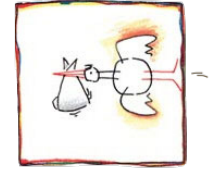


# MS und Kinderwunsch

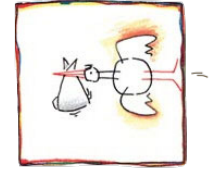
15. Hamburger MS-Forum  
28. Mai 2016

Sandra Thiel  
Kerstin Hellwig



## Gliederung

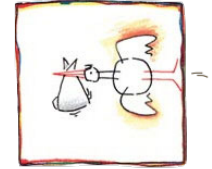
- Vorstellung MS und Schwangerschaftsregister
- Vererbbarkeit der MS
- Fruchtbarkeit/Unfruchtbarkeit MS
- MS und Schwangerschaft
- Immuntherapie und Schwangerschaft
- Was tun postpartum?



## MS und Kinderwunschprojekt

- Seit 2006 Aufbau einer von der Ethikkommission der RUB genehmigten bundesweiten MS und Schwangerschaftsdatenbank
- Kontakt persönlich, via Mail und Telefon
- Telefonischer Kontakt in jedem Drittel der Schwangerschaft und postpartum bis 24 Monate nach der Geburt
- Mittels eines standardisierten Fragebogens Erfassung detaillierter Daten zum Schwangerschafts- und MS-Verlauf, Begleittherapie, sowie des Outcomes der Schwangerschaft



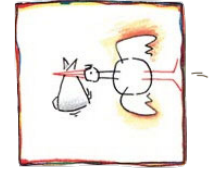


## Vererbbarkeit der MS

- Das Risiko eine MS zu entwickeln, ist größer in Familien, in denen bereits ein Mitglied an MS erkrankt ist. Das größte Risiko haben eineiige Zwillinge, wenn ein Geschwisterteil erkrankt ist.
- Risiko an MS zu erkranken für Verwandte von MS-Patienten
  - » Normalbevölkerung: 0,1 – 0,3 %
  - » Mutter oder Vater: 3 – 5 %
  - » Halbgeschwister: 1,3 %
  - » Eineiige Zwillinge: 30 %

- Fertilität generell nicht eingeschränkt
- Aber MS Patientinnen unterziehen sich häufiger reproduktionsmedizinischen Behandlungen als gesunde Frauen
- Schübe können durch reproduktionsmedizinische Behandlungen ausgelöst werden
- **Eventuell GhRH Antagonisten im Stimulationsprotokoll bevorzugen**
- Ggf. Beibehalten der MS Medikation  
(nach Rücksprache mit dem Neurologen)

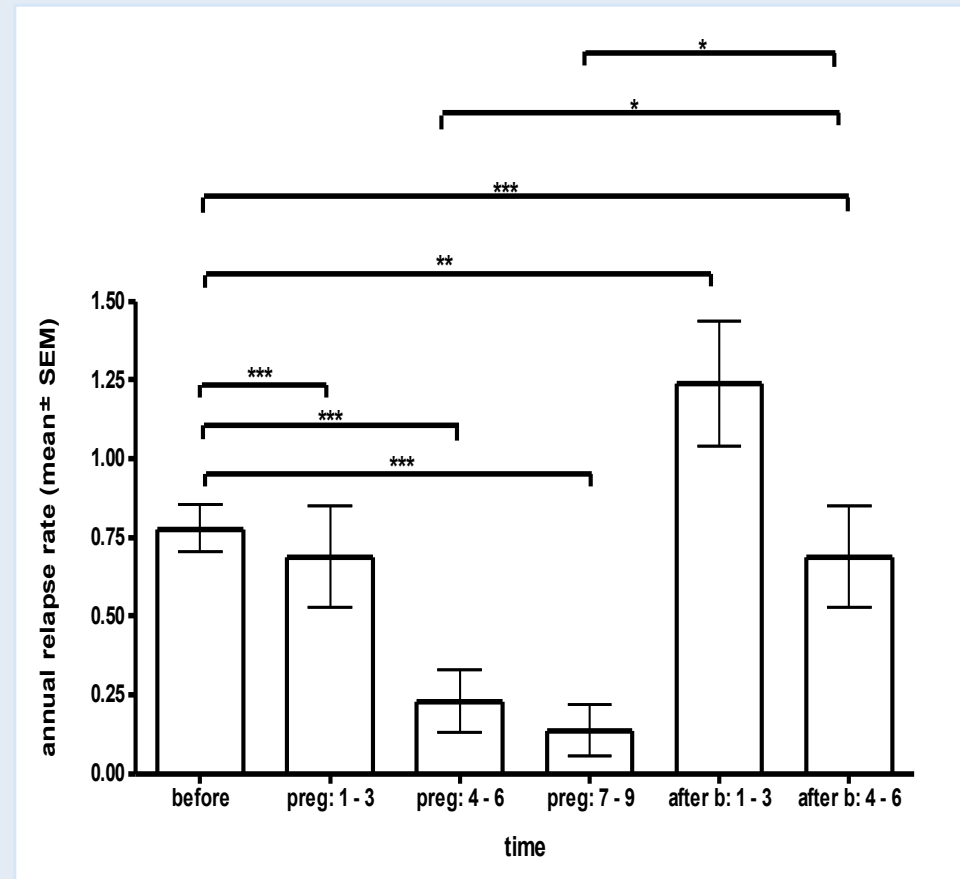
Hellwig et al. 2008; J Neurol. Apr;255(4):592-3

