



HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

**Die Anwendung von Interferon- β ,
Glatiramacetat und Natalizumab in der
Schwangerschaft - eine prospektive
Kohortenstudie aus dem Deutschen
Multiple Sklerose und
Kinderwunschregister**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Sandra Thiel, geb. Herbstritt
aus Kamp-Lintfort

Bochum, April 2016

Aus dem
Institut für Klinische Pharmazie und Pharmakotherapie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Referent: Prof. Dr. Stephanie Lärer
Korreferent: Prof. Dr. Ulrich Jaehde
Tag der mündlichen Prüfung: 01.07.2016

ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation von mir selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist.

Ich erkläre weiterhin, dass ich die Dissertation in der vorgelegten oder in ähnlicher Form nicht bereits an einer anderen Fakultät zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht und bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen habe.

Bochum, 12. April 2016

Sandra Thiel

DANKSAGUNG

Frau Prof. Dr. Stephanie Läer möchte ich sehr herzlich dafür danken, dass sie mich in ihrer Funktion als Erstbetreuerin jederzeit mit strukturierten Anregungen und konstruktiven Gesprächen unterstützt hat.

Frau PD Dr. Kerstin Hellwig als Mentorin und nächste Ansprechpartnerin gilt mein ganz besonderer Dank. Ihre Zielstrebigkeit und ihr außerordentliches Talent, die Familie und Forschung zu vereinbaren, haben mich nicht nur beeindruckt sondern auch inspiriert. Für die herausragende Unterstützung und Betreuung sowie die stets freundschaftliche Zusammenarbeit an diesem spannenden und zukunftsweisenden Thema möchte ich meinen herzlichen Dank aussprechen.

Ein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ulrich Jaehde für die Übernahme des Ko-referats.

Ich möchte allen Kolleginnen am Deutschen Multiple Sklerose und Kinderwunschregister für das angenehme Arbeitsklima und die kompetente Zusammenarbeit danken, ganz besonders Delia Kremer, ohne deren Hilfe ich noch heute im Telefonchaos versinken würde.

Ein ganz besonderer Dank gilt allen MS Patientinnen, ohne deren Engagement und freiwillige Teilnahme diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Bedanken möchte ich mich auch bei allen Neurologen und MS Schwestern, die durch die vertrauensvolle Zuweisung der Patientinnen einen wichtigen Beitrag geleistet haben.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich aus tiefstem Herzen, dass sie mich fortwährend unterstützt, immer an mich geglaubt und mich mit Liebe und Freude von der Arbeit abgelenkt haben. Eine herausragende Stellung in jeglicher Hinsicht nimmt mein Ehemann Jonas Thiel ein. Für seinen gewissenhaften und unermüdlichen Einsatz beim Korrekturlesen sowie seine unendliche Geduld und sein bedingungsloses Verständnis für alle meine großen und kleinen Probleme, tausendfachen Dank!

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Sicherheit einer Exposition mit Interferon- β , Glatirameracetat oder Natalizumab in der Schwangerschaft bei Multiple Sklerose Patientinnen zu bewerten.

Der Auswertung der exponierten Schwangerschaften aus dem Deutschen Multiple Sklerose und Kinderwunschregister wird eine systematische Literaturrecherche zur Datenlage aller verlaufsmodifizierender Therapien der Multiplen Sklerose in der Schwangerschaft vorangestellt.

Im zweiten und dritten Abschnitt werden die Schwangerschaftsausgänge von Patientinnen mit Interferon- β oder Glatirameracetat Therapie in der Frühschwangerschaft mit den Schwangerschaftsausgängen von Patientinnen ohne Exposition mit immunmodulatorischen Therapien in der Schwangerschaft verglichen. Es zeigt sich kein erhöhtes Risiko für einen negativen Schwangerschaftsausgang weder nach Interferon- β noch nach Glatirameracetat Exposition. Einzig die Rate an Notkaiserschnitten ist in der Interferon- β exponierten Gruppe gegenüber der unexponierten Gruppe signifikant erhöht.

Im vierten Abschnitt wird der Vergleich der Schwangerschaftsausgänge von Patientinnen mit Natalizumab Exposition in der Frühschwangerschaft mit den Schwangerschaftsausgängen einer erkrankten Kontrollgruppe ohne Natalizumab Exposition und den Schwangerschaftsausgängen einer gesunden Kontrollgruppe ohne Exposition teratogener Medikamente in der Schwangerschaft beschrieben. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ergibt sich ein erhöhtes Risiko für Spontanab-

orte und ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht. Diese Unterschiede bestehen jedoch nicht im Vergleich zur erkrankten Kontrollgruppe.

Um den Effekt einer Natalizumab Exposition im 3. Trimenon auf den Fetus zu beurteilen, werden im letzten Abschnitt die Neugeborenen von Müttern mit hochaktiver Multipler Sklerose und Natalizumab Exposition im 3. Trimenon hinsichtlich hämatologischer Veränderungen untersucht. Anämien, Thrombozytopenien und Leukozytosen können in 10 von 13 Neugeborenen nachgewiesen werden. Außerdem werden in 5 Mutter-Kind-Paaren die Natalizumab Konzentrationen bestimmt, welche in Abhängigkeit von der Anzahl der Natalizumab Infusionen in der Schwangerschaft und dem zeitlichen Abstand der letzten Infusion zum Geburtstermin ansteigen.

Zusammenfassend liefern diese Ergebnisse eine weitere Bestätigung dafür, dass Multiple Sklerose Patientinnen eine Interferon- β oder Glatirameracetat Therapie ohne erkennbare Risiken bis zum Eintritt einer Schwangerschaft beibehalten können. Ein leicht erhöhtes Risiko für Spontanaborte und ein niedrigeres Geburtsgewicht nach Natalizumab Exposition in der Frühschwangerschaft kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte eine Therapie mit Natalizumab nur nach einer strengen Nutzen-Risiko-Bewertung bis zum Eintritt der Schwangerschaft fortgeführt werden. Die Anwendung von Natalizumab in der gesamten Schwangerschaft sollte Patientinnen mit aggressiven MS Verläufen vorbehalten sein. Sollte es zu einer Therapie mit Natalizumab im 3. Trimenon kommen, so ist eine Entbindung in einer Klinik mit angeschlossener Pädiatrie sowie die hämatologische Kontrolle beim Neugeborenen obligat.

SUMMARY

This thesis aims to determine the effect of interferon- β , glatiramer acetate or natalizumab exposure during pregnancy on pregnancy outcomes in multiple sclerosis patients.

In advance, a systematic and comprehensive literature review of disease modifying therapies during pregnancy was conducted.

In the second and the third part, pregnancy outcomes of patients with interferon- β or glatiramer acetate therapy were compared with pregnancy outcomes of patients without disease-modifying therapies during pregnancy. No increase in adverse pregnancy outcomes was observed, neither in the interferon- β exposed nor in the glatiramer acetate exposed group. Only the rate of emergency cesarean sections was significantly higher in the interferon- β exposed group.

The fourth part of this thesis describes a comparison of pregnancy outcomes of patients with natalizumab exposure in the 1. trimester of pregnancy with the pregnancy outcomes of a disease-matched control group without natalizumab exposure during pregnancy and the pregnancy outcomes of a healthy control group without exposure to teratogenic drugs during pregnancy. Higher spontaneous abortion rates and lower birth weights occurred among the natalizumab exposed and the disease-matched control group, as compared to the healthy control group.

In a case series of 13 pregnancies in women with highly active multiple sclerosis who were treated with natalizumab during 3. trimester of pregnancy, the

clinical and laboratory effects on the newborns were assessed. Hematologic abnormalities were observed in 10 of 13 newborns including anemia, thrombocytopenia and leukocytosis. In a subsample of 5 mother-child pairs, the natalizumab levels were analyzed. The natalizumab concentration was higher, the more infusions were given during pregnancy and the nearer the last infusion was given to birth.

In conclusion, this results provide further evidence that interferon- β and glatiramer acetate treatment can be safely continued up until women become pregnant. A slight increased risk of spontaneous abortions after natalizumab exposure during 1. trimester of pregnancy cannot be ruled out. A natalizumab treatment should only be continued up until conception after a substantiated benefit-risk evaluation. A natalizumab treatment during 3. trimester of pregnancy should be reserved to patients with highly active multiple sclerosis and a pediatrician should be available at the time of delivery to evaluate for potential complications of anemia and thrombocytopenia in the newborn.

INHALTSVERZEICHNIS

Erklärung zur Dissertation	III
Danksagung	V
Zusammenfassung	VII
Summary	IX
Inhaltsverzeichnis	XI
Abkürzungen	XV
Abbildungsverzeichnis	XVII
Tabellenverzeichnis	XIX
1 Einführung	1
1.1 Multiple Sklerose	1
1.1.1 Pathogenese	1
1.1.2 Ätiologie	3
1.1.3 Epidemiologie	5
1.1.4 Klinik und Verlauf	7
1.1.5 Therapie	8
1.1.6 Verlauf in der Schwangerschaft und postpartum	12
1.2 Kinderwunsch und Immunmodulation	14
2 Ziel der Arbeit	15
3 Patienten und Methoden	17
3.1 Literaturrecherche	17
3.2 Deutsches Multiple Sklerose und Kinderwunschregister	18
3.3 Definition Exposition	21
3.4 Definitionen Schwangerschaftsausgänge	23
3.4.1 Lebendgeburt	23

3.4.2	Totgeburt	23
3.4.3	Spontanabort	24
3.4.4	Neonataler Tod	24
3.4.5	Schwangerschaftsdauer	24
3.4.6	Geburtsgewicht	24
3.4.7	Fehlbildung	25
3.4.8	Anämie	25
3.4.9	Thrombozytopenie	25
3.4.10	Leukozytose	25
3.5	Statistische Analyse	26
3.5.1	Interferon- β oder Glatirameracetat Exposition im 1. Trimenon	26
3.5.2	Natalizumab Exposition im 1. Trimenon	28
3.5.3	Natalizumab Exposition im 3. Trimenon	28
4	Ergebnisse	31
4.1	Datenlage zu verlaufsmodifizierenden Therapien in der Schwangerschaft	31
4.1.1	Interferon- β	31
4.1.2	Glatirameracetat (Copaxone [®])	33
4.1.3	Natalizumab (Tysabri [®])	34
4.1.4	Fingolimod (Gilenya [®])	35
4.1.5	Dimethylfumarat (Tecfidera [®])	36
4.1.6	Teriflunomid (Aubagio [®])	37
4.1.7	Alemtuzumab (Lemtrada [®])	37
4.1.8	Mitoxantron (Ralenova [®])	38
4.2	Interferon- β Exposition im 1. Trimenon	39
4.2.1	Studienkollektiv	39
4.2.2	Schwangerschaftsausgänge nach Interferon- β Exposition . . .	41
4.2.3	Fehlbildungen nach Interferon- β Exposition	45
4.2.4	Andere Prädiktoren für einen negativen Schwangerschaftsausgang	50
4.3	Glatirameracetat Exposition im 1. Trimenon	54
4.3.1	Studienkollektiv	54
4.3.2	Schwangerschaftsausgänge nach Glatirameracetat Exposition	56
4.3.3	Fehlbildungen nach Glatirameracetat Exposition	60
4.3.4	Andere Prädiktoren für einen negativen Schwangerschaftsausgang	62
4.4	Natalizumab Exposition im 1. Trimenon	65
4.4.1	Studienkollektiv	66
4.4.2	Schwangerschaftsausgänge nach Natalizumab Exposition im 1. Trimenon	68
4.4.3	Fehlbildungen nach Natalizumab Exposition im 1. Trimenon .	69

4.5 Natalizumab Exposition im 3. Trimenon	71
4.5.1 Studienkollektiv	71
4.5.2 Schwangerschaftsausgänge nach Natalizumab Exposition im 3. Trimenon	74
5 Diskussion	77
5.1 Datenlage zu verlaufsmodifizierenden Therapien in der Schwanger- schaft	77
5.2 Interferon- β und Glatirameracetat Exposition im 1. Trimenon	81
5.3 Natalizumab Exposition im 1. Trimenon und im 3. Trimenon	87
5.4 Limitationen des Deutschen Multiple Sklerose und Kinderwunschre- gisters	92
6 Ausblick	99
Eigenanteil an den bereits veröffentlichten Manuskripten	103
Literaturverzeichnis	105
Lebenslauf	127

ABKÜRZUNGEN

ASD	Atriumseptumdefekt
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BMI	Body-Mass-Index
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
DMT	Verlaufsmodifizierende Therapie
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FcRn	Fc Rezeptor
GLAT	Glatiramacetat
hCG	humanes Choriongonadotropin
HHV-6	Humanes Herpesvirus-6
HLA	Humane Leukozyten-Antigene
HWZ	Halbwertszeit
IFN- β	Interferon- β
IFN- γ	Interferon- γ
IgG	Immunglobulin Klasse G
IL-1	Interleukin-1
IVIG	Intravenöse Immunglobuline

JCV	John Cunninham Virus
LMP	letzte Menstruationsperiode
MS	Multiple Sklerose
Nrf2	Nuclear-Factor-E2-related Factor-2
OR	Odds Ratio
PDA	Periduralanästhesie
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PREDSS	Patient-Reported Expanded Disability Status Scale
PS	Propensity Score
RRMS	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose
S1PR2	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor 2
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

1.1 Stufentherapie der Multiplen Sklerose	8
4.1 Flussdiagramm der Schwangerschaftsausgänge der Interferon- β exponierten und unexponierten Schwangerschaften	44
4.2 Forest plot adjustierter Odds Ratios der Schwangerschaftsausgänge nach Interferon- β Exposition	45
4.3 Flussdiagramm der Schwangerschaftsausgänge der Glatirameracetat exponierten und unexponierten Schwangerschaften	57
4.4 Forest plot adjustierter Odds Ratios der Schwangerschaftsausgänge nach Glatirameracetat Exposition	59
4.5 Flussdiagramm der Schwangerschaftsausgänge der Natalizumab exponierten Schwangerschaften und der Schwangerschaften in der MS erkrankten und in der gesunden Kontrollgruppe	68
4.6 Natalizumab Konzentrationen in 5 Mutter-Kind-Paaren	75

TABELLENVERZEICHNIS

3.1	Expositionszeiträume verlaufsmodifizierender Therapien	22
4.1	Datenlage zu verlaufsmodifizierenden Therapien in der Schwangerschaft	32
4.2	Basischarakteristika der Interferon- β exponierten und der unexponierten Schwangerschaften	41
4.3	Multiple Sklerose Schübe und Steroid Expositionen der Interferon- β exponierten und der unexponierten Schwangerschaften	42
4.4	Schwangerschaftsausgänge nach Interferon- β Exposition	43
4.5	Fehlbildungen nach Interferon- β Exposition	46
4.6	Potentielle Confounder der Interferon- β exponierten Schwangerschaften	51
4.7	Lineare Regressionsanalyse der Interferon- β exponierten Schwangerschaften	53
4.8	Basischarakteristika der Glatirameracetat exponierten und der unexponierten Schwangerschaften	55
4.9	Multiple Sklerose Schübe und Steroid Expositionen der Glatirameracetat exponierten und der unexponierten Schwangerschaften	56
4.10	Schwangerschaftsausgänge nach Glatirameracetat Exposition	58
4.11	Fehlbildungen nach Glatirameracetat Exposition	61
4.12	Potentielle Confounder der Glatirameracetat exponierten Schwangerschaften	63
4.13	Lineare Regressionsanalyse der Glatirameracetat exponierten Schwangerschaften	65

4.14 Basischarakteristika der Natalizumab exponierten Schwangerschaften sowie der MS erkrankten und gesunden Kontrollgruppe	66
4.15 Details zur MS Erkrankung der Natalizumab exponierten Schwangerschaften und der MS erkrankten Kontrollgruppe	67
4.16 Schwangerschaftsausgänge nach Natalizumab Exposition im 1. Trimenon	70
4.17 Basischarakteristika der Mütter mit Natalizumab Exposition im 3. Trimenon der Schwangerschaft	72
4.18 Klinische Charakteristika und Laborwerte der Neugeborenen mit Natalizumab Exposition im 3. Trimenon	73

1 EINFÜHRUNG

1.1 MULTIPLE SKLEROSE

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine der häufigsten Erkrankungen des zentralen Nervensystems und wird insbesondere bei jungen Frauen im gebärfähigen Alter zunehmend diagnostiziert [1]. Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung unklarer Genese, die durch demyelinisierende und inflammatorische Vorgänge sowie durch axonale Schäden zu neurologischen Ausfällen führt. Die Erkrankung verläuft meist in Schüben und wird mit immunmodulatorischen oder immunsuppressiven Therapien behandelt. Im Verlauf einer Schwangerschaft nimmt die Krankheitsaktivität ab, in den ersten 3 Monaten postpartum kommt es jedoch zu einem signifikanten Schubanstieg [2]. Diese Grundlagen werden zunächst erläutert.

1.1.1 Pathogenese

Bei der MS handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Immunkompetente Zellen passieren die Blut-Hirn-Schranke und verursachen durch Entzündungsreaktionen Schäden an den Myelinscheiden von Nerven im Gehirn und Rückenmark. Bei der MS handelt es sich aber nicht um eine rein demyelinisierende Erkrankung. Auch axonale Schäden können bereits in einem frühen Krankheitsstadium in unterschiedlichen

Ausprägungen vorhanden sein [3]. Die Demyelinisierung führt zu einer Unterbrechung der saltatorischen Erregungsleitung, sodass es zu einer verlangsamten Erregungsausbreitung kommt. Dauerhafte Leitungsunterbrechungen werden vor allem durch axonale Schäden hervorgerufen.

Initial kommt es zu einer Aktivierung autoreaktiver T-Lymphozyten in der Peripherie und einer Transmigration dieser T-Zellen über die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS [4], wobei zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht geklärt ist, wie es zu dieser Aktivierung kommt. Am ehesten wird eine Präsentation von Antigenen aus dem ZNS durch Makrophagen und eine eventuelle Reaktion mit viralen oder bakteriellen Proteinen (molecular mimicry) diskutiert [5, 6]. Die Migration von aktivierten, autoreaktiven T-Lymphozyten über die Blut-Hirn-Schranke erfolgt durch Adhäsion an das Gefäßendothel und einer verstärkten Expression von Integrinen und Adhäsionsmolekülen, welche vor allem durch die Zytokine Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interferon- γ (IFN- γ) und Interleukin-1 (IL-1) gefördert wird. Im ZNS differenzieren sich die T-Lymphozyten nach Kontakt mit den entsprechenden humanen Leukozyten-Antigenen (HLA) zu T-Helfer-Zellen (TH1-Zellen proinflammatorisch und TH2-Zellen antiinflammatorisch), welche wiederum weitere proinflammatorische Zytokine freisetzen und damit die Aktivierung von Makrophagen einleiten. Es kommt zur Phagozytose der Oligodendrozyten und zur Freisetzung von Stickoxiden und Sauerstoffradikalen. Außerdem führt die vermehrte Freisetzung von TNF- α und IFN- γ zu einer entzündlichen Störung der Blut-Hirn-Schranke, wodurch es weiteren immunkompetenten Zellen ermöglicht wird in das ZNS zu gelangen [7]. Durch den Verlust der Myelin-produzierenden Oligodendrozyten setzt die bekannte Demyelinisierung ein und die vermehrte Freisetzung von Radikalen führt zu axonalen und damit nachhaltigen neuronalen Schäden. Die Progression der MS ist vor allem von der Akkumulation dieser axonalen Schäden abhängig [8].

1.1.2 Ätiologie

Trotz intensiver Forschungsarbeiten ist es bisher nicht gelungen, die Ätiologie der MS vollständig aufzuklären. Derzeit wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen, die sowohl von genetischen Faktoren als auch von verschiedenen Umwelteinflüssen abhängig ist.

1.1.2.1 Genetische Faktoren

Die MS ist keine klassische Erbkrankheit im Sinne der Mendelschen Vererbungslehre. Bei 20 % der MS Patienten kommt es zu einer familiären Häufung der Erkrankung, wobei das Erkrankungsrisiko vom Verwandtschaftsgrad abhängig ist [8]. Tritt die Erkrankung bei einer Person des ersten Verwandtschaftsgrades auf, so ist das Risiko um 3 %, bei entfernteren Verwandtschaftsgraden um 1 % erhöht. Dabei hat die Vererbung der MS von mütterlicher oder väterlicher Seite keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko. Zwillingsstudien haben gezeigt, dass die Konkordanzrate bei monozygoten Zwillingen 25 % gegenüber 5 % bei dizygoten Zwillingen und Geschwistern beträgt [9–11]. Studien an Halbgeschwistern und Adoptivkindern zeigten ebenfalls, dass die familiäre Häufung der Erkrankung auch erblich bedingt ist und nicht nur durch Umweltfaktoren hervorgerufen wird [12, 13]. Basierend auf Kopplungsanalysen und Assoziationsstudien wird derzeit von einer polygenetischen Vererbung der MS ausgegangen [14, 15]. Eine Identifikation krankheitsbestimmender Gene ist wegen der komplexen Prädisposition bisher nicht gelungen, jedoch konnte eine Assoziation mit den zwei Histokompatibilitätsantigenen HLA-DR2 und HLA-DW2 gezeigt werden [16, 17]. Derzeitige Daten deuten darauf hin, dass es weitere Risikogene gibt, die an der initialen Pathogenese beteiligt sind sowie die Entwicklung und Progression der Erkrankung beeinflussen [12].

1.1.2.2 Umwelteinflüsse

Eine rein genetische Vererbung der MS kann aufgrund der relativ geringen Konkordanzrate bei monozygoten Zwillingen nahezu ausgeschlossen werden. Viele Migrationsstudien belegen, dass bestimmte Umwelteinflüsse ebenfalls eine Rolle bei der Pathogenese der MS spielen [18–21].

Immer wieder wurden virale Infektionskrankheiten im Kindesalter als Ursache für die MS diskutiert. Besonders interessant erscheinen derzeit das humane Herpesvirus-6 (HHV-6) und das Epstein-Barr-Virus (EBV) als potenzielle infektiöse Agenzien. Beide Viren befallen den Wirt bereits im Kindesalter und verbleiben in einer inaktiven, latenten Form im Körper mit der Möglichkeit jederzeit wieder aktiv zu werden. Außerdem sind diese Viren in der Lage, Zellen des ZNS zu befallen und Erkrankungen des ZNS hervorzurufen [22]. In Studien wurde gezeigt, dass MS Patienten eine höhere Seroprävalenz an EBV- und HHV-6 Antikörpern aufweisen [22, 23], die sich bereits mehr als 5 Jahre vor der Erstdiagnose bei MS Patienten nachweisen lassen [24, 25].

Der Zusammenhang zwischen Zigarettenrauch und der MS wurde bereits in vielen Studien untersucht [26–29]. Dabei wurde nicht nur der eigene Zigarettenkonsum sondern auch das Passivrauchen in der Kindheit mit einem erhöhten Risiko an MS zu erkranken assoziiert [30]. Der Mechanismus, wie Zigarettenrauch die Entstehung der MS fördert, ist bisher noch nicht vollständig ergründet. Derzeit werden die Stickoxide aus dem Zigarettenrauch dafür verantwortlich gemacht, besonders da diese auch eine mutmaßliche Rolle bei der Demyelinisierung der Axone spielen [31, 32].

Die Tatsache, dass MS häufiger bei Frauen als bei Männern diagnostiziert wird [1, 33], lässt die Vermutung zu, dass Sexualhormone einen Einfluss auf die Entstehung der MS haben. Außerdem wurde gezeigt, dass die Neurodegeneration und die Krankheitsprogression bei Männern tendenziell schneller verlaufen als bei Frauen [34, 35]. Unterstützt wird diese Theorie ebenfalls durch die Veränderung der Krankheitssymptomatik mit dem Anstieg der Sexualhormone während der

Schwangerschaft [36]. Ein protektiver Effekt von Östrogenen auf den Verlauf der Erkrankung und die T-Lymphozyten Aktivität wurde beobachtet und könnte auf einem immunmodulatorischen und neuroprotektiven Wirkmechanismus beruhen [37, 38]. Außerdem wurde ein protektiver Effekt von physiologischem Testosteron gezeigt und für die geringeren Erstdiagnosen bei Männern mitverantwortlich gemacht [34].

Schon früh wurde beobachtet, dass die Prävalenz der MS in den höheren Breitengraden zunimmt und die Zusammenhänge zwischen Sonnenlicht, Vitamin D und der Entstehung der MS untersucht. Dabei konnte ein niedriger Vitamin D Spiegel mit einem erhöhten Risiko an einer MS zu erkranken assoziiert werden [39–41]. Es konnte gezeigt werden, dass die Vitamin D Spiegel bereits vor der klinischen Erstmanifestation der MS sehr niedrig sein können [42] und auch nach der klinischen Erstmanifestation war ein niedriger Vitamin D Spiegel mit einer erhöhten Schubrate assoziiert [43, 44]. In klinischen Studien zur Vitamin D Supplementation bei MS Patienten waren höhere Vitamin D Konzentrationen mit einem Rückgang der Krankheitsaktivität verbunden [40].

1.1.3 Epidemiologie

Die MS ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Schätzungen gehen von derzeit 2,5 Millionen Erkrankten weltweit aus [8, 45]. Bezüglich der Erkrankungshäufigkeit zeigt sich ein auffälliges Nord-Süd-Gefälle. Kurtzke definierte in seinen Arbeiten drei Prävalenz-Zonen, eine niedrige (5 pro 100.000 Einwohner), eine moderate (5 - 30 pro 100.000 Einwohner) und eine hoch-Risiko-Zone (mehr als 30 pro 100.000 Einwohner) [18]. Regionen mit einem hohen Risiko sind demnach Europa, Israel, Kanada, die nördlichen Vereinigten Staaten und Neuseeland. Ein moderates Risiko weisen die südlichen Vereinigten Staaten, ein Großteil Australiens, Südafrika, die südlichen mediterranen Länder, Russland, Serbien, die Ukraine und Teile von Südamerika auf, wohingegen der Rest von Asien, Afrika und das nördliche Südamerika eher ein geringes Risiko aufweisen. Es finden sich somit

seltener Fälle in äquatornahen Gegenden, während die Prävalenz auf beiden Hemisphären polwärts zunimmt. Deutschland gehört mit einer Prävalenz von 100 - 120 pro 100.000 Einwohnern und einer Inzidenz von 3 - 5 pro 100.000 Einwohnern zu den Ländern mit einem hohen Risiko [46]. Die Ursache für dieses auffällige geografische Verteilungsmuster ist bisher noch nicht geklärt. Es werden sowohl das Entsprechen eines genetischen Verteilungsmusters [47, 48] aber auch der Einfluss von bestimmten Umwelteinflüssen diskutiert [49].

Die Erstdiagnose der MS wird meist zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr gestellt, mit einem Gipfel um das 30. Lebensjahr [50], wobei Frauen dreimal häufiger betroffen sind als Männer [1]. Somit leiden vor allem junge Frauen im gebärfähigen Alter an dieser Erkrankung. Da das Verhältnis von erkrankten Frauen zu erkrankten Männern in den letzten 50 Jahren von 2:1 auf 3,5:1 angestiegen ist, werden vor allem Faktoren des Lebensstils wie Rauchen, hormonelle Kontrazeptiva, Ernährung und Schwangerschaften als mögliche Ursachen diskutiert [1]. Jüngste Untersuchungen fanden einen Zusammenhang des Rezeptormoleküls Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor 2 (S1PR2) mit der MS [51]. S1PR2 befindet sich an den Blutgefäßen des Gehirns und transportiert Immunzellen über die Blut-Hirnschranke. Interessant ist, dass die S1PR2 Expression in weiblichen Gehirnen deutlich höher ist als in männlichen Gehirnen und dass das Protein sich vornehmlich in den Regionen des ZNS nachweisen lässt, die anfällig für Läsionen sind. Dies könnte ebenfalls eine mögliche Erklärung für die Häufung an MS Diagnosen bei Frauen sein, wobei noch nicht eindeutig geklärt ist, warum S1PR2 häufiger in weiblichen Gehirnen exprimiert wird.

