



# Multiple Sklerose und Schwangerschaft

Dr. med. Nadja Siebert, Berlin

## ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Multiplen Sklerose (MS) handelt es sich um eine chronische, demyelinisierende, neurodegenerative Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems. Frauen sind häufiger von der Erkrankung betroffen als Männer. Die MS manifestiert sich meist erstmalig bei jungen Erwachsenen im Alter von 25 bis 45 Jahren. Das Auftreten der Erkrankung fällt somit häufig in die reproduktive Phase des Lebens. Dabei ist die MS aus heutiger Sicht kein Hinderungsgrund für eine Schwangerschaft. So können auch Frauen und Männer mit MS an eine Familienplanung denken. Viele Paare mit Kinderwunsch sowie Schwangere benötigen deshalb während der Familienplanung, der Schwangerschaft und der postpartalen Phase eine Beratung zum richtigen Umgang mit der immunmodulatorischen MS-Therapie; insbesondere die MS-Behandlung während der Schwangerschaft gewinnt immer mehr an Bedeutung.

Mit dieser CME-Fortbildung möchten wir Ihnen einen Überblick über die therapeutischen Möglichkeiten bei MS während der Familienplanung, der Schwangerschaft und der Stillzeit geben. Dabei werden vor allem Studien zur Sicherheit der verschiedenen MS-Therapien während der Schwangerschaft vorgestellt.

## LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ den Einfluss der Schwangerschaft und des Stillens auf die Krankheitsaktivität der MS.
- ✓ die Empfehlungen zum Einsatz der verschiedenen krankheitsmodifizierenden Medikamente bei Kinderwunsch.
- ✓ die möglichen Therapieoptionen während der Schwangerschaft und des Stillens.
- ✓ die Risiken der verfügbaren MS-Therapie während der Schwangerschaft und des Stillens.

## Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)

## Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

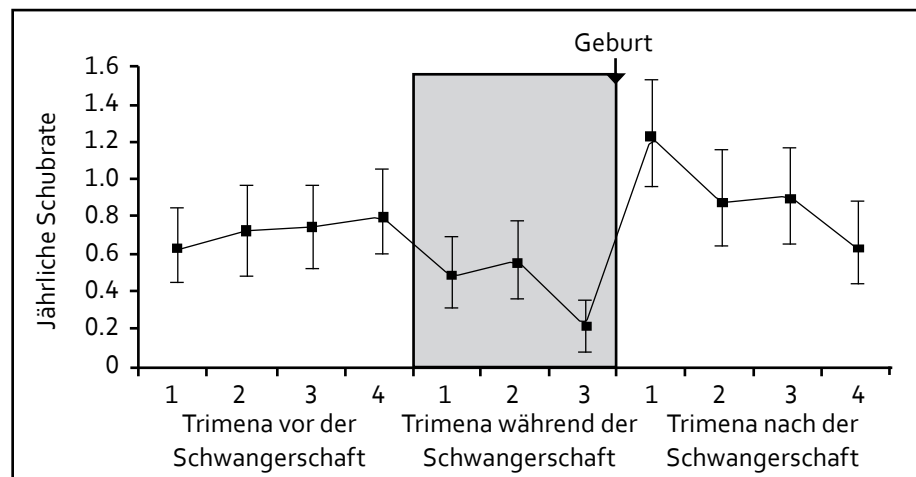
## Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann  
CME-Verlag  
Siebengebirgsstr. 15  
53572 Bruchhausen  
E-Mail: [info@cme-verlag.de](mailto:info@cme-verlag.de)

**EINFLUSS DER SCHWANGERSCHAFT UND DES STILLENS AUF DEN KRANKHEITSVERLAUF DER MS**

Eine Schwangerschaft kann die Krankheitsaktivität bei Patientinnen mit MS während, aber auch nach der Schwangerschaft beeinflussen. Eine europäische, multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie aus dem Jahr 1998 (PRIMS-Studie) untersuchte die Krankheitsaktivität bei 254 Schwangeren mit MS. In den ersten zwölf Monaten vor der Konzeption lag die jährliche Schubrate der Patientinnen bei 0,7 (● **Abb. 1**). Ein Abfall der Schubrate konnte während der gesamten Schwangerschaft, insbesondere aber im dritten Trimenon, beobachtet werden. So lag die jährliche Schubrate im ersten bzw. zweiten Trimenon bei 0,5 bzw. 0,6 und sank im dritten Trimenon auf 0,2. Gründe für die reduzierte Schubrate während der Schwangerschaft sind wahrscheinlich maternale immunologische Veränderungen, die verhindern, dass das Immunsystem der Mutter den Embryo bzw. den Fetus als fremd erkennt und abstößt [1]. Nach der Entbindung stieg die Schubrate in den ersten drei Monaten deutlich über den Wert vor der Schwangerschaft auf 1,2 an. Die Schubrate normalisierte sich in den darauffolgenden zwölf Monaten [2, 3]. Eine Metaanalyse aus 13 Studien mit 1221 Schwangerschaften sowie eine aktuellere Registerstudie mit 893 Schwangerschaften bestätigten diese Ergebnisse [4, 5].

Zur Auswirkung des Stillens auf die Krankheitsaktivität gibt es kontroverse Daten. Eine Metaanalyse aus 24 Studien zeigte jedoch, dass Stillende mit MS im Vergleich zu Nichtstillenden ein 37 % niedrigeres Risiko haben, einen postpartalen Schub zu erleiden. Dabei scheint der Effekt noch ausgeprägter zu sein, wenn ausschließlich gestillt wird [6].



**Abbildung 1**  
 Jährliche Schubrate von Patientinnen mit MS in 3-Monats-Perioden vor, während und nach der Schwangerschaft; mod. nach [2]

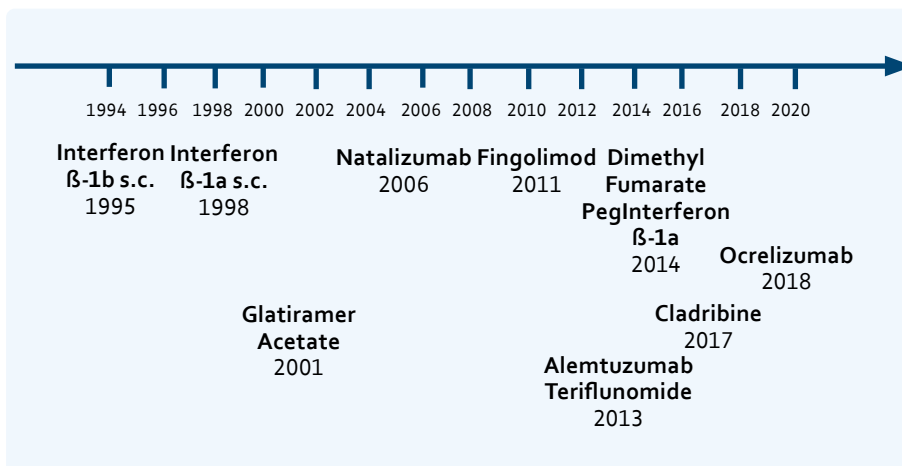
**Bei der Therapie der MS während einer Schwangerschaft muss zwischen dem Risiko einer potenziellen Krankheitsprogression bei Absetzen der Medikation und dem Risiko von potenziellen wirkstoffbedingten Nebenwirkungen für das ungeborene Kind abgewogen werden.**