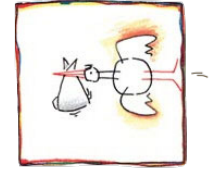


## Schubrate in der Schwangerschaft

- Kontinuierliche Abnahme der Schubfrequenz im Verlauf der SS
- Erhöhte Schubfrequenz in den ersten Monaten nach der Geburt
- Schubrate abhängig von Schubrate im Jahr vor und in der SS
- Schübe nicht vorhersagbar

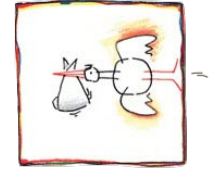
PRIMS Brain(2004); 127, 1353-1360





## Schubtherapie

- Kortison schwach fruchtschädigend; deshalb cave vor 12. SSW
- Cortisol und Prednisolon werden in der Plazenta enzymatisch inaktiviert (10% kommen beim Säugling an, 100% bei Dexamethason)
- Schubtherapie mit hochdosierten Kortisonstößen möglich
- Cave: Gaumensegelschluss zwischen der 8. und 11. Woche/  
Spaltbildung nicht sicher auszuschließen
- Spaltrisiko im Tierversuch 1:1000
- Bei häufigeren/kontinuierlichen Steroidgaben Frühgeburt durch vorzeitige Fruchtblasenruptur, Elektrolytstörungen oder Hypoglykämie beim Neugeborenen
- Magenschutz mit Omeprazol bevorzugen
- Alternative: Immunadsorption!!!



## Zusammenfassung Schwangerschaft

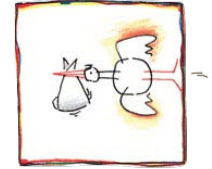
- keine höhere Missbildungs- oder Früh-/Fehlgeburtenrate
- ähnliche Schwangerschaftsverläufe
- ähnliche Geburtsverläufe wie Gesunde, höhere Tendenz zu operativen/assistierten Geburten, vor allem bei stärker betroffenen Frauen
- **Kein Kaiserschnitt nur wegen MS**
- **PDA möglich!!!**
- Fraglich tendenziell niedrigeres Geburtsgewicht der Kinder

Hellwig et al. 2010; Akt. Neurologie 37: 292-303; eigene Daten KH



Risikokategorie		
<b>A</b>	Kein Risiko – gut belegt durch humane kontrollierte Studien	
<b>B</b>	Kein Risiko im Tierversuch – keine kontrollierten Studien beim Menschen	<b>Glatirameracetat</b>
<b>C</b>	Probleme im Tierversuch – keine kontrollierten Studien beim Menschen;  Nutzen bei Anwendung rechtfertigt potentielle Risiken	<b>Interferon-β, DMF, IVIG Natalizumab, Fingolimod, Dexamethason, Prednisolon, Fampridin, Alemtuzumab</b>
<b>D</b>	Hinweise für fetales Risiko aufgrund Berichten, Meldungen, Studien etc. beim Menschen.  Nutzen kann Einsatz trotz der Risiken rechtfertigen	<b>Mitoxantron, Azathioprin, Cyclophosphamid</b>
<b>X</b>	Hinweise auf Risiko sowohl aufgrund Tierversuchen als auch humanen Studien sowie Berichten, Meldungen, Studien etc.  Risiko überwiegt klar gegenüber potentielltem Nutzen	<b>Teriflunomid Methotrexat</b>