Aufgrund der guten medizinischen Versorgung besonders in den Industrieländern, ist die Sterblichkeit rückläufig, sodass die mittlere Überlebenszeit nach Erstdiagnose 30 Jahre beträgt, was einer Reduktion der mittleren Lebenswahrscheinlichkeit um 5 - 10 Jahre entspricht [52].

1.1.4 Klinik und Verlauf

Die MS hat drei verschiedene Verlaufsformen. Es werden die schubförmig-remitierende (RRMS), die sekundär progrediente (SPMS) und die primär progrediente (PPMS) MS unterschieden [53]. 80 % der Erstdiagnosen sind dem schubförmig-remittierenden Verlauf zuzuordnen. Die Erkrankung verläuft also initial in Schüben. Unter einem MS Schub wird das Auftreten neuer oder wiederkehrender klinischer Symptome verstanden, die länger als 24 Stunden anhalten und die nicht durch eine Infektion hervorgerufen werden [54]. Die Symptome halten meist einige Tage bis wenige Wochen an und können vollständig oder unvollständig remittieren. Um einen Schub abzugrenzen, müssen mindestens 30 Tage bis zum Wiederauftreten klinischer Symptome vergangen sein. Typische klinische Symptome für einen MS Schub sind Sensibilitätsstörungen, Paresen, Optikusneuritis, Hirnnervenausfälle und vegetative Störungen wie Blasen oder Mastdarm Probleme. Grundsätzlich können jedoch alle Bereiche des ZNS betroffen sein. Unbehandelt geht die MS bei ca. 50 % der Betroffenen nach durchschnittlich 10 Jahren in den sekundär progredienten Verlauf über. Dies führt zu einer stetig schleichenden Verschlechterung der Symptomatik, zu Beginn der Übergangphase gegebenenfalls noch mit zusätzlichen Schüben [55]. Ca. 10 - 15 % der Patienten haben zu Beginn der Erkrankung keine Schübe. Bei ihnen verläuft die MS primär progredient, das heißt es kommt von Beginn an zu einer kontinuierlichen Verschlechterung der neurologischen Symptome ohne dass Schübe auftreten. Es entwickelt sich häufig eine über Jahre zunehmende spastische Gangstörung [56]. Nach neusten Diagnosekriterien aus dem Jahr 2011 kann die MS anhand klinischer und neuroradiologischer Parameter sowie Liquordiagnostik bereits frühzeitig nach dem ersten Schubereignis diagnostiziert werden [57]. Dies ist von besonderer Relevanz, da der rechtzeitige Beginn einer immunmodulatorischen Therapie den Übergang der RRMS in die SPMS verzögern kann [58].

1.1.5 Therapie

In den letzten Jahren ist die Anzahl der verfügbaren immunmodulatorischen und immunsuppressiven Therapien zur Behandlung der MS stark angestiegen. Ziel einer Behandlung der schubförmigen MS mit verlaufsmodifizierenden Therapien (DMT) ist es, die Frequenz von Schüben zu reduzieren [59]. 2014 veröffentlichte die deutsche Gesellschaft für Neurologie in der S2 Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose“ ein Stufenschema zur Therapie der MS (Abbildung 1.1).

1.1.5.1 Schubtherapie

Eine Glukokortikosteroid-Hochdosisbehandlung ist die Therapie der 1. Wahl bei einem akuten MS Schub. Meist wird 1 g Methylprednisolon an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht [60]. Bei unzureichendem Ansprechen des Patienten kann ein zweiter Methylprednisolon Puls von 2 g an 5 aufeinanderfolgenden

Indikation		RRMS ^b		SPMS ^b	
Verlaufsmodifizierende Therapie ^a	Hoch-aktive Verlaufsform	1. Wahl <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab • Fingolimod • Natalizumab 	2. Wahl <ul style="list-style-type: none"> • Mitoxantron • (Cyclophosphamid)^e 	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe
	Milde/moderate Verlaufsform	<ul style="list-style-type: none"> • Dimethylfumarat • Glatirameracetat • Interferon-beta • Teriflunomid 	<ul style="list-style-type: none"> • (Azathioprin)^c • (IVIG)^d 		
Schubtherapie	2. Wahl		Plasmaseparation		
	1. Wahl		Glukokortikosteroid-Hochdosisbehandlung		

Abbildung 1.1: Stufentherapie der Multiplen Sklerose

^a Bei Versagen einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei milder/moderater Verlaufsform der MS werden diese Patienten wie eine aktive MS behandelt.

^b Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; die hier gewählte Darstellung impliziert keine Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe

^c zugelassen, wenn Interferon- β nicht möglich oder unter einer Azathioprin Therapie ein stabiler Verlauf erreicht wurde

^d Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen

^e zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunerkrankungen, somit lediglich für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorgesehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren

Tagen verabreicht werden. Sollten sich die Symptome daraufhin ebenfalls nicht zurückbilden, kann als Schubeskalationstherapie eine Plasmaseparation durchgeführt werden. Bei Beginn dieser Therapie nicht später als 4 - 6 Wochen nach den ersten Symptomen ist mit einem Ansprechen von bis zu 80 % der Patienten zu rechnen [61].

1.1.5.2 Verlaufsmodifizierende Therapien der moderaten Multiplen Sklerose

Patienten mit moderater Krankheitsaktivität werden üblicherweise mit Interferon- β (IFN- β) oder Glatirameracetat (GLAT) sowie mit Dimethylfumarat oder Teriflunomid behandelt. Bei IFN- β handelt es sich um ein natürlich vorkommendes Zytokin, dessen immunmodulatorische Wirkung sowohl durch Induktion antiinflammatorischer Zytokine als auch durch Hemmung der T-Zell Proliferation und Migration der Leukozyten über die Blut-Hirn-Schranke bedingt ist [62]. Besonders zu Beginn der Therapie können grippeähnliche Symptome auftreten sowie Reaktionen an der Injektionsstelle. Seltener kann es zu Blutbildveränderungen oder Leberwert-erhöhungen kommen [63]. IFN- β ist ebenfalls zur Therapie der SPMS zugelassen. GLAT hingegen ist ein Polypeptid, das vor allem regulatorische T-Helfer Zellen induziert und sowohl die T-Zell-Antwort als auch die Migration über die Blut-Hirn-Schranke inhibiert [62]. GLAT ist im Allgemeinen etwas besser verträglich als IFN- β , aber auch hier kann es zu Reaktionen an den Injektionsstellen und zu einer Post-Injektions-Reaktion mit Gefäßerweiterung, Brustschmerz, Dyspnoe, Herzklopfen oder Tachykardie kommen [64]. Die lokalen Reaktionen an der Einstichstelle sind für die Patienten von besonderer Relevanz, da GLAT täglich injiziert werden muss. Mit Dimethylfumarat und Teriflunomid sind in den letzten Jahren zwei oral applizierbare Substanzen zur Behandlung der schubförmigen MS zugelassen worden. Fumarsäureester wie das Dimethylfumarat wurden ursprünglich nur zur Therapie der Psoriasis eingesetzt. Die entzündungshemmende und immunmodulatorische Wirkung wird primär durch die Aktivierung des Nuclear-Factor-E2-related Factor-2 (Nrf2)-Transkriptionswegs vermittelt [65, 66]. Dimethylfumarat weist ein sehr gutes Sicherheitsprofil auf, jedoch leiden die Patienten besonders zu Beginn der

Therapie häufig an Hitzegefühl und gastrointestinalen Ereignissen wie Diarrhoe, Übelkeit oder Abdominalschmerzen [67]. Teriflunomid ist der aktive Metabolit von Leflunomid (Arava®), welches zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt wird. Es handelt sich bei Teriflunomid um einen selektiven und reversiblen Inhibitor der mitochondrialen Dihydroorotat Dehydrogenase, welcher die Anzahl der aktiven B- und T-Lymphozyten im ZNS reduziert. Studien weisen darauf hin, dass Teriflunomid durch zytostatische immunmodulatorische Effekte das Auftreten neuer inflammatorischer Krankheitsaktivität hemmt, ohne dabei das Immunsystem des Patienten zu schwächen [68]. Azathioprin und Intravenöse Immunglobuline (IVIg) sind nur eingeschränkt zur Therapie der moderaten MS empfohlen. Azathioprin ist zur Behandlung der schubförmigen MS nur zugelassen, wenn eine Therapie mit IFN- β nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde. Der Einsatz von intravenösen Immunglobulinen ist nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, wenn keine alternativen Therapiemöglichkeiten bestehen.

1.1.5.3 Verlaufsmodifizierende Therapien der hochaktiven Multiplen Sklerose

Zur Behandlung von Patienten mit hoher Krankheitsaktivität stehen als Therapien der 1. Wahl Natalizumab, Fingolimod und Alemtuzumab zur Auswahl. Natalizumab ist der erste monoklonale Antikörper, der zur Behandlung der schubförmigen MS zugelassen wurde. Es richtet sich gegen die α 4-Untereinheit von Integrinen, die auf der Oberfläche von Leukozyten exprimiert werden, und verhindert somit die α 4-vermittelte Adhäsion von proinflammatorischen Zellen zum Gefäßendothel und den Übertritt der Blut-Hirn-Schranke [69]. Als häufigste Nebenwirkung wurde eine leichte Infusionsreaktion mit Kopfschmerzen und verstärkter Müdigkeit sowie Schwindel, Übelkeit und Urtikaria beschrieben [70]. Bei ca. 6 % der Patienten kommt es zur Ausbildung von persistierenden Natalizumab-Antikörpern, die sowohl mit einem Wirkverlust als auch mit einer erhöhten Inzidenz für Überempfindlichkeitsreaktionen einhergeht. Die schwerwiegendste Nebenwirkung einer Natalizumab Therapie ist jedoch die progressive multifokale Leukenzephalo-

pathie (PML), eine seltene Infektion des ZNS, ausgelöst durch den John Cunningham Virus (JCV) [70]. Das Risiko für eine PML steigt nach 2 Jahren Therapiedauer an und ist mit dem JCV-Antikörper Status des Patienten assoziiert [62]. Fingolimod ist die erste oral applizierbare Substanz, die zur Behandlung einer hochaktiven MS zugelassen wurde. Es handelt sich um einen Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor Modulator, welcher die Migration von Lymphozyten aus den lymphoiden Organen ins Blut hemmt, sodass diese nicht in periphere Organe und ins ZNS übergehen können [71]. Als schwerwiegendste Nebenwirkungen wurden ein transienter atrioventrikulärer Block zu Therapiebeginn und Makulaödeme beschrieben. Häufig wurde auch von einem Anstieg der Leberenzyme und einer erhöhten Infektanfälligkeit berichtet [72]. Alemtuzumab ist ein weiterer monoklonaler Antikörper, welcher sich gegen das CD52-Glykoprotein auf der Zelloberfläche von vorwiegend T- und B-Lymphozyten richtet. Alemtuzumab wird im 1. Behandlungszyklus an 5 aufeinanderfolgenden Tagen und nach 12 Monaten in einem zweiten Behandlungszyklus an 3 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Die Behandlung kann mit der Bildung von Autoantikörpern einhergehen, mit einem erhöhten Risiko für autoimmun vermittelte Erkrankungen wie idiopathische thrombozytopenische Purpura, Schilddrüsenerkrankungen oder in seltenen Fällen Nephropathien [73, 74].

Als Mittel der 2. Wahl zur Behandlung der hochaktiven MS wird Mitoxantron angesehen. Mitoxantron ist ein Inhibitor der DNA- und RNA-Synthese. Es wirkt durch Interkalation in die DNA und Hemmung der Topoisomerase II zytotoxisch. Dies führt zu einer verringerten Sekretion von Zytokinen durch CD4-Zellen, einer Abnahme der Antikörperproduktion durch B-Zellen und zu einem Rückgang der Myelin Zerstörung durch Makrophagen [75]. Als relevanteste Nebenwirkungen dieser Therapie wurden Kardiotoxizität, Knochenmarksdepression und therapieassoziierte Leukämie aufgeführt [76]. Aus diesem Grund sollte eine Behandlung nur nach intensiver Nutzen-Risiko-Bewertung bei Patienten mit hochaktiver schubförmiger oder sekundär progredienter MS angewendet werden [77].

1.1.6 Verlauf in der Schwangerschaft und postpartum

Seit Ende des 19. Jahrhunderts glaubte man, dass die MS durch eine Schwangerschaft ausgelöst werden kann, nach der ersten Schwangerschaft stabil verläuft und dann nach der nächsten Schwangerschaft in einen progredienten Verlauf übergeht [78]. Daher wurde Frauen mit MS noch bis vor einigen Jahren von eigenen Kindern abgeraten. In den fünfziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts wurden die ersten Studien zur Untersuchung der Auswirkung einer Schwangerschaft auf die Erstmanifestation und Progression der MS durchgeführt [79]. Inzwischen wurden viele Studien zu dieser Fragestellung veröffentlicht [2, 78, 80–83] und liefern ein einheitliches Bild. Eine Schwangerschaft scheint sich sogar protektiv auf Schubereignisse in der Schwangerschaft auszuwirken. Die Schubrate nimmt in der Schwangerschaft kontinuierlich ab und fällt um 80 % im letzten Trimenon im Vergleich zu der Schubrate im Jahr vor der Schwangerschaft. Allerdings kommt es in den ersten 3 Monaten postpartum wieder zu einem signifikanten Schubanstieg. Ca. 30 % der Frauen erleiden in diesem Zeitraum einen Schub [2, 81]. Dieser typische Verlauf konnte in vielen Studien reproduzierbar belegt werden, so auch in einem systematischen Review mit 22 Veröffentlichungen [80]. Schwangerschaften scheinen sich nicht negativ auf die Progredienz der Erkrankung beziehungsweise auf die Behinderung auszuwirken [82, 84, 85]. Frühere Berichte einer sogar möglichen Protektion scheinen am ehesten durch Einschluss weniger kranker Frauen bedingt zu sein [84, 86].

Bislang gibt es keine Therapie, die zu solch einer ausgeprägten Schubreduktion wie das letzte Trimenon einer Schwangerschaft führt. Gleichzeitig gibt es kein anderes bekanntes Ereignis, welches Schübe in dieser Häufigkeit auslösen kann wie die hormonellen Veränderungen nach einer Geburt. In der Schwangerschaft ist das Immunsystem der Mutter supprimiert, damit der Fötus, welcher auch die fremden Antigene des Vaters trägt, nicht abgestoßen wird [87]. Die hormonellen Veränderungen während der Schwangerschaft, vor allem der hohe Estrogenspiegel, führen zu einer verminderten Aktivierung der TH1-Zellen, zu einer vermehrten Aktivierung der TH2-Zellen (TH1-TH2-Shift) und zu einer Expansion regulatorischer

T-Zellen [88]. Mit dem postpartalen Schubanstieg korreliert eine Herabregulation des nicht klassischen Histokompatibilitätsmoleküls HLA-G, das eine Schlüsselrolle als Immuninhibitor einnimmt und für die fetomaternale Immuntoleranz eine wichtige Rolle spielt [34].

Weiterhin wird diskutiert, ob eine Schwangerschaft einen Einfluss darauf hat, ob eine Frau eine MS entwickelt. Studien konnten zeigen, dass Frauen mit einer hohen Parität ein geringeres Risiko für ein erstes Schubereignis haben [89] und kinderlose Männer und Frauen ein höheres Risiko haben, an einer MS zu erkranken [90]. Ein systematischer Fehler (Bias) kann in diesen Studien allerdings nicht ausgeschlossen werden, da Patientinnen mit einer milden Verlaufsform der MS eher Kinder bekommen als Patientinnen mit schweren Behinderungen.

An MS erkrankte Frauen müssen nicht mit einem vermehrten Auftreten von gynäkologischen Komplikationen in der Schwangerschaft rechnen. Es wird weder die Abortrate noch das Auftreten von Fehlbildungen oder Frühgeburten von der MS negativ beeinflusst [91]. Noch nicht eindeutig geklärt ist, ob das mittlere Geburtsgewicht von Neugeborenen von Müttern mit MS reduziert ist. Daten zeigen eine mittlere Geburtsgewichtsreduktion von 150 – 200 g [92], die jedoch nicht in allen Studien nachgewiesen werden konnte [91]. Eine erhöhte Rate an Schnittentbindungen ist zwar beschrieben [93], der postpartale Schubanstieg ist allerdings unabhängig vom Entbindungsmodus. So korrelieren weder vaginale Spontangeburt noch Schnittentbindungen mit Schüben postpartum. In 2 Studien konnte gezeigt werden, dass die Gabe einer Periduralanästhesie (PDA) nicht mit dem postpartalen Schubanstieg [82] oder Behinderungen [94] korreliert. Ein sicherer Prädiktor für postpartale Schübe scheint jedoch die Krankheitsaktivität im Jahr vor und während der Schwangerschaft zu sein [82, 95], ebenso wurde eine erhöhte Konzentration proinflammatorischer Zytokine am Ende der Schwangerschaft mit einer höheren postpartalen Schubrate assoziiert [96]. Schubprophylaktisch auf die postpartalen Schübe scheint eine immunmodulatorische Therapie zu Beginn der Schwangerschaft zu wirken, wobei noch diskutiert wird, ob dieser Effekt durch die immunmodulatorische Therapie selbst oder die geringe Krankheitsaktivität der

eingeschlossenen Patientinnen zustande kommt [97].

1.2 KINDERWUNSCH UND IMMUNMODULATION

Derzeit gibt es kein Medikament, das zur Behandlung der MS in der Schwangerschaft uneingeschränkt zugelassen ist. Daher wurde lange Zeit eine Unterbrechung der Therapien vor einer geplanten Konzeption empfohlen [98]. Bei diesem Vorgehen ist es jedoch möglich, dass die Patientinnen über einen langen Zeitraum unbehandelt bleiben und Schübe zwischen dem Absetzen der Medikation und der Konzeption auftreten. Die Beurteilung des teratogenen Potentials der zur verlaufsmodifizierenden Therapie der MS eingesetzten Substanzen ist damit von großer Relevanz. Da an schwangeren Frauen aus ethischen Gründen keine systematischen Untersuchungen zur Sicherheit von Arzneimitteln durchgeführt werden, beschränken sich die Erfahrungen auf die Ergebnisse aus präklinischen Tierversuchen sowie auf Fallberichte, Fallserien und Beobachtungsstudien meist akzidentieller Schwangerschaften unter den jeweiligen immunmodulatorischen und immunsuppressiven Therapien zur Behandlung der moderaten (IFN- β , GLAT, Dimethylfumarat und Teriflunomid) und der hochaktiven (Natalizumab, Fingolimod, Alemtuzumab, Mitoxantron) Multiplen Sklerose. Die meisten Daten zu exponierten Schwangerschaften wurden bisher für die am längsten zugelassenen Substanzen IFN- β [99], GLAT [99] und Natalizumab [100] veröffentlicht. Doch trotz der langjährigen Erfahrung mit diesen Therapien, ist das Risiko einer Exposition in der Schwangerschaft noch nicht eindeutig abzuschätzen. Für IFN- β wird eine Assoziation mit einem verminderten mittleren Geburtsgewicht und dem vermehrten Auftreten von Frühgeburten diskutiert [99]. Weiterhin ist noch nicht eindeutig geklärt, ob es nach einer Exposition mit Natalizumab in der Frühschwangerschaft zu einem vermehrten Auftreten von Spontanaborten [101] und einer leichten Erhöhung der Fehlbildungsrate [100] kommen kann.

2 ZIEL DER ARBEIT

Der Wunsch nach eigenen Kindern ist ein zentraler Aspekt im Leben vieler Frauen. Da MS bei den meisten Frauen im gebärfähigen Alter diagnostiziert wird, ergeben sich für die Betroffenen und die behandelnden Ärzte viele Fragen bezüglich Familienplanung, Schwangerschaft, Geburt und Stillzeit. Sowohl die behandelnden Ärzte als auch Frauen mit MS sind häufig verunsichert, wie sie mit den verschiedenen immunmodulatorischen und immunsuppressiven Therapien vor, während und nach einer Schwangerschaft umgehen sollen.

In den letzten Jahren haben sich viele neue Therapieoptionen für MS Patienten ergeben. Besonders die Substanzen Fingolimod, Teriflunomid und Dimethylfumarat, welche zwischen 2011 und 2014 in Deutschland zugelassen wurden, bieten mit ihrer oralen Bioverfügbarkeit einen großen Vorteil gegenüber den älteren Therapien mit IFN- β (Zulassung 1995), GLAT (Zulassung 2001) und Natalizumab (Zulassung 2006), welche nur intramuskulär, subkutan oder intravenös applizierbar sind. Dennoch sind die meisten MS Patientinnen stabil auf eine dieser Therapien eingestellt. Obwohl mit diesen Substanzen bereits eine 10 - 20 jährige Erfahrung besteht, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt, inwieweit sich eine Therapie mit IFN- β , GLAT oder Natalizumab in der Schwangerschaft auf den Schwangerschaftsausgang auswirkt. Da bis vor kurzer Zeit Frauen mit MS geraten wurde, die immunmodulatorische Therapie 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abzusetzen, beschränken sich die Erfahrungen auf Fallberichte, Fallserien und Beobachtungsstudien meist akzidentieller Schwangerschaften unter den immunmodulatorischen Therapien.

Ein Absetzen der immunmodulatorischen Therapie vor einer geplanten Schwangerschaft geht für die Patientinnen mit einem erhöhten Risiko einen Schub in der therapiefreien Zeit oder sogar im 1. Trimenon der Schwangerschaft zu erleiden und damit auf eine Glukokortikosteroid-Hochdosisbehandlung angewiesen zu sein einher. Da auch das teratogene Potenzial von Steroiden noch nicht eindeutig einschätzbar ist, ist das Risiko einer immunmodulatorischen Therapie in der Frühschwangerschaft gegen das Risiko eines Schubes abzuwägen. Eine Schwangerschaft wirkt im Allgemeinen protektiv gegen Schübe, es kann jedoch vorkommen, dass dieser protektive Schutz nicht ausreicht, um vor einem Rebound-Effekt nach Absetzen einer Natalizumab Therapie zu schützen. Bei Patientinnen mit einer sehr hohen Krankheitsaktivität ist somit das Risiko einer fortgeführten Natalizumab Therapie bis ins 3. Trimenon gegen das Risiko eines schweren Rebound-Effektes abzuwägen.

Daher war das übergeordnete Ziel dieser Arbeit, den Effekt einer IFN- β , GLAT oder Natalizumab Therapie in der Frühschwangerschaft auf den Schwangerschaftsausgang von MS Patientinnen und den Effekt einer Natalizumab Therapie im 3. Trimenon der Schwangerschaft auf Neugeborene von Patientinnen mit hochaktiver MS zu untersuchen.

3 PATIENTEN UND METHODEN

Die vorliegende Arbeit beschreibt eine prospektive Kohortenstudie aus dem DMSKW. Im Folgenden wird sowohl die Literaturrecherche als auch die Erhebung und die Auswertung der Daten detailliert erläutert.

3.1 LITERATURRECHERCHE

Aufgrund der rasanten Entwicklung der Datenlage in den letzten Jahren, wurde eine systematische Literaturrecherche zu den verlaufsmodifizierenden Therapien in der Schwangerschaft fortlaufend zwischen Februar 2013 und August 2015 in der Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)- Datenbank via PubMed durchgeführt. Die Suche in der Datenbank wurde weder hinsichtlich der Sprache noch des Studientyps oder des Erscheinungsjahres eingeschränkt. Suchanfragen wurden mit folgenden Stichwörtern gestellt: interferon-beta AND pregnancy; glatiramer acetate AND pregnancy; natalizumab AND pregnancy; fingolimod AND pregnancy; dimethyl fumarate AND pregnancy; alemtuzumab AND pregnancy; mitoxantrone AND pregnancy. Aufgrund der Relevanz der Aktualität der Daten wurden wissenschaftliche Veröffentlichungen, die auf dem 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) im September 2015 in Barcelona, Spanien, vorgestellt wurden, ebenfalls mit einbezogen. Zusammenfassungen und Volltexte wurden in die Literaturrecherche aufgenommen, wenn sie die Ausgänge von Schwangerschaften mit DMT Exposition beschrieben.

3.2 DEUTSCHES MULTIPLE SKLEROSE UND KINDERWUNSCH-REGISTER

Das DMSKW wurde 2006 von Frau Priv. Doz. Dr. Kerstin Hellwig an der neurologischen Klinik des St. Josef Hospitals Bochum (Direktor Prof. Dr. Gold), einem Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, etabliert. Frauen mit diagnostizierter MS und bestehender Schwangerschaft werden in das Register aufgenommen. Ähnlich eines teratologischen Informationsservices kontaktieren behandelnde Neurologen, Gynäkologen, MS Schwestern oder auch MS Patientinnen selbst das DMSKW bei Fragen bezüglich Schwangerschaften und MS; speziell zu MS Therapien in der Schwangerschaft. Patientinnen selbst werden hauptsächlich über Artikel in Patientenzeitschriften, über Veröffentlichungen auf der Homepage der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) oder über die Homepage des DMSKW auf das Projekt aufmerksam. Behandelnde Ärzte oder MS Schwestern werden über Fachzeitschriften oder Fortbildungsveranstaltungen informiert.

Zur Datenerhebung werden standardisierte Interviews telefonisch oder persönlich in einer speziellen Multiple Sklerose und Kinderwunsch Sprechstunde durchgeführt. Um Erinnerungsverfälschungen (recall bias) bei der anamnetischen Datenerhebung zu vermeiden, werden Interviews in der Schwangerschaft einmal in jedem Trimenon sowie in Monat 1, 3, 6, 12 und 24 postpartum durchgeführt. Jährlich melden sich bis zu 300 Frauen beim DMSKW, sodass bisher 1.300 Schwangerschaften in das Register aufgenommen wurden. Alle erhobenen Daten werden in anonymisierter Form, unter Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und der datenschutzrechtlichen Vorschriften, dokumentiert, verschlüsselt und ausgewertet.

Bei Erstkontakt werden Basischarakteristika der Schwangeren wie Alter bei Konzeption, Body-Mass-Index (BMI) und Schwangerschaftswoche (SSW) bei Eintritt in das DMSKW erfasst. Außerdem werden Daten zu eventuell vorangegangenen reproduktionsmedizinischen Behandlungen, Exposition mit Medikamenten, Nikotin, Alkohol oder Drogen vor der Schwangerschaft und Daten zur Beurteilung des

sozioökonomischen Status (Familienstand, schulische und berufliche Ausbildung, derzeitige Beschäftigung) erhoben. Es wird eine möglichst vollständige Krankenanamnese bezüglich der MS erstellt. Dazu gehört unter anderem das Datum der Erstdiagnose mit Symptomen bei Erstdiagnose, das eventuelle Auftreten von Symptomen vor der Erstdiagnose, die Anzahl von Schüben, MRTs und Kortisontherapien seit der Erstdiagnose und eine detaillierte Auflistung aller Schübe in den letzten 2 Jahren vor der Schwangerschaft. Außerdem werden alle immunmodulatorischen, immunsuppressiven und symptomatischen Therapien der MS, mit besonderem Fokus auf die Therapien während der Konzeption, erfasst. Des Weiteren wird eine Familienanamnese erstellt mit vorangegangenen Schwangerschaften und eventuellen Komplikationen, chronischen Erkrankungen und Schwangerschaftskomplikationen innerhalb des 1. Verwandtschaftsgrades und eventuelle Geburtsdefekte bis zum 3. Verwandtschaftsgrad. Während der Schwangerschaft werden in jedem Trimenon Daten zu Vorsorgeuntersuchungen (Ultraschalluntersuchung, Nackenfaltemessung, Triple Test, Feindiagnostikultraschall, Amniocentese, Chorionzottenbiopsie und Zuckerbelastungstest), Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf, Exposition mit Medikamenten, Vitaminen, Nahrungsergänzungsmitteln, Alkohol oder Nikotin sowie Daten zur Krankheitsaktivität der MS erhoben. Im 1. Interview postpartum sind vor allem Gesundheitszustand, Geburtsgewicht und Geburtslänge des Neugeborenen sowie der Geburtsmodus Gegenstand der Abfrage. Im weiteren Verlauf bis 24 Monate postpartum werden Daten zum Stillen, wie die Erfassung des ausschließlichen Stillens, das Einführen von Mahlzeiten, das Auftreten der ersten Menstruation nach der Geburt und die Exposition mit Medikamenten während der Stillzeit erhoben, sowie Daten zur Krankheitsaktivität der MS und sonstigen Komplikationen postpartum. Des Weiteren wird während dieser 24 Monate detailliert die Entwicklung des Kindes mit allen Kindervorsorgeuntersuchungen, Impfungen, signifikanten Erkrankungen mit Medikamenteneinnahmen sowie Operationen erfasst.