**RISIKOBEWERTUNG EINER MS-THERAPIE WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT**

Die MS ist vor, während und nach der Schwangerschaft mit einigen therapeutischen Herausforderungen assoziiert. Potenziell können alle krankheitsmodifizierenden Medikamente, die bei der MS-Therapie zum Einsatz kommen, einen negativen Effekt auf die Fruchtbarkeit und/oder den Ausgang der Schwangerschaft haben. Die Höhe des Risikos variiert jedoch von Wirkstoff zu Wirkstoff. Bei der Risikobewertung einer MS-Therapie für Schwangere spielt neben den möglichen negativen Auswirkungen der Medikamente auf die Fertilität und auf die Entwicklung des Embryos bzw. des Fetus sowie des Neugeborenen (z. B. spontane Fehlgeburten, kongenitale Fehlbildungen, Frühgeburten, verzögerte pränatale Entwicklung) auch die Unterdrückung der Schubaktivität bzw. der Krankheitsprogression der werdenden Mutter eine Rolle. So muss zwischen dem Risiko einer potenziellen Krankheitsprogression bei Absetzen der Medikation und dem Risiko von potenziellen wirkstoffbedingten Nebenwirkungen für den Embryo bzw. Fetus abgewogen werden.

## ZUGELASSENE KRANKHEITSMODIFIZIERENDE MEDIKAMENTE BEI MS

Im Jahr 1995 wurde mit dem Wirkstoff Interferon  $\beta$ -1b s. c. (subkutan) das erste Medikament zur Behandlung der MS in Europa zugelassen. Heute stehen diverse Medikamente mit Substanzen aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen zur Verfügung (● **Abb. 2**) [7]. Dazu zählen  $\beta$ -Interferone (Interferon  $\beta$ -1a [intramuskulär {i. m.}, s. c.], Interferon  $\beta$ -1b [s. c.], Peginterferon  $\beta$ -1a [s. c.]), Glatirameracetat (s. c.), Natalizumab (intravenös [i. v.]), Fingolimod (peroral, p. o.), Alemtuzumab (i. v.), Teriflunomid (p. o.), Dimethylfumarat (p. o.), Cladribin (p. o.) und Ocrelizumab (i. v.). Es wird jedoch eine gewisse Expertise benötigt, um die beste Therapieoption für die individuelle Patientensituation zu finden. Insbesondere bei Frauen mit Kinderwunsch sowie bei Schwangeren und Stillenden sollten die Therapieoptionen besprochen werden, um eine bestmögliche krankheitsmodifizierende Therapie während dieser Zeit zu ermöglichen und einen Schub zu verhindern. Bisher ist fast keines der MS-Medikamente zum Einsatz bei Schwangeren zugelassen. Gemäß den Fachinformationen können  $\beta$ -Interferone und Natalizumab bei klinischer Notwendigkeit eingesetzt werden.



**Abbildung 2**  
Überblick der in der Europäischen Union bei MS zugelassenen krankheitsmodifizierenden Medikamente; mod. nach [7]

In den folgenden Kapiteln werden die bei MS zugelassenen krankheitsmodifizierenden Medikamente bezüglich ihres Risikos beim Einsatz vor, während und nach der Schwangerschaft näher beleuchtet. Ein Überblick zu deren Einsatz vor und während der Schwangerschaft sowie während des Stillens gibt Tabelle 1.

Wirkstoff	Auswaschphase	Einsatz Schwangerschaft	Einsatz Stillen	Spezielle Bedenken
β-Interferone (Interferon β-1a, Interferon β-1b, Peginterferon β-1a)	Nicht notwendig	Kann bei klinischer Notwendigkeit in Betracht gezogen werden.	Kann während der Stillzeit angewendet werden.	-
Glatirameracetat	Nicht notwendig	Einsatz nur bei eindeutigem Bedarf, wenn der potenzielle Nutzen der Mutter gegenüber dem potenziellen Risiko des Fetus überwiegt.	Auf eine Behandlung während des Stillens sollte verzichtet werden.	-
Natalizumab	Nicht notwendig	Nutzen-Risiko-Abwägung unter Einbezug des klinischen Zustandes der Patientin	Auf eine Behandlung während des Stillens sollte verzichtet werden.	Milde bis moderate hämatologische Veränderungen des Fetus, z. B. Thrombopenie und Anämie möglich.
Fingolimod	2 Monate	Kontraindiziert: keine Behandlung während der Schwangerschaft	Auf eine Behandlung während des Stillens sollte verzichtet werden.	Potenzielles Risiko für Totgeburten und Fehlbildungen
Teriflunomid	Durchführung einer beschleunigten Elimination, um Plasmalevel unter 0,02 mg/l zu erzielen	Kontraindiziert: keine Behandlung während der Schwangerschaft	Kontraindiziert: keine Behandlung während des Stillens	Potenzielles Risiko für schwere Fehlbildungen
Alemtuzumab	4 Monate	Einsatz nur bei eindeutigem Bedarf, wenn der potenzielle Nutzen der Mutter gegenüber dem potenziellen Risiko des Fetus überwiegt.	Auf eine Behandlung während des Stillens sollte verzichtet werden.	Risiko einer Schilddrüsenerkrankung, die behandelt werden muss; bei Basedow-Krankheit der Mutter können Antikörper auf den Fetus übertragen werden (neonatale Basedow-Krankheit).
Dimethylfumarat	Nicht notwendig	Einsatz nur bei eindeutigem Bedarf, wenn der potenzielle Nutzen der Mutter gegenüber dem potenziellen Risiko des Fetus überwiegt.	Auf eine Behandlung während des Stillens sollte verzichtet werden.	-
Cladribin	6 Monate	Kontraindiziert: keine Behandlung während der Schwangerschaft	Kontraindiziert: keine Behandlung während des Stillens	Potenzielles Risiko für Fehlbildungen basierend auf der Erfahrung mit anderen humanen DNA-Inhibitoren
Ocrelizumab	12 Monate	Einsatz nur bei eindeutigem Bedarf, wenn der potenzielle Nutzen der Mutter gegenüber dem potenziellen Risiko des Fetus überwiegt.	Auf eine Behandlung während des Stillens sollte verzichtet werden.	B-Zell-Depletion bei Neugeborenen

**Tabelle 1**

Überblick zum Einsatz von krankheitsmodifizierenden Medikamenten in der Europäischen Union vor und während der Schwangerschaft sowie während des Stillens; mod. nach [7-9].