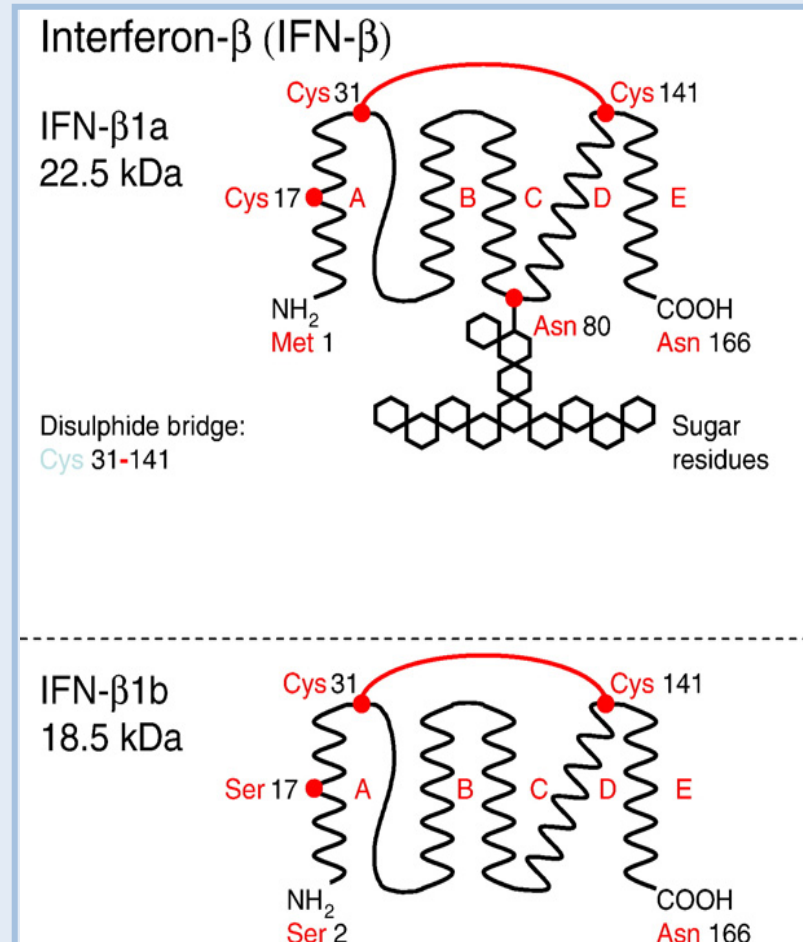
## Risikokategorien

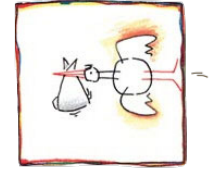


## Beta-Interferone

- Keine Teratogenität im Tierversuch aber erhöhte Spontanabortrate
- >1000 SS unter Interferonen
- Fraglich ist ein erniedrigtes Geburtsgewicht und Größe sowie eine erhöhte Frühgeburtlichkeit
- Kein erhöhtes Risiko für negative Schwangerschaftsausgänge in 251 Schwangerschaften aus unserem Register
- Absetzen bei pos. Schwangerschaftstest
- In Ausnahmefällen Beibehalten der Interferon Medikation in der Schwangerschaft

Lu et al 2013, reviewed in Neurology  
Thiel et al 2016, Multiple Sclerosis Journal





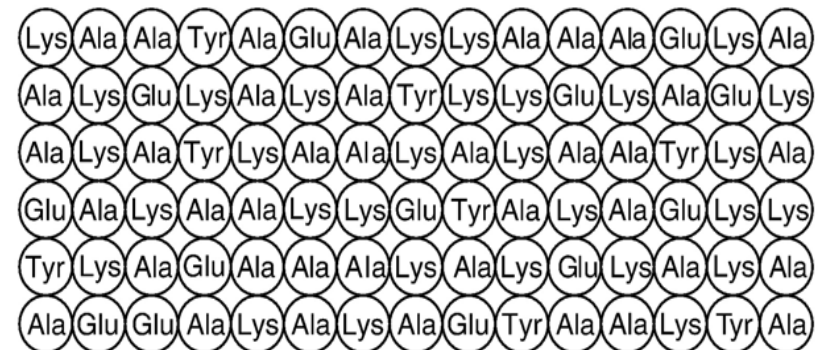
## Glatirameracetat (Copaxone®)

- Im Tierversuch kein erhöhtes Risiko
- >5.000 SS unter Glatirameracetat
- Keine Assoziation mit einem erhöhten Risiko für Spontanaborte, Fehlbildungen oder Frühgeburten in 151 Schwangerschaften aus unserem Register
- Kleine Observationsstudie mit 9 Frauen, die während der SS mit Glatirameracetat behandelt wurden, zeigte eine gute Schubreduktion und keine Auffälligkeiten der Neugeborenen, 2 davon unter Glatirameracetat 2 bzw. 6 Monate gestillt
- Absetzten mit pos. Schwangerschaftstest

