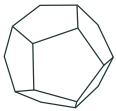
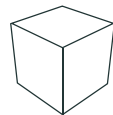
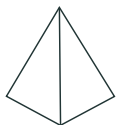


Schwangerschaft und Multiple Sklerose



OA Dr. Michael Guger



Agenda

- Allgemeines
- Fertilität und MS
- Stillen und MS
- SS und MS
- Medikamentöse Behandlung und SS
- Empfehlungen

Allgemeines

- **Bis 1960:** Vermeiden einer Schwangerschaft bei MS
- **1970-1990:** Verbesserte Informationen auf der Basis von retrospektiven Studien
- **1998:** Paradigmenwechsel mit PRIMS

Allgemeines

- häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters
- Erkrankungsalter in ca. 70% : 20. - 30. LJ
- MS betrifft Frauen häufiger
- Das Verhältnis Frauen zu Männern 2-3:1

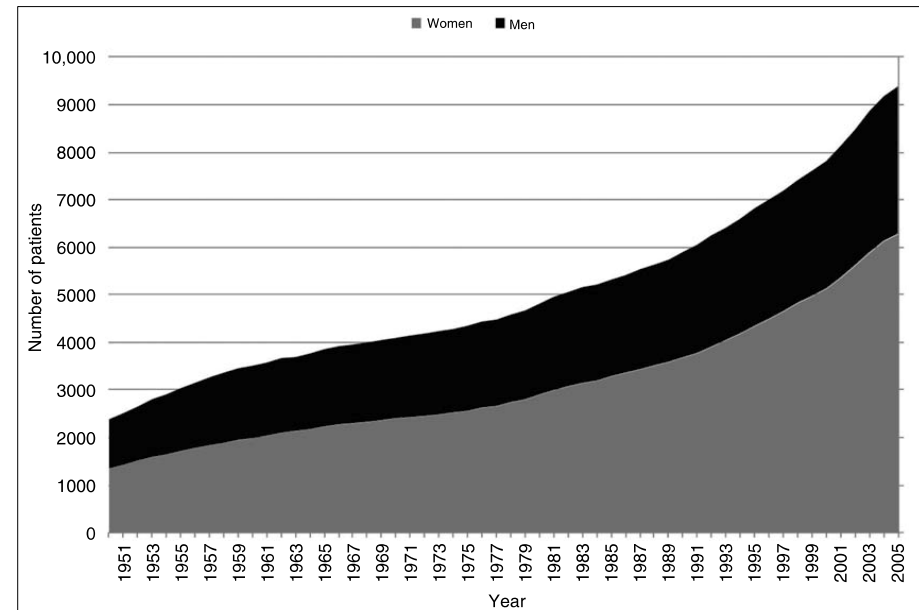


Figure 2. Number of patients (male and female) with multiple sclerosis in the Danish population on 1 January.

Allgemeines – Anstieg der Ratio

- Verbesserte Lebenserwartung
- Weniger Schwangerschaften
- Höheres Alter bei erster Schwangerschaft
- Rauchen
- Übergewicht
- Vitamin D / Sonnenexposition
- Orale Kontrazeption