Im Falle eines negativen Schwangerschaftsausgangs wie einer Totgeburt, einem neonatalen Tod oder dem Auftreten von Fehlbildungen wird zur Verifizierung der behandelnde Gynäkologe oder Pädiater kontaktiert. Alle Fehlbildungen werden

von Frau Dr. Annette Queißer-Wahrendorf, einer Mitarbeiterin des Mainzer Geburtenregisters, bewertet und in große und kleine Fehlbildungen unterteilt [102]. Das Mainzer Geburtenregister ist ein aktives und prospektives Erfassungssystem für Fehlbildungen. Alle Neugeborenen, die in einem der 3 Mainzer Geburtskliniken zur Welt kommen (etwa 3.500 jährlich), werden nach der Geburt von einem Pädiater, welcher speziell in Neonatologie und klinischer Genetik geschult ist, einer standardisierten klinischen und sonographischen Untersuchung unterzogen. Für Fehlgeburten wie Spontanaborte, induzierte Aborte oder Totgeburten wird eine pathologische Untersuchung durchgeführt. Des Weiteren werden Daten zur Familien-, Schwangerschafts- und Sozialanamnese erfasst, sowie allgemeine Expositionsdaten wie Alkohol- und Nikotinkonsum. Im Mainzer Geburtenregister wird eine Fehlbildungsprävalenz von 6,7 % für große und kleine Fehlbildungen in der deutschen Bevölkerung beobachtet. Allerdings handelt es sich hierbei um die Erfassung von Fehlbildungen durch ein aktives System. In passiven Registern, zu denen auch das DMSKW gehört, werden Fehlbildungen von Personen mit unterschiedlicher Ausbildung und Motivation einem Zentrum mitgeteilt. Ein standardisiertes, systematisches Untersuchungsschema existiert nicht. Für passive Erfassungssysteme wird eine Fehlbildungsprävalenz von 3 - 4 % angegeben [102].

Zur Untersuchung verschiedenster Fragestellungen werden die Schwangerschaften aus dem DMSKW miteinander verglichen. Dazu werden meist Subgruppen gebildet, um exponierte Schwangerschaften mit unexponierten Schwangerschaften zu vergleichen.

Das DMSKW kooperiert zeitweilig mit dem Motherisk Program am Hospital for Sick Children in Toronto, Kanada. Dabei handelt es sich um ein klinisches Lehr- und Forschungsprogramm, welches Sicherheitsdaten in Schwangerschaft und Stillzeit sammelt. Alle Daten werden prospektiv in mehreren Telefoninterviews während und nach der Schwangerschaft erhoben. Dabei werden folgende Schwangerschaftsausgänge erfasst: Lebendgeburten, Fehlbildungen, Spontanaborte, elektive Aborte (mit oder ohne therapeutische Indikation), Totgeburten, neonatale Tode,

Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtslänge und Geburtsmodus. Im Falle von Erkrankungen oder Fehlbildungen des Neugeborenen werden die Daten von dem behandelnden Pädiater verifiziert. Zwei prospektive Kohorten aus dem Motherisk Program wurden als Kontrollgruppe für die Schwangerschaften mit Tysabri Exposition im 1. Trimenon verwendet. Bei der ersten Kontrollgruppe handelt es sich um eine MS erkrankte Kontrollgruppe, gematcht nach der Krankheitsdauer und dem Auftreten von Schüben in den letzten beiden Jahren vor der Schwangerschaft. Einschlusskriterien waren eine diagnostizierte MS und keine Behandlung mit Natalizumab in den drei Monaten vor der Schwangerschaft oder während der Schwangerschaft. Es wurden Basischarakteristika zu den Schwangeren sowie Daten zum Schwangerschaftsverlauf, zur Medikamentenexposition und Krankheitsaktivität der MS vor und in der Schwangerschaft und zum Geburtsmodus erhoben. Die zweite Kontrollgruppe ist eine gesunde Kontrollgruppe ohne Exposition mit teratogenen Medikamenten in der Schwangerschaft, gematcht nach Alter bei Konzeption, BMI und SSW bei Eintritt in das Motherisk Program. Diese Frauen nahmen alle Kontakt zum Motherisk Program auf bezüglich einer Therapie der *Hyperemesis gravidarum*.

Das DMSKW wurde von der Ethikkommission der Ruhr-Universität Bochum zugelassen (314108) und alle Teilnehmer haben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme am DMSKW gegeben.

3.3 DEFINITION EXPOSITION

Im folgenden werden die Expositionen sowohl durch DMTs aber auch durch andere Medikamente, Nikotin oder Alkohol genau definiert. Tabelle 3.1 gibt einen Überblick über die genauen Expositionszeiträume aller verlaufsmodifizierenden Therapien, mit denen Frauen aus dem DMSKW vor oder während der Schwangerschaft exponiert waren. Die Expositionszeiträume basieren auf der fünffachen Halbwertszeit (HWZ) der jeweiligen Substanz. Fand die letzte Applikation der Sub-

stanz in dem angegebenen Zeitraum statt, so gilt die Schwangerschaft als exponiert.

Eine Schwangerschaft gilt weiterhin als medikamentenexponiert, wenn zwischen der letzte Menstruationsperiode (LMP) und der Geburt Medikamente eingenommen wurden. Bei einer Medikamentenexposition in den letzten 3 Monaten vor der LMP, gilt eine Schwangerschaft als exponiert, wenn das Medikament weniger als fünf HWZ (der jeweiligen Substanz) vor der LMP eingenommen wurde. Tritt eine Fehlbildung unter Medikamentenexposition auf, so wird das teratogene Potential der Substanz anhand der aktuellen Datenlage bewertet.

Als Alkoholabusus in der Schwangerschaft und Nikotinabusus in der Schwangerschaft wird der Konsum von Alkohol oder Nikotin zwischen dem Bekanntwerden der Schwangerschaft und der Geburt definiert. Als Alkoholkonsum in der Schwangerschaft und Nikotinkonsum in der Schwangerschaft wird der Konsum von Alkohol oder Nikotin zwischen der LMP und dem Bekanntwerden der Schwangerschaft definiert.

Substanz	HWZ	Expositionszeitraum vor LMP
Interferon- β	5 h	≤ 0 Tage
Glatirameracetat	k.A. ^a	≤ 0 Tage
Natalizumab	16 d	≤ 3 Monate
Fingolimod	9 d	≤ 2 Monate
Dimethylfumarat	1 h	≤ 0 Tage
Teriflunomid	19 d	≤ 3 Monate
Alemtuzumab	5 d	≤ 1 Monat
Mitoxantron	9 d	≤ 2 Monate
Azathioprin	5 h	≤ 0 Tage

^a Es wurden keine pharmakokinetischen Studien an Patienten durchgeführt; *in-vitro*-Daten und begrenzte Daten von gesunden Probanden zeigen, dass subkutan angewendetes GLAT leicht resorbiert wird; der überwiegende Teil der Dosis wird bereits im subkutanen Gewebe schnell in kleinere Fragmente abgebaut.

Tabelle 3.1: Expositionszeiträume verlaufsmodifizierender Therapien

3.4 DEFINITIONEN SCHWANGERSCHAFTSAUSGÄNGE

Für die Auswertung der Schwangerschaften mit einer Exposition mit IFN- β , GLAT oder Natalizumab im 1. Trimenon wurden die Schwangerschaftsausgänge Lebendgeburt, Totgeburt, Spontanabort, neonataler Tod und Frühgeburt sowie die Geburtsgewichte und das Auftreten von Fehlbildungen mit den Schwangerschaftsausgängen der jeweiligen Kontrollgruppe verglichen. In der Kohorte von Schwangerschaften mit Natalizumab Exposition im 3. Trimenon wurden Fehlbildungen, das Geburtsgewicht, die Schwangerschaftsdauer als SSW bei Geburt und das Auftreten von Anämien, Thrombozytopenien und Leukozytosen bei den Neugeborenen erfasst. Im folgenden werden alle Schwangerschaftsausgänge genau definiert.

3.4.1 Lebendgeburt

Nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist ein Lebendgeborenes ein Fetus, der unabhängig von der Schwangerschaftsdauer vollständig aus dem Mutterleib ausgestoßen oder extrahiert ist, nach Verlassen des Mutterleibs atmet oder ein anderes Lebenszeichen wie Herzschlag, Pulsation der Nabelschnur oder deutliche Bewegung der willkürlichen Muskulatur erkennen lässt [103].

3.4.2 Totgeburt

Ein Totgeborenes ist ein Fetus, bei dem vor der vollständigen Ausstoßung oder Extraktion aus dem Mutterleib der Tod eintritt, unabhängig von der Dauer der Schwangerschaft. Der Tod wird dadurch angezeigt, dass der Fetus nach dem Verlassen des Mutterleibs weder atmet noch andere Lebenszeichen wie Herzschlag, Pulsation der Nabelschnur oder deutliche Bewegung der willkürlichen Muskulatur erkennen lässt [103].

3.4.3 Spontanabort

Ein Spontanabort wird definiert als Totgeburt vor der Perinatalperiode. Die Perinatalperiode beginnt mit der vollendeten 22. Woche, wenn der Fetus ein Gewicht von 500 g erreicht hat, und endet mit dem vollendeten 7. Tag nach der Geburt [103].

3.4.4 Neonataler Tod

Das Versterben eines Säuglings bis zum 27. Tag nach der Geburt wird als neonataler Tod bezeichnet. Es wird der frühe neonatale Tod (0 - 6. Tag) vom späten neonatalen Tod (7. - 27. Tag) unterschieden [104].

3.4.5 Schwangerschaftsdauer

Als Schwangerschaftsdauer gilt die Zeit ab dem ersten Tag der letzten Menstruation angegeben in Wochen. Nach der Definition der WHO ist ein Fetus ein Frühgeborenes bei einer Schwangerschaftsdauer unter 37 Wochen, ein rechtzeitig Geborenes bei einer Schwangerschaftsdauer von 37 bis unter 42 Wochen und ein übertragenes Neugeborenes bei einer Schwangerschaftsdauer von 42 Wochen und mehr [103].

3.4.6 Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht ist das nach der Geburt des Neugeborenen zuerst festgestellte Gewicht. Die WHO unterscheidet zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht unter 2.500 g (bis einschließlich 2.499 g), einem sehr niedrigen Geburtsgewicht unter 1.500 g (bis einschließlich 1.499 g) und einem extrem niedrigen Geburtsgewicht unter 1.000 g (bis einschließlich 999 g) [103].

3.4.7 Fehlbildung

Unter Fehlbildungen wird eine defekte Organbildung verstanden. Es wird zwischen großen und kleinen Fehlbildungen unterschieden. Große Fehlbildungen sind strukturelle Defekte des Körpers oder der Organe, die behandlungsbedürftig sind und die Lebensfähigkeit einschränken. Unter kleinen Fehlbildungen werden alle strukturellen Entwicklungsstörungen zusammengefasst, die die Lebensfähigkeit nicht beeinträchtigen und nicht interventionsbedürftig sind. Weiterhin lassen sich Fehlbildungen in primäre und sekundäre Fehlbildungen klassifizieren. Primäre Fehlbildungen beruhen auf einer fehlerhaften Anlage des betroffenen Organs, sekundäre Fehlbildungen werden als eine abnormale Entwicklung eines primär normal angelegten Organs definiert [102].

3.4.8 Anämie

Als Anämie wird die Unterschreitung der altersabhängigen Referenzwerte für Erythrozyten und Hämoglobin im Nabelschnurblut definiert. Die altersentsprechenden Normalbereiche wurden von den zertifizierten diagnostischen Laboratorien der Geburtskliniken übernommen.

3.4.9 Thrombozytopenie

Als Thrombozytopenie wird die Unterschreitung des altersabhängigen Referenzwertes für Thrombozyten im Nabelschnurblut definiert. Die altersentsprechenden Normalbereiche wurden von den zertifizierten diagnostischen Laboratorien der Geburtskliniken übernommen.

3.4.10 Leukozytose

Als Leukozytose wird die Überschreitung des altersabhängigen Referenzwertes für Leukozyten im Nabelschnurblut definiert. Die altersentsprechenden Normalberei-

che wurden von den zertifizierten diagnostischen Laboratorien der Geburtskliniken übernommen.

3.5 STATISTISCHE ANALYSE

Diese Arbeit umfasst die Auswertung 4 verschiedener Kohorten aus dem DMSKW. Die Kohorten der IFN- β und GLAT exponierten Schwangerschaften waren sich sehr ähnlich und konnten daher mit den gleichen statistischen Methoden ausgewertet werden. Aufgrund der geringeren Fallzahl in der Kohorte mit Natalizumab Exposition im 1. Trimenon wurden zur Auswertung dieser Daten Varianzanalysen verwendet. Da sich die zu untersuchende Fragestellung in der Kohorte der Schwangerschaften mit Natalizumab Exposition im 3. Trimenon von den zu untersuchenden Fragestellungen in den anderen 3 Kohorten unterschied und die Kohorte nur eine sehr geringe Fallzahl aufwies, wurden diese Daten rein deskriptiv ausgewertet.

3.5.1 Interferon- β oder Glatirameracetat Exposition im 1. Trimenon

Alle statistischen Berechnungen wurden mithilfe von SAS Version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC) durchgeführt. Als Schwellenwert für Seltenheit wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ festgelegt, ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ gilt somit als statistisch signifikant.

Mit einer deskriptiven, univariaten Analyse wurde getestet, ob eine Normalverteilung für folgende kontinuierliche Variablen angenommen werden kann: Alter bei Konzeption, Krankheitsdauer, BMI, SSW bei Eintritt in das DMSKW, Geburtsgewicht, Geburtslänge, SSW bei Geburt, Expositionsdauer und Anzahl von MS Schüben in den letzten zwei Jahren vor Konzeption. Für normal verteilte, kontinuierliche Variablen wurde ein Zweistichproben-t-Test zur Erfassung eines hinreichenden Unterschiedes zwischen der exponierten und der Kontrollgruppe durchgeführt,

für nicht-normal verteilte, kontinuierliche Variablen der Wilcoxon-Rangsummen-Test.

Der Chi-Quadrat-Test und der Fisher-Exakt-Test wurden für folgende kategoriale Variablen verwendet: Lebendgeburt, Spontanabort, Fehlbildung, Frühgeburt, Kaiserschnitt, Totgeburt, Neonataler Tod, Ektopre Schwangerschaft, Elektiver Abort (mit und ohne therapeutische Indikation), Nikotinabusus in der Schwangerschaft, Alkoholabusus in der Schwangerschaft, MS Schub in der Schwangerschaft, MS Schub im 1. Trimenon, MS Schub im 2. Trimenon, MS Schub im 3. Trimenon, Steroid Exposition in der Schwangerschaft aufgrund eines MS Schubs, Steroid Exposition im 1. Trimenon aufgrund eines MS Schubs, Steroid Exposition im 2. Trimenon aufgrund eines MS Schubs, Steroid Exposition im 3. Trimenon aufgrund eines MS Schubs, Fehlgeburten vor der Schwangerschaft und Schübe in den letzten 2 Jahren vor der Schwangerschaft.

Mit einer linearen Regression wurden Unterschiede in Bezug auf das Geburtsgewicht zwischen der exponierten und der Kontrollgruppe analysiert unter Einbeziehung folgender potenzieller Einflussfaktoren: Frühgeburt, Alter bei Konzeption, Nikotinabusus in der Schwangerschaft, Alkoholabusus in der Schwangerschaft, BMI, Geschlecht des Kindes, MS Schub in der Schwangerschaft und Steroid Exposition in der Schwangerschaft aufgrund eines MS Schubs.

Zur Bestimmung von Odds Ratios (OR) mit einem 95 %-Konfidenzintervall wurden multivariate, logistische Regressionsanalysen für folgende Schwangerschaftsausgänge durchgeführt: Lebendgeburt, Spontanabort, Fehlbildung, Frühgeburt und Kaiserschnitt. Alter bei Konzeption, Krankheitsdauer, BMI, Nikotinabusus in der Schwangerschaft, Alkoholabusus in der Schwangerschaft, SSW bei Eintritt in das DMSKW, MS Schub in der Schwangerschaft, Steroid Exposition in der Schwangerschaft aufgrund eines MS Schubs, Steroid Exposition im 1. Trimenon aufgrund eines MS Schubs sowie MS Schub im 3. Trimenon, Steroid Exposition im 3. Trimenon aufgrund eines MS Schubs, Kaiserschnitt und Frühgeburt (nur für die Schwangerschaftsausgänge Frühgeburt und Kaiserschnitt) wurden als potenzielle Confounder in der multivariaten Regressionsanalyse generiert. Zeigte eine Variable so-

wohl eine Assoziation mit der Exposition als auch mit dem Schwangerschaftsausgang ($p < 0,2$), wurde sie als Confounder berücksichtigt.

Die Methodik des Propensity-Score-Matchings wurde für die gleichen Schwangerschaftsausgänge mit den gleichen potenziellen Confoundern wie in der multivariaten Regressionsanalyse durchgeführt. Eine ausreichende Überschneidung der Quintilen der Propensity Scores (PS) zwischen der exponierten und der nicht exponierten Gruppe wurde überprüft.

3.5.2 Natalizumab Exposition im 1. Trimenon

Folgende kontinuierliche Variablen wurden mit einer deskriptiven, univariaten Analyse auf Normalverteilung getestet: Alter bei Konzeption, Krankheitsdauer, BMI, SSW bei Eintritt in das DMSKW oder Motherisk Program, Geburtsgewicht, Geburtslänge und SSW bei Geburt.

Für alle normalverteilten, kontinuierlichen Variablen wurden die Mittelwerte mithilfe einer einfachen Varianzanalyse (ANOVA) verglichen. Im Falle eines signifikanten Unterschiedes wurde der Tukey's Test verwendet, um zu bestimmen, zwischen welchen Gruppen ein signifikanter Unterschied besteht. Für nicht-normal verteilte, kontinuierliche Variablen wurde zum Vergleich des Medians der Kruskal Wallis Test angewendet.

Kategorische Variablen wie die Schwangerschaftsausgänge Lebendgeburt, Spontanabort, Fehlbildung, Kaiserschnitt und Elektiver Abort (mit und ohne therapeutische Indikation), sowie Nikotin- und Alkoholkonsum in der Schwangerschaft wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests oder Fisher-Exakt-Tests verglichen. Ein signifikanter Unterschied wurde für einen p-Wert $< 0,05$ festgestellt.

3.5.3 Natalizumab Exposition im 3. Trimenon

Allen Neugeborenen, deren Mütter im 3. Trimenon mit Natalizumab behandelt wurden, wurden direkt nach der Geburt von den behandelnden Kinderärzten der

Geburtskliniken ein großes Blutbild mit Bilirubin, LDH, Transaminase und Haptoglobin abgenommen. Alle Blutanalysen wurden jeweils in den zertifizierten diagnostischen Laboratorien der Geburtskliniken durchgeführt und die Ergebnisse wurden dem DMSKW von den behandelnden Ärzten übermittelt. Von 5 Mutter-Kind-Paaren erhielt das DMSKW sowohl eine Blutprobe der Mutter als auch Nabelschnurblut des Neugeborenen aus der Geburtsklinik. Die Serum Natalizumab Konzentrationen wurden mit dem Verfahren des Sandwich-ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) in US amerikanischen Laboren des herstellenden pharmazeutischen Unternehmens bestimmt (untere Nachweisgrenze $0,25 \mu\text{g/mL}$; Biogen Idec).

4 ERGEBNISSE

4.1 DATENLAGE ZU VERLAUFSMODIFIZIERENDEN THERAPIEN IN DER SCHWANGERSCHAFT

Im Folgenden wird die aktuelle Datenlage der verlaufsmodifizierenden Therapien der MS hinsichtlich ihrer Sicherheit bei Exposition in der Frühschwangerschaft erörtert. Diese Ergebnisse wurden bereits teilweise in dem deutschsprachigen Übersichtsartikel: „Kinderwunsch und Multiple Sklerose - Family Planning and Multiple Sclerosis. Herbstritt S, Gold R, Hellwig K. Aktuelle Neurologie 2014; 41:476-490.“ veröffentlicht. Eine Übersicht über die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche gibt Tabelle 4.1.

4.1.1 Interferon- β

IFN- β ist ein Polypeptid bestehend aus 166 (IFN- β 1a) beziehungsweise 165 (IFN- β 1b) Aminosäuren mit einer molekularen Masse von 22,5 kDa für IFN- β 1a und 18,5 kDa für IFN- β 1b [105]. In präklinischen Studien an Rhesusaffen wurde bei der Gabe von sehr hohen Dosen IFN- β ¹ ein anovulatorischer und abortiver Effekt beobachtet [106]. In den meisten humanen Studien wurde kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Spontanaborten nach IFN- β Exposition in der Schwangerschaft

¹ 40-fache der empfohlenen IFN- β Dosis bezogen auf die Körperoberfläche

Tabelle 4.1: Datenlage zu verlaufsmodifizierenden Therapien in der Schwangerschaft

	Erhöhtes Risiko nach IFN- β Exposition		Erhöhtes Risiko nach GLAT Exposition		Erhöhtes Risiko nach Natalizumab Exposition	
	Tierversuch	humane Daten	Tierversuch	humane Daten	Tierversuch	humane Daten
Geringere Geburtsgröße	nein	fraglich	–	nein	nein	–
Geringeres Geburtsgewicht	nein	fraglich	–	nein	nein	–
Geringeres Gestationsalter	– ^a	fraglich	–	nein	–	nein
Spontanaborte	ja	nein	–	nein	fraglich	–
Fehlbildungen	nein	nein	nein	nein	nein	fraglich
Empfehlung in der Schwangerschaft	Die Therapie kann mit Eintritt der Schwangerschaft beendet werden. Ein Fortführen der Medikation in der Schwangerschaft kann erwogen werden.		Die Therapie kann mit Eintritt der Schwangerschaft beendet werden.		Die Therapie kann bis zum Eintritt der Schwangerschaft unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung fortgeführt werden. Ein Fortführen der Medikation in der Schwangerschaft kann bei aggressiven MS Verläufen erwogen werden.	

	Erhöhtes Risiko nach Fingolimod Exposition		Erhöhtes Risiko nach Dimethylfumarat Exposition		Erhöhtes Risiko nach Teriflunomid Exposition	
	Tierversuch	humane Daten	Tierversuch	humane Daten	Tierversuch	humane Daten
Geringere Geburtsgröße	ja	–	ja	–	–	–
Geringeres Geburtsgewicht	ja	–	ja	–	–	–
Geringeres Gestationsalter	–	–	–	–	–	–
Spontanaborte	ja	–	ja	unwahrscheinlich	–	–
Fehlbildungen	ja	fraglich	nein	unwahrscheinlich	ja	–
Empfehlung in der Schwangerschaft	Die Therapie sollte 2 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft beendet werden.		Die Therapie sollte mit dem Versuch schwanger zu werden oder spätestens mit Eintritt der Schwangerschaft abgesetzt werden.		Bei akutem Kinderwunsch muss Teriflunomid beschleunigt eliminiert werden, bis die Plasmaspiegel von Teriflunomid unter 0,02 mg/l liegen; ebenso bei akzidentiell eingetretener Schwangerschaft.	

	Erhöhtes Risiko nach Alemtuzumab Exposition		Erhöhtes Risiko nach Mitoxantron Exposition	
	Tierversuch	humane Daten	Tierversuch	humane Daten
Geringere Geburtsgröße	–	unwahrscheinlich ^b	ja	–
Geringeres Geburtsgewicht	–	unwahrscheinlich ^b	ja	–
Geringeres Gestationsalter	–	unwahrscheinlich ^b	ja	–
Spontanaborte	ja	unwahrscheinlich ^b	–	–
Fehlbildungen	nein	unwahrscheinlich ^b	nein	ja

Empfehlung in der Schwangerschaft

Vor jeder Infusion muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Die Therapie sollte 4 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.

Vor jeder Infusion muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Die Therapie sollte 6 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft von beiden Geschlechtern abgesetzt werden. Tritt eine Schwangerschaft unter Mitoxantron auf, ist eine embryotoxische Beratungsstelle aufzusuchen.

^a Datenlage nicht ausreichend

^b Bei Konzeption > 4 Monaten postinfusionem

beobachtet [107–113]. Einige Arbeitsgruppen konnten jedoch ein geringeres Geburtsgewicht [108, 110, 112, 114], eine geringere Geburtslänge [108, 110] und auch ein vermehrtes Auftreten von Frühgeburten [110] nach IFN- β Exposition in der Schwangerschaft beobachten. 2012 veröffentlichten Lu et al. die Ergebnisse eines systematischen Reviews zu 761 IFN- β exponierten Schwangerschaften, welches die meisten der oben genannten Studien einschloss [99]. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Exposition mit IFN- β kein nennenswertes teratogenes oder abortives Risiko für den Embryo darstellt. Es wurde kein Zusammenhang zwischen einer IFN- β Exposition in der Schwangerschaft und dem Auftreten von Spontanaborten, Kaiserschnitten oder einem niedrigen Geburtsgewicht (< 2500 g) hergestellt. Allerdings zeigte sich ein vermindertes mittleres Geburtsgewicht, eine verminderte mittlere Geburtsgröße sowie eine erhöhte Frühgeburtslichkeit nach IFN- β Exposition. Auch vorangegangene Auswertungen aus dem DMSKW mit 78 Schwangerschaften gaben keinen Hinweis auf ein teratogenes, abortives oder wachstumsrestriktives Risiko [115]. Eine neuere retrospektive Studie zeigte ebenfalls in der Entwicklung der Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft mit Interferonen behandelt wurden und die im Mittel bis zu ihrem 6. Lebensjahr beobachtet wurden, keine Auffälligkeiten [116].