Herbstritt et al 2016, in Multiple Sclerosis Journal

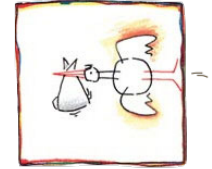
### Glatiramer acetate

4.7-11.0 kDa



### Randomised

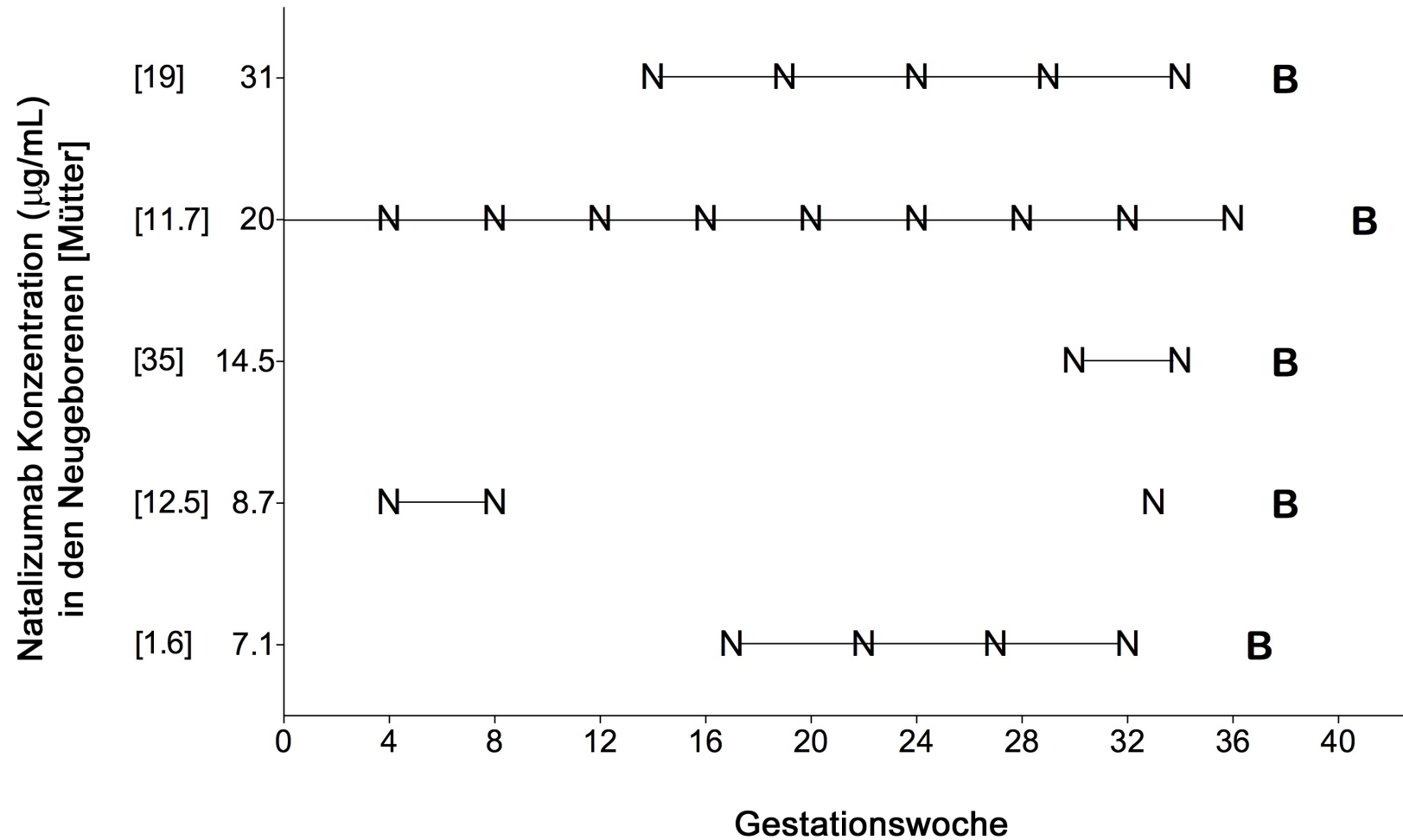
poly {L-Glu<sup>13-15</sup>, L-Lys<sup>30-37</sup>,  
L-Ala<sup>39-46</sup>, L-Tyr<sup>8,6-10</sup>},  
nCH<sub>3</sub>COOH