## INTERFERON B

β-Interferone sind körpereigene Signalmoleküle und zählen zu den Zytokinen. Für β-Interferone wurde eine antivirale und immunmodulatorische Wirkung nachgewiesen. Der Wirkmechanismus ist komplex und schließt vermutlich mehrere Signalwege und Zellfunktionen ein. Dabei hat Interferon β eine Doppelfunktion: Es fördert zum einen die Produktion von antiinflammatorischen Mediatoren und wirkt sich zum anderen hemmend auf die Produktion von proinflammatorischen

Mediatoren aus [10].  $\beta$ -Interferone sind je nach Medikament – Interferon  $\beta$ -1a,  $\beta$ -1b und Peginterferon  $\beta$ -1a – zur Therapie der schubförmig-remittierenden MS (*relapsing-remitting MS*, RRMS), der sekundär-progredienten MS (SPMS) und/oder bei Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess zugelassen [7, 9].

Der Einsatz von  $\beta$ -Interferonen während der Schwangerschaft wurde in den letzten 15 Jahren in zahlreichen Studien und Registern untersucht. Insgesamt wurden mehr als 4000 Schwangerschaften analysiert, wobei  $\beta$ -Interferone meist nur im ersten Trimenon eingenommen und nach der Bestätigung der Schwangerschaft abgesetzt wurden. Bisher gibt es keine Hinweise auf erhöhte Risiken für spontane Aborte, Frühgeburten, kongenitale Fehlbildungen und andere Komplikationen [11-21].

## ZULASSUNG

Aufgrund der umfangreichen Studienlage, die nicht auf ein erhöhtes Risiko für einen negativen Schwangerschaftsausgang hindeutet, wurde im Jahr 2019 die Zulassung für  $\beta$ -Interferone zur Behandlung der MS erweitert. Während der Schwangerschaft kann eine  $\beta$ -Interferon-Therapie nun bei klinischer Notwendigkeit in Betracht gezogen werden. Patientinnen mit MS haben zudem die Möglichkeit, unter einer Therapie mit  $\beta$ -Interferonen zu stillen. Vorliegende Daten und die chemisch-physiologischen Eigenschaften der  $\beta$ -Interferone lassen den Schluss zu, dass die in die Muttermilch übergehende Menge an  $\beta$ -Interferonen zu vernachlässigen ist. Somit können  $\beta$ -Interferone während der Stillzeit eingesetzt werden [7, 9].

## GLATIRAMERACETAT

Glatirameracetat ist ein synthetisches Polypeptid mit einem breiten immunologischen Wirkspektrum, das unter anderem zu einer Verschiebung des Zytokinprofils von einem proinflammatorischen hin zum antiinflammatorischen Charakter führt [22]. Glatirameracetat ist zur Behandlung der schubförmigen MS zugelassen [9].

Zur Sicherheit von Glatirameracetat während der Schwangerschaft stehen einige Studien zur Verfügung. In tierexperimentellen Arbeiten konnte keine Reproduktionstoxizität nachgewiesen werden [9]. Im Vergleich zu den  $\beta$ -Interferonen liegen zur Sicherheit von Glatirameracetat im Menschen weniger Studien vor. Bisherige Erkenntnisse geben jedoch keine Hinweise auf einen negativen Schwangerschaftsausgang. Es ist zu beachten, dass auch die Behandlung mit Glatirameracetat in den Studien häufig nach dem ersten Trimenon (nach Bestätigung der Schwangerschaft) abgesetzt wurde [12, 17, 23-26]. Insbesondere die Ergebnisse einer umfangreichen Untersuchung mit etwa 5000 Schwangerschaften, die auf den Daten der Zulassungsstudien und dem Schwangerschaftsregister des Herstellers beruhte, sind interessant. In dieser Studie hatten Schwangerschaften unter Glatirameracetat im Vergleich zu den Vergleichskohorten (European Surveillance of Congenital Anomalies [EUROCAT] und Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program [MACDP]) kein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen. Die Autoren der Publikation schlussfolgerten, dass eine Glatirameracetat-Exposition während der Schwangerschaft vermutlich sicher ist, da keine erhöhte Teratogenität festgestellt wurde [25].

## ZULASSUNG

Glatirameracetat sollte während der Schwangerschaft und Stillzeit aus Vorsichtsgründen vermieden werden. Bei Schwangeren kann Glatirameracetat zum Einsatz kommen, wenn der Nutzen der Mutter gegenüber dem Risiko des Fetus überwiegt. Bezüglich des Stillens kann ein Risiko für das Neugeborene nicht ausgeschlossen werden. Daher ist eine Entscheidung nötig, ob das Stillen unterbrochen oder auf

**Aufgrund der positiven Studienlage können  $\beta$ -Interferone bei MS während der Schwangerschaft bei klinischer Notwendigkeit und während der Stillzeit zum Einsatz kommen.**

**Glatirameracetat weist vermutlich keine erhöhte Teratogenität auf.**

die Behandlung mit Glatirameracetat verzichtet wird [9]. Ein Einsatz von Glatirameracetat bis zur Konzeption scheint akzeptabel zu sein.

**NATALIZUMAB**

Natalizumab ist ein humanisierter Anti- $\alpha 4$ -Integrin-Antikörper. Er bindet spezifisch an  $\alpha 4\beta 1$ -Integrin, das in hohem Maße auf der Oberfläche von Leukozyten exprimiert ist. Dadurch unterbindet Natalizumab die Adhäsion von Immunzellen am Endothel der Blut-Hirn-Schranke, wodurch die transendotheliale Migration der Immunzellen in entzündliches Parenchymgewebe verhindert wird. Zudem unterdrückt Natalizumab möglicherweise über die Hemmung von  $\alpha 4$ -exprimierenden Leukozyten eine bestehende Entzündungsaktivität. Natalizumab ist zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver RRMS zugelassen [7, 9].