Allgemeines - Vererbung

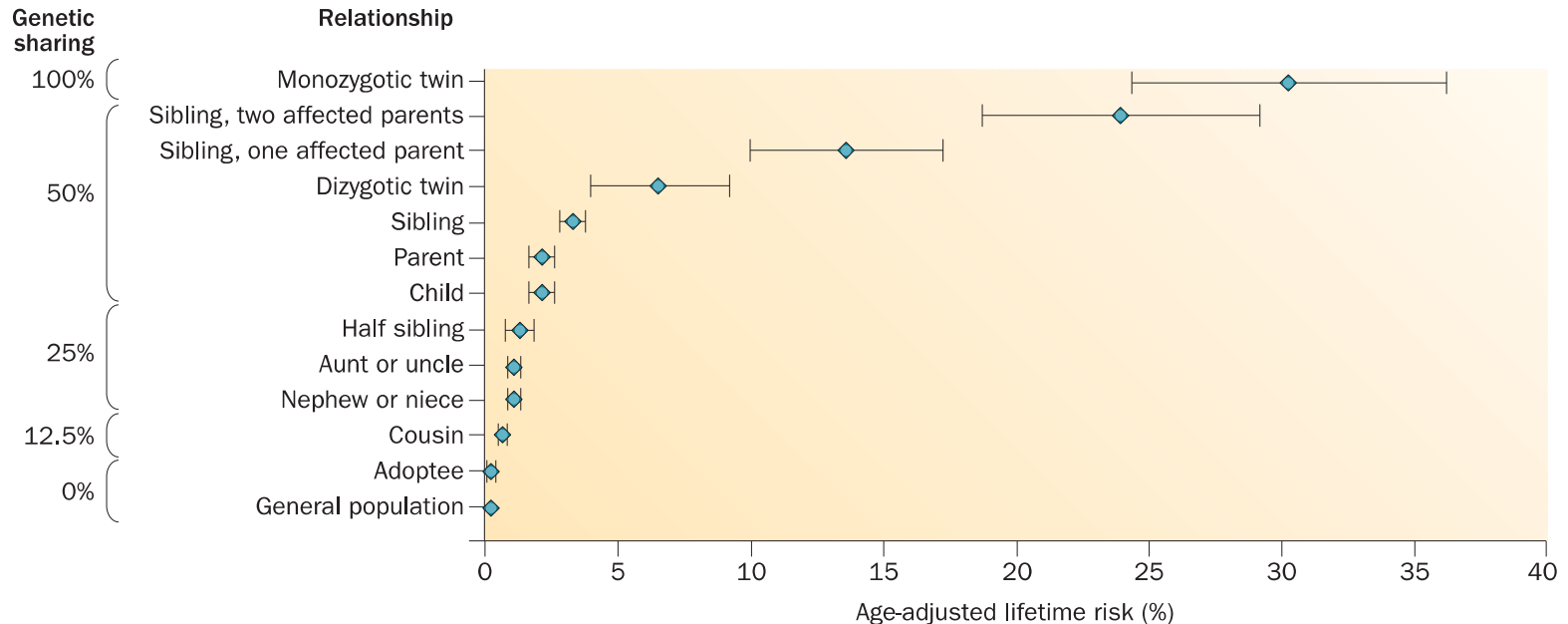


Figure 1 | Risk of multiple sclerosis (MS) among family members of affected individuals. Although MS is not an inheritable disease, genetic make-up contributes to the life-long risk of MS, and the risk of MS in relatives of individuals affected by the disease increases with the proportion of genetic sharing.⁶⁸ The age-adjusted risk in children with one parent with MS is 2%, which is 20-fold higher than expected in the general population in Western countries. Permission obtained from Elsevier © Compston A. & Coles, A. *Lancet* **359**, 1221–1231 (2002).

Agenda

- Allgemeines
- **Fertilität und MS**
- Stillen und MS
- SS und MS
- Medikamentöse Behandlung und SS
- Empfehlungen

Fertilität und MS

- Keinen wesentlichen Einfluss auf die Fertilität
 - CAVE: Medikamente (Mitoxantron, Cyclophosphamid)
 - erhöhte Level von FSH und LH und erniedrigte Level von Östrogen in der frühen folliculären Phase des Menstruationszyklus
 - Hyperprolactinämie
 - sexuelle Dysfunktion
 - erhöhte Prävalenz von Autoimmunothyreopathien

- Frauen mit MS haben durchschnittlich weniger Kinder als gesunde

- IVF: ist grundsätzlich möglich, jedoch scheint das Risiko in der Folge der IVF einen Schub zu erleiden erhöht

Agenda

- Allgemeines
- Fertilität und MS
- **Stillen und MS**
- SS und MS
- Medikamentöse Behandlung und SS
- Empfehlungen

Stillen und MS

- Over the past decades, evidence for the health advantages of breastfeeding and recommendations for practice have continued to increase. WHO can now say with full confidence that breastfeeding reduces child mortality and has health benefits that extend into adulthood. On a population basis, **exclusive breastfeeding for the first six months of life is the recommended way of feeding infants**, followed by continued breastfeeding with appropriate *complementary foods* for up to two years or beyond.