## Natalizumab (Tysabri®)

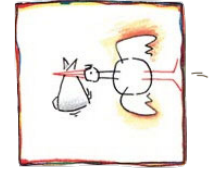
- In Tierversuchen keine Teratogenität, erhöhte Fehlgeburtenrate in einem von mehreren Tierversuchen
- Humane Daten geben keine Hinweise auf Teratogenität
- Im 2. Trimenon transplazentarer Übergang von Antikörpern
- Wenn im letzten Drittel der Schwangerschaft gegeben, hämatologische Überwachung der Neugeborenen
- Ca. 40 % der mit Natalizumab behandelten Frauen erleiden Schübe in der Schwangerschaft
- Nach sorgfältiger Risiko Nutzenabwägung kann die Therapie mit Natalizumab bis zum Eintritt der Schwangerschaft beibehalten werden.
- In besonderen Einzelfällen kann die Therapie mit Natalizumab in der Schwangerschaft weitergeführt werden. Beendigung dann vor der 30.SSW, 6 wöchiger Abstand
- Natalizumab geht in die Muttermilch über

Aktuelle Fachinformation Tysabri 2013; Cristiano et al. 2011;ECTRIMS Poster P1005; eigene Daten KH



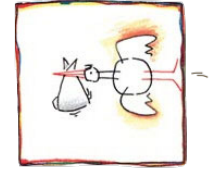
## Natalizumab (Tysabri®)

Haghikia et al 2014, Jama Neurology



## Fingolimod (Gilenya®)

- Teratogen im Tierversuch (persistierender Truncus arteriosus, VSD (Ratten), Kaninchen nicht teratogen, aber Wachstumsverzögerung, Abortrate höher)
- >250 Schwangerschaften unter Fingolimod
- In den Zulassungsstudien 3 Fehlbildungen (Verkrümmung der Tibia, Akranie und Fallot-Tetralogie) unter 66 Schwangerschaften
- 2 Monate nach letzter Einnahme Verhütung gefordert
- Keine Interaktion mit oralen Kontrazeptiva
- Sofortiges Absetzen, wenn eine Schwangerschaft unter Gilenya aufgetreten ist, intensivierete US Vorsorge



## Dimethylfumarat (Tecfidera®)

- Keine Teratogenität in Tierversuchen aber embryo-fetotoxisch bei höheren Dosierungen
- 44 DMF exponierte Schwangerschaften in den Zulassungsstudien
  - » 25 (57 %) gesunde Lebendgeborene
  - » 3 (7 %) Spontanaborte
  - » 10 (23 %) ETP
- Seit Zulassung weitere 400 Schwangerschaften gemeldet, meist noch nicht beendet
- DMF sollte mit dem Versuch schwanger zu werden abgesetzt werden, spätestens Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests
- Sehr kurze Halbwertszeit und fehlende Gewebeakkumulation
- Kleines Molekül mit hoher Bioverfügbarkeit, daher Übergang in die Muttermilch sehr wahrscheinlich

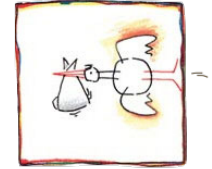
Gold et al. 2013; DMF and pregnancy – Poster P02-129 AAN San Diego

*In vitro* CYP-Induktionsstudien zeigten keine Wechselwirkungen zwischen Tecfidera und oralen Kontrazeptiva. *In vivo* Wechselwirkungsstudien mit oralen Kontrazeptiva wurden nicht durchgeführt. Obwohl eine Wechselwirkung nicht erwartet wird, sollten nicht-hormonelle Verhütungsmethoden während der Behandlung mit Tecfidera erwogen werden (siehe Abschnitt 4.6).

**Orale Kontrazeptiva** (auch als hormonelle Verhütungsmittel oder „die Pille“ bezeichnet). Tecfidera kann zu einer geringeren Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva führen. Wenden Sie während der Behandlung mit Tecfidera eine zusätzliche Form der Verhütung an (wie z. B. ein Kondom).