4.1.2 Glatirameracetat (Copaxone®)

GLAT ist das Salz eines synthetischen Polypeptids, bestehend aus L-Glutaminsäure, L-Lysin, L-Alanin und L-Tyrosin in einem festen molaren Verhältnis von 0,14 : 0,34 : 0,43 : 0,09. GLAT weist eine mittlere Länge von 45 - 100 Aminosäuren und eine

molekulare Masse von 4,7 - 11 kDa auf. Daten aus präklinischen Tierversuchen sind unzureichend bezüglich der Auswirkung von GLAT auf die Fertilität und die Schwangerschaft, sowie auf die Embryonal- und Fetalentwicklung [64]. Nur eine [108] von allen 12 bisher veröffentlichten Studien mit GLAT exponierten Schwangerschaften [108, 111, 112, 115, 117–124] zeigte eine signifikante Reduktion der Geburtslänge. Alle anderen Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen einem negativen Schwangerschaftsausgang und einer Exposition mit GLAT in der Frühschwangerschaft herstellen. Die Aussagekraft dieser Studien ist jedoch begrenzt durch die geringen Fallzahlen. Lu et al. identifizierten in einem systematischen Review Publikationen mit insgesamt 97 GLAT exponierten Schwangerschaften, ohne Hinweise für erhöhte Risiken jeglicher Art [99]. Aufgrund der geringen Fallzahl sahen die Autoren dieses Ergebnis jedoch nicht als zwingend an. Das herstellende pharmazeutische Unternehmen veröffentlichte kürzlich 7.343 GLAT exponierte Schwangerschaften, wobei ebenfalls keine Auffälligkeiten in den 5.042 Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang beobachtet wurden [125].

4.1.3 Natalizumab (Tysabri®)

Natalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper der Immunglobulin Klasse G (IgG) 4, welcher als Immunmodulator agiert, indem es die $\alpha 4$ Untereinheit von $\alpha 4\beta 1$ und $\alpha 4\beta 7$ Integrinen der Leukozyten antagonisiert und die $\alpha 4$ -vermittelte Adhäsion von proinflammatorischen Zellen zum Gefäßendothel und den Übertritt der Blut-Hirn-Schranke verhindert [69]. Wie auch menschliches IgG kann Natalizumab die Plazentaschranke durch aktiven Transport passieren, wobei dieser Transport im Verlauf der Schwangerschaft zunimmt, besonders zwischen der 22. und 26. SSW [126]. Der aktive Transport ist über einen Fc Rezeptor (FcRn) vermittelt, welcher spezifisch für IgG ist. Die 4 IgG-Subklassen weisen jedoch eine unterschiedlich hohe Affinität zu diesem Rezeptor auf, sodass IgG1 bevorzugt vor IgG4, IgG3 und IgG2 transportiert wird [127]. In Tierversuchen an Meerschweinchen und Makakenaffen erwies sich Natalizumab als nicht teratogen, ein abortives Potenzial konnte jedoch nicht ausgeschlossen werden [101, 128, 129]. Bei

Exposition in der gesamten Schwangerschaft zeigten sich Blutbildveränderungen bei den neugeborenen Makakenaffen, welche reversibel waren [129]. Aus dem firmeneigenen Schwangerschaftsregister wurden bisher Daten zu 362 Natalizumab exponierten Schwangerschaften auf einer internationalen Konferenz veröffentlicht [100]. Es ließ sich in dieser Kohorte kein Fehlbildungsmuster erkennen, wobei die Fehlbildungsrate mit 8,9 % im Vergleich zu unexponierten Schwangerschaften erhöht war. Eine Auswertung von 35 Natalizumab exponierten Schwangerschaften aus dem DMSKW ergab kein Risiko für negative Schwangerschaftsausgänge im Vergleich zu Schwangerschaften mit anderer DMT Exposition [130]. Einzelne Fallberichte zeigen, dass Kinder, deren Mütter in der gesamten Schwangerschaft mit Natalizumab behandelt wurden, gesund zur Welt kommen [131–133].

4.1.4 Fingolimod (Gilenya®)

Fingolimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor Modulator, welcher die Migration von Lymphozyten aus den lymphoiden Organen in das Blut hemmt, sodass diese nicht in periphere Organe und ins ZNS übergehen können [71]. Aus Tierversuchen ergaben sich kanzerogene und teratogene Risiken [134]. In Mäusen konnte eine erhöhte Inzidenz von malignen Lymphomen ab dem 6-fachen der therapeutischen Dosis beobachtet werden. In Ratten traten gehäuft viszerale Fehlbildungen wie persistierender Truncus arteriosus und Ventrikelseptumdefekte auf. Es wurde außerdem nachgewiesen, dass Fingolimod sowohl die Plazentaschranke überwindet als auch in die Muttermilch übergeht [72]. Darüber hinaus ist bekannt, dass der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor während der Embryogenese an der Gefäßbildung beteiligt ist [135, 136]. In den Zulassungsstudien wurden 66 Schwangerschaften unter Fingolimod beobachtet. 26 (40 %) Kinder wurden gesund geboren, ein Kind wurde mit einer kongenitalen posteromedialen Verkrümmung der Tibia geboren und eines mit Akranie. 9 (14 %) Schwangerschaften endeten in einem Spontanabort, 24 (36 %) Schwangerschaften wurden elektiv terminiert, eine davon aufgrund einer zuvor diagnostizierten Fallotschen Tetralogie. Insgesamt wur-

den 3 (5 %) Fehlbildungen in dieser Kohorte beschrieben. 4 Schwangerschaften waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch intakt und bei einer Schwangerschaft konnte der Ausgang nicht beobachtet werden [137]. Auf einem internationalen Kongress wurden weitere 879 Schwangerschaften mit Fingolimod Exposition präsentiert [138]. In 94 Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang wurde nur eine Fehlbildung beobachtet (1,2 %).

4.1.5 Dimethylfumarat (Tecfidera®)

Dimethylfumarat ist ein sehr kleines Molekül mit einer hohen oralen Bioverfügbarkeit und einer niedrigen Plasmaproteinbindung [67]. Es hat antientzündliche und immunmodulatorische Eigenschaften, welche durch die Aktivierung des Nrf2-Transkriptionsweges vermittelt werden [65, 66]. Tierversuche gaben keinen Hinweis auf teratogene Risiken nach Dimethylfumarat Exposition. Ein verringertes Gewicht der Jungtiere bei Geburt bzw. Ossifikationsstörungen traten nur in höheren Dosierungen auf, die auch für das Muttertier toxisch waren [139]. Ein erhöhtes Fehlgeburtenrisiko bei Kaninchen wurde für die 16-fach höhere Dosis als beim Menschen beschrieben [67]. Außerdem ergaben tierexperimentelle Studien, dass Dimethylfumarat die Plazentaschranke überwindet [67]. Beim Menschen zeigte die erste Auswertung von 60 Schwangerschaften, welche innerhalb der MS Zulassungsstudien unter Dimethylfumarat und unter Fumaderm® eingetreten sind, folgende Ergebnisse [140]: 29 Kinder (49 %) wurden gesund geboren, 5 Schwangerschaften (8 %) endeten in einem Spontanabort und 13 Schwangerschaften wurden elektiv terminiert. Aus postmarketing Daten konnten weitere 401 Dimethylfumarat exponierte Schwangerschaften ausgewertet werden [140]. 72 Kinder wurden gesund geboren, 3 (4 %) mit einer Fehlbildung. Des Weiteren traten 38 (9 %) Spontanaborte, 7 ektopische Schwangerschaften und 11 elektive Schwangerschaftsabbrüche auf. 252 Schwangerschaften waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch intakt und bei 14 konnte kein Ausgang beobachtet werden.

4.1.6 Teriflunomid (Aubagio®)

Teriflunomid ist ein selektiver und reversibler Inhibitor der mitochondrialen Dihydroorotat Dehydrogenase, welches für die Pyrimidin Denovo-Synthese wichtig ist. Die Anzahl aktivierter B- und T-Lymphozyten im ZNS wird damit reduziert. In präklinischen Untersuchungen an Ratten und Kaninchen zeigte Teriflunomid in Dosierungen im humantherapeutischen Bereich embryotoxische und teratogene Eigenschaften [141]. Klinische Erfahrungen beschränken sich auf wenige Schwangerschaften in den Zulassungsstudien: von 70 Schwangerschaften unter Teriflunomid wurden 26 gesunde Kinder geboren, 29 Schwangerschaften vorzeitig elektiv beendet, 13 (18,6 %) Spontanaborte traten auf, eine Schwangerschaft war noch nicht beendet und ein Schwangerschaftsausgang konnte nicht beobachtet werden. Es traten weder Fehlbildungen auf noch konnten Auffälligkeiten bezüglich des Geburtsgewichts oder der SSW bei Geburt beobachtet werden [142]. Teriflunomid ist der aktive Metabolit von Leflunomid (Arava®), welches zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt wird. Auch für Leflunomid liegen derzeit nur begrenzt Erfahrungen zur Anwendung bei Schwangeren vor. In 2 kleinen retrospektiven Studien mit 64 und 45 unbeabsichtigten Schwangerschaften unter Leflunomid zeigte sich keine signifikante Erhöhung der Gesamtrate von bedeutenden strukturellen Schäden [143, 144].

4.1.7 Alemtuzumab (Lemtrada®)

Alemtuzumab ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper (Klasse IgG1), welcher sich gegen das CD52-Glykoprotein auf der Zelloberfläche von vorwiegend T- und B- Lymphozyten richtet. Wie menschliches IgG und Natalizumab (Klasse IgG4), kann auch Alemtuzumab die Plazentaschranke durch aktiven Transport passieren. Alemtuzumab weist als Vertreter der Subklasse IgG1 die höchste Affinität zum Transportprotein FcRn auf und wird damit bevorzugt über die Plazentaschranke transportiert [127]. Somit stellt Alemtuzumab ein potenzielles Risiko für den Fötus dar. Auch bei Mäusen konnte ein Plazentatransfer von

Alemtuzumab beobachtet werden. Eine Reduktion der Lymphozytenzahl bei den Jungtieren lässt auf eine pharmakologische Wirkung schließen. Tierversuche gaben keinen Hinweis auf Teratogenität, es wurde jedoch Reproduktionstoxizität beobachtet [74]. In den klinischen Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Alemtuzumab wurden bisher 193 Schwangerschaften registriert. Fast alle Schwangerschaften traten mehr als 4 Monate nach der letzten Alemtuzumab Infusion auf; nur 8 Schwangerschaften innerhalb von 4 Monaten postinfusionem. Für 167 von diesen Schwangerschaften konnte ein Ausgang beobachtet werden, 16 Schwangerschaften sind noch nicht beendet und 10 Schwangere haben die Studie vorzeitig verlassen. Von den 167 Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang wurden 110 (65,9 %) Kinder gesund geboren, 37 (22,2 %) endeten in einem Spontanabort, 19 (11,4 %) Schwangerschaften wurden elektiv terminiert und 1 (0,6 %) Totgeburt wurde beobachtet [145].

4.1.8 Mitoxantron (Ralenova®)

Mitoxantron ist ein Inhibitor der DNA- und RNA-Synthese. Es wirkt durch Interkolation in die DNA und Hemmung der Topoisomerase II zytotoxisch. Die Anwendung von Mitoxantron bei MS Patienten führt zu einer verringerten Sekretion von Zytokinen durch CD4-Zellen, einer Abnahme der Antikörperproduktion durch B-Zellen und zu einem Rückgang der Myelin-Zerstörung durch Makrophagen. Bei Mitoxantron handelt es sich somit um ein unspezifisches Immunsuppressivum mit genotoxischem Potenzial. In Tierversuchen erwies sich Mitoxantron als nicht teratogen, wobei die verabreichten Dosen bei 0,01 % - 0,03 % der empfohlenen Dosis beim Menschen lagen. Es konnte selbst bei diesen geringen Dosen eine Wachstumsretardierung der Jungtiere und ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten beobachtet werden [76]. Bislang gibt es nur 2 Fallberichte von Mitoxantron exponierten Schwangerschaften bei MS Patientinnen. Es wurde ein leicht wachstumsretardierter aber gesunder Säugling und ein Säugling mit Pierre-Robin-Sequenz geboren [146, 147]. Ansonsten gibt es nur wenige Fallberichte onkologischer Patientinnen, die polychemotherapeutisch behandelt wurden mit unterschiedlichem

Ausgang der Schwangerschaft – von intrauterinem Fruchttod bis hin zu gesunden Kindern [148–150].

4.2 INTERFERON- β EXPOSITION IM 1. TRIMENON

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Auswertung aller Schwangerschaften mit IFN- β Exposition in der Frühschwangerschaft aus dem DMSKW beschrieben und mit den Schwangerschaftsausgängen von Schwangerschaften ohne DMT Exposition verglichen. Diese Ergebnisse wurden bereits teilweise in „S. Thiel, A. Langer-Gould, M. Rockhoff, A. Haghikia, A. Queisser-Wahrendorf, R. Gold und K. Hellwig. 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. Multiple Sclerosis, Feb 2016“ veröffentlicht.

4.2.1 Studienkollektiv

Zur Überprüfung des Effekts einer IFN- β Exposition im 1. Trimenon der Schwangerschaft auf den Schwangerschaftsausgang wurde eine Kohorte von 445 Frauen mit MS ausgewertet. Die Schwangerschaftsausgänge von 251 Schwangerschaften mit IFN- β Exposition im 1. Trimenon wurden mit den Schwangerschaftsausgängen von 194 MS Patientinnen ohne DMT Exposition in der Schwangerschaft verglichen.

Von den 251 exponierten Schwangerschaften erhielten insgesamt 174 Frauen eine Therapie mit IFN- β 1a und 77 mit IFN- β 1b. Die meisten Frauen kontaktierten das DMSKW zu Beginn des 2. Trimenons (Median 13. SSW; Spannweite 1 - 39 SSW). Die IFN- β Therapie wurde bei einem Großteil der Frauen (n=246; 98,01 %) mit bekanntwerden der Schwangerschaft während des 1. Trimenons abgesetzt. Die mediane Expositionsdauer der IFN- β Therapie in der Schwangerschaft betrug 32,0

Tage (Spannweite 0 - 252). Nur 3 Frauen erhielten noch während des 2. Trimenons und 2 Frauen während des 3. Trimenons IFN- β .

Dieser exponierten Gruppe wurde eine Kontrollgruppe mit 194 MS Patientinnen ohne DMT Exposition während der Schwangerschaft entgegengesetzt. Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf demographische Grunddaten wie Alter bei Konzeption, Krankheitsdauer, BMI, Alkohol- und Nikotinabusus in der Schwangerschaft, der SSW bei Eintritt in das DMSKW oder der Anzahl von MS Schüben in den letzten 2 Jahren vor der Schwangerschaft (Tabelle 4.2). Einzig die Anzahl von Fehlgeburten in der Anamnese wies einen signifikanten Unterschied auf. So erlitten 25,77 % der Frauen ohne DMT Exposition in der Schwangerschaft bereits mindestens eine Fehlgeburt, wobei nur 15,54 % der Frauen mit IFN- β Exposition in der Schwangerschaft eine Fehlgeburt in der Anamnese aufwiesen. 137 (70,62 %) Frauen erhielten vor dem Eintritt der Schwangerschaft eine immunmodulatorische Therapie, setzten diese aber frühzeitig ab. Die meisten Frauen wurden mit IFN- β behandelt (n=79; 40,72 %). 33 (17,01 %) Frauen erhielten GLAT und 18 (9,28 %) Frauen Natalizumab vor der Schwangerschaft. Nur wenige Frauen wurden mit Fingolimod (n=3; 1,55 %), Rituximab (n=2; 1,03 %), Azathioprin (n=1; 0,52 %) oder Mitoxantron (n=1; 0,52 %) behandelt. 57 (29,38 %) Frauen hatten nach der Erstdiagnose noch keine immunmodulatorische Therapie erhalten.

Von den 445 Frauen in dieser Kohorte erlitten 89 (20,00 %) Frauen mindestens einen Schub während der Schwangerschaft; 16 Frauen erlitten 2 Schübe und 3 Frauen erlitten sogar 3 Schübe während der Schwangerschaft. Dabei wies die Kontrollgruppe signifikant mehr Schübe als die exponierte Gruppe auf ($p=0,001$), insbesondere während des 1. Trimenons ($p=0,001$). Demzufolge erhielten die Frauen ohne immunmodulatorische Therapien zu Beginn der Schwangerschaft auch häufiger Steroide als Frauen mit einer IFN- β Therapie ($p=0,113$), auch wenn dieser Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte (Tabelle 4.3).

	IFN- β exponierte Schwangerschaften (n=251)	Unexponierte Schwangerschaften (n=194)	p-Wert
Alter bei Konzeption, MW ^a (SD ^b) in Jahren	31,54 (4,09)	32,20 (4,28)	0,101
Krankheitsdauer, MW (SD) in Jahren	5,23 (3,96)	5,78 (4,66)	0,711
BMI, MW (SD) in kg/m ²	24,05 (4,86)	24,21 (4,44)	0,737
Nikotinabusus in der SS ^c , # ^d (%)	7 (2,79)	8 (4,12)	0,439
Alkoholabusus in der SS, # (%)	1 (0,40)	0 (0,00)	1,000
SSW bei Eintritt in das DMSKW, Median (Spannweite)	13 (1 - 39)	15 (1 - 39)	0,178
Fehlgeburten vor der SS, # (%)	39 (15,54)	50 (25,77)	0,008
MS Schub in den letzten 2 Jahren vor der SS, # (%)	190 (75,70)	158 (81,44)	0,145

^a MW: Mittelwert

^b SD: Standardabweichung

^c SS: Schwangerschaft

^d #: Anzahl der Frauen

Tabelle 4.2: Basischarakteristika der Interferon- β exponierten und der unexponierten Schwangerschaften

4.2.2 Schwangerschaftsausgänge nach Interferon- β Exposition

Die meisten Schwangerschaften dieser Kohorte endeten in einem positiven Schwangerschaftsausgang. Insgesamt wurden 405 Lebendgeburten dokumentiert, 226 (90,04 %) in der IFN- β exponierten Gruppe und 179 (92,27 %) in der Kontrollgruppe. 40 Schwangerschaften endeten in einer Fehlgeburt. Die meisten dieser negativen Schwangerschaftsausgänge waren frühe Spontanaborte im 1. Trimenon. Es wurden 24 (9,56 %) Spontanaborte in der IFN- β exponierten Gruppe und 13 (6,70 %) in der Kontrollgruppe beobachtet. Des Weiteren traten in einer IFN- β exponierten Zwillingsschwangerschaft eine Totgeburt und ein früher neonataler Tod und in 2 unexponierten Schwangerschaften eine Totgeburt und ein elektiver Abort ohne medizinische Indikation auf (Abbildung 4.1).

In der multivariaten, logistischen Regressionsanalyse ergab sich für eine Exposition mit IFN- β im 1. Trimenon der Schwangerschaft keine Assoziation mit einem

	IFN- β exponierte Schwangerschaften (n=251)	Unexponierte Schwangerschaften (n=194)	p-Wert
MS Schub in der SS ^a , # ^b (%)	36 (14,34)	53 (27,32)	0,001
MS Schub im 1. Trimenon, # (%)	16 (6,37)	31 (15,98)	0,001
MS Schub im 2. Trimenon ^c , # (%)	17 (7,49)	17 (9,50)	0,433
MS Schub im 3. Trimenon ^c , # (%)	14 (6,19)	14 (7,82)	0,480
Steroid Exposition in der SS ^d aufgrund eines MS Schubs, # (%)	24 (9,56)	28 (14,43)	0,113
Steroid Exposition im 1. Trimenon aufgrund eines MS Schubs, # (%)	12 (4,78)	14 (7,22)	0,277
Steroid Exposition im 2. Trimenon aufgrund eines MS Schubs ^c , # (%)	8 (3,52)	10 (5,60)	0,296
Steroid Exposition im 3. Trimenon aufgrund eines MS Schubs ^c , # (%)	9 (3,98)	10 (5,59)	0,417

^a 16 Frauen erlitten 2 Schübe und 3 Frauen erlitten 3 Schübe in der Schwangerschaft

^b #: Anzahl der Frauen

^c Basierend auf der Anzahl der Schwangerschaften in dem jeweiligen Trimenon; IFN- β exponierte Gruppe: 1. Trimenon n=251, 2. Trimenon n=227, 3. Trimenon n=226; DMT unexponierte Gruppe; 1. Trimenon n=194, 2. Trimenon n=180, 3. Trimenon n=179

^d SS: Schwangerschaft

Tabelle 4.3: Multiple Sklerose Schübe und Steroid Expositionen der Interferon- β exponierten und der unexponierten Schwangerschaften

der überprüften Schwangerschaftsausgänge (Tabelle 4.4). Die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Schwangerschaftsausgang war in beiden Gruppen gleich groß. Eine Exposition mit IFN- β im 1. Trimenon war weder mit einem erhöhten Risiko für Spontanaborte, noch mit einem vermehrten Auftreten von Fehlbildungen, Frühgeburten oder Schnittentbindungen assoziiert. Nach Analyse aller potenzieller Confounder (Tabelle 4.6) und Bestimmung sowohl der adjustierten Odds Ratios als auch der Propensity Scores ergab sich ebenfalls kein signifikant erhöhtes Risiko für einen negativen Schwangerschaftsausgang nach IFN- β Exposition in der Frühschwangerschaft. Abbildung 4.2 gibt einen Überblick über die adjustierten OR für alle Schwangerschaftsausgänge.

Die mittlere SSW bei Geburt war nahezu identisch in beiden Gruppen und betrug 38,91 in der IFN- β exponierten Gruppe und 38,78 in der Kontrollgruppe. Im Ver-

Schwangerschafts- ausgang	Odds Ratio			Adjustierte Odds Ratio			Propensity Score		
	OR	95% CI ^a	p- Wert	OR	95% CI	p- Wert	PS	95% CI	p- Wert
Lebendgeburt	0,76	0,39- 1,48	0,416	1,20	0,57- 2,52	0,637	0,92	0,45- 1,87	0,811
Spontanabort	1,47	0,73- 2,97	0,281	0,91	0,41- 1,99	0,805	1,19	0,56- 2,52	0,652
Fehlbildung	0,53	0,20- 1,41	0,204	0,70	0,25- 1,99	0,502	0,72	0,29- 1,80	0,484
Frühgeburt	0,60	0,29- 1,22	0,156	0,58	0,28- 1,22	0,149	0,64	0,30- 1,37	0,248
Kaiserschnitt	1,12	0,75- 1,68	0,572	1,33	0,87- 2,04	0,193	1,21	0,79- 1,87	0,381

	IFN- β exponierte Schwangerschaften	Unexponierte Schwangerschaften	p-Wert
SSW bei Geburt, MW ^b (SD ^c)	38,91 (2,25)	38,78 (2,36)	0,604
Geburtsgewicht, MW (SD) in g	3.272,28 (563,61)	3.267,46 (609,81)	0,935
Geburtslänge, MW (SD) in cm	50,73 (3,30)	50,88 (3,45)	0,669
Notkaiserschnitt, # ^e (%) ^d	29 (12,83)	9 (5,03)	0,010
Vakuumentraktor, # (%) ^e	12 (5,31)	9 (5,03)	0,907
Zange, # (%) ^e	2 (0,88)	2 (1,17)	0,811

^a CI: Konfidenzintervall

^b MW: Mittelwert

^c SD: Standardabweichung

^d #: Anzahl der Schwangerschaften

^e Basierend auf der Anzahl der Schwangerschaften im 3. Trimenon; IFN- β exponierte Gruppe n=226; DMT unexponierte Gruppe n=179

Tabelle 4.4: Schwangerschaftsausgänge nach Interferon- β Exposition

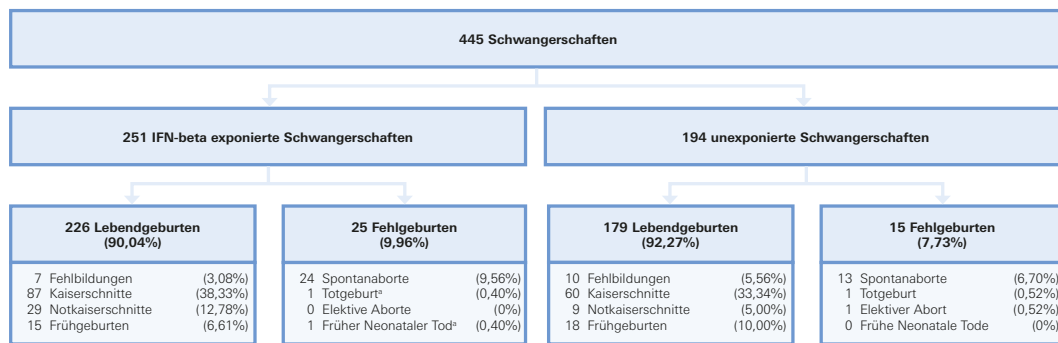


Abbildung 4.1: Flussdiagramm der Schwangerschaftsausgänge aller IFN- β exponierten und unexponierten Schwangerschaften. Anteilberechnung basierend auf der Anzahl der Schwangerschaften in dem jeweiligen Trimenon; IFN- β exponierte Gruppe: 1. Trimenon n=251, 2. Trimenon n=227, 3. Trimenon n=226; DMT unexponierte Gruppe: 1. Trimenon n=194, 2. Trimenon n=180, 3. Trimenon n=179

^a eine Zwillingsschwangerschaft endete in einer Totgeburt und in einem frühen neonatalen Tod

gleich der mittleren Geburtsgewichte trat ein sehr geringer Unterschied von ca. 5 g auf. Im Mittel wurden die Kinder aus der IFN- β exponierten Gruppe mit einem Gewicht von 3272,28 g und die Kinder aus der Kontrollgruppe mit einem Gewicht von 3267,46 g geboren. Die mittlere Geburtslänge war ebenfalls nahezu identisch in den beiden Gruppen (Exponierte Gruppe: 50,73 cm; Kontrollgruppe: 50,88 cm) (Tabelle 4.4).

In beiden Gruppen brachten die meisten Frauen ihre Kinder auf natürlichem Wege zur Welt. Bei 21 Geburten kam ein Vakuumextraktor (Exponierte Gruppe 5,31 %; Kontrollgruppe 5,03 %; p=0,907) und bei 4 Geburten eine Geburtszange (Exponierte Gruppe 0,88 %; Kontrollgruppe 1,17 %; p=0,811) zum Einsatz. Bezüglich der Geburt durch einen Kaiserschnitt gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p=0,572), wobei allerdings in der IFN- β exponierten Gruppe signifikant häufiger (p=0,010) ein Notkaiserschnitt durchgeführt werden musste (Tabelle 4.4).

Die einzige Zwillingsschwangerschaft in dieser Kohorte endete in einer Totgeburt und in einem frühen neonatalen Tod. Der weibliche Zwilling wurde in der 23. SSW mit einem Geburtsgewicht von 475 g tot geboren. Sie wurde reanimiert, verstarb aber einige Stunden später. Der männliche Zwilling wurde mit einem Geburtsgewicht von 550 g lebend geboren und verstarb nach 2 Tagen. Die Mutter erhielt über 4 Jahre eine Therapie mit IFN- β und setzte diese in der 8. SSW ab. Eine wei-

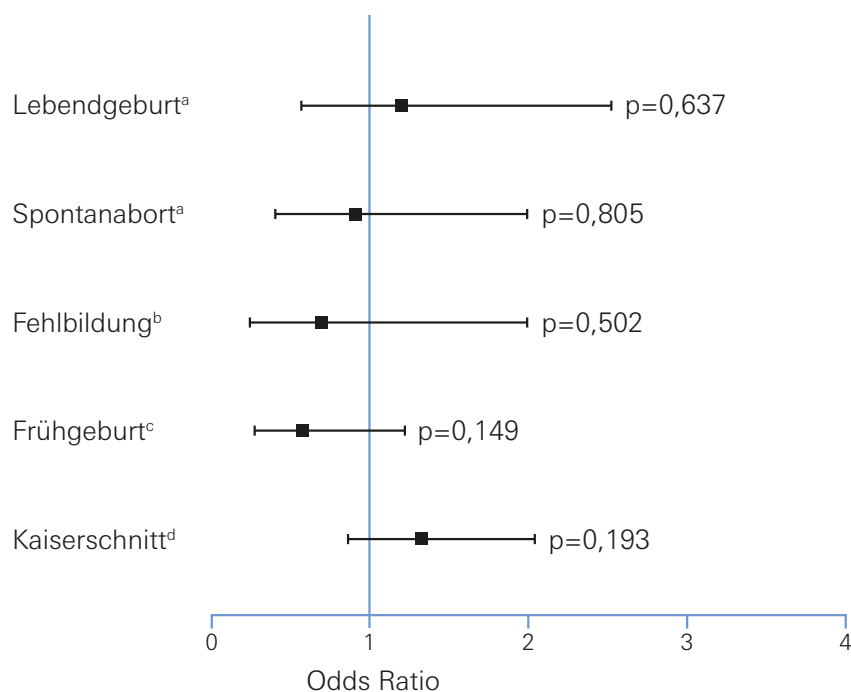


Abbildung 4.2: Forest plot adjustierter Odds Ratios der Schwangerschaftsausgänge nach Interferon- β Exposition

^a Lebendgeburt und Spontanabort adjustiert für die Confounder SSW bei Eintritt in das DMSKW, MS Schub in der Schwangerschaft und Steroid Exposition in der Schwangerschaft aufgrund eines MS Schubs

^b Fehlbildung adjustiert für die Confounder SSW bei Eintritt in das DMSKW, Steroid Exposition in der Schwangerschaft aufgrund eines MS Schubs und Steroid Exposition im 1. Trimenon aufgrund eines MS Schubs

^c Frühgeburt adjustiert für die Confounder Alter bei Konzeption und Kaiserschnitt

^d Kaiserschnitt adjustiert für die Confounder MS Schub in der Schwangerschaft, MS Schub im 3. Trimenon, Steroid Exposition im 3. Trimenon aufgrund eines MS Schubs und Frühgeburt

tere Totgeburt in der 22. SSW wurde in der Kontrollgruppe beobachtet. Die Mutter wurde ein Jahr lang mit IFN- β behandelt, setzte die Therapie jedoch einen Monat vor dem Eintritt der Schwangerschaft ab.