Stillen und MS

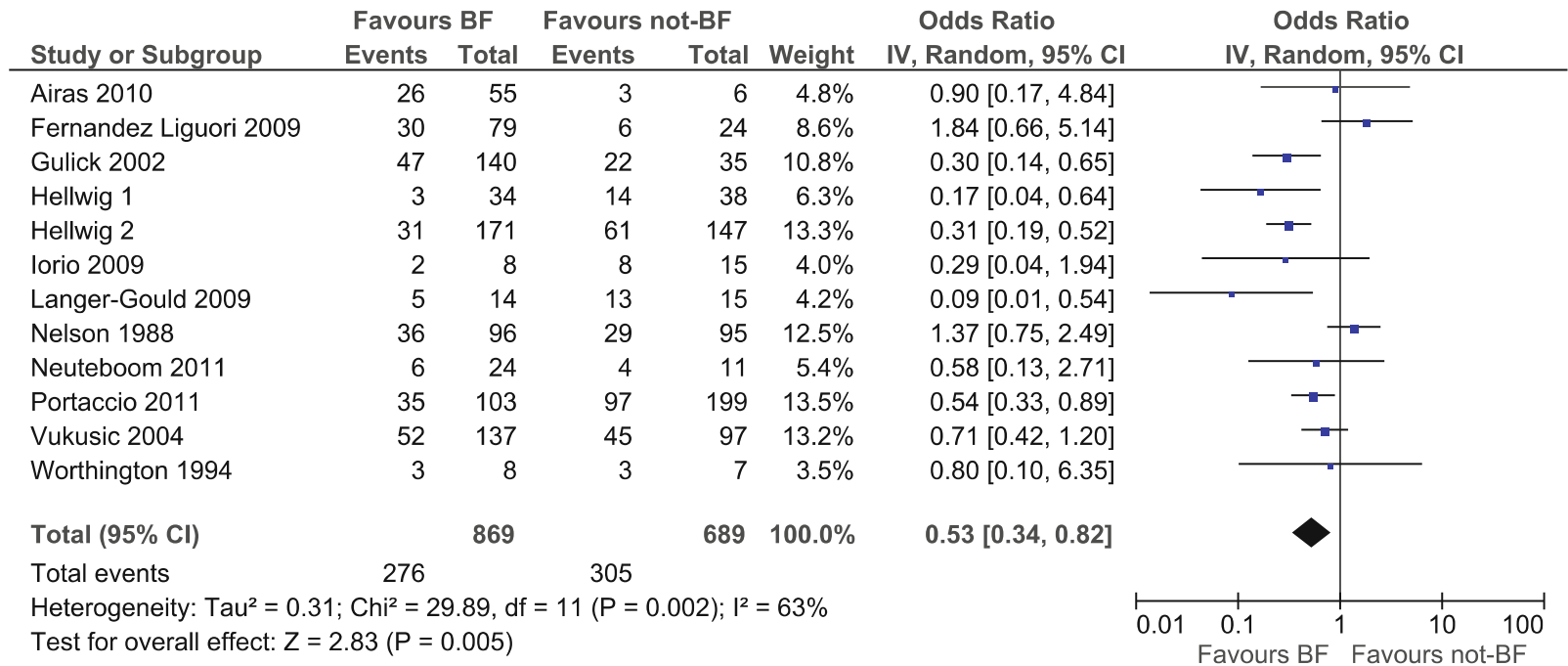


Fig. 1 Forrest plot of comparison: BF MS patients versus non-BF MS patients

Agenda

- Allgemeines
- Fertilität und MS
- Stillen und MS
- **SS und MS**
- Medikamentöse Behandlung und SS
- Empfehlungen