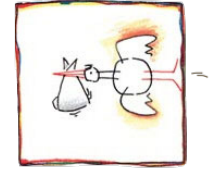
- DMF und orale Kontrazeptiva verändern gegenseitig weder die Verstoffwechselung oder Ausscheidung noch die Wirkung des jeweils anderen Medikamentes bei gleichzeitiger Einnahme
- Bei Diarrhöen als UAW der Therapie kann eine verminderte Resorption oraler Kontrazeptiva auftreten





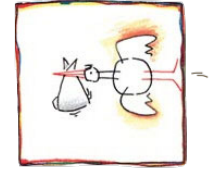
## Teriflunomid (Aubagio®)

- Potentiell teratogen in Tierversuchen
- 70 Schwangerschaften in der Zulassungsstudie
  - » 26 (37 %) gesunde Neugeborene
  - » 29 (41 %) Abbrüche
  - » 15 (18 %) Spontanaborte
- Lange biologische HWZ von 19 Tagen
- Auswaschverfahren mit Cholestyramin
- Kein Muster an Fehlbildungen in ca. 100 Leflunomid exponierten Schwangerschaften



## Alemtuzumab (Lemtrada®)

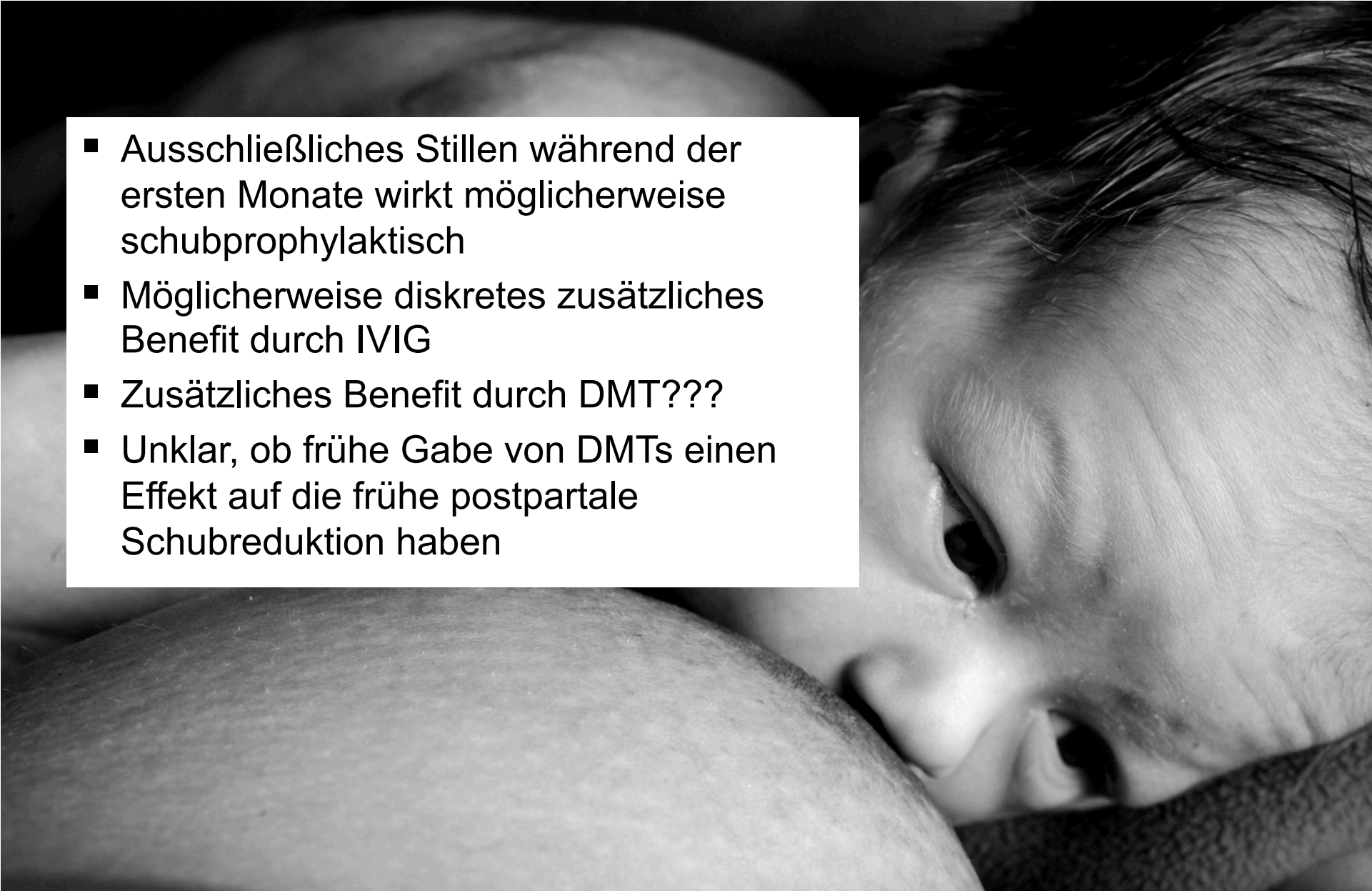
- Reproduktionstoxizität im Tierversuch
- Daher Schwangerschaftstest vor jedem Zyklus
- Fast 200 Schwangerschaften aber nur 8 < 4 Monate nach Alemtuzumab
- Alemtuzumab wird als monoklonaler Antikörper aktiv über die Plazentaschranke transportiert
- Zuverlässige Kontrazeption während und 4 Monate nach der Behandlungsphase
- Zu Bedenken autoimmune Schilddrüsenerkrankungen: Hypothyreote Stoffwechsellagen können die Fertilität beeinträchtigen,
- Autoantikörper ggf. auch im Verlauf zum Fetus übergehen und Symptome verursachen.