4.2.3 Fehlbildungen nach Interferon- β Exposition

In der gesamten Kohorte wurden 16 (3,94 %) Kinder mit einer großen Fehlbildung geboren und ein Kind mit Wolf Hirschhorn Syndrom, eine strukturelle Chromosomenaberration des Chromosoms 4 (Tabelle 4.5). In der exponierten Gruppe traten 2 Hexadaktylien, eine Makrodaktylie, eine Ureterabgangsstenose, eine fetale Doppelnieren, eine Pulmonalarterienstenose sowie ein Atriumseptumdefekt (ASD) auf. In der Kontrollgruppe wurden jeweils 3 ASD und 3 Hüftdysplasien, eine Dysmelie

	Exposition vor der SS ^a	Expositionsdauer in Tagen	Fehlbildung	SSW bei Geburt	Geburtsgewicht
NB1	IFN- β	28	Hexadaktylie	38	3.070
NB2	IFN- β	25	Hexadaktylie	38	3.050
NB3	IFN- β	19	Makrodaktylie	40	2.910
NB4	IFN- β	33	Ureterabgangs- stenose	40	3.250
NB5	IFN- β	36	Fetale Doppelnieren	40	3.475
NB6	IFN- β	57	Pulmonalarterien- stenose	41	3.210
NB7	IFN- β	39	ASD	34	1.990
NB8	Keine	–	ASD	29	865
NB9	GLAT	-391	ASD	36	2.300
NB10	Mitoxantron	-2.435	ASD	39	2.980
NB11	IFN- β	-1.160	Hüftdysplasie	41	3.700
NB12	GLAT	-138	Hüftdysplasie	39	3.100
NB13	Fingolimod	-61	Hüftdysplasie	38	3.040
NB14	IFN- β	-51	Dysmelie der Tibia und Fibula	41	3.500
NB15	IFN- β	-42	Fetale Doppelnieren	40	2.575
NB16	Natalizumab	-532	Klumpfuß	39	3.100
NB17	IFN- β	-362	Wolf Hirschhorn Syndrom	37	1.960

^a SS: Schwangerschaft

Tabelle 4.5: Fehlbildungen nach Interferon- β Exposition

der Tibia und Fibula des rechten Beins, eine fetale Doppelniere und ein Klumpfuß beobachtet.

Die Neugeborenen NB1 und NB2 (Tabelle 4.5) mit einer Hexadaktylie wurden beide zeitgerecht in der 38. SSW entbunden. NB1 wurde mit dem Ansatz eines 6. Fingers an der linken Hand geboren, welcher keiner operativen Entfernung bedurfte. Die Mutter wurde über einen Zeitraum von 10 Monaten mit IFN- β behandelt und setzte das Medikament mit Bekanntwerden der Schwangerschaft in der 5. SSW ab. NB2 wurde mit einem 6. Zeh am rechten Fuß geboren. Die Mutter erhielt 2 Jahre eine IFN- β Therapie und beendete diese in der 4. SSW. Weitere Risikofaktoren, die den Ausgang der Schwangerschaft hätten beeinflussen können, wie Alkohol- oder Nikotinabusus, Medikamentenexposition in der Schwangerschaft oder Fehlbildungen in der Familienanamnese, wurden bei beiden Frauen nicht gefunden.

Eine Makrodaktylie am 2. Zeh des linken Fußes wurde in einem zeitgerechten Neugeborenen beobachtet (NB3), dessen Mutter 15 Monate mit IFN- β behandelt wurde und die Therapie in der 3. SSW absetzte. Ein operativer Eingriff erfolgte ein Jahr postpartum. Es konnten keine weiteren Risikofaktoren identifiziert werden, die den Ausgang der Schwangerschaft hätten beeinflussen können.

Das Neugeborene NB4 wurde mit einer Ureterabgangsstenose geboren. Das Kind kam zeitgerecht in der 40. SSW zur Welt und die Mutter beendete die IFN- β Behandlung, welche sie zuvor 4 Jahre erhalten hatte, in der 5. SSW. Im 1. Trimenon wurde die Mutter wegen *Hyperemesis gravidarum* mit dreimal täglich 50 mg Dimenhydrinat behandelt.

Das Neugeborene mit der fetalen Doppelniere (NB5) wurde ebenfalls zeitgerecht in der 40. SSW geboren. Die Mutter erhielt über einen Zeitraum von 2,5 Jahren eine IFN- β Therapie und setzte diese in der 6. SSW ab. Weiterhin wurde die Mutter im 1. Trimenon der Schwangerschaft mit 100 mg Progesteron, wegen eines zuvor erlittenen Spontanaborts, behandelt.

Eine Pulmonalarterienstenose wurde in einem zeitgerechten Neugeborenen (NB6) diagnostiziert, dessen Mutter über 14 Monate mit IFN- β therapiert wurde und dieses mit Bekanntwerden der Schwangerschaft in der 9. SSW absetzte. Die Mutter erlitt in der 4. SSW einen Schub und wurde aufgrund dessen mit einer Glukokortikosteroid-Hochdosisbehandlung therapiert. Zusätzlich erhielt sie als Begleittherapie Omeprazol 40 mg. Eine Operation der verengten Pulmonalarterie erfolgte 8 Monate postpartum.

Das Neugeborene NB7 wurde frühzeitig in der 34. SSW mit einem niedrigen Geburtsgewicht von 1.990 g und einem ASD geboren. Die Mutter wurde für 2 Jahre mit IFN- β behandelt und beendete die Therapie in der 6. SSW. Es konnten keine weiteren Risikofaktoren identifiziert werden, die den Ausgang der Schwangerschaft hätten beeinflussen können.

2 Kinder aus der Kontrollgruppe mit einem ASD waren Frühgeborene in der 29. beziehungsweise 36. SSW., wobei NB8 ein extrem niedriges Geburtsgewicht von 865 g und NB9 ein niedriges Geburtsgewicht von 2300 g aufwies. Das dritte Kind mit einem ASD (NB10) wurde zeitgerecht in der 39. SSW geboren. Die Mutter des NB8 hat vor der Schwangerschaft keine immunmodulatorische Therapie erhalten und war auch in der Schwangerschaft nicht mit anderen Medikamenten exponiert. Die Mutter des NB9 wurde vor der Schwangerschaft für 4 Jahre mit GLAT behandelt, setzte diese Therapie aber ein Jahr vor der LMP ab. Aufgrund von 2 MS Schüben in der Schwangerschaft erhielt diese Frau 10 g intravenöse Immunglobuline in der 4. SSW und jeweils 1.000 mg Methylprednisolon über 3 Tage in der 14. SSW. Die Mutter des NB10 erhielt 6 Jahre vor der LMP das letzte Mal Mitoxantron. Eine Operation des ASDs wurde mit 4 Monaten durchgeführt. Bei allen 3 Müttern konnten keine weiteren Risikofaktoren ermittelt werden, die den Ausgang der Schwangerschaft hätten beeinflussen können.

Die erste Mutter der 3 rechtzeitig geborenen Kinder mit einer Hüftdysplasie (NB11, NB12, NB13) setzte IFN- β 3 Jahre vor der LMP ab. In der Schwangerschaft war sie mit keinen weiteren Medikamenten exponiert. NB11 erhielt zweimal über einen Zeitraum von 6 Wochen eine orthopädische Therapie mit einer Spreizschiene. Die

Mutter des NB12 wurde für 4 Monate mit GLAT behandelt und beendete die Therapie 5 Monate vor der LMP. Sie erlitt 2 MS Schübe in der Schwangerschaft, die in der 13. SSW und in der 31. SSW mit jeweils 1.000 mg Methylprednisolon über 3 Tage behandelt wurden. Die Geburtsanamnese dieser Frau umfasst ein Kind mit einer Fehlbildung am linken Fuß. NB12 wurde ebenfalls mit einer Spreizhose therapiert. Die Mutter des NB13 setzte Fingolimod 2 Monate vor der LMP ab, welches sie zuvor 10 Monate erhalten hatte. In der 5. SSW erlitt sie einen MS Schub und wurde mit 1.000 mg Methylprednisolon über 5 Tage behandelt. Des Weiteren war sie im 1. Trimenon mit Nikotin exponiert. Das Kind wurde orthopädisch mit einer Hüftbeugeschiene therapiert. Alle 3 Mütter wiesen keine weiteren Risikofaktoren auf.

Das Neugeborene NB14 mit der Dysmelie der Tibia und Fibula wurde rechtzeitig in der 41. SSW geboren. Vor der Schwangerschaft wurde die Mutter über 8 Monate mit IFN- β behandelt. Die Therapie wurde 2 Monate vor der LMP beendet. Aufgrund einer drohenden Frühgeburt erhielt die Mutter in der 24. SSW Betamethason zur fetalen Lungenreife. Das Kind trägt eine Orthese und hat mit 19 Monaten laufen gelernt. Weitere Risikofaktoren, die den Ausgang der Schwangerschaft hätten beeinflussen können, wurden nicht identifiziert.

Eine weitere fetale Doppelniere wurde in einem zeitgerechten Neugeborenen (NB15) beobachtet, dessen Mutter für 3 Jahre mit IFN- β behandelt wurde, dieses aber 6 Wochen vor der LMP absetzte. In der Familienanamnese trat eine Doppelniere bereits beim Vater des Neugeborenen auf.

Das Neugeborene NB16 wurde zeitgerecht mit einem Klumpfuß geboren. Die Mutter setzte Natalizumab 17 Monate vor der LMP ab, welches sie zuvor für 2 Jahre erhalten hatte. Eine Verlängerung der Achillessehne wurde einen Monat postpartum operativ durchgeführt. Das Kind wird seitdem physiotherapeutisch betreut und weist nur noch leichte motorische Entwicklungsverzögerungen auf.

In der 37. SSW wurde das Neugeborene NB17 mit Wolf Hirschhorn Syndrom und einem niedrigen Geburtsgewicht von 1.960 g rechtzeitig geboren. Die Mutter er-

hielt vor der Schwangerschaft 18 Monate lang IFN- β und setzte die Therapie ein Jahr vor der LMP ab. Sie erhielt in der 24. SSW eine orale Glukokortikosteroid Therapie mit 500 mg Prednison zur Behandlung eines akuten MS Schubs. Das Neugeborene weist einen Ventrikelseptumdefekt, Hypertelorismus, dysplastische Ohren und erhebliche Entwicklungsrückstände auf und wurde innerhalb des zweijährigen Follow-ups bereits dreimal operiert.

4.2.4 Andere Prädiktoren für einen negativen Schwangerschaftsausgang

IFN- β Exposition hatte auf keinen der überprüften Schwangerschaftsausgänge einen negativen Einfluss. Weder das Auftreten von Spontanaborten oder Fehlbildungen, noch eine erhöhte Frühgeburtlichkeit oder die Entbindung durch einen Kaiserschnitt waren mit einer IFN- β Exposition in der Frühschwangerschaft assoziiert (Tabelle 4.4).

Die Schwangerschaftsausgänge Lebendgeburt und Spontanabort waren beide sowohl durch die SSW bei Eintritt in das DMSKW als auch durch das Auftreten von Schüben in der Schwangerschaft beeinflusst. Je später die Frauen in das Register aufgenommen wurden, desto wahrscheinlicher endete die Schwangerschaft in einer Lebendgeburt. Demzufolge erlitten die Frauen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einen Spontanabort umso früher sie in das DMSKW eintraten. Schwangerschaften von Frauen, die einen MS Schub in der Schwangerschaft erlitten, endeten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit in einer Lebendgeburt und dementsprechend war für diese Frauen die Wahrscheinlichkeit für einen Spontanabort geringer. Alter bei Konzeption, Krankheitsdauer, BMI, Nikotinabusus in der Schwangerschaft, Steroid Exposition in der Schwangerschaft aufgrund eines MS Schubs und Steroid Exposition im 1. Trimenon aufgrund eines MS Schubs hatten keinen Einfluss auf die Schwangerschaftsausgänge Lebendgeburt oder Spontanabort (Tabelle 4.6).

Tabelle 4.6: Potentielle Confounder der Interferon- β exponierten Schwangerschaften

Schwangerschaftsausgang	Potentielle Confounder	OR	p-Wert
Lebendgeburt	Alter bei Konzeption	0,98 (0,90-1,06)	0,608
	Krankheitsdauer	1,06 (0,97-1,15)	0,211
	BMI	1,04 (0,96-1,13)	0,360
	Nikotinabusus in der SS ^a	1,36 (0,18-10,89)	0,751
	SSW bei Eintritt in das DMSKW	1,20 (1,11-1,29)	0,001 ^b
	MS Schub in der SS	5,20 (1,23-21,97)	0,025 ^b
	Steroid Exposition in der SS aufgrund eines MS Schubs	5,62 (0,76-41,77)	0,092 ^b
	Steroid Exposition im 1. Trimenon aufgrund eines MS Schubs	2,57 (0,34-19,44)	0,362
Spontanabort	Alter bei Konzeption	0,99 (0,91-1,08)	0,818
	Krankheitsdauer	0,94 (0,86-1,03)	0,209
	BMI	0,97 (0,89-1,05)	0,419
	Nikotinabusus in der SS	0,78 (0,10-6,12)	0,815
	SSW bei Eintritt in das DMSKW	0,82 (0,75-0,89)	0,001 ^b
	MS Schub in der SS	0,10 (0,01-0,75)	0,025 ^b
	Steroid Exposition in der SS aufgrund eines MS Schubs	0,19 (0,03-1,45)	0,110 ^b
	Steroid Exposition im 1. Trimenon aufgrund eines MS Schubs	0,43 (0,05-3,23)	0,409
Fehlbildung	Alter bei Konzeption	1,01 (0,89-1,13)	0,937
	Krankheitsdauer	0,94 (0,83-1,07)	0,348
	BMI	0,93 (0,81-1,07)	0,313
	Nikotinabusus in der SS	1,85 (0,23-14,94)	0,564
	SSW bei Eintritt in das DMSKW	1,03 (0,99-1,08)	0,170 ^b
	MS Schub in der SS	1,71 (0,59-4,78)	0,328
	Steroid Exposition in der SS aufgrund eines MS Schubs	3,38 (1,14-10,01)	0,028 ^b
	Steroid Exposition im 1. Trimenon aufgrund eines MS Schubs	5,67 (1,71-18,85)	0,005 ^b
Frühgeburt	Alter bei Konzeption	1,09 (0,99-1,19)	0,070 ^b
	Krankheitsdauer	1,02 (0,94-1,10)	0,691
	BMI	0,99 (0,91-1,07)	0,720
	Nikotinabusus in der SS	1,95 (0,42-9,01)	0,395
	SSW bei Eintritt in das DMSKW	1,00 (0,97-1,04)	0,802
	MS Schub in der SS	1,08 (0,45-2,57)	0,867
	MS Schub im 3. Trimenon	0,45 (0,06-3,39)	0,435
	Steroid Exposition in der SS aufgrund eines MS Schubs	1,36 (0,50-3,70)	0,456
	Steroid Exposition im 3. Trimenon aufgrund eines MS Schubs	0,68 (0,09-5,20)	0,716
	Kaiserschnitt	5,21 (2,41-11,28)	0,001 ^b

Kaiserschnitt	Alter bei Konzeption	1,03 (0,98-1,08)	0,245
	Krankheitsdauer	1,02 (0,98-1,07)	0,342
	BMI	1,01 (0,97-1,05)	0,607
	Nikotinabusus in der SS	1,33 (0,47-3,82)	0,592
	SSW bei Eintritt in das DMSKW	1,01 (0,99-1,03)	0,344
	MS Schub in der SS	1,78 (1,11-2,88)	0,018 ^b
	MS Schub im 3. Trimenon	1,79 (0,83-3,86)	0,141 ^b
	Steroid Exposition in der SS aufgrund eines MS Schubs	1,40 (0,77-2,53)	0,269
	Steroid Exposition im 3. Trimenon aufgrund eines MS Schubs	1,83 (0,73-4,61)	0,199 ^b
	Frühgeburt	5,21 (2,41-11,28)	0,001 ^b

^a SS: Schwangerschaft

^b Als Confounder gewertet

Prädiktoren für das Auftreten von Fehlbildungen waren sowohl eine Steroid Exposition in der Schwangerschaft als auch eine Steroid Exposition speziell im 1. Trimenon (Tabelle 4.6). Signifikant mehr Neugeborene (5/52; 9,62 %), deren Mütter in der Schwangerschaft eine Steroid Therapie erhielten, wurden mit Fehlbildungen geboren im Vergleich zu den Neugeborenen (12/393; 3,05 %), deren Mütter in der Schwangerschaft nicht mit Steroiden therapiert wurden ($p=0,037$). Dieser signifikante Unterschied ($p=0,013$) wird sogar noch größer im Vergleich des Auftretens von Fehlbildungen bei Neugeborenen, deren Mütter speziell im 1. Trimenon mit Steroiden behandelt wurden (4/26; 15,38 %) mit Neugeborenen, deren Mütter im 1. Trimenon nicht mit Steroiden behandelt wurden (13/419; 3,10 %).

Die Entbindung durch einen Kaiserschnitt war mit Frühgeburtlichkeit assoziiert (Tabelle 4.6). Demzufolge wurden Frühgeburten häufiger durch einen Kaiserschnitt zur Welt gebracht. Weder das Auftreten von MS Schüben während der gesamten Schwangerschaft noch das Auftreten von MS Schüben speziell im 3. Trimenon war ein Prädiktor für Frühgeburten aber Frauen, die einen MS Schub in der Schwangerschaft erlitten, entbanden häufiger durch eine Schnittentbindung.

Das Geburtsgewicht, die Geburtslänge und die SSW bei Geburt wurden naturgemäß durch das Auftreten von Frühgeburten beeinflusst und um 1.255,60 g beziehungsweise 6,25 cm und 5,64 Wochen reduziert (Tabelle 4.7). Werden für die lineare Regressionsanalyse diese Frühgeburten ausgeschlossen, beeinfluss-

Variable	Geburtsgewicht (g)		Geburtslänge (cm)		SSW bei Geburt (Wochen)	
	β -Koeffizient	p-Wert	β -Koeffizient	p-Wert	β -Koeffizient	p-Wert
Frühgeburt	-1.255,60	<0,0001	-6,25	<0,0001	-5,64	<0,0001
IFN- β Exposition	-43,89	0,376	-0,33	0,282	0,01	0,992
Alter bei Konzeption	2,68	0,668	0,02	0,524	0,03	0,234
Nikotinabusus in der SS ^a	-199,28	0,146	-1,16	0,189	-0,18	0,712
Alkoholabusus in der SS	-131,16	0,765	-2,74	0,307	-3,55	0,015
BMI	16,33	0,001	0,05	0,120	0,01	0,523
Geschlecht des Kindes	105,80	0,021	0,67	0,018	-0,12	0,435
MS Schub in der SS	-14,04	0,867	0,24	0,639	-0,15	0,622
Steroid Exposition in der SS aufgrund eines MS Schubs	-51,52	0,621	-0,09	0,886	0,12	0,737

^a SS: Schwangerschaft

Tabelle 4.7: Lineare Regressionsanalyse der Interferon- β exponierten Schwangerschaften

ten nur der mütterliche BMI ($\beta=16,33$ g; $p=0,001$) und das Geschlecht das Kindes ($\beta=105,80$ g; $p=0,021$) das Geburtsgewicht signifikant. Nikotinabusus während der Schwangerschaft ($\beta=-199,28$ g; $p=0,146$) war ebenfalls mit einem niedrigeren Geburtsgewicht assoziiert, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Die Geburtslänge wurde nur von dem Geschlecht des Kindes signifikant beeinflusst ($\beta=0,67$ cm; $p=0,018$). Nikotinabusus in der Schwangerschaft ($\beta=-1,16$ cm; $p=0,189$) und der mütterliche BMI ($\beta=0,05$ cm; $p=0,120$) beeinflussten ebenfalls die Geburtslänge, jedoch ohne statistische Signifikanz. Auf die SSW bei Geburt hatte kaum eine der untersuchten Variablen einen Einfluss, einzig der Alkoholabusus in der Schwangerschaft hatte ein geringeres Gestationsalter bei Geburt zur Folge ($\beta=-3,55$; $p=0,015$).

4.3 GLATIRAMERACETAT EXPOSITION IM 1. TRIMENON

Der folgende Abschnitt beschreibt die Auswertung aller in der Frühschwangerschaft mit GLAT exponierten Schwangerschaften aus dem DMSKW und den Vergleich mit einer DMT unexponierten Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse wurden bereits teilweise in „S. Herbstritt, A. Langer-Gould, M. Rockhoff, A. Haghikia, A. Queisser-Wahrendorf, R. Gold und K. Hellwig. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. Multiple Sclerosis, Jan 2016.“ veröffentlicht.

4.3.1 Studienkollektiv

Zur Beurteilung der Sicherheit einer GLAT Exposition in der Frühschwangerschaft wurden 246 Schwangerschaften von MS Patientinnen ausgewertet. Die Schwangerschaftsausgänge von 151 Schwangerschaften, welche unter einer Therapie mit GLAT aufgetreten sind, wurden mit den Schwangerschaftsausgängen von 95 Schwangerschaften ohne DMT Exposition während des gesamten Schwangerschaftsverlaufs verglichen.

Die meisten der 151 Frauen mit GLAT Exposition in der Frühschwangerschaft meldeten sich zu Beginn des 2. Trimenons beim DMSKW (Median 13. SSW; Spannweite 4 - 40). Die GLAT Therapie wurde bei den meisten Frauen (n=148; 98,01 %) mit Bekanntwerden der Schwangerschaft im 1. Trimenon abgesetzt. Die mediane Expositionsdauer beträgt 31,0 Tage (Spannweite 0 - 154). Nur 3 Frauen setzten die Therapie noch im 2. Trimenon fort.

Eine Kontrollgruppe mit 95 DMT unexponierten Schwangerschaften wurde der exponierten Gruppe gegenübergestellt. Diese Schwangerschaften waren ebenfalls in der Kontrollgruppe der IFN- β exponierten Schwangerschaften eingeschlossen. Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf demographische Grunddaten wie Alter bei Konzeption, Krankheitsdauer, BMI, Nikotinabusus in der Schwangerschaft oder dem Auftreten von Fehlgeburten vor der Schwangerschaft (Tabelle 4.8). Frauen, die in der Schwangerschaft mit GLAT

	GLAT exponierte Schwangerschaften (n=151)	Unexponierte Schwangerschaften (n=95)	p-Wert
Alter bei Konzeption, MW ^a (SD ^b) in Jahren	31,91 (3,71)	32,20 (4,08)	0,579
Krankheitsdauer, MW (SD) in Jahren	5,26 (4,41)	5,77 (4,80)	0,405
BMI, MW (SD) in kg/m ²	23,92 (3,91)	23,97 (3,06)	0,916
Nikotinabusus in der SS ^c , # ^d (%)	9 (5,96)	4 (4,21)	0,550
Alkoholabusus in der SS, # (%)	0	0	–
SSW bei Eintritt in das DMSKW, Median (Spannweite)	13 (4-40)	16,50 (1-39)	0,009
Fehlgeburten vor der SS, # (%)	26 (18,71)	23 (24,73)	0,270
MS Schub in den letzten 2 Jahren vor der SS, # (%)	108 (71,52)	81 (85,26)	0,013

^a MW: Mittelwert

^b SD: Standardabweichung

^c SS: Schwangerschaft

^d #: Anzahl der Frauen

Tabelle 4.8: Basischarakteristika der Glatirameracetat exponierten und der unexponierten Schwangerschaften

exponiert waren, sind jedoch signifikant früher ($p=0,009$) in das DMSKW eingetreten. Diese Frauen meldeten sich durchschnittlich 3,5 Wochen vor den Frauen aus der Kontrollgruppe. Außerdem erlitten signifikant mehr Frauen ($p=0,013$) aus der Kontrollgruppe (85,26 %) mindestens einen MS Schub in den letzten beiden Jahren vor der Schwangerschaft im Vergleich zu den Frauen, die zu Beginn der Schwangerschaft mit GLAT behandelt wurden (71,52 %). In Tabelle 4.8 sind alle demographischen Grunddaten übersichtlich dargestellt. 67 (70,53 %) Frauen aus der Kontrollgruppe wurden vor der Schwangerschaft mit DMTs therapiert und setzten diese mit dem Kinderwunsch ab. Die meisten dieser Frauen ($n=39$; 41,05 %) wurden vor der Schwangerschaft mit IFN- β therapiert, 17 (17,89 %) mit GLAT, 7 (7,37 %) mit Natalizumab, 2 (2,11 %) mit Fingolimod und jeweils eine (1,05 %) mit Rituximab und Azathioprin. Die restlichen 28 (29,47 %) Frauen hatten bisher keine MS Medikation erhalten.

Insgesamt 46 Frauen (18,70 %) von den 246 Frauen in dieser Kohorte erlitten wäh-

	GLAT exponierte Schwangerschaften (n=151)	Unexponierte Schwangerschaften (n=95)	p-Wert
MS Schub in der SS ^a , # ^b (%)	18 (11,92)	28 (29,47)	0,001
MS Schub im 1. Trimenon, # (%)	10 (6,62)	16 (16,84)	0,011
MS Schub im 2. Trimenon ^c , # (%)	8 (5,84)	10 (11,36)	0,125
MS Schub im 3. Trimenon ^c , # (%)	2 (1,47)	9 (10,23)	0,003
Steroid Exposition in der SS ^d aufgrund eines MS Schubs, # (%)	11 (7,28)	14 (14,74)	0,060
Steroid Exposition im 1. Trimenon aufgrund eines MS Schubs, # (%)	8 (5,30)	6 (6,32)	0,737
Steroid Exposition im 2. Trimenon aufgrund eines MS Schubs ^c , # (%)	4 (2,92)	6 (6,82)	0,191
Steroid Exposition im 3. Trimenon aufgrund eines MS Schubs ^c , # (%)	1 (0,74)	7 (7,95)	0,006

^a 7 Frauen erlitten 2 Schübe und eine Frau erlitt 3 Schübe in der Schwangerschaft

^b #: Anzahl der Frauen

^c Basierend auf der Anzahl der Schwangerschaften in dem jeweiligen Trimenon; GLAT exponierte Gruppe: 1. Trimenon n=151, 2. Trimenon n=137, 3. Trimenon n=136; DMT unexponierte Gruppe: 1. Trimenon n=95, 2. und 3. Trimenon n=88

^d SS: Schwangerschaft

Tabelle 4.9: Multiple Sklerose Schübe und Steroid Expositionen der Glatirameracetat exponierten und der unexponierten Schwangerschaften

rend der Schwangerschaft mindestens einen MS Schub, 7 dieser Frauen erlitten 2 Schübe und eine Frau erlitt 3 Schübe während der Schwangerschaft. Schübe in der Schwangerschaft traten in der Kontrollgruppe signifikant häufiger ($p=0,001$) als in der exponierten Gruppe auf, besonders während des 1. Trimenons ($p=0,011$) und des 3. Trimenons ($p=0,003$). Demzufolge wurden Frauen aus der Kontrollgruppe häufiger mit Kortison während der Schwangerschaft behandelt ($p=0,060$), besonders während des 3. Trimenons ($p=0,006$). Eine Übersicht über alle Schübe und Steroid Therapien in den Schwangerschaften gibt Tabelle 4.9.