In tierexperimentellen Studien konnten unter Natalizumab keine teratogenen Effekte beobachtet werden. Die Sicherheit von Natalizumab während der Schwangerschaft wurde im Menschen in einer deutschen Studie mit 101 Schwangeren und in einer Registerstudie des Herstellers mit 369 Schwangeren untersucht [27, 28]. In der deutschen Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die im ersten Trimenon Natalizumab erhielten. Die Ergebnisse wurden einer krankheitsangepassten und einer gesunden Vergleichskohorte gegenübergestellt. Die Raten für schwere Fehlbildungen, geringes Geburtsgewicht und Frühgeburten waren in allen drei Gruppen vergleichbar (Tab. 2) [27]. Die Registerstudie des Herstellers schloss Patientinnen ein, die drei Monate vor der Konzeption oder während der Schwangerschaft Natalizumab erhielten. Obwohl die Rate der Fehlbildungen im Vergleich zur Vergleichskohorte (MACDP) leicht erhöht war, zeigten die Ergebnisse kein spezifisches Fehlbildungsmuster, das auf eine Teratogenität des Wirkstoffes schließen lässt. Zudem war die Rate der spontanen Aborte mit denen der Allgemeinbevölkerung vergleichbar [28]. Die Erkenntnisse der beiden Studien deuten darauf hin, dass es unter Natalizumab kein erhöhtes Risiko für einen negativen Schwangerschaftsausgang gibt.

Ergebnisse	Natalizumab-Kohorte	Krankheitsangepasste Kohorte	Gesunde Kohorte	p-Wert
Alle Fehlbildungen	4/77 (5,2 %)	6/69 (4,3 %)	5/92 (5,4 %)	1,0 <sup>a</sup>
Schwerwiegende Fehlbildungen	3/77 (3,9 %)	1/69 (1,4 %)	2/92 (2,2 %)	0,67 <sup>a</sup>
Frühgeburten (<37 Wochen)	6/76 (7,9 %)	10/67 (14,9 %)	9/92 (9,8 %)	0,37
Geringes Geburtsgewicht (<2500 g)	6/77 (7,8 %)	5/68 (7,4 %)	7/92 (7,6 %)	1,0

**Tabelle 2**  
Überblick der Schwangerschaftsausgänge in allen untersuchten Kohorten; mod. nach [27].  
<sup>a</sup> exakter Fisher-Test 2 x 3

Zu beachten ist jedoch, dass Patientinnen nach dem Absetzen von Natalizumab ein Risiko für eine erhöhte Schubrate (Rebound-Phänomen) aufweisen können. So hatten Patientinnen, die die letzte Infusion vor der letzten Menstruation erhielten, ein dreifach höheres Risiko, einen Schub zu erleiden, als Patientinnen, die nach der Konzeption die letzte Infusion erhielten. Eine frühe Reinduktion der Natalizumab-Therapie innerhalb eines Monats nach der Geburt reduzierte das Risiko eines postpartalen Schubes signifikant [29].

Monoklonale Antikörper wie Natalizumab passieren ab dem zweiten und dritten Trimenon die Plazentaschranke. In einer Studie traten bei Neugeborenen (zehn von 13 untersuchten Neugeborenen) mit Natalizumab-Exposition im dritten Trimenon gehäuft hämatologische Veränderungen, wie z. B. Thrombozytopenie und Anämie, auf [30]. Als therapeutische Option könnten während der Schwangerschaft ggf. die Infusionsintervalle von Natalizumab auf sechs bis

acht Wochen verlängert werden, um das Risiko des Fetus zu reduzieren und das Schbrisiko der Mutter zu minimieren.

## ZULASSUNG

Eine Behandlung mit Natalizumab bei Patientinnen mit MS sollte während der Schwangerschaft nur erfolgen, wenn der klinische Nutzen die potenziellen Risiken für den Fetus überwiegen. Demnach sollte ein Absetzen der Therapie bei festgestellter Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Die Nutzen-Risiko-Abwägung bezüglich der Anwendung während der Schwangerschaft sollte den klinischen Zustand der Patientin, die Schubrate vor der Schwangerschaft und das mögliche Wiederkehren der Krankheitsaktivität nach Absetzen des Medikamentes miteinbeziehen. Da Natalizumab in die Muttermilch übergeht und die Auswirkungen auf das Neugeborene nicht bekannt sind, sollte während der Behandlung nicht gestillt werden [7, 9].

## FINGOLIMOD

Beim Wirkstoff Fingolimod handelt es sich um einen Sphingosin-1-Phosphat-(S1P-) Rezeptor-Modulator. Fingolimod bindet an S1P-Rezeptoren auf Lymphozyten und inhibiert darüber deren Migration aus den Lymphknoten. Zugelassen ist Fingolimod zur Behandlung der hochaktiven RRMS [7, 9].

Zur Sicherheit von Fingolimod während der Schwangerschaft gibt es verschiedene Studien. Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien zeigten, dass das Risiko für Totgeburten und Fehlbildungen erhöht ist [31-33]. In einer humanen Studie mit 717 untersuchten Schwangerschaften war die Prävalenz für schwere Fehlbildungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung jedoch nicht erhöht. Die Prävalenz für schwere Fehlbildungen betrug in der Subgruppe der Lebendgeburten 2,7 bis 4,0 % und in der Subgruppe, welche Lebend-, Totgeburten und Schwangerschaftsabbrüche aufgrund fetaler Anomalien einschloss, 3,2 bis 5,3 %. Auch das Risiko für Fehlgeburten lag in dieser Studie im Normbereich [34]. Andere Erfahrungen nach Markteinführung deuten jedoch darauf hin, dass das Risiko für kongenitale Fehlbildungen um den Faktor 2 erhöht ist, sodass die Europäische Arzneimittelagentur eine Behandlung mit Fingolimod während der Schwangerschaft nicht empfiehlt [35].

Patientinnen, die eine Fingolimod-Therapie aufgrund von Schwangerschaft absetzen, haben vermutlich ein erhöhtes Risiko, einen erneuten Schub zu erleiden. In einer Fallstudie mit fünf Schwangeren hatten alle Patientinnen zwölf bis 20 Wochen nach Absetzen der Therapie einen Schub. Aus diesem Grund empfehlen die Autoren dieser Fallstudie, bei möglichem Kinderwunsch in der Zukunft keine Fingolimod-Behandlung zu beginnen, sondern auf eine andere krankheitsmodifizierende Therapie auszuweichen [36].