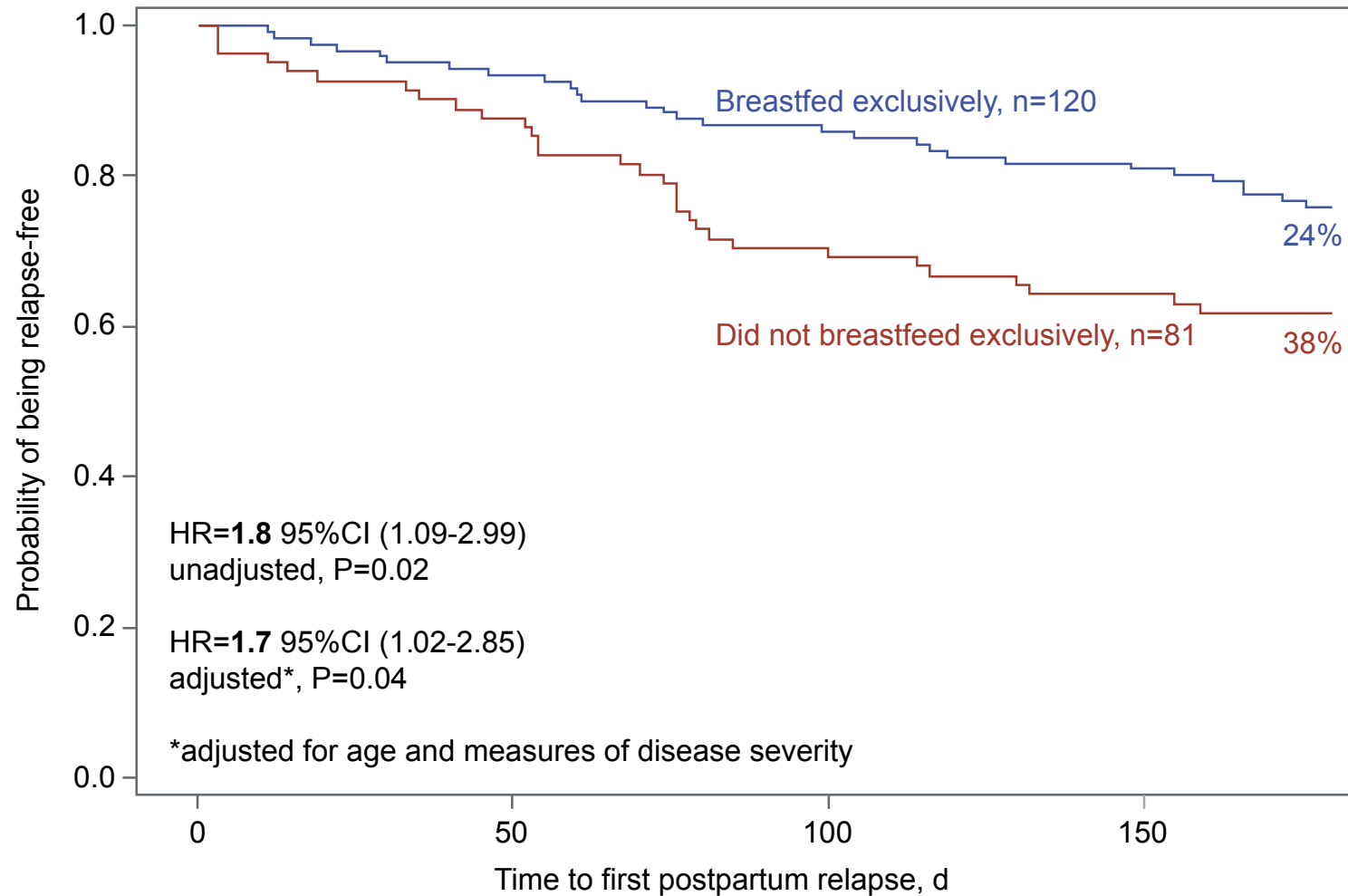
## Vaterschaft und MS Medikation

- Kein klinischer Hinweis, dass MS Medikamente die Fertilität reduzieren
- Kein Absetzen **aller** MS Therapien nötig außer:
- **Mitoxantron** was bei **beiden** Geschlechtern **6 Monate vor** einer Schwangerschaft zuletzt verabreicht worden sein sollte