4.3.2 Schwangerschaftsausgänge nach Glatirameracetat Exposition

Von den insgesamt 246 beobachteten Schwangerschaften endeten die Meisten mit einem positiven Schwangerschaftsausgang. Es wurden insgesamt 224

(91,06 %) Lebendgeburten berichtet, 136 (90,07 %) in der exponierten Gruppe und 88 (92,63 %) in der Kontrollgruppe. 19 der 22 Fehlgeburten waren frühe Spontanaborte im 1. Trimenon. 13 (8,61 %) dieser Spontanaborte traten nach GLAT Exposition in der Frühschwangerschaft auf und 6 (6,32 %) Spontanaborte wurden in der Gruppe der Frauen ohne DMT Exposition während der Schwangerschaft berichtet. In der exponierten Gruppe endete eine Schwangerschaft in einem frühen neonatalen Tod und es trat eine ektope Schwangerschaft auf. Außerdem endete eine Schwangerschaft in der Kontrollgruppe in einer elektiven Termination ohne medizinische Indikation (Abbildung 4.3).

In der multivariaten, logistischen Regressionsanalyse zur Bestimmung der Odds Ratios ergaben sich keine signifikanten Risiken für einen negativen Schwangerschaftsausgang nach GLAT Exposition im 1. Trimenon (Tabelle 4.10). Die Wahrscheinlichkeit für eine Lebendgeburt war in beiden Gruppen gleich hoch und eine Exposition mit GLAT in der Frühschwangerschaft war weder mit einem erhöhten Risiko für Spontanaborte noch mit Fehlbildungen, Frühgeburten oder Kaiserschnitte assoziiert. Auch nach Analyse aller potenzieller Confounder (Tabelle 4.12) und Bestimmung der adjustierten Odds Ratios und Propensity Scores mit den gewerteten Confoundern, ergab sich keine Assoziation zwischen einer Exposition mit GLAT in der Frühschwangerschaft und einem negativen Schwangerschaftsausgang. Abbildung 4.4 gibt einen Überblick über die adjustierten OR für alle Schwangerschaftsausgänge.

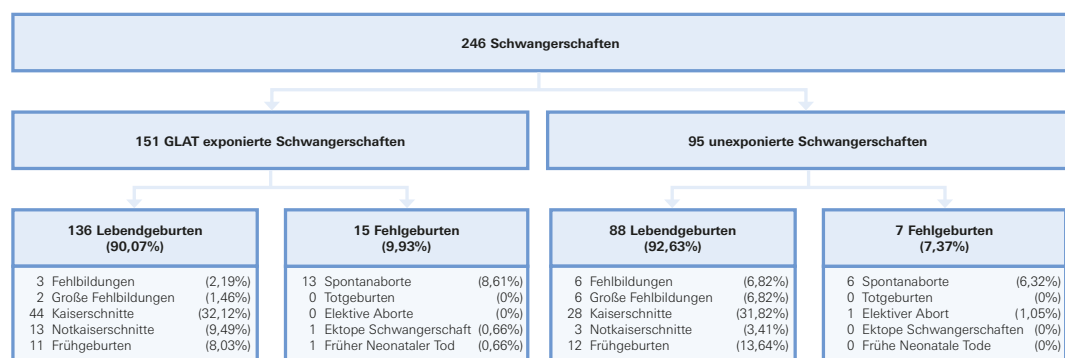


Abbildung 4.3: Flussdiagramm der Schwangerschaftsausgänge aller GLAT exponierten und unexponierten Schwangerschaften. Anteilsberechnung basierend auf der Anzahl der Schwangerschaften in dem jeweiligen Trimenon; GLAT exponierte Gruppe: 1. Trimenon n=151, 2. Trimenon n=137, 3. Trimenon n=136; DMT unexponierte Gruppe: 1. Trimenon n=95, 2. und 3. Trimenon n=88

Schwangerschafts- ausgang	Odds Ratio			Adjustierte Odds Ratio			Propensity Score		
	OR	95% CI ^a	p- Wert	OR	95% CI	p- Wert	PS	95% CI	p- Wert
Lebendgeburt	0,72	0,28- 1,84	0,494	1,27	0,46- 3,53	0,646	1,12	0,39- 3,22	0,830
Spontanabort	1,40	0,51- 3,81	0,514	0,77	0,25- 2,33	0,640	0,93	0,30- 2,85	0,950
Fehlbildung	0,30	0,07- 1,23	0,095	0,56	0,11- 2,74	0,474	0,24	0,06- 1,01	0,050
Frühgeburt	0,56	0,23- 1,33	0,186	0,53	0,22- 1,30	0,167	0,53	0,21- 1,31	0,170
Kaiserschnitt	1,00	0,57- 1,78	0,990	1,12	0,58- 2,19	0,733	1,63	0,83- 3,22	0,160

	GLAT exponierte Schwangerschaften	Unexponierte Schwangerschaften	p-Wert
SSW bei Geburt, MW ^b (SD ^c)	38,70 (2,68)	38,68 (2,85)	0,969
Geburtsgewicht, MW (SD) in g	3.250,30 (696,80)	3.195,00 (679,70)	0,560
Geburtslänge, MW (SD) in cm	50,72 (4,45)	50,44 (3,92)	0,637
Notkaiserschnitt, # ^d (%) ^e	13 (9,56)	3 (4,41)	0,114
Vakuumentraktor, # (%) ^e	6 (4,41)	3 (3,41)	0,725
Zange, # (%) ^e	1 (0,74)	1 (1,14)	0,747

^a CI: Konfidenzintervall

^b MW: Mittelwert

^c SD: Standardabweichung

^d #: Anzahl der Schwangerschaften

^e Basierend auf der Anzahl der Schwangerschaften im 3. Trimenon; GLAT exponierte Gruppe n=136; DMT unexponierte Gruppe n=88

Tabelle 4.10: Schwangerschaftsausgänge nach Glatirameracetat Exposition

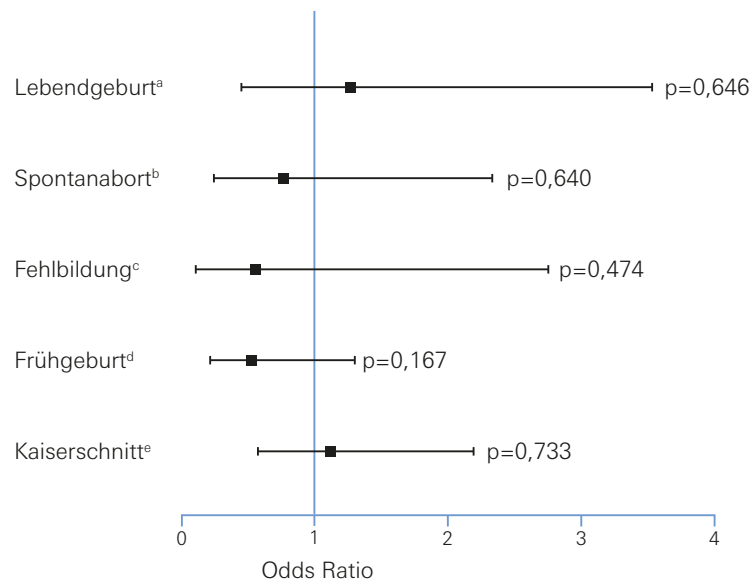


Abbildung 4.4: Forest plot adjustierter Odds Ratios der Schwangerschaftsausgänge nach Glatirameracetat Exposition

- ^a Lebendgeburt adjustiert für den Confounder SSW bei Eintritt in das DMSKW
- ^b Spontanabort adjustiert für die Confounder SSW bei Eintritt in das DMSKW und MS Schub in der Schwangerschaft
- ^c Fehlbildung adjustiert für die Confounder SSW bei Eintritt in das DMSKW, Steroid Exposition in der Schwangerschaft aufgrund eines MS Schubs und Steroid Exposition im 1. Trimenon aufgrund eines MS Schubs
- ^d Frühgeburt adjustiert für den Confounder Kaiserschnitt
- ^e Kaiserschnitt adjustiert für die Confounder SSW bei Eintritt in das DMSKW, MS Schub in der Schwangerschaft, Steroid Exposition in der Schwangerschaft aufgrund eines MS Schubs und Frühgeburt

Die mittlere SSW bei Geburt unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen ($p=0,969$) und betrug $38,70 \pm 2,68$ in der exponierten Gruppe und $38,68 \pm 2,85$ in der Kontrollgruppe. Das mittlere Geburtsgewicht aller Neugeborener (inklusive Frühgeburten) betrug in der exponierten Gruppe $3.250,30 \text{ g} \pm 696,80 \text{ g}$ und in der Kontrollgruppe $3.195,00 \text{ g} \pm 679,70 \text{ g}$. Die mittlere Geburtslänge lag in der exponierten Gruppe bei $50,72 \pm 4,45$ und in der Kontrollgruppe bei $50,44 \pm 3,92$. Es konnte kein Unterschied bezüglich mittlerem Geburtsgewicht ($p=0,560$) und mittlerer Geburtslänge ($p=0,637$) zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Tabelle 4.10).

Die meisten Frauen dieser Kohorte brachten ihre Kinder vaginal zur Welt. Bei 9 Geburten kam ein Vakuumentraktor (Exponierte Gruppe 4,41 %; Kontrollgruppe 3,41 %; $p=0,725$) und bei 2 Geburten eine Geburtszange (Exponierte Gruppe 0,74 %; Kontrollgruppe 1,14 %; $p=0,747$) zum Einsatz. Eine Exposition mit GLAT in der

Frühschwangerschaft hatte keinen Einfluss auf den Geburtsmodus, daher gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Schnittentbindungen zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 4.10). In der exponierten Gruppe wurden mehr (n=13; 9,56 %) Notkaiserschnitte als in der Kontrollgruppe (n=3; 4,41 %) durchgeführt. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (p=0,114).

Es ereignete sich ein früher neonataler Tod nach Exposition mit GLAT in der Frühschwangerschaft. Das Kind wurde in der 24. SSW aufgrund einer mütterlichen Infektion geboren und überlebte nur 30 Minuten. Die Mutter wurde vor der Schwangerschaft 8 Monate mit GLAT behandelt und setzte die Therapie mit Bekanntwerden der Schwangerschaft in der 2. SSW ab. Während der Schwangerschaft war die Mutter weder mit anderen Medikamenten noch mit Alkohol oder Nikotin exponiert.

4.3.3 Fehlbildungen nach Glatirameracetat Exposition

9 (3,66 %) Neugeborene wurden mit einer Fehlbildung (8 große und eine kleine Fehlbildung, ohne erkennbares Muster) in der gesamten Kohorte geboren (Tabelle 4.11). In der exponierten Gruppe wurde ein Kind mit persistierendem Foramen Ovale (einzige kleine Fehlbildung), ein Kind mit fetaler Doppelnieren und ein Kind mit einer Pylorusstenose geboren. In der Kontrollgruppe traten 2 ASD, 2 Hüftdysplasien und eine Dismelie der Tibia und Fibula des rechten Beins auf. Außerdem wurde ein Kind mit Wolf Hirschhorn Syndrom geboren, einhergehend mit einem Ventrikelseptumdefekt, Hypertelorismus und dysplastischen Ohren.

Das Neugeborene NB18 (Tabelle 4.11) mit persistierendem Foramen Ovale wurde termingerecht in der 40. SSW geboren. Die Mutter erhielt über 3 Jahre GLAT und setzte das Medikament in der 5. SSW ab. Aufgrund ihrer bereits bestehenden Herzrhythmusstörungen erhielt sie außerdem täglich 2,5 mg Bisoprolol im 1. Trimenon der Schwangerschaft.

Das Auftreten einer fetalen Doppelnieren wurde bei einem rechtzeitigen (40. SSW) Neugeborenen beobachtet (NB19). Die Mutter wurde vor der Schwangerschaft 17

	Exposition vor der SS ^a	Expositionsdauer in Tagen	Fehlbildung	SSW bei Geburt	Geburtsgewicht
NB18	GLAT	30	persistierendes Foramen Ovale	40	2.760
NB19	GLAT	33	Fetale Doppelnieren	40	2.900
NB20	GLAT	30	Pylorusstenose	39	3.360
NB8	Keine	–	ASD	29	865
NB9	GLAT	-391	ASD	36	2.300
NB11	IFN- β	-1.160	Hüftdysplasie	41	3.700
NB12	GLAT	-138	Hüftdysplasie	39	3.100
NB14	IFN- β	-51	Dysmelie der Tibia und Fibula	41	3.500
NB17	IFN- β	-362	Wolf Hirschhorn Syndrom	37	1.960

^a SS: Schwangerschaft

Tabelle 4.11: Fehlbildungen nach Glatirameracetat Exposition. Die Neugeborenen NB8, NB9, NB11, NB12, NB14 und NB17 waren ebenfalls in der Kontrollgruppe der IFN- β exponierten Schwangerschaften eingeschlossen.

Monate mit GLAT behandelt und beendete die Therapie in der 5. SSW. Bis zum Ende des Follow-ups wurde das Kind engmaschig kontrolliert, eine Operation soll noch erfolgen. Weitere Risikofaktoren, die den Ausgang der Schwangerschaft hätten beeinflussen können, wie Alkohol- oder Nikotinabusus, Medikamentenexposition in der Schwangerschaft oder Fehlbildungen in der Familienanamnese, wurden nicht beobachtet.

Das Neugeborene NB20 mit Pylorusstenose ist rechtzeitig in der 39. SSW geboren. Die Mutter wurde insgesamt 6 Monate mit GLAT behandelt und beendete die Therapie in der 5. SSW. Da sie bereits 2 Spontanaborte erlitten hatte, wurde die Mutter bis zum Ende der 12. SSW mit dreimal täglich 100 mg Progesteron behandelt. Mit 2 Monaten wurde das Kind aufgrund der Pylorusstenose operiert.

Da die Neugeborenen mit ASD (NB8 und NB9) und Hüftdysplasie (NB11 und

NB12) sowie die Neugeborenen mit der Dysmelie der Tibia und Fibula (NB14) und dem Wolf Hirschhorn Syndrom (NB17) aus der Kontrollgruppe ebenfalls in der Kontrollgruppe der IFN- β exponierten Schwangerschaften eingeschlossen sind, können die Details dieser Schwangerschaftsausgänge unter „Fehlbildungen nach IFN- β Exposition“ (4.2.3) nachgelesen werden.

4.3.4 Andere Prädiktoren für einen negativen Schwangerschaftsausgang

Eine GLAT Exposition hatte auf keinen der überprüften Schwangerschaftsausgänge einen negativen Einfluss. Weder das Auftreten von Spontanaborten oder Fehlbildungen, noch eine erhöhte Frühgeburtlichkeit oder die Entbindung durch einen Kaiserschnitt waren mit einer GLAT Exposition in der Frühschwangerschaft assoziiert (Tabelle 4.10).

Die SSW bei Eintritt in das DMSKW hatte sowohl einen Einfluss auf die Lebendgeburten als auch auf die Spontanaborte. Je später die Frauen in das Register aufgenommen wurden, desto wahrscheinlicher endete die Schwangerschaft in einer Lebendgeburt. Demzufolge erlitten die Frauen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einen Spontanabort, umso früher sie in das DMSKW eintraten. Alter bei Konzeption, Krankheitsdauer, BMI, Nikotinabusus in der Schwangerschaft, MS Schub in der Schwangerschaft, Steroid Exposition in der Schwangerschaft aufgrund eines MS Schubs und Steroid Exposition im 1. Trimenon aufgrund eines MS Schubs hatten keinen Einfluss auf die Schwangerschaftsausgänge Lebendgeburt oder Spontanabort (Tabelle 4.12).

Ein Prädiktor für das Auftreten von Fehlbildungen war eine Steroid Exposition in der Schwangerschaft sowohl speziell im 1. Trimenon als auch zu einem unspezifischen Zeitpunkt während der Schwangerschaft (Tabelle 4.12). Viele Neugeborene (3/25; 12,00 %), deren Mütter in der Schwangerschaft eine Steroid Therapie erhielten, wurden mit Fehlbildungen geboren im Vergleich zu den Neugeborenen

Tabelle 4.12: Potentielle Confounder der Glatirameracetat exponierten Schwangerschaften

Schwangerschaftsausgang	Potentielle Confounder	OR	p-Wert	
Lebendgeburt	Alter bei Konzeption	1,02 (0,90-1,15)	0,788	
	Krankheitsdauer	1,00 (0,90-1,11)	0,998	
	BMI	1,04 (0,91-1,18)	0,598	
	Nikotinabusus in der SS ^a	0,52 (0,11-2,49)	0,411	
	SSW bei Eintritt in das DMSKW	1,18 (1,07-1,29)	0,001 ^b	
	MS Schub in der SS	2,44 (0,55-10,85)	0,240	
	Steroid Exposition in der SS aufgrund eines MS Schubs	2,52 (0,32-19,57)	0,377	
	Steroid Exposition im 1. Trimenon aufgrund eines MS Schubs	1,29 (0,16-10,38)	0,809	
Spontanabort	Alter bei Konzeption	0,97 (0,86-1,10)	0,619	
	Krankheitsdauer	1,01 (0,90-1,12)	0,923	
	BMI	0,97 (0,85-1,12)	0,717	
	Nikotinabusus in der SS	2,31 (0,47-11,28)	0,300	
	SSW bei Eintritt in das DMSKW	0,82 (0,73-0,92)	0,001 ^b	
	MS Schub in der SS	0,23 (0,03-1,73)	0,151 ^b	
	Steroid Exposition in der SS aufgrund eines MS Schubs	0,47 (0,06-3,68)	0,472	
	Steroid Exposition im 1. Trimenon aufgrund eines MS Schubs	0,92 (0,11-7,40)	0,933	
Fehlbildung	Alter bei Konzeption	1,03 (0,86-1,22)	0,767	
	Krankheitsdauer	0,90 (0,74-1,09)	0,264	
	BMI	0,87 (0,69-1,10)	0,255	
	Nikotinabusus in der SS	<0,001 (<0,001- >999,999)	0,975	
	SSW bei Eintritt in das DMSKW	1,05 (0,98-1,12)	0,186 ^b	
	MS Schub in der SS	2,26 (0,54-9,38)	0,263	
	Steroid Exposition in der SS aufgrund eines MS Schubs	4,89 (1,14-20,91)	0,032 ^b	
	Steroid Exposition im 1. Trimenon aufgrund eines MS Schubs	5,36 (1,00-28,61)	0,050 ^b	
Frühgeburt	Alter bei Konzeption	1,02 (0,91-1,14)	0,743	
	Krankheitsdauer	1,00 (0,91-1,10)	0,950	
	BMI	0,99 (0,88-1,12)	0,876	
	Nikotinabusus in der SS	0,87 (0,11-7,11)	0,895	
	SSW bei Eintritt in das DMSKW	0,99 (0,95-1,03)	0,541	
	MS Schub in der SS	0,59 (0,17-2,07)	0,405	
	MS Schub im 3. Trimenon	0,87 (0,11-7,11)	0,895	
	Steroid Exposition in der SS aufgrund eines MS Schubs	0,78 (0,17-3,53)	0,742	
	Steroid Exposition im 3. Trimenon aufgrund eines MS Schubs	1,26 (0,15-10,72)	0,833	
	Kaiserschnitt	4,74 (1,90-11,78)	0,001 ^b	
	Kaiserschnitt	Alter bei Konzeption	1,03 (0,96-1,12)	0,385

Krankheitsdauer	1,04 (0,97-1,10)	0,270
BMI	1,04 (0,96-1,12)	0,333
Nikotinabusus in der SS	0,80 (0,20-3,08)	0,738
SSW bei Eintritt in das DMSKW	0,98 (0,95-1,02)	0,112 ^b
MS Schub in der SS	2,08 (1,06-4,09)	0,033 ^b
MS Schub im 3. Trimenon	1,84 (0,54-6,24)	0,327
Steroid Exposition in der SS aufgrund eines MS Schubs	1,96 (0,83-4,61)	0,125 ^b
Steroid Exposition im 3. Trimenon aufgrund eines MS Schubs	1,30 (0,30-5,58)	0,728
Frühgeburt	4,74 (1,90-11,78)	0,001 ^b

^a SS: Schwangerschaft

^b Als Confounder gewertet

(6/221; 2,71 %), deren Mütter in der Schwangerschaft nicht mit Steroiden therapiert wurden. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,052$).

Die Entbindung durch einen Kaiserschnitt war mit Frühgeburtlichkeit assoziiert (Tabelle 4.12). Demzufolge wurden auch Frühgeburten häufiger durch einen Kaiserschnitt zur Welt gebracht. Weder das Auftreten von MS Schüben während der gesamten Schwangerschaft noch das Auftreten von MS Schüben speziell im 3. Trimenon war ein Prädiktor für Frühgeburten aber Frauen, die einen MS Schub in der Schwangerschaft erlitten, entbanden häufiger durch eine Schnittentbindung.

In Tabelle 4.13 sind die Ergebnisse der lineare Regressionsanalyse für das Geburtsgewicht, die Geburtslänge und die SSW bei Geburt dargestellt. Ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht ($\beta=-1.555,93$ g; $p < 0,0001$), eine signifikant geringere Geburtslänge ($\beta=-8,59$ cm; $p < 0,0001$) und ein signifikant geringeres Gestationsalter bei Geburt ($\beta=-6,93$; $p < 0,0001$) war mit dem Auftreten einer Frühgeburt assoziiert. Nach Ausschluss dieser Frühgeburten aus der linearen Regressionsanalyse beeinflusste nur das Geschlecht des Kindes das Geburtsgewicht signifikant ($\beta=151,81$ g; $p=0,017$). Der mütterliche BMI war ebenfalls mit dem Geburtsgewicht assoziiert, erreichte aber keine statistische Signifikanz ($\beta=15,49$ g; $p=0,086$). Die Geburtslänge wurde nach Ausschluss der Frühgeburten durch keine der überprüften Variablen signifikant beeinflusst. Das Geschlecht des Kindes ist mit der Geburtslänge assoziiert ($\beta=0,57$ cm; $p=0,186$), allerdings ohne statistische

Variable	Geburtsgewicht (g)		Geburtslänge (cm)		SSW bei Geburt	
	β -Koeffizient	p-Wert	β -Koeffizient	p-Wert	β -Koeffizient	p-Wert
Frühgeburt	-1.555,93	<0,0001	-8,59	<0,0001	-6,93	<0,0001
GLAT Exposition	5,56	0,936	0,32	0,490	-0,31	0,156
Alter bei Konzeption	3,28	0,701	0,05	0,383	0,01	0,973
Nikotinabusus in der SS ^a	-101,74	0,466	-0,38	0,687	-0,26	0,581
BMI	15,49	0,087	0,04	0,559	-0,01	0,918
Geschlecht des Kindes	151,81	0,017	0,57	0,186	0,11	0,579
MS Schub in der SS	-134,17	0,250	0,18	0,821	-0,44	0,247
Steroid Exposition in der SS aufgrund eines MS Schubs	62,98	0,667	0,22	0,825	0,35	0,460

^a SS: Schwangerschaft

Tabelle 4.13: Lineare Regressionsanalyse der Glatirameracetat exponierten Schwangerschaften

Signifikanz. Die SSW bei Geburt wurde ebenfalls nicht signifikant beeinflusst. Nur eine GLAT Therapie zu Beginn der Schwangerschaft führte zu einer leichten Reduktion des Gestationsalters ($\beta=-0,31$ cm; $p=0,156$), allerdings ohne statistische Relevanz.

4.4 NATALIZUMAB EXPOSITION IM 1. TRIMENON

Im Folgenden wird die Auswertung der Schwangerschaften mit Natalizumab Exposition im 1. Trimenon aus dem DMSKW und der Vergleich mit einer MS erkrankten Kontrollgruppe ohne Exposition mit Natalizumab und einer gesunden Kontrollgruppe ohne Exposition mit teratogenen Substanzen aus dem Motherisk Program beschrieben. Diese Ergebnisse wurden bereits in „N. Ebrahimi, S. Herbstritt, R. Gold, L. Amezcua, G. Koren und K. Hellwig. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational

study. Multiple Sclerosis 2015 Feb;21(2):198–205.“ veröffentlicht.

4.4.1 Studienkollektiv

Um den Effekt einer Natalizumab Exposition in der Frühschwangerschaft auf den Schwangerschaftsausgang zu beurteilen, wurde eine Kohorte von 276 Frauen mit 291 Schwangerschaften ausgewertet². 98 Schwangerschaften waren mit Natalizumab exponiert, 95 schwangere MS Patientinnen ohne Natalizumab Exposition in der Schwangerschaft bildeten eine erkrankte Kontrollgruppe und 98 Schwangere ohne MS und ohne Exposition mit teratogenen Substanzen in der Schwangerschaft wurden als gesunde Kontrollgruppe hinzugefügt. Die MS erkrankte Kontrollgruppe wies ein signifikant höheres mittleres Alter als die anderen beiden Gruppen auf ($p < 0,001$). In der gesunden Kontrollgruppe wurde signifikant mehr Alkohol während der Schwangerschaft getrunken ($p = 0,003$). Es konnte kein signifikanter

	Natalizumab exponierte Schwanger- schaften (n=98)	MS erkrankte Kontrollgruppe (n=95)	Gesunde Kontrollgruppe (n=98)	p-Wert
Alter bei Konzeption, MW ^a (SD ^b) in Jahren	30,5 (5,3)	33,9 (4,7)	30,6 (4,9)	<0,001
BMI, MW (SD) in kg/m ²	24,4 (5,3)	24,9 (4,6)	23,8 (4,5)	0,470
Nikotinabusus in der SS ^c , # ^d (%)	8 (8,2)	8 (8,4)	10 (10,2)	0,439
Alkoholkonsum in der SS, # (%)	1 (1,0)	4 (4,2)	11 (11,2)	0,003
SSW bei Eintritt in das DMSKW oder Motherisk Program, MW (SD)	12,5 (9,5)	9,4 (9,5)	12,2 (9,1)	0,178

^a MW: Mittelwert

^b SD: Standardabweichung

^c SS: Schwangerschaft

^d #: Anzahl der Schwangerschaften

Tabelle 4.14: Basischarakteristika der Natalizumab exponierten Schwangerschaften sowie der MS erkrankten und gesunden Kontrollgruppe

² 11 Frauen wurden mit 2 Schwangerschaften und 2 Frauen mit 3 Schwangerschaften in der Kohorte eingeschlossen

Unterschied zwischen den drei Gruppen bezüglich SSW bei Eintritt in das DMSKW oder in das Motherisk Program, BMI oder Nikotinabusus in der Schwangerschaft festgestellt werden. Tabelle 4.14 gibt einen Überblick über die Basischarakteristika der einzelnen Gruppen.