## ZULASSUNG

Aufgrund der potenziellen Teratogenität wird eine effektive Kontrazeption bei Patientinnen mit MS während der Einnahme von Fingolimod sowie bis zu zwei Monate nach dem Absetzen der Therapie empfohlen (Wirkstoffelimination: etwa zwei Monate). Die Behandlung mit Fingolimod ist gemäß Zulassung während der Schwangerschaft kontraindiziert. Ein Absetzen der Therapie sollte zwei Monate vor der Planung einer Schwangerschaft erfolgen. Sollte eine Frau unter Fingolimod schwanger werden, muss die Therapie abgesetzt werden. Fingolimod geht in die Muttermilch über. Aufgrund des potenziellen Risikos für schwerwiegende Nebenwirkungen bei Neugeborenen sollte das Stillen während der Behandlung unterbrochen werden [7, 9].

**Aufgrund der potenziellen Teratogenität sollte Fingolimod bereits bei Kinderwunsch – zwei Monate vor der Konzeption – abgesetzt werden.**

### TERIFLUNOMID

Teriflunomid ist ein selektiver und reversibler Inhibitor der mitochondrialen Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH), die für die De-novo-Synthese von Pyrimidinen benötigt wird. Infolgedessen wird die Proliferation von sich teilenden Zellen, unter anderem Zellen des Immunsystems, gehemmt. Der Wirkmechanismus von Teriflunomid bei MS ist nicht vollständig geklärt. Eine reduzierte Anzahl von Lymphozyten könnte jedoch der Grund für die antiinflammatorische Wirksamkeit sein. Teriflunomid ist zur Behandlung der RRMS zugelassen [7, 9].

Daten aus tierexperimentellen Studien zur Sicherheit von Teriflunomid während der Schwangerschaft deuten auf embryotoxische und teratogene Eigenschaften des Wirkstoffes hin [7]. Aus diesem Grund ist Teriflunomid bei Schwangerschaft kontraindiziert. Trotzdem sind seit der Markteinführung Schwangerschaften unter Teriflunomid aufgetreten. Erkenntnisse aus klinischen Studien und Studien nach Markteinführung zeigten jedoch hinsichtlich des Schwangerschaftsausganges Risiken im Normbereich (Tab. 3). In allen untersuchten Kohorten lag die Prävalenz für schwere Fehlbildungen bei 3,6 % [37]. Zudem haben Studien den Effekt einer Teriflunomid-Behandlung bei Männern auf die Schwangerschaft der Partnerinnen untersucht. Bei etwa 100 untersuchten Schwangerschaften gab es keine Hinweise auf eine Teratogenität bei väterlicher Exposition [38, 39].

### ZULASSUNG

Aufgrund des potenziellen teratogenen Risikos von Teriflunomid sollte eine effektive Kontrazeption bei Patientinnen mit MS während der Einnahme gewährleistet werden. Eine Behandlung mit Teriflunomid ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Bei Kinderwunsch sollte eine beschleunigte Eliminierung des Wirkstoffes durchgeführt werden, da es aufgrund der langen Halbwertszeit nach Absetzen der Therapie zwischen acht und 24 Monate dauern kann, bis Teriflunomid aus dem Körper eliminiert ist. Ein Plasmaspiegel von <0,02 mg/l wird für den Fetus als ungefährlich eingestuft. Die Elimination kann durch die Gabe von Colestyramin oder Aktivkohle gefördert werden. Anschließend sollte die Plasmakonzentration mindestens zweimal im Abstand von 14 Tagen gemessen werden. Nach Erreichen eines Spiegels von <0,02 mg/l wird ein Sicherheitsabstand von weiteren sechs Wochen empfohlen, bevor die Kontrazeption beendet wird. Bei einer ungeplanten Schwangerschaft sollten ebenfalls die Teriflunomid-Behandlung beendet und eine beschleunigte Elimination durchgeführt werden. Da Teriflunomid in die Muttermilch übergeht, sollte basierend auf der aktuellen Datenlage das Stillen während der Behandlung unterbrochen oder beendet werden [7, 9].

**Tabelle 3**  
Überblick der Schwangerschaftsausgänge bei Frauen mit Teriflunomid-Exposition; mod. nach [37].

	Schwangerschaftsausgang (n = 222)
Lebendgeburten	107 (48,2 %)
Frühgeburten (<37 Wochen)	9/107 (8,4 %)
Totgeburten	1 (0,5 %)
Spontane Aborte	47 (21,2 %)
Elektive Aborte	63 (28,4 %)
Ektopre Schwangerschaften	3 (1,4 %)

### ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der sich gegen das Oberflächenprotein CD52 richtet. CD52 wird in hohem Maße auf T- und B-Lymphozyten, jedoch nur in geringem Maße auf anderen Zellen des Immunsystems



und Körpers exprimiert. Alemtuzumab induziert spezifisch bei CD52-exprimierenden Zellen eine Apoptose, was vermutlich zu einer Depletion und Repopulation der Lymphozyten führt. Dadurch kann sich das Risiko für einen weiteren Schub und der damit verbundenen Krankheitsprogression verringern. Alemtuzumab ist zur Therapie der hochaktiven RRMS zugelassen [7, 9].

Die Sicherheit von Alemtuzumab während der Schwangerschaft wurde in verschiedenen Studien untersucht. Dabei konnte in tierexperimentellen Studien eine reproduktive Toxizität gezeigt werden [7]. Zur Sicherheit im Menschen ist die Datenlage gering. In einer Studie mit 59 untersuchten Schwangerschaften war die Rate von Malformationen mit 8,9 % und von Autoimmunerkrankungen mit 20 % bei Kindern hoch. Aufgrund der kleinen Studienpopulation und der fehlenden Kontrollgruppe sind jedoch weitere Studien nötig, um endgültige Schlussfolgerungen zu ziehen [40]. In einer weiteren Publikation wurden die Ergebnisse von Patientinnen mit ungeplanten Schwangerschaften aus einer Phase-II-Studie und drei Phase-III-Studien analysiert. Die 182 Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang zeigten keine Hinweise auf eine Teratogenität von Alemtuzumab; auch die Rate an spontanen Aborten lag im Normbereich (Tab. 4) [41].

## ZULASSUNG

Aufgrund der wenigen Informationen zur Sicherheit von Alemtuzumab während der Schwangerschaft wird eine effektive Kontrazeption bei Patientinnen mit MS während der Einnahme von Alemtuzumab sowie bis zu vier Monate nach der letzten Gabe empfohlen. Während der biologische Effekt von Alemtuzumab länger anhält, erfolgt die Elimination des Wirkstoffes bereits kurz nach der Exposition. Trotzdem sollte Alemtuzumab während der Schwangerschaft nur bei eindeutigem Bedarf angewandt werden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt. Da Alemtuzumab vermutlich in die Muttermilch übergeht, sollte das Stillen während der Behandlung sowie vier Monate nach der Therapie unterbrochen werden. Allerdings kann der Nutzen der durch die Muttermilch übertragenen Immunität die Risiken einer potenziellen Exposition gegenüber Alemtuzumab für das gestillte Kind überwiegen [7, 9].