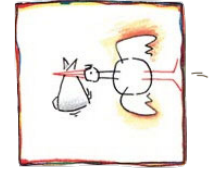
- 
- Ausschließliches Stillen während der ersten Monate wirkt möglicherweise schubprophylaktisch
  - Möglicherweise diskretes zusätzliches Benefit durch IVIG
  - Zusätzliches Benefit durch DMT???
  - Unklar, ob frühe Gabe von DMTs einen Effekt auf die frühe postpartale Schubreduktion haben

## Exclusive breastfeeding for $\geq 2$ months reduces risk of postpartum relapse



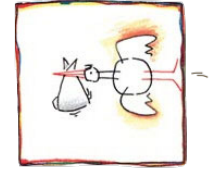
## Schübe postpartum

Hellwig et al 2015, Jama Neurology



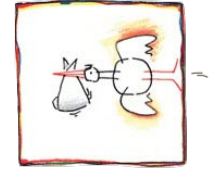
## Postpartale Schubprophylaxe

- Wenn gewollt, volles Stillen in den ersten 6 Monaten
- Ggf. IVIG bei Risikopatientinnen
- Hochdosierte, iv. Steroidgabe direkt nach dem Stillen, **3-4 Stunden Karenz nach Kortisongabe**, Weiterstillen möglich, generelles Abstillen nicht notwendig
- Interferon-beta/Glatiramacetat nicht zugelassen, wenige Erfahrungen
- Natalizumab, Fingolimod und Mitoxantron in der Milch nachweisbar
- Keine Daten zu Fumarsäure, Teriflunomid und Alemtuzumab
- Frauen, die vor der Schwangerschaft Tysabri hatten und hohe Krankheitsaktivität zeigten, sollten zügig nach der Geburt mit Tysabri anfangen
- Sofortiger Beginn mit DMT, wenn Frauen nicht stillen möchten



## Folsäure-Prophylaxe

- Tagesbedarf an Folat-Äquivalent einer Schwangeren: **600 µg**
- Durchschnittliche Aufnahme mit der Nahrung: **250 µg**
- Auswirkungen des Folsäuremangels in der Schwangerschaft
  - » Neuralrohredefekte, insbesondere Spina bifida und Anenzephalie
  - » Kardiale Defekte
  - » Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
  - » fetale Entwicklungsverzögerung
  - » Frühgeburtlichkeit
- Alle Frauen sollten **ab der Planung** einer Schwangerschaft täglich 400 - 800 µg Folsäure einnehmen



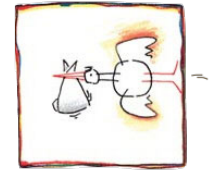
**Infos auch unter**

**[www.ms-und-kinderwunsch.de](http://www.ms-und-kinderwunsch.de)**

**MS oder NMO Betroffene, die aktuell schwanger sind oder in  
Kürze schwanger werden möchten  
Kinder von MS-Patienten zwischen dem 1. und 6. Lebensjahr.**

k.hellwig@klinikum-bochum.de  
s.thiel@klinikum-bochum.de





## Herzlichen Dank...

...an alle Betroffenen, die bei diesem Register mitmachen!

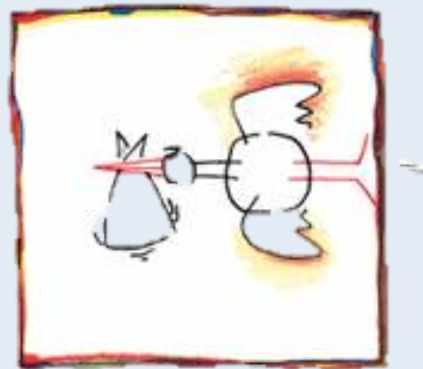
Annette Langer-Gould

Delia Kremer

Tanja Steiner

Reinhild Rau

Ralf Gold



DMSG

DFG

Allen zuweisenden  
Kolleginnen, Kollegen  
und MS Schwestern