Die Natalizumab exponierte Gruppe umfasste 98 prospektive Schwangerschaften, darunter eine Zwillingsschwangerschaft. Im Mittel waren die Frauen seit 5,8 Jahren an MS erkrankt. Die mittlere Expositionsdauer mit Natalizumab vor der Schwangerschaft betrug 18,9 Monate. Die meisten Frauen (n = 80; 79,2 %) beendeten die Natalizumab Therapie im 1. Trimenon. 20 Frauen (19,8 %) setzten die Therapie weniger als 3 Monate vor der LMP ab. Nur eine Schwangerschaft (0,99 %) war bis zur 31. SSW mit Natalizumab exponiert. 21 Frauen (20,6 %) erlitten einen Schub in der Schwangerschaft und wurden demzufolge mit Kortison in der Schwangerschaft behandelt.

Die MS erkrankte Kontrollgruppe bestand aus 78 Frauen und umfasste 95 Schwangerschaftsausgänge. 11 Frauen waren mit 2 Schwangerschaften in der Kohorte eingeschlossen, 2 Frauen mit 3 Schwangerschaften und eine Frau wurde mit einer Zwillingsschwangerschaft registriert. Die mittlere Krankheitsdauer vor der

	Natalizumab exponierte Schwangerschaften (n=98)	MS erkrankte Kontrollgruppe (n=95)
Krankheitsdauer, Median in Jahren	5,8	5,6
Alter bei Diagnose, MW ^a (SD ^b) in Jahren	23,7 (5,3)	nicht verfügbar
Exposition mit DMTs in der SS ^c , # ^d (%)	98 (100,0)	25 (26,3)
MS Schub in der SS, # (%)	21 (21,4)	nicht verfügbar
Steroid Exposition in der SS aufgrund eines MS Schubs, # (%)	21 (21,4)	0 (0,0)

^a MW: Mittelwert

^b SD: Standardabweichung

^c SS: Schwangerschaft

^d #: Anzahl der Schwangerschaften

Tabelle 4.15: Details zur MS Erkrankung der Natalizumab exponierten Schwangerschaften und der MS erkrankten Kontrollgruppe

Schwangerschaft betrug 5,6 Jahre. 68 Frauen wurden vor der Schwangerschaft mit DMTs behandelt: 53 (56,4%) mit IFN- β , 11 (11,7%) mit GLAT, 3 (3,2%) mit Natalizumab und eine (1,1 %) mit Fingolimod. 22 (23,4 %) Frauen haben keine DMTs vor der Schwangerschaft erhalten. 25 Schwangerschaften waren während des 1. Trimenons mit DMTs exponiert und 7 während der gesamten Schwangerschaft. In dieser Kontrollgruppe traten während der Schwangerschaft keine Schübe auf, die mit Kortison behandelt werden mussten. Tabelle 4.15 fasst die Unterschiede zwischen der Natalizumab exponierten Gruppe und der MS erkrankten Kontrollgruppe zusammen.

Die gesunde Kontrollgruppe umfasste 98 Schwangerschaften von Frauen ohne MS Erkrankung, ohne andere signifikante Erkrankungen und ohne Exposition mit teratogenen Substanzen in der Schwangerschaft.

4.4.2 Schwangerschaftsausgänge nach Natalizumab Exposition im 1. Trimenon

Lebendgeburten traten in der gesunden Kontrollgruppe signifikant häufiger als in der Natalizumab exponierten Gruppe und in der MS erkrankten Kontrollgruppe auf ($p = 0,001$). Demzufolge gab es auch signifikant ($p = 0,002$) mehr Spontanaborte in der Natalizumab exponierten Gruppe (17,4 %) und in der MS erkrankten Kontrollgruppe (21,1 %) als in der gesunden Kontrollgruppe (4,1 %). Eine Übersicht über

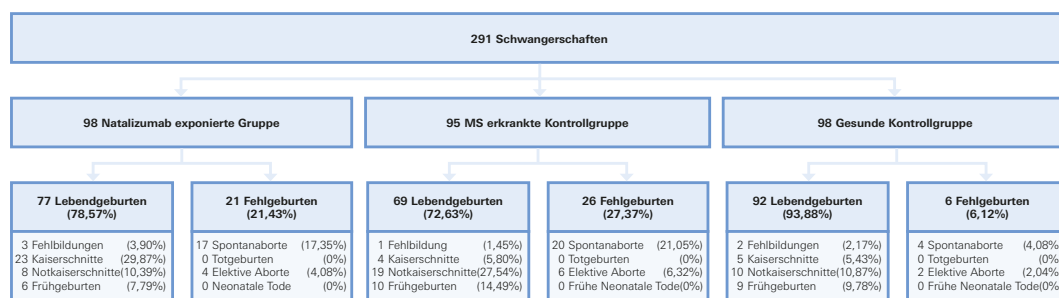


Abbildung 4.5: Flussdiagramm der Schwangerschaftsausgänge der Natalizumab exponierten Schwangerschaften und der Schwangerschaften in der MS erkrankten und in der gesunden Kontrollgruppe. Anteilsberechnung basierend auf der Anzahl der Schwangerschaften in dem jeweiligen Trimenon; Natalizumab exponierte Gruppe: 1. Trimenon n=98, 2. und 3. Trimenon n=77; MS erkrankte Kontrollgruppe: 1. Trimenon n=95, 2. und 3. Trimenon n=69; gesunde Kontrollgruppe: 1. Trimenon n=98, 2. und 3. Trimenon n=92

die Schwangerschaftsausgänge gibt Abbildung 4.5.

Das mittlere Geburtsgewicht war in der Natalizumab exponierten (3.159,0 ± 478,9 g) und in der MS erkrankten Kontrollgruppe (3.198,3 ± 515,3 g) signifikant niedriger als in der gesunden Kontrollgruppe (3.436,7 ± 549,5 g) ($p = 0,001$). Wurden die Patientinnen, die während der Schwangerschaft eine Glukokortikosteroid-Hochdosisbehandlung bekommen haben, aus der Natalizumab exponierten Gruppe ausgeschlossen ($n = 21$), so bestand dieser signifikante Unterschied nur noch zwischen der MS erkrankten Kontrollgruppe und der gesunden Kontrollgruppe. Es konnte kein Unterschied in Bezug auf elektive Aborte, Fehlbildungen, Frühgeburten und der SSW bei Geburt zwischen den 3 Gruppen beobachtet werden (Tabelle 4.16).

Vaginale Entbindungen traten häufiger in der gesunden Kontrollgruppe als in der Natalizumab exponierten Gruppe auf ($p = 0,006$). Dieser signifikante Unterschied bestand jedoch nicht zur MS erkrankten Kontrollgruppe. Die Rate der geplanten Kaiserschnitte war in der Natalizumab exponierten Gruppe (29,9%) signifikant höher als in der MS erkrankten Kontrollgruppe (5,8%) und der gesunden Kontrollgruppe (5,4%) ($p < 0,0001$). Notkaiserschnitte traten in der MS erkrankten Kontrollgruppe signifikant häufiger als in der Natalizumab exponierten Gruppe auf ($p = 0,020$), unterschieden sich aber nicht von der Rate der Notkaiserschnitte in der gesunden Kontrollgruppe (Tabelle 4.16).

4.4.3 Fehlbildungen nach Natalizumab Exposition im 1. Trimenon

Insgesamt wurden 6 Fehlbildungen in dieser Kohorte beobachtet, 3 (3,9 %) in der Natalizumab exponierten Gruppe, eine (1,5 %) in der MS erkrankten Kontrollgruppe und 2 (2,2 %) in der gesunden Kontrollgruppe, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,670$). Die 3 Fehlbildungen unter Natalizumab Exposition waren ein ASD in einem rechtzeitig geborenen Mädchen, ein Leistenbruch in einem frühgeborenen Jungen und eine Hexadaktylie in einem rechtzeitig geborenen Jungen. Alle Mütter setzten die Natalizumab Therapie in den ersten Wochen

	Natalizumab exponierte Schwangerschaften (n=98)	MS erkrankte Kontrollgruppe (n=95)	Gesunde Kontrollgruppe (n=98)	p-Wert
Lebendgeburt, # ^a (%) ^b	77 (78,6)	69 (72,6)	92 (93,9)	0,001
Spontanabort, # (%)	17 (17,4)	20 (21,1)	4 (4,1)	0,002
Elektiver Abort, # (%)	4 (4,1)	6 (6,3)	2 (2,0)	0,330
Fehlbildung, # (%)	3 (3,9)	1 (1,5)	2 (2,2)	0,670
Frühgeburt, # (%)	6 (7,8)	10 (14,5)	9 (9,8)	0,370
Kaiserschnitt, # (%)	23 (29,9)	4 (5,8)	5 (5,4)	<0,0001
Notkaiserschnitt, # (%)	8 (10,4)	19 (27,5)	10 (10,9)	0,020
SSW bei Geburt, MW ^c (SD) ^d	38,8 (1,6)	38,5 (2,0)	39,0 (1,7)	0,170
Geburtsgewicht, MW (SD) in g	3.159,0 (478,9)	3.198,3 (515,3)	3.436,7 (549,5)	0,001
Geburtslänge, MW (SD) in cm	50,3 (2,5)	50,6 (3,4)	53,5 (2,1)	0,003

^a #: Anzahl der Schwangerschaften

^b Basierend auf der Anzahl der Schwangerschaften in dem jeweiligen Trimenon; Natalizumab exponierte Gruppe: 1. Trimenon n=98, 2. und 3. Trimenon n=77; MS erkrankte Kontrollgruppe: 1. Trimenon n=95, 2. und 3. Trimenon n=69; gesunde Kontrollgruppe: 1. Trimenon n=98, 2. und 3. Trimenon n=92.

^c MW: Mittelwert

^d SD: Standardabweichung

Tabelle 4.16: Schwangerschaftsausgänge nach Natalizumab Exposition im 1. Trimenon

der Schwangerschaft ab und waren nicht mit anderen Medikamenten, Alkohol oder Nikotin in der Schwangerschaft exponiert. In der MS erkrankten Kontrollgruppe wurde ein Klumpfuß bei einem frühgeborenen Mädchen beobachtet, welcher im Laufe der Follow-up Phase dreimal operiert wurde. Die Mutter war durch die gesamte Schwangerschaft mit GLAT exponiert und berichtete von einer positiven Familienanamnese in Bezug auf Klumpfüße. In der gesunden Kontrollgruppe traten jeweils eine Ureterabgangsstenose und ein Ventrikelseptumdefekt in 2 frühzeitig geborenen Jungen auf. Risikofaktoren, die den Ausgang der Schwangerschaft hät-

ten beeinflussen können, wie Alkohol- oder Nikotinabusus, Medikamentenexposition in der Schwangerschaft oder Fehlbildungen in der Familienanamnese, wurden bei beiden Müttern nicht beobachtet.

4.5 NATALIZUMAB EXPOSITION IM 3. TRIMENON

Der folgende Abschnitt beschreibt die Auswertung der Schwangerschaften mit Natalizumab Exposition im 3. Trimenon. Diese Ergebnisse wurden bereits in „A. Haghikia, A. Langer-Gould, G. Rellensmann, H. Schneider, T. Tenenbaum, B. Elias-Hamp, S. Menck, J. Zimmermann, S. Herbstritt, M. Marziniak, T. Kümpfel, I. Meinl, T. Plavina, R. Gold und K. Hellwig. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. JAMA Neurol. 2014 Jul; 71(7):891–895.“ veröffentlicht.

4.5.1 Studienkollektiv

Um den Effekt einer Natalizumab Exposition im 3. Trimenon der Schwangerschaft auf den Fetus zu beurteilen, wurden 13 Mutter-Kind-Paare in diese Kohorte eingeschlossen, wobei eine Frau mit 2 Kindern eingeschlossen wurde. Eine Übersicht der Basischarakteristika der Mütter sowie Details zum Krankheitsverlauf der MS ist in Tabelle 4.17 dargestellt.

Von den insgesamt 12 Frauen, die mit Natalizumab im 3. Trimenon der Schwangerschaft behandelt wurden, sind 10 unter Natalizumab schwanger geworden. Davon haben 5 Frauen die Natalizumab Therapie mit Bekanntwerden der Schwangerschaft im 1. Trimenon abgesetzt und nach dem Auftreten von MS Schüben in der Schwangerschaft wieder aufgenommen. Die anderen 5 Frauen wurden durch die gesamte Schwangerschaft mit Natalizumab therapiert. 3 weitere Frauen haben die Natalizumab Therapie mit bestehendem Kinderwunsch vor der Konzeption abgesetzt und nach dem Auftreten von MS Schüben im 1. Trimenon der Schwangerschaft die Therapie wieder aufgenommen. Die klinischen Charakteristika und Laborwerte der Neugeborenen sind in Tabelle 4.18 zusammengefasst. Die Kinder

Patientin	bei Konzeption				während der Schwangerschaft	
	Alter	Krankheitsdauer	Natalizumab Infusionen	Natalizumab Exposition	MS Schub, Trimenon (# ^a)	Behandlung des MS Schubs
M1	32	4,6	24	bis 1. Trimenon	1. Trimenon (1)	Steroide
M2	37	3,9	27	keine	1. und 2. Trimenon (2)	Steroide i.v. und i.th.; PLEX ^b ; IA ^c
M3	29	5,2	33	bis 1. Trimenon	2. Trimenon (1)	Steroide
M4	37	5,1	29	durchgängig	nicht verfügbar	keine
M5 ^d	27	6,1	31	keine	1. Trimenon (2)	Steroide
M5	28	4,5	45	durchgängig	nicht verfügbar	keine
M7	34	10,1	38	bis 1. Trimenon	2. und 3. Trimenon (3)	Steroide
M8	31	12,5	25	bis 1. Trimenon	2. Trimenon (1)	Steroide, IVIG ^e
M9	38	18,0	44	bis 1. Trimenon	2. Trimenon (1)	Steroide
M10	26	8,8	24	keine	1. Trimenon (1)	Steroide
M11	27	2,6	16	durchgängig	nicht verfügbar	keine
M12	27	10,2	49	durchgängig	nicht verfügbar	keine
M13	25	1,8	16	durchgängig	nicht verfügbar	keine

^a #: Anzahl

^b PLEX: Plasmapherese

^c IA: Immunadsorption

^d M5 wurde mit 2 Schwangerschaften in die Kohorte eingeschlossen

^e IVIG: Intravenöse Immunglobuline

Tabelle 4.17: Basischarakteristika der Mütter mit Natalizumab Exposition im 3. Trimenon der Schwangerschaft

sind mit einem durchschnittlichen Gestationsalter von $38,4 \pm 1,2$ Wochen und einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 2.723 ± 416 g zur Welt gekommen.

Neugeborene	Natalizumab Exposition während der SS ^a		Schwangerschaftsausgang				Auffälligkeiten	
	Anzahl	SSW	Geburts- gewicht (g)	Geburts- länge (cm)	SSW	Entbindungs- modus	hämatologische	sonstige
NB 1	2	30, 34	2.855	52	38	Vaginal	Anämie, Leukozytose,	keine
NB 2	5	14-34	1.830	45	39	Kaiserschnitt	Anämie, Throm- bozytopenie, Leukozytose	Bradykardie, SGA ^b
NB 3	3	4, 8, 33	2.755	48	38	Kaiserschnitt	Leukozytose	keine
NB 4	9	1-36	3.290	50	41	Kaiserschnitt	keine	keine
NB 5	4	17-32	2.730	52	38	Kaiserschnitt	Anämie, Throm- bozytopenie	keine
NB 6	6	1-36	3.270	52	38	Vaginal	keine	keine
NB 7	2	31,35	2.550	51	37	Vakuum- extraktor	Anämie	keine
NB 8	4	18-34	2.640	49	38	Vaginal	Anämie, Throm- bozytopenie	Zyste
NB 9	1	34	3.100	50	38	Vaginal	keine	Pylorus- stenose
NB 10	1	33	3.040	52	38	Kaiserschnitt	Anämie	keine
NB 11	6	1-36	2.120	47	37	Kaiserschnitt	Thrombozytopenie, keine Leukozytose	
NB 12	9	1-36	2.575	48	39	Vaginal	Anämie, Throm- bozytopenie, Leukozytose	AVSD
NB 13	9	1-36	2.620	48	40	Vaginal	Anämie, Throm- bozytopenie, Leukozytose	keine

^a SS: Schwangerschaft

^b SGA: Small for Gestational Age

Tabelle 4.18: Klinische Charakteristika und Laborwerte der Neugeborenen mit Natalizumab Exposition im 3. Trimenon

4.5.2 Schwangerschaftsausgänge nach Natalizumab Exposition im 3.

Trimenon

Bei 11 von 13 Neugeborenen wurden Auffälligkeiten beobachtet. Insgesamt 10 (76,92 %) Neugeborene zeigten hämatologische Veränderungen; eine Anämie trat bei 8 Neugeborenen und eine Thrombozytopenie und eine Leukozytose bei jeweils 6 Neugeborenen auf. Die Mutter M2 (Tabelle 4.17) des Neugeborenen NB2 (Tabelle 4.18) erlitt einen schweren Schub, welcher intensivmedizinisch behandelt werden musste. Das Kind wurde mit einem niedrigen Geburtsgewicht geboren und zeigte in einem Alter von 12 Monaten noch Entwicklungsverzögerungen. Bei einem weiteren Kind (NB8) wurde bei einer Ultraschalluntersuchung eine Zyste in der caudothalamischen Region entdeckt. Diese Zyste war jedoch bei einem Kontrollultraschall nach 12 Wochen schon nicht mehr detektierbar und das Kind entwickelte sich altersgerecht. Des Weiteren wurden 2 große Fehlbildungen in der Kohorte beobachtet (15,38 %). Ein Kind (NB9) wurde mit einer Pylorusstenose geboren und eines (NB12) mit einem Atrio-ventrikulären Septumdefekt (AVSD). Das Kind mit dem AVSD war aufgrund einer Epilepsie, einer angeborenen proximalen myotonischen Myopathie und eines Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziierten periodischen Syndroms der Mutter zusätzlich zum Natalizumab mit Valproat exponiert. Eine Mutter (M5) war mit 2 Schwangerschaften in der Kohorte eingeschlossen. Ihr erstes Kind (NB5) wies nach der Geburt eine moderate Anämie auf, wohingegen ihr zweites Kind (NB6) keinerlei hämatologische Veränderungen zeigte, obwohl es mit mehr Natalizumab Infusionen in der Schwangerschaft exponiert war.

Von 5 Mutter-Kind-Paaren konnte die Natalizumab Konzentration im Blut nach der Geburt bestimmt werden. Der Zusammenhang zwischen den Zeitpunkten und der Häufigkeit der Natalizumab Infusionen, dem Gestationsalter bei Geburt und den Natalizumab Konzentrationen im maternalen Serum und im Nabelschnurblut ist in Abbildung 4.6 dargestellt. Mütter-Kind-Paare, die die letzte Natalizumab Infusion mit einem geringen zeitlichen Abstand zum Geburtstermin bekommen haben und die Natalizumab Infusionen mit einer geringen Frequenz bekommen haben, wie-

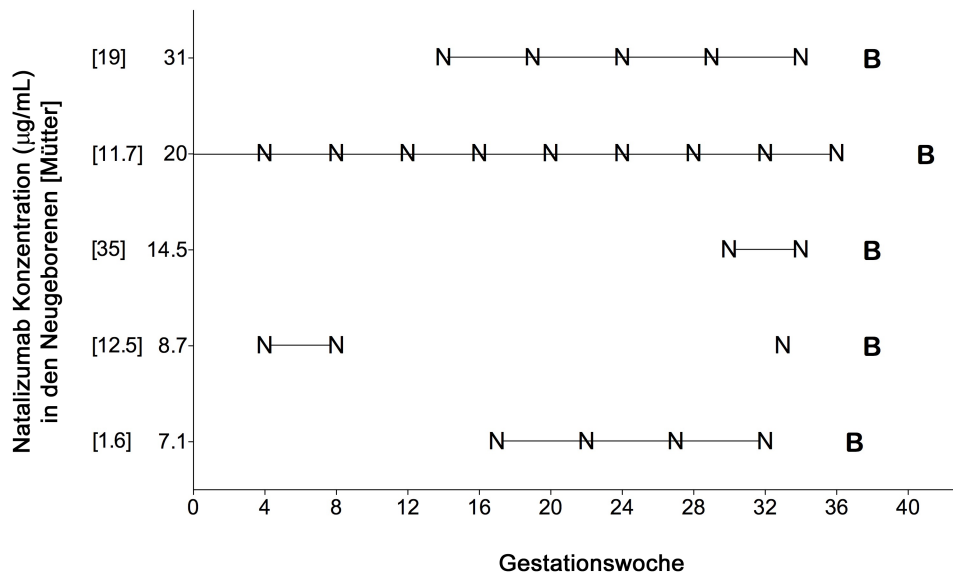


Abbildung 4.6: Dargestellt sind die Natalizumab Konzentrationen ($\mu\text{g/ml}$) bei Neugeborenen und Müttern nach der Geburt (B) abhängig von der Anzahl von Natalizumab Infusionen (N) während der Schwangerschaft und der Zeitspanne zwischen der letzten Infusion und der Geburt

sen höhere Natalizumab Konzentrationen nach der Geburt auf. Eine Ausnahme bildet das in der Abbildung 4.6 zuunterst dargestellte Mutter-Kind-Paar. Diese Mutter wies eine ungewöhnlich niedrige Natalizumab Konzentration auf, trotz eines negativen Nachweises von Antinatalizumab Antikörpern.

5 DISKUSSION

In der folgenden Diskussion der Literaturrecherche und der 4 verschiedenen Publikationen werden die Ergebnisse der Auswertung der IFN- β und GLAT exponierten Schwangerschaften zusammengefasst, da beide Substanzen zur verlaufsmodifizierenden Therapie der MS mit milder Verlaufsform angewendet werden und sich die Substanzen in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften ähneln. Die Auswertung der Schwangerschaften mit Natalizumab Exposition im 1. und 3. Trimenon wird getrennt von den IFN- β und GLAT exponierten Schwangerschaften diskutiert, da es sich bei Natalizumab, welches zur verlaufsmodifizierenden Therapie der hochaktiven MS zugelassen ist, um eine andere Substanzklasse handelt und sich das Patientenkollektiv stark von dem der IFN- β und GLAT exponierten Schwangerschaften unterscheidet.

5.1 DATENLAGE ZU VERLAUFSMODIFIZIERENDEN THERAPIEN IN DER SCHWANGERSCHAFT

Obwohl für einige der verlaufsmodifizierenden Therapien bereits eine 10 - 20 jährige Erfahrung vorliegt, sind die Auswirkungen dieser Therapien auf den Schwangerschaftsausgang bei Exposition in der Frühschwangerschaft nicht eindeutig einschätzbar. Für die Anwendung von IFN- β , GLAT und Natalizumab in der Schwangerschaft liegen bisher die meisten Daten vor.

In Tierversuchen wurde für eine Exposition mit IFN- β in der Schwangerschaft zwar ein abortives Risiko beobachtet [106], dieses konnte in humanen Studien je-

doch nicht nachgewiesen werden. Nach der Auswertung eines systematischen Reviews konnte eine Assoziation zwischen einer IFN- β Exposition in der Frühschwangerschaft mit einem verminderten mittleren Geburtsgewicht und dem vermehrten Auftreten von Frühgeburten nicht ausgeschlossen werden [99] und bedarf weiterer Untersuchungen. Zusammenfassend deuten die Daten jedoch darauf hin, dass eine IFN- β Therapie mit Eintritt der Schwangerschaft beendet werden und ein Fortführen der Therapie in der Schwangerschaft erwogen werden kann.

Für eine Exposition mit GLAT in der Schwangerschaft konnte keine Untersuchung einen Zusammenhang mit einem negativen Schwangerschaftsausgang herstellen, wobei diese Ergebnisse durch eine geringe Fallzahl limitiert waren [99]. Aber auch die umfangreichen Daten aus dem Schwangerschaftsregister des herstellenden pharmazeutischen Unternehmens zeigten kein erhöhtes Risiko für einen negativen Schwangerschaftsausgang [125]. Um die Auswirkungen einer GLAT Exposition in der Frühschwangerschaft auf den Schwangerschaftsausgang besser abschätzen zu können, benötigt es weitere systematische Untersuchungen mit höheren Fallzahlen. Alle vorliegenden Daten deuten jedoch darauf hin, dass eine GLAT Exposition in der Schwangerschaft mit keinem erhöhten Risiko für den Fetus einhergeht und damit die Therapie bis zum Eintritt der Schwangerschaft beibehalten werden kann.

Für Natalizumab konnte in Tierversuchen ein abortives Potential nicht ausgeschlossen werden [101, 128] und es zeigte sich, dass es nach einer Exposition mit Natalizumab durch die gesamte Schwangerschaft zu Blutbildveränderungen bei den Jungtieren kommt, welche jedoch alle reversibel waren [129]. In einer Auswertung humaner Daten aus dem Schwangerschaftsregister des herstellenden pharmazeutischen Unternehmens zeigte sich eine leicht erhöhte Fehlbildungsrate [100]. Diese konnte aber weder in Tierversuchen noch in anderen Auswertungen humaner Daten beobachtet werden. Somit kann das Risiko eines Spontanaborts und das Auftreten einer Fehlbildung nach Natalizumab Exposition in der Frühschwangerschaft und vor allem das Risiko von Blutbildveränderungen bei Neugeborenen

nach Natalizumab Exposition im 3. Trimenon noch nicht eindeutig abgeschätzt werden. Die Risikobewertung einer Natalizumab Therapie im 3. Trimenon ist von besonderer Relevanz, da Studien, Fallberichte und auch die Erfahrungen aus dem DMSKW zeigen, dass es zu einem schweren Rebound-Effekt nach Absetzen der Therapie kommen kann [151–153]. Diese Datenlage deutet darauf hin, dass eine Therapie mit Natalizumab bis zum Eintritt der Schwangerschaft unter strenger Nutzen-Risiko-Bewertung fortgeführt werden und bei aggressiven MS-Verläufen auch in der Schwangerschaft verordnet werden kann.

In Tierversuchen verursachte eine Fingolimod Exposition in der Schwangerschaft eine Wachstumsretardierung bei den Jungtieren und es wurde sowohl ein abortives als auch ein teratogenes Risiko beobachtet [134]. Die wenigen humanen Daten konnten eine erhöhte Fehlbildungsrate nach Fingolimod Exposition in der Schwangerschaft nicht ausschließen [137]. Eine abschließende Beurteilung über ein mögliches teratogenes Risiko beim Menschen ist noch nicht möglich. Wegen potenzieller Risiken für den Fetus und seiner langen HWZ von bis zu 9 Tagen, sollte Fingolimod 2 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden [72].

Unter Dimethylfumarat traten in Tierversuchen nur in sehr hohen Dosierungen negative Schwangerschaftsausgänge auf [67, 139]. Die wenigen humanen Daten deuten darauf hin, dass eine Exposition mit Dimethylfumarat in der Schwangerschaft weder mit einem erhöhten Risiko für Spontanaborte noch für Fehlbildungen einhergeht [140]. Aufgrund der sehr kurzen HWZ und der fehlenden Gewebeerückkumulation ist Dimethylfumarat sehr gut steuerbar [67]. Daher sollte eine Therapie mit Dimethylfumarat mit dem Versuch schwanger zu werden oder spätestens mit Eintritt der Schwangerschaft abgesetzt werden.