	Schwangerschaftsausgang (n = 182)
Lebendgeburten ohne Fehlbildungen	123 (68,0 %)
Totgeburten	1 (0,5 %)
Spontane Aborte	39 (21,0 %)
Elektive Aborte	19 (10,0 %)

## DIMETHYLFUMARAT

Der Wirkstoff Dimethylfumarat ist ein Derivat der Fumarsäure. Dimethylfumarat fördert eine Reduzierung von proinflammatorischen Zytokinen, was wiederum die Bildung von antiinflammatorischen Zytokinen initiiert. Zudem werden über Transkriptionsfaktoraktivierung antioxidative und antiinflammatorische Signalwege aktiviert. Dimethylfumarat ist zur Behandlung der RRMS zugelassen [7, 9].

Daten zur Sicherheit von Dimethylfumarat während der Schwangerschaft liegen bislang nur unzureichend vor. Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien zeigten beim Einsatz von hohen Dimethylfumarat-Dosen Wachstumsverzögerungen und eine erhöhte Letalität [7]. In einer Studie zur Sicherheit im Menschen wurde bei 214 Schwangerschaften jedoch kein erhöhtes Risiko für einen negativen Schwangerschaftsausgang beobachtet (Tab. 5) [42].

**Tabelle 4**

Überblick der Schwangerschaftsausgänge bei Frauen mit Alemtuzumab-Exposition; mod. nach [41].

**ZULASSUNG**

Eine effektive Kontrazeption während der Einnahme von Dimethylfumarat sollte bei Patientinnen mit MS aufgrund der potenziellen Toxizität gewährleistet werden. Eine Therapie sollte während der Schwangerschaft nur bei eindeutigem Bedarf angewandt werden, wenn der mögliche Nutzen der Mutter das potenzielle Risiko des Fetus rechtfertigt. Aufgrund der geringen Halbwertszeit scheint eine Auswaschphase vor Absetzen der Kontrazeption nicht erforderlich zu sein. Da nicht bekannt ist, ob Dimethylfumarat in die Muttermilch übergeht und schädlich für den Säugling ist, sollte während der Behandlung nicht gestillt werden [7, 9].

**Tabelle 5**  
Überblick der Schwangerschaftsausgänge bei Frauen mit Dimethylfumarat-Exposition; mod. nach [42].

	Schwangerschaftsausgang (n = 222)
Lebendgeburten	176 (89,0 %)
Frühgeburten (<37 Wochen)	18 (9,0 %)
Totgeburten	1 (0,5 %)
Spontane Aborte	16 (7 %)
Molare Schwangerschaften	1 (0,5 %)
Neonatale Todesfälle	1 (0,5 %)
Fehlbildungen (unabhängige Beurteilung)	7 (4,0 %)

**CLADRIBIN**

Beim Wirkstoff Cladribin handelt es sich um ein synthetisches Desoxyadenosin-Analogon. Nach der Inkorporation in die DNA inhibiert der Wirkstoff die DNA-Synthese und -Reparatur, was zur Anhäufung von Doppelstrangbrüchen und nachfolgend zur Apoptose der Zelle führt. Dies geschieht vor allem in Lymphozyten, da diese Zellen ein Enzym enthalten, das Cladribin in seine aktive Form überführt. Auf diese Weise unterdrückt der Wirkstoff spezifisch das Immunsystem. Cladribin ist zur Therapie bei hochaktiver schubförmiger MS zugelassen [7, 9].

Nur wenige Studien untersuchten bisher die Sicherheit von Cladribin in der Schwangerschaft. In tierexperimentellen Studien konnten Fehlbildungen durch die Einnahme von Cladribin sowohl bei weiblicher als auch bei männlicher Exposition beobachtet werden [7]. Eine Studie im Menschen mit 44 untersuchten Schwangerschaften zeigte im Vergleich zu Placebo eine hohe Rate an elektiven Aborten sowie drei medizinisch notwendige Aborte (zwei ektopische Schwangerschaften, ein Chorionepitheliom) (Tab. 6). Es wurden keine schweren Fehlbildungen beobachtet. Jedoch sind aufgrund der potenziellen Teratogenität von Cladribin weitere Untersuchungen nötig, um eine abschließende Aussage zu treffen [43].

**ZULASSUNG**

Als DNA-modifizierender Wirkstoff ist Cladribin bei weiblicher und männlicher Exposition potenziell teratogen. Patientinnen mit MS und Partnerinnen von Patienten mit MS, die mit Cladribin behandelt werden, sollten auf eine effektive Kontrazeption während der Therapie sowie bis zu sechs Monate nach der letzten Einnahme achten. Cladribin ist während der Schwangerschaft und der Stillzeit kontraindiziert [7, 9].

	Schwangerschaftsausgang	
	Cladribin (n = 44)	Placebo (n = 20)
Lebendgeburten	18 (41,0 %)	9 (45,0 %)
Spontane Aborte	9 (20,0 %)	5 (25,0 %)
Elektive Aborte	14 (32,0 %)	4 (20,0 %)
Medizinisch indizierte Aborte	3 (7,0 %)	1 (5,0 %)
Unbekannt	-	1 (5,0 %)

## OCRELIZUMAB

Ocrelizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der das Antigen CD20 bindet. CD20 ist auf der Oberfläche von Prä-B-Zellen, reifen B-Zellen sowie B-Gedächtniszellen, jedoch nicht auf lymphoiden Stammzellen und Plasmazellen exprimiert. Für die therapeutische Wirksamkeit von Ocrelizumab bei MS ist vermutlich in erster Linie die Depletion der CD20-exprimierenden Zellen verantwortlich. Ocrelizumab ist zur Therapie der aktiven, schubförmigen MS zugelassen [7, 9].

Auch für Ocrelizumab ist die Datenlage zum Einsatz während der Schwangerschaft gering. In tierexperimentellen Studien wurden keine teratogenen Effekte beobachtet. Jedoch wurde eine B-Zell-Depletion in Utero und postpartum beschrieben [7]. Dies kann beim Neugeborenen zu opportunistischen Infektionen führen. Eine aktuelle Publikation mit 267 untersuchten Schwangerschaften zur Sicherheit von Ocrelizumab basierend auf den Daten klinischer Studien und den Erfahrungen nach der Markteinführung deutete darauf hin, dass Patientinnen mit MS kein erhöhtes Risiko für einen negativen Schwangerschaftsausgang haben (Tab. 7) [44]. Jedoch sind weitere Studien nötig, um eine verlässliche Einschätzung zum Einsatz während der Schwangerschaft treffen zu können.