MS und SS

- MS hat keine Auswirkungen auf den positiven Verlauf einer SS oder die Geburt
- Kein neg. Einfluss auf die kindliche Entwicklung
- Kein erhöhtes Risiko für ektope SS, Spontanaborte, Frühgeburten, Komplikationen oder kongenitale Fehlbildungen
- Art der Entbindung und epidurale Anästhesie beeinflusst nicht die Schubrate

SS und MS

- SS nach Beginn der MS, Risiko für SPMS geringer
- SS positiv auf Progression der Erkrankung
- Nulliparae erhöhtes MS-Risiko

SS und MS

- 254 Pat. mit 269 SS
- Schubrate (12 Mo vor und nach der SS sowie während der SS):

Table 1 Annual relapse rate per woman with multiple sclerosis (MS) before, during and after pregnancy

	Mean (SD) relapse rate	
	[1]	[4]
Pre-conception period	0.7 (0.9)	0.32 (0.02)
First trimester	0.5 (1.3) ^a	0.25 (0.04)
Second trimester	0.6 (1.6)	–
Third trimester	0.2 (1.0) ^b	0.13 (0.03) ^c
First 3 months post-partum	1.2 (2.0) ^b	0.61 (0.06) ^c

^a $P = 0.03$ vs. year before pregnancy; ^b $P < 0.001$ vs. year before pregnancy; ^c $P < 0.001$ vs. 2 years before pregnancy.

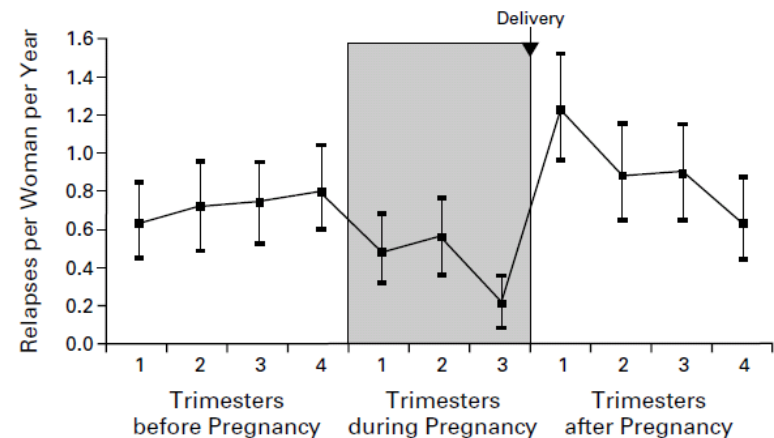


Figure 2. Rate of Relapse per Woman per Year for Each Three-Month Period before, during, and after Pregnancy in 227 Pregnancies Resulting in a Live Birth among Women with Multiple Sclerosis. The values shown are means and 95 percent confidence intervals.

SS und MS

- 28% der Patientinnen hatten einen Schub postpartal
- EDSS kontinuierlich von 1.1 auf 1.8, gleich verteilt auf alle Phasen der 33 Monate
- Epiduralanästhesie und Stillen hat keinen Einfluss

SS und MS

- Schubrate vor SS
- Schubrate während SS
- EDSS zu Beginn der SS
- **DMD vor SS**

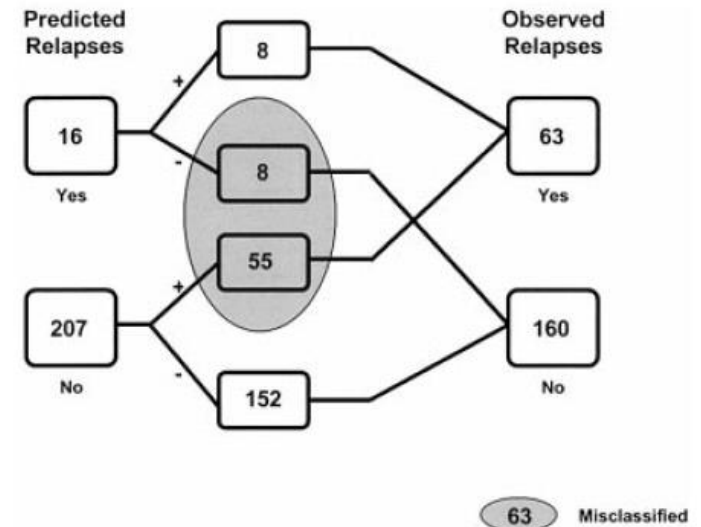


Fig. 4 Individual prediction of the presence or absence of a relapse in the 3-month period after delivery among 223 women with multiple sclerosis, according to the best multivariate model.