Präklinische Tierversuche zeigten für eine Exposition mit Teriflunomid in der Schwangerschaft embryotoxische und teratogene Risiken im humantherapeutischen Dosisbereich [141]. Die bisherigen humanen Daten reichen nicht aus, um den Effekt einer Teriflunomid Exposition auf den Schwangerschaftsausgang zu beurteilen. Aus diesem Grund müssen Frauen im gebärfähigen Alter während einer Therapie

mit Teriflunomid zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, ist zu empfehlen Teriflunomid abzusetzen und ein Verfahren zur beschleunigten Elimination mit Cholestyramin oder alternativ Aktivkohlepulver durchzuführen, bis die Plasmaspiegel von Teriflunomid unter 0,02 mg/l liegen. Teriflunomid hat eine sehr lange HWZ von 19 Tagen [154]. Wenn kein Verfahren zur beschleunigten Elimination angewendet wird ist zu erwarten, dass es durchschnittlich 8 Monate dauert bis Spiegel von unter 0,02 mg/l erreicht werden. Im Einzelfall kann dies auch bis zu 2 Jahre dauern. Daher sollten die Plasmaspiegel von Teriflunomid gemessen werden, bevor eine Frau versucht schwanger zu werden. Wenn festgestellt wurde, dass eine Plasmakonzentration von unter 0,02 mg/l erreicht wurde, muss die Konzentration nach einem Zeitraum von mindestens 14 Tagen erneut gemessen werden. Wenn die Plasmakonzentrationen bei beiden Messungen unter 0,02mg/l liegen, ist kein Risiko für den Fetus zu erwarten [141]. Ein Verfahren zur beschleunigten Elimination von Teriflunomid sollte auch bei akzidentiell eingetretenen Schwangerschaften durchgeführt werden.

Für Alemtuzumab konnte in Tierversuchen ein embryotoxisches Potential nicht ausgeschlossen werden [74]. Die wenigen vorliegenden humanen Daten geben keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für einen negativen Schwangerschaftsausgang nach Alemtuzumab Exposition [145]. Daher ist eine zuverlässige Kontrazeption während und 4 Monate nach der Behandlungsphase angeraten [74]. Vor jeder Infusion muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Die Therapie sollte 4 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Sollte im Behandlungszyklus oder kurz danach eine Schwangerschaft auftreten, erscheint eine höhergradige Reproduktionstoxizität unwahrscheinlich, da Antikörper im 1. Trimenon nicht in nennenswertem Umfang über die Plazentaschranke transportiert werden [126]. Aufgrund einer HWZ von 4 - 5 Tagen ist ein Übertritt im 2. Trimenon nicht zu erwarten.

Aufgrund des Wirkmechanismus des Mitoxantrons ergibt sich ein genotoxisches Potential für diese Substanz. In Tierversuchen wurde kein teratogenes Risiko nach

Mitoxantron Exposition in der Schwangerschaft beobachtet, wobei die verabreichten Dosen deutlich unter der empfohlenen Dosis beim Menschen lagen. Jedoch ließ sich eine Wachstumsretardierung der Jungtiere und eine erhöhte Frühgeburtenrate beobachten [76]. Die wenigen Fallberichte von Mitoxantron exponierten Schwangerschaften weisen ebenfalls auf ein teratogenes Potential hin [146–150], daher muss vor jeder Infusion ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Die Therapie sollte 6 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft von beiden Geschlechtern abgesetzt werden. Tritt dennoch eine Schwangerschaft unter Mitoxantron auf, ist eine embryotoxische Beratungsstelle aufzusuchen.

5.2 INTERFERON- β UND GLATIRAMERACETAT EXPOSITION IM

1. TRIMENON

Weder in der prospektiven Kohorte von 251 IFN- β exponierten Schwangerschaften noch in der prospektiven Kohorte von 151 GLAT exponierten Schwangerschaften konnte ein erhöhtes Risiko für einen negativen Schwangerschaftsausgang nach der Exposition in der Frühschwangerschaft verglichen mit unexponierten Schwangerschaften beobachtet werden. Es ergab sich kein erhöhtes Risiko für ein geringeres Geburtsgewicht, Frühgeburten, Spontanaborte, Fehlbildungen oder Kaiserschnitte.

Das mittlere Geburtsgewicht und die mittlere Geburtslänge der Neugeborenen waren in beiden Vergleichen nahezu identisch und auch das Risiko für eine Frühgeburt wurde weder von einer IFN- β Exposition noch von einer GLAT Exposition in der Frühschwangerschaft erhöht. Diese Ergebnisse sind besonders wichtig, da sowohl das Geburtsgewicht als auch eine Frühgeburt direkten Einfluss auf die spätere Gesundheit haben. Kinder mit einem niedrigen Geburtsgewicht haben ein erhöhtes Risiko eine Lernschwäche zu entwickeln [155, 156] oder Verhaltensauffälligkeiten zu zeigen [157]. Des Weiteren steigt mit einem niedrigen Geburtsgewicht das Risiko eine Hypertonie [158] oder ein metabolisches Syndrom [159] zu entwickeln und an einer kardiovaskulären Erkrankung [160] oder Asthma

[161] zu erkranken. In mehreren Studien konnte eine Geburtsgewichtsreduktion um ca. 100 g nach IFN- β Exposition in der Schwangerschaft beobachtet werden [108, 110, 112, 114]. Diese Studien waren jedoch alle viel kleiner als die Kohorte aus dem DMSKW (n=17 [108], 88 [110], 69 [112], 23 [114]) und es kommt hinzu, dass ein größerer Anteil der Frauen in der Schwangerschaft geraucht hat (13 % [112] und 11 % [110]) verglichen mit den Frauen in der Kohorte aus dem DMSKW (3 %). Rauchen in der Schwangerschaft wurde mit einem niedrigeren Geburtsgewicht assoziiert. Dieses wurde besonders für das Rauchen im 3. Trimenon der Schwangerschaft gezeigt [162–164]. In einer großen Metaanalyse mit 48.046 eingeschlossenen Schwangerschaften konnte gezeigt werden, dass Rauchen in der Schwangerschaft mit einer mittleren Geburtsgewichtsreduktion von 149,4 g einhergeht und die Geburtsgewichtsreduktion pro Zigarette pro Tag bei 11,1 g liegt [165].

In einem systematischen Review identifizierten Lu et al. insgesamt 97 GLAT exponierte Schwangerschaften in 8 Studien [99, 111, 112, 117, 119–123] und konnten ein mögliches erhöhtes Risiko für eine geringere Geburtslänge nicht ausschließen [99]. Post-marketing Studien mit 245 GLAT exponierten Schwangerschaften sowie eine kleine kürzlich veröffentlichte Studie (n=17) und Daten aus dem DMSKW (n=41) zeigten keine Reduktion der Geburtslänge [115, 118, 166]. Nur in einer brasilianischen Studie (n=41) war die mittlere Geburtslänge der Neugeborenen mit GLAT Exposition signifikant kleiner [116]. Dies ist ein Ergebnis, das mit den Ergebnissen aus dieser Studie nicht bestätigt werden kann. Des Weiteren ist es pharmakologisch plausibel, dass weder IFN- β noch GLAT, welches beides sehr große Moleküle mit einer kurzen HWZ sind, das Geburtsgewicht und die Geburtslänge der Neugeborenen beeinflusst, da der Fetus den größten Teil seines Gewichts und seiner Länge am Ende der Schwangerschaft zulegt.

Frühgeburtslichkeit ist sowohl mit einem niedrigen Geburtsgewicht als auch mit vielen anderen Komplikationen assoziiert, die noch bis ins Erwachsenenalter die Gesundheit beeinflussen können [167]. Bisher wurde nur in einer italienischen Studie ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten nach IFN- β Exposition in der Schwan-

gerschaft beobachtet [110]. Alle anderen bisher veröffentlichten Studien zeigten weder ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten nach IFN- β Exposition [111–113, 115, 117, 120] noch nach GLAT Exposition [99, 111, 112, 117, 119–123]. Diese Ergebnisse können mit den neusten Daten aus dieser Untersuchung belegt werden.

Und auch für weitere negative Schwangerschaftsausgänge wie Spontanaborte oder Fehlbildungen war das Risiko weder nach IFN- β Exposition noch nach GLAT Exposition in der Frühschwangerschaft signifikant erhöht im Vergleich zu den unexponierten Kontrollgruppen. In präklinischen Studien an Rhesusaffen wurde bei der Gabe von sehr hohen Dosen IFN- β ein abortiver Effekt beobachtet [106]. Humane Studien konnten diese Beobachtung allerdings nicht bestätigen [107–113]. Die Spontanabortraten in den beiden unexponierten Kontrollgruppen liegen jeweils im Bereich der für die allgemeine Bevölkerung angenommenen Spontanabortrate von 7 % [168]. Die Spontanabortraten in der IFN- β exponierten und in der GLAT exponierten Gruppe liegen mit 9,56 % und 8,60 % etwas über der erwarteten Spontanabortrate, wobei jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den exponierten Gruppen und den jeweiligen Kontrollgruppen besteht. Eine plausible Erklärung hierfür ist die Tatsache, dass Frauen mit immunmodulatorischen Therapien bei Konzeption im Mittel bis zu 3,5 Wochen früher in das DMSKW aufgenommen werden und damit mehr Spontanaborte erfasst werden können. Ein signifikanter Unterschied der SSW bei Eintritt in das DMSKW konnte jedoch nur zwischen der GLAT exponierten Gruppe und der Kontrollgruppe beobachtet werden. Da in das DMSKW Frauen während der gesamten Schwangerschaft aufgenommen werden und sich die meisten Spontanaborte vor der 13. SSW ereignen, ist das Studiendesign nicht speziell zur Beurteilung der Spontanabortrate geeignet. Weniger als 50 % der Frauen wurden vor der 13. SSW registriert. Werden diese Ergebnisse jedoch zusätzlich in einen Kontext mit vorangegangenen Studien, die ebenfalls den Einfluss einer IFN- β Exposition [99, 107–113] oder einer GLAT Exposition [99, 111, 112, 115–123, 166] auf den Schwangerschaftsausgang untersuchten, gesetzt, so scheint weder IFN- β noch GLAT das Risiko für einen Spontanabort zu erhöhen. Dennoch werden weitere Studien, in denen Frauen bereits in

den ersten Wochen der Schwangerschaft eingeschlossen werden, benötigt, um diese Fragestellung adäquat zu untersuchen.

Der Unterschied der Prävalenz an angeborenen großen und kleinen Fehlbildungen war zwischen der INF- β exponierten Gruppe und der Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant. Im Vergleich zwischen der GLAT exponierten Gruppe und der Kontrollgruppe zeigte sich sogar ein geringeres Fehlbildungsrisiko nach GLAT Exposition in der Frühschwangerschaft. Laut dem Mainzer Geburtenregister liegt die Fehlbildungsprävalenz bei 6,7 % für große und kleine Fehlbildungen in der deutschen Bevölkerung [102]. Allerdings handelt es sich bei dem Mainzer Geburtenregister um ein aktives Erfassungssystem. Für passive Register, zu denen auch das DMSKW gehört, wird eine Fehlbildungsprävalenz von 3 - 4 % angegeben [102]. In diesem Bereich liegen auch die Fehlbildungsprävalenzen aus der IFN- β exponierten Gruppe und den beiden Kontrollgruppen. Nur in der GLAT exponierten Gruppe traten mit 2,2 % weniger Fehlbildungen als erwartet auf. Dass das Risiko für Fehlbildungen in der Kontrollgruppe höher als in der GLAT exponierten Gruppe war, liegt am wahrscheinlichsten an der relativ kleinen Fallzahl der Schwangerschaften in der Kontrollgruppe. Eine andere mögliche Erklärung für den leicht erhöhten Anstieg an Fehlbildungen wären die vermehrten MS Schübe und die damit einhergehenden Glukokortikosteroid-Hochdosisbehandlungen in der Kontrollgruppe im Vergleich zu der GLAT exponierten Gruppe.

Neben dem Rauchen ist die Steroid Exposition in der Schwangerschaft der wichtigste Confounder für eine Assoziation zwischen einer immunmodulatorischen Therapie bei Konzeption und dem Schwangerschaftsausgang. Steroide werden als schwach teratogen angesehen und gehen mit einem erhöhten Risiko für eine Spaltbildung einher, wenn die Exposition zwischen der 8. und der 11. SSW erfolgt [169]. Außerdem ist eine Exposition von Steroiden in der Schwangerschaft mit einem niedrigeren Geburtsgewicht assoziiert [170]. Besonders interessant ist, dass Frauen, die keine immunmodulatorische Therapie in der Frühschwangerschaft erhalten haben, signifikant mehr Schübe in der Schwangerschaft erlitten und demzufolge auch signifikant häufiger mit Steroiden behandelt wurden. Der Unterschied

ist besonders deutlich beim Vergleich der Schübe im 1. Trimenon, ist aber auch im Vergleich der Schübe im 3. Trimenon zwischen der GLAT exponierten und der Kontrollgruppe signifikant. Dies ist ein bemerkenswertes Ergebnis, besonders weil dieser Effekt auch schon von einer italienischen Arbeitsgruppe beobachtet wurde [118]. Eine immunmodulatorische Therapie zu Beginn der Schwangerschaft ist eine plausible Erklärung für die geringe Anzahl von Schüben im ersten Trimenon in der exponierten Gruppe, es erklärt jedoch nicht die geringere Anzahl von Schüben im 2. und 3. Trimenon, da ein anhaltender Effekt nach Absetzen von IFN- β oder GLAT unwahrscheinlich ist. Eine mögliche Erklärung ist eine höhere Krankheitsaktivität in der DMT unexponierten Gruppe. In den Schwangerschaften mit Steroid Exposition im ersten Trimenon konnten signifikant mehr Fehlbildungen beobachtet werden. Die für Steroide häufig beschriebene Lippen-Kiefer-Gaumenspalte [169] trat in dieser Kohorte jedoch nicht auf.

Das Risiko für einen geplanten Kaiserschnitt war sowohl für die IFN- β exponierten Schwangerschaften als auch die GLAT exponierten Schwangerschaften im Vergleich mit den Kontrollgruppen gleich groß und spiegelte die erwartete Kaiserschnitttrate von ca. 30 % [171] in der deutschen Bevölkerung wieder. Eine IFN- β und eine GLAT Exposition in der Frühschwangerschaft war jedoch mit einer erhöhten Rate an Notkaiserschnitten assoziiert, wobei nur der Unterschied zwischen der IFN- β exponierten Gruppe und der Kontrollgruppe statistisch signifikant war. Eine erhöhte Rate an Schnittentbindungen ist zwar für MS Patientinnen beschrieben [93], eine eventuelle Assoziation zwischen MS und Notkaiserschnitten wurde bisher aber noch nicht untersucht. Als häufigste Ursache für einen Notkaiserschnitt wurde der Geburtsstillstand angegeben. Mögliche Ursache hierfür könnte eine höhere Krankheitsaktivität in der IFN- β und der GLAT exponierten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sein. Um diese Fragestellung adäquat zu untersuchen, müsste in weiteren Vergleichen die Krankheitsaktivität als möglicher Confounder mit einbezogen werden. In der jetzigen Analyse wurden die Krankheitsdauer und die Schübe in den letzten 2 Jahren vor der Schwangerschaft als Surrogatmarker für die Krankheitsaktivität genutzt. Besser wäre es jedoch einen eindeutigen und anerkannten Marker für die Krankheitsaktivität, wie zum Beispiel den Expanded

Disability Status Scale (EDSS) in die Analysen mit einzubeziehen [172]. Leider haben nur die wenigsten Frauen Kenntnis über ihren eigenen EDSS-Wert oder dieser wurde erst gar nicht vom behandelnden Neurologen bestimmt. Es wurden jedoch bereits standardisierte Verfahren entwickelt, um diesen EDSS-Wert auch über Interviews mit dem Patienten zu bestimmen, sodass eine neurologische Untersuchung nicht notwendig ist [173]. In Zukunft muss der standardisierte Fragebogen des DMSKW um Fragen zur Bestimmung des Patient-Reported Expanded Disability Status Scale (PREDDSS) erweitert werden, damit in nachfolgenden Analysen der PREDDSS als Marker für die Krankheitsaktivität in die Confounderanalyse mit einbezogen werden kann.

Die Annahmen, dass eine IFN- β Exposition oder eine GLAT Exposition in der Frühschwangerschaft keinen Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang hat, ist pharmakologisch plausibel und lässt sich anhand der pharmakokinetischen Charakteristika der Substanzen erklären. Die Plazentaschranke stellt einen passiven Gewebefilter da, der den maternalen und fetalen Blutkreislauf voneinander trennt. Sie ist durchlässig für kleine, lipophile Substanzen mit einer molekularen Masse zwischen 600 und 800 Da. Proteingebundene Substanzen, konjugierte Steroid- und Peptidhormone sowie humanes Insulin und Wachstumshormone können die Plazentaschranke nicht überwinden. IFN- β ist ein Polypeptid bestehend aus 166 (IFN- β 1a) beziehungsweise 165 (IFN- β 1b) Aminosäuren mit einer molekularen Masse von 22,5 kDa für IFN- β 1a und 18,5 kDa für IFN- β 1b [105]. IFN- β verfügt über eine schlechte Fettlöslichkeit und wird in Arzneimitteln an Manitol und Humanalbumin gebunden, um einen pH-Wert von 7,2 zu erreichen. Bei GLAT handelt es sich um ein Gemisch synthetischer Polypeptide aus den Aminosäuren L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin in einem festen molaren Verhältnis [105]. GLAT weist eine mittlere molekulare Masse von 5.000 – 9.000 Da und eine hohe Proteinbindung auf. Daher ist es sehr unwahrscheinlich, dass eine IFN- β Exposition oder eine GLAT Exposition in der Frühschwangerschaft einen negativen Effekt auf den Schwangerschaftsausgang hat, da beide Substanzen mit großer Wahrscheinlichkeit die Plazentaschranke nicht überwinden.

5.3 NATALIZUMAB EXPOSITION IM 1. TRIMENON UND IM 3. TRIMENON

In der prospektiven Kohorte von 98 mit Natalizumab in der Frühschwangerschaft exponierten Schwangerschaften konnte im Vergleich zu der erkrankten Kontrollgruppe kein signifikant erhöhtes Risiko für einen negativen Schwangerschaftsausgang, wie beispielsweise ein vermindertes mittleres Geburtsgewicht, Frühgeburten, Spontanaborte oder Fehlbildungen, beobachtet werden. In der Fallserie mit 13 Mutter-Kind-Paaren mit Natalizumab Exposition konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Natalizumab Exposition im 3. Trimenon der Schwangerschaft zu hämatologischen Veränderungen führte. Die hämatologischen Veränderungen äußerten sich in Thrombozytopenien, Anämien und Leukozytosen. In den meisten Neugeborenen waren diese hämatologischen Veränderungen innerhalb der ersten 4 Monate nach der Geburt reversibel und keines der Neugeborenen benötigte eine Behandlung.

Die mittleren Geburtsgewichte und Geburtslängen der Neugeborenen aus der Gruppe der im 1. Trimenon mit Natalizumab exponierten Schwangerschaften und der Neugeborenen aus der erkrankten Kontrollgruppe waren ähnlich, wohingegen das mittlere Geburtsgewicht und die mittlere Geburtsgröße in der gesunden Kontrollgruppe signifikant höher waren. Ein niedrigeres Geburtsgewicht und eine geringere Geburtsgröße wurden bereits häufiger bei Neugeborenen von Müttern mit MS beschrieben [92, 174, 175]. Eine neurologisch bedingte, eingeschränkte Blutzirkulation im Beckenbereich könnte eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung sein [175]. Ein Vergleich der mittleren Geburtsgewichte in Deutschland und Kanada lieferte ähnliche Ergebnisse mit einem mittleren Geburtsgewicht von 3.631 g bei männlichen Neugeborenen beziehungsweise 3.479 g bei weiblichen Neugeborenen in Deutschland und 3.613 g bei männlichen Neugeborenen beziehungsweise 3.470 g bei weiblichen Neugeborenen in Kanada [176, 177]. Das signifikant niedrigere mittlere Geburtsgewicht in der Natalizumab exponierten Gruppe und in der erkrankten Kontrollgruppe spiegelt somit wahrscheinlich einen Effekt der MS

selbst wieder.

In präklinischen Tierversuchen an Meerschweinchen und Makakenaffen wurde ein leicht erhöhtes abortives Risiko nach Natalizumab Exposition beobachtet [101, 128, 129], das jedoch in humanen Studien nicht belegt werden konnte [100, 130]. In dieser Kohorte war die Spontanabortrate in der Natalizumab exponierten Gruppe und in der erkrankten Kontrollgruppe signifikant höher als in der gesunden Kontrollgruppe. Eine mögliche Erklärung dafür könnten unterschiedliche Selektions-Bias sein. Die Frauen aus der gesunden Kontrollgruppe meldeten sich beim Motherisk Program bezüglich einer Therapie der *Hyperemesis gravidarum*. *Hyperemesis gravidarum* ist assoziiert mit einer erhöhten Konzentration des humanen Choriongonadotropin (hCG) [178], welches für den Erhalt der Schwangerschaft verantwortlich ist. Somit haben Frauen, die an *Hyperemesis gravidarum* leiden, ein geringeres Risiko für einen Spontanabort [179]. Dadurch, dass die Spontanabortrate in der gesunden Kontrollgruppe unter der Spontanabortrate von 7 % in der allgemeinen Bevölkerung lag [168], ist der Unterschied zu der Natalizumab exponierten und der erkrankten Kontrollgruppe noch größer. Des Weiteren wurden die Frauen aus der erkrankten Kontrollgruppe im Mittel 2,7 Wochen früher in das Motherisk Program aufgenommen, hatten ein höheres mittleres Alter bei Konzeption und einige waren in der Frühschwangerschaft mit immunmodulatorischen Basistherapien exponiert. Eine mögliche Erhöhung des Spontanabort Risikos nach Natalizumab Exposition in der Frühschwangerschaft kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Zum einen war der Unterschied in der SSW bei Eintritt in das DMSKW oder Motherisk Program statistisch nicht signifikant, zum anderen wurden in der Natalizumab exponierten Gruppe und der erkrankten Kontrollgruppe nahezu gleiche Spontanabortraten nach Berücksichtigung des Alters bei Konzeption als potenzieller Confounder beobachtet. Hinzu kommt, dass Lu et al. in einem systematischen Review kein erhöhtes Risiko für Spontanaborte nach Exposition mit immunmodulatorischen Basistherapien beobachten konnten [99]. Daher kann eine Assoziation nicht ausgeschlossen werden. Weitere Untersuchungen mit einer erkrankten Kontrollgruppe gematcht nach Krankheitsaktivität, Steroid Exposition aufgrund eines MS Schubs während der Schwangerschaft, Exposition mit

immunmodulatorischen Basistherapien während der Schwangerschaft und Fehlgeburten vor der Schwangerschaft könnten den Effekt von Natalizumab auf die Spontanabortrate deutlicher darstellen.

In Bezug auf die Fehlbildungsprävalenz zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der im 1. Trimenon mit Natalizumab exponierten Schwangerschaften und den beiden Kontrollgruppen. Die Prävalenzen spiegelten das erwartete Hintergrundrisiko für Fehlbildungen in der allgemeinen Bevölkerung von 3 - 4 % wieder [102]. Die Fehlbildungsrate in der Gruppe der im 3. Trimenon mit Natalizumab exponierten Schwangerschaften lag bei 15,38 %. Diese hohe Fehlbildungsrate lässt sich aber nicht eindeutig mit einer Natalizumab Exposition assoziieren. Die Mutter des NB9 mit der Pylorusstenose erhielt zusätzlich in der Schwangerschaft eine Glukokortikosteroid-Hochdosisbehandlung aufgrund eines schweren Schubs am Anfang des 2. Trimenons und die Mutter des NB12 mit dem AVSD war im 1. Trimenon zusätzlich mit Valproat exponiert. Bei Therapien mit Valproat wurde ein Fehlbildungsrisiko von 17,9 % beschrieben [180] und eine Assoziation mit dem vermehrten Auftreten von Herzfehlern wie dem AVSD wurde bereits beobachtet [181]. Das herstellende pharmazeutische Unternehmen veröffentlichte bisher Daten zu 362 Natalizumab exponierten Schwangerschaften. Die Fehlbildungsrate aller großen und kleinen Fehlbildungen war mit 8,9 % im Vergleich zu unexponierten Schwangerschaften erhöht, es konnte jedoch kein Fehlbildungsmuster erkannt werden [100]. Die Diskrepanz zwischen den Fehlbildungsraten könnte auf uneinheitliche Definitionen für Fehlbildungen zurückzuführen sein und die erhöhte Fehlbildungsrate in der Gruppe der im 3. Trimenon mit Natalizumab exponierten Schwangerschaften lässt sich am wahrscheinlichsten mit der sehr geringen Fallzahl erklären.

Die Rate an vaginalen Entbindungen war am niedrigsten in der Natalizumab exponierten Gruppe, aber nur verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe bestand ein signifikanter Unterschied. Dementsprechend war auch die Rate der Kaiserschnitte in der Natalizumab exponierten Gruppe am höchsten verglichen mit den beiden Kontrollgruppen. Da in Deutschland 30 % [171] aller Schwangeren durch einen

Kaiserschnitt entbinden und diese Rate einhergeht mit der beobachteten Kaiserschnitttrate in der Natalizumab exponierten Gruppe, könnte dieser Unterschied auf demographische Unterschiede zwischen der Natalizumab exponierten Gruppe und den beiden Kontrollgruppen zurückzuführen sein. Aber auch die Krankheitsaktivität könnte auf die Entscheidung durch einen Kaiserschnitt zu entbinden Einfluss nehmen, besonders da Frauen, die mit Natalizumab behandelt werden, meist eine höhere Krankheitsaktivität aufweisen, als Frauen, die eine immunmodulatorische Basistherapie oder keine Therapie erhalten. Um dies zu bestätigen, müssten in weiteren Untersuchungen ein Marker für die Krankheitsaktivität wie zum Beispiel der EDSS mit einbezogen werden.

In jedem der 5 untersuchten Neugeborenen konnte Natalizumab im Nabelschnurblut nachgewiesen werden. Im Allgemeinen war die Konzentration umso höher, je häufiger Natalizumab Infusionen in der Schwangerschaft verabreicht wurden und je näher die letzte Infusion an dem Zeitpunkt der Geburt lag. Bei 3 der 5 untersuchten Mutter-Kind-Paare überstieg die Natalizumab Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen sogar die Serumkonzentration der Mutter. Diese Ergebnisse gehen einher mit Fallberichten von transplazentarem Transport anderer therapeutisch genutzter monoklonaler Antikörper. Bei Frauen, die mit Tumornekrosefaktor-Antagonisten (TNF-Blocker) während der Schwangerschaft behandelt wurden, führte eine Infusion am Ende der Schwangerschaft und die mehrmalige Anwendung während der Schwangerschaft zu höheren Konzentrationen des Arzneistoffs im Nabelschnurblut der Neugeborenen. Die Konzentrationen im Nabelschnurblut der Neugeborenen überschritten teilweise sogar die Serumkonzentrationen der Mütter [182]. Des Weiteren waren diese monoklonalen Antikörper in einigen Neugeborenen noch nach 6 Monaten nachweisbar, was mit einem verminderten Antikörper Metabolismus der Kinder zu erklären ist [182].

Alle Frauen, die mit Natalizumab im 3. Trimenon der Schwangerschaft behandelt wurden, hatten entweder vor oder in der Schwangerschaft nach Absetzen der Natalizumab-Therapie einen schweren Schub. Es wurde bereits von vielen Behandlungsstrategien berichtet, die diese schweren Schübe nach Absetzen der Na-

talizumab Therapie verhindern sollen. Dazu gehören zum Beispiel eine prophylaktische Glukokortikosteroid-Hochdosisbehandlung alleine oder in Verbindung mit IFN- β oder GLAT