**Tabelle 6**

Überblick der Schwangerschaftsausgänge bei Frauen mit Cladribin-Exposition; mod. nach [43].

**Tabelle 7**

Überblick der Schwangerschaftsausgänge bei Frauen mit Ocrelizumab-Exposition; mod. nach [44].

<sup>a</sup> mit ungewöhnlichem Befund,

<sup>b</sup> kein ungewöhnlicher Befund

	Schwangerschaftsausgang			
	Exposition in Utero (n = 118)	Keine Exposition in Utero (n = 47)	Exposition in Uterounbekannt (n = 102)	Gesamt (n = 267)
Fortlaufende Schwangerschaften	36 (31,0 %)	17 (36,0 %)	33 (32,0 %)	86 (32,0 %)
Lebendgeburten	31 (26,0 %)	18 (28,0 %)	13 (13,0 %)	86 (32,0 %)
Frühgeburten <sup>a</sup>	4 (3,0 %)	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)	5 (2,0 %)
Elektive Aborte <sup>b</sup>	17 (14,0 %)	4 (9,0 %)	4 (4,0 %)	25 (9,0 %)
Spontane Aborte <sup>b</sup>	4 (3,0 %)	2 (4,0 %)	4 (4,0 %)	10 (4,0 %)
Ektopre Schwangerschaften	1 (1,0 %)	1 (2,0 %)	1 (1,0 %)	3 (1,0 %)
Totgeburten	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (< 1,0 %)
Unbekannt	28 (24,0 %)	5 (11,0 %)	47 (46,0 %)	80 (30,0 %)

**ZULASSUNG**

Aufgrund der wenigen vorhandenen Daten zu Sicherheit von Ocrelizumab in der Schwangerschaft sollten Patientinnen eine effektive Kontrazeption während der Therapie sowie bis zu zwölf Monate nach der letzten Behandlung gewährleisten. Der Einsatz von Ocrelizumab sollte während der Schwangerschaft vermieden und nur bei eindeutigem Bedarf angewandt werden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht. Da ein Risiko für das Kind nicht ausgeschlossen werden kann, sollte während der Behandlung nicht gestillt werden [7, 9].

**FAZIT**

Fingolimod, Teriflunomid und Cladribin zählen zu den krankheitsmodifizierenden Medikamenten, die bei Schwangerschaft kontraindiziert sind. Für die weiteren MS-Medikamente sind die Sicherheitsbedenken basierend auf aktuellen Erkenntnissen überschaubar.  $\beta$ -Interferone können entsprechend der Fachinformation bei klinischer Notwendigkeit eingesetzt werden. Glatirameracetat, Natalizumab, Alemtuzumab, Dimethylfumarat und Ocrelizumab können nach Ermessen des behandelnden Arztes bei eindeutigem Bedarf, wenn der potenzielle Nutzen der Mutter das potenzielle Risiko des Fetus überwiegt, Anwendung finden. Generell sind jedoch weitere Untersuchungen nötig, um Schlussfolgerungen zur Sicherheit der Wirkstoffe während der Schwangerschaft ziehen zu können. Bisher können nur  $\beta$ -Interferone gemäß der Fachinformation während des Stillens eingesetzt werden. Unter Cladribin und Teriflunomid ist das Stillen kontraindiziert. Bei allen anderen Medikamenten sollte auf das Stillen während der Einnahme aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen und der fehlenden Daten verzichtet werden. Zusammenfassend ist bei den meisten Patientinnen mit MS von einem unkomplizierten Verlauf der Schwangerschaft und der Geburt auszugehen. Bei Beachtung der Sicherheitsaspekte der verschiedenen Medikamente können Patientinnen mit MS gesunde Kinder zur Welt bringen, ohne dass die Gesundheit der Mutter gefährdet oder ihr MS-Krankheitsverlauf negativ beeinflusst wird.

**REFERENZEN**

1. Qiu K, He Q, Chen X, et al. Pregnancy-related immune changes and demyelinating diseases of the central nervous system. *Front Neurol* 2019;10:1070
2. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med* 1998;339(5):285-91
3. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127(Pt 6):1353-60
4. Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal FM, Jr., 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):790-7
5. Hughes SE, Spelman T, Gray OM, et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20(6):739-46
6. Krysko KM, Rutatangwa A, Graves J, et al. Association Between Breastfeeding and Postpartum Multiple Sclerosis Relapses: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019; 10.1001/jamaneurol.2019.4173
7. EMA. European Public Assessment Report. 2020. <https://www.ema.europa.eu/en>, abgerufen am: 11.02.2020
8. Coyle PK, Oh J, Magyari M, et al. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: An evidence-based review. *Mult Scler Relat Disord* 2019;32:54-63
9. Fachinformation-Service. Fachinformationsverzeichnis Deutschland. 2020. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 11.03.2020
10. Hojati Z, Kay M, Dehghanian F. Chapter 15 - Mechanism of Action of Interferon Beta in Treatment of Multiple Sclerosis. In: Minagar A (Hrsg.), *Multiple Sclerosis*. Academic Press, San Diego, 2016;365-92

11. Boskovic R, Wide R, Wolpin J, et al. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology* 2005;65(6):807-11
12. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler* 2009;15(9):1037-42
13. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75(20):1794-802
14. Coyle PK, Sinclair SM, Scheuerle AE, et al. Final results from the Betaseron (interferon beta-1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open* 2014;4(5):e004536
15. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, et al. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler* 2011;17(4):423-30
16. Finkelsztejn A, Fragoso YD, Ferreira ML, et al. The Brazilian database on pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113(4):277-80
17. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, et al. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* 2012;5(5):247-53
18. Romero RS, Lunzmann C, Bugge JP. Pregnancy outcomes in patients exposed to interferon beta-1b. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(5):587-9
19. Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis-A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler* 2016;22(6):801-9
20. Hellwig K, Geissbuehler Y, Sabidó M, et al. Pregnancy and infant outcomes with interferon beta: Data from the European interferon beta pregnancy registry and population based registries in Finland and Sweden. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2018;26:240
21. Burkill S, Vattulainen P, Geissbuehler Y, et al. The association between exposure to interferon-beta during pregnancy and birth measurements in offspring of women with multiple sclerosis. *PLoS one* 2019;14(12):e0227120-e
22. Aharoni R. The mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and beyond. *Autoimmunity Reviews* 2013;12(5):543-53
23. Salminen HJ, Leggett H, Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J Neurol* 2010;257(12):2020-3
24. Fragoso YD, Finkelsztejn A, Kaimen-Maciel DR, 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):969-76
25. Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A, et al. Pregnancy outcomes from the branded glatiramer acetate pregnancy database. *Int J MS Care* 2018;20(1):9-14
26. Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol* 2012;12:124
27. Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, et al. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler* 2015;21(2):198-205
28. Friend S, Richman S, Bloomgren G, et al. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol* 2016;16(1):150
29. Portaccio E, Moiola L, Martinelli V, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: Maternal risks. *Neurology* 2018;90(10):e832-e9
30. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol* 2014;71(7):891-5
31. Wehner NG, Shopp G, Oneda S, 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):117-30
32. Wehner NG, Skov M, Shopp G, et al. Effects of natalizumab, an alpha4 integrin inhibitor, on fertility in male and female guinea pigs. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2009;86(2):108-16
33. Wehner NG, Shopp G, Osterburg I, 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):144-56
34. Geissbuehler Y, Vile J, Koren G, et al. Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756286418804760
35. EMA. Updated restrictions for Gilenya: multiple sclerosis medicine not to be used in pregnancy. 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/news/updated-restrictions-gilenya-multiple-sclerosis-medicine-not-be-used-pregnancy>, abgerufen am: 11.03.2020
36. Meinl I, Havla J, Hohlfeld R, et al. Recurrence of disease activity during pregnancy after cessation of fingolimod in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24(7):991-4
37. Vukusic S, Coyle PK, Jurgensen S, et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult Scler* 2019; 10.1177/1352458519843055:1352458519843055
38. Andersen JB, Moberg JY, Spelman T, et al. Pregnancy outcomes in men and women treated with teriflunomide. A population-based nationwide Danish register study. *Frontiers in immunology* 2018;9:2706

39. Vukusic S, Hellwig K, Truffinet P, et al. Pregnancy outcomes in female partners of male patients treated with teriflunomide or leflunomide (an in vivo precursor of teriflunomide). ECTRIMS, Stockholm, 2019.
40. Celius E, Ciplea A, Drulović J, et al. Alemtuzumab and pregnancy - case series from German MS and Pregnancy Registry, Norway and Serbia. ECTRIMS, Berlin, 2018.
41. Rog D, Oh J, Chambers C, et al. 1127 Pregnancy outcomes in alemtuzumab trials and registry design. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88(Suppl 1):A3-A
42. Hellwig K, Rog D, McGuigan C, et al. An international registry tracking pregnancy outcomes in women treated with dimethyl fumarate. ECTRIMS, Stockholm, 2019. 2019
43. Galazka A, Nolting A, Cook S, et al. Pregnancy outcomes during the clinical development programme of cladribine in multiple sclerosis (MS): an integrated analysis of safety for all exposed patients. ECTRIMS, Paris, 2017. 2017
44. Oreja-Guevara C, Wray S, Buffels R, et al. Pregnancy outcomes in patients treated with ocrelizumab. ECTRIMS, Stockholm, 2019.

**Autorin**

Dr. med. Nadja Siebert  
Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte  
NeuroCure Clinical Research Center (NCRC)  
Klinische Neuroimmunologie  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

**Veranstalter**

CME-Verlag, Bruchhausen

**Sponsor**

Bayer Vital GmbH

**Transparenzinformation**

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

**Bildnachweis**

Titelbild: gorodenkoff - istockphoto.com

**CME-Test**

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.  
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)



# CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

**? In welcher Altersspanne manifestiert sich die Multiple Sklerose (MS) meistens erstmalig?**

- Fünf bis zehn Jahre
- Zehn bis 15 Jahre
- 25 bis 45 Jahre
- 50 bis 60 Jahre
- Über 70 Jahre

**? Welche Aussage zum Einfluss der Schwangerschaft auf den Krankheitsverlauf der MS basierend auf den Daten der PRIMS-Studie ist falsch?**

- Während der gesamten Schwangerschaft konnte ein Abfall der Schubrate beobachtet werden.
- Die Schubrate verringerte sich insbesondere im dritten Trimenon stark.
- Nach der Entbindung stieg die Schubrate innerhalb der ersten drei Monate deutlich über den Wert vor der Schwangerschaft an.
- Nach der Entbindung blieb die Schubrate innerhalb der ersten drei Monate deutlich unter dem Wert vor der Schwangerschaft.
- Nach der Schwangerschaft normalisierte sich die Schubrate innerhalb eines Jahres wieder auf den Wert vor der Schwangerschaft.

**? Welche Wirkstoffe führen zu einer B-Zell-Depletion?**

- $\beta$ -Interferone
- Cladribin, Teriflunomid
- Dimethylfumarat, Fingolimod
- Ocrelizumab, Alemtuzumab
- Natalizumab, Glatirameracetat

**? Der Einsatz welches Wirkstoffes kann bei klinischer Notwendigkeit während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden?**

- $\beta$ -Interferon  $\beta$ -1b
- Fingolimod
- Teriflunomid
- Cladribin
- Keiner

**? Welche Wirkstoffe können gemäß Fachinformation während des Stillens eingesetzt werden?**

- Fingolimod, Ocrelizumab
- $\beta$ -Interferone
- Cladribin, Glatirameracetat
- Natalizumab, Dimethylfumarat
- Teriflunomid, Alemtuzumab

**? Wie lange dauert die Auswaschphase bei Fingolimod?**

- Zwei Wochen
- Ein Monat
- Zwei Monate
- Vier Monate
- Zwölf Monate

**? Bei welchem Wirkstoff kann eine beschleunigte Elimination zum Einsatz kommen, um die Plasmaspiegel unter den Grenzwert von 0,02 mg/l zu senken?**

- Glatirameracetat
- Alemtuzumab
- Dimethylfumarat
- Ocrelizumab
- Teriflunomid

**? Welcher Wirkstoff benötigt keine Auswaschphase?**

- Natalizumab
- Teriflunomid
- Alemtuzumab
- Cladribin
- Ocrelizumab

## CME-Fragebogen (Fortsetzung)

**?** Bei der Einnahme welches Wirkstoffes wird auf die Gewährleistung einer Kontrazeption in der Fachinformation nicht explizit hingewiesen?

- Fingolimod
- Glatirameracetat
- Teriflunomid
- Alemtuzumab
- Dimethylfumarat

**?** Bei welchem Wirkstoff sollte aufgrund der potenziellen Teratogenität bei weiblicher und männlicher Exposition eine Kontrazeption bei Patientinnen mit MS und Partnerinnen von Patienten mit MS gewährleistet werden?

- Dimethylfumarat
- Glatirameracetat
- Alemtuzumab
- Cladribin
- Ocrelizumab