160 von 223 (72%) waren richtig klassifiziert
63 von 223 (28%) waren falsch klassifiziert

Agenda

- Allgemeines
- Fertilität und MS
- Stillen und MS
- SS und MS
- **Medikamentöse Behandlung und SS**
- Empfehlungen

Medikamentöse Behandlung und MS

FDA Pharmaceutical Pregnancy Categories	
Category A	Adequate and well-controlled human studies demonstrate no risk.
Category B	Animal studies demonstrate no risk, but no human studies have been performed. OR Animal studies demonstrate a risk, but human studies have demonstrated no risk.
Category C	Animal studies demonstrate a risk, but no human studies have been performed. Potential benefits may outweigh the risks.
Category D	Human studies demonstrate a risk. Potential benefits may outweigh the risks.
Category X	Animal or human studies demonstrate a risk. The risks outweigh the potential benefits.

Medikamentöse Behandlung und MS

Outcome	Denominator	Population rate	Number of Exposed Pregnancies Needed
Spontaneous Abortion	Enrolled Pregnancies	15/100	266
Low Birth Weight	Live Births	10/100	261
Fetal Death	Live births plus fetal deaths	3/100	684
Any major birth defect	Live Births	3/100	684
Cardiovascular defect	Live Births	1/115	2196
Cleft lip with or without palate	Live births	1/930	17311
Stickler syndrome (or other rare birth defect)	Live births	1/10000	185,539

- Anzahl der notwendigen SS um eine Verdopplung von SS-Nebenwirkungen zu detektieren.

- FDA Kategorie C
- Methylprednisolon und Prednisolon werden in Plazenta inaktiviert (nur 10% erreicht Fötus, **CAVE: 100% bei Dexamethason**)
- Im 1. Trimester erhöhtes Risiko von oralen Spaltbildungen
- Erhöhte Rate von Spontanaborten, Frühgeburten und reduziertem Geburtsgewicht
- Nach dem 1. Trimester keine erhöhte Nebenwirkungsrate
- Stillen: möglich aber Pause zwischen Applikation und Stillen (nach 4-6 Stunden nur mehr 1-2% in Muttermilch)

- Kein wash-out
- **Interferon- β bis pos. SS-Test**
- Bei hoher Krankheitsaktivität beibehalten der Interferon- β -Therapie

- Kein wash-out
- **Glatirameracetat bis pos. SS-Test**
- Bei hoher Krankheitsaktivität beibehalten der Glatirameracetat-Therapie

- **Beenden von DMF und Kontrazeption**
- **Bei Eintreten einer unerwarteten SS,
Beenden von DMF / Erwägen von
Organscreening?**

- **Frauen, die schwanger werden wollen, sollten aus diesem Grund Teriflunomid absetzen und die Ausscheidung mit Cholestyramin oder Aktivkohle beschleunigen bis der Blutspiegel <0.02 mg/l über 14 Tage liegt.**
- **Bei Eintreten einer unerwarteten SS, beschleunigte Ausscheidung**
- **Organscreening**

- **Beenden von Fingolimod 2 Monate vor SS-Wunsch**
- **Bei Eintreten einer unerwarteten SS, Beenden von Fingolimod**
- **Organscreening**

- Mabs werden aktiv über die Plazenta transportiert, im 1. Trimester aufgrund der Größe unwahrscheinlich
- Erhöhung während der SS (besonders GW 22-26)
- Unterschiede zwischen verschiedenen Subklassen
IgG1>IgG4>IgG3>IgG2
- Während des 3. Trimenon kann die fetale Konzentration die mütterliche übersteigen

- **Konservative Empfehlung:** Beenden von Natalizumab 2-3 Monate vor Konzeption, Kontrazeption für weitere 2-3 Monate
- **Semikonservative Empfehlung:** Beenden von Natalizumab und Kontrazeption
- **Semiaktive Empfehlung:** Beenden von Natalizumab mit positivem SS-Test
- **Aktive Empfehlung:** Weiterführen von Natalizumab, Infusionsintervalle auf 6 Wochen ausdehnen, Natalizumab vor GW 30 beenden, Neugeborenes hämatologisch screenen, Information über potentielle Anämie und Thrombozytopenie

- **Konservative Empfehlung:** Beenden von Daclizumab 2-3 Monate vor Konzeption, Kontrazeption für weitere 2-3 Monate
- **Semikonservative Empfehlung:** Beenden von Daclizumab und Kontrazeption
- **Semiaktive Empfehlung:** Beenden von Daclizumab mit positivem SS-Test

- **Aktive Empfehlung:** Pause von 4-6 Wochen nach letzter **Rituximab-Infusion** (12 Monate FI)

- **Aktive Empfehlung:** Pause von 4-6 Wochen nach letzter **Ocrelizumab-Infusion** (6 Monate FI)

- **Negativer SS-Test vor jedem Alemtuzumab-Zyklus**
- **SS 4 Monate nach dem letzten Zyklus**

- Keine SS 6 Monate nach letztem Zyklus für **Frauen und Männer**
- Doppel-Verhütung für 4 Wochen nach Zyklus
- Stillen nach 1 Woche nach Zyklus möglich

Agenda

- Allgemeines
- Fertilität und MS
- Stillen und MS
- SS und MS
- Medikamentöse Behandlung und SS
- **Empfehlungen**

Empfehlungen

DMT	Dosing and brands	Pregnancy ratings (USA/Europe)*	Prepregnancy washout	Pregnancy use	Breastfeeding
Interferon beta (IFN β)	SC IFN β -1b 250 μ g every other day (Betaseron, Extavia) IM IFN β -1a 30 μ g weekly (Avonex) SC PEG IFN β -1a 125 μ g every 2 weeks (Plegridy) SC IFN β -1a 44 or 22 μ g 3 times weekly (Rebif)	C/Category 2	Probably not necessary (0–1 month)	Probably acceptable	Probably acceptable (levels 0.006% of maternal dose) [Hale <i>et al.</i> 2012]
Glatiramer acetate	SC 40 mg 3 times weekly, or SC 20 mg daily (Copaxone, Glatopa)	B/Category 2	Not necessary	Probably acceptable	Probably acceptable
Fingolimod	PO 0.5 mg daily (Gilenya)	C/Category 2	2 months	Not used	Avoid (no data)
Teriflunomide	PO 14 mg (also 7 mg in USA) daily (Aubagio)	X/Category 1 (pregnancy must be ruled out prior to use)	Accelerated elimination procedure (until blood level < 0.02 μ g/ml)	Not used	Avoid (no data)
Dimethyl fumarate	PO 240 mg twice a day (Tecfidera)	C/Category 2	Probably not necessary (0–1 month)	Not used	Avoid (no data)
Natalizumab	IV 300 mg monthly (Tysabri)	C/Category 2	Probably not necessary (0–1 month)	Can be considered for very active patients	Present in breast milk
Alemtuzumab	IV 12 mg daily for 5 days in the first year, 3 days in the second year (Lemtrada)	C/Category 1	4 months	Not used	Avoid (no data)
Mitoxantrone	IV 12 mg/m ² every 3 months (lifetime max 140 mg/m ²) (Novantrone)	D/Category 2 (pregnancy must be ruled out prior to use)	6 months	Not used	Avoid (still present in breast milk at 4 weeks)

SC, subcutaneous; IM, intramuscular; PEG, pegylated; IV, intravenous; PO, taken orally.
*USA ratings have been replaced by description of animal/human data.



Danke für Ihre
Aufmerksamkeit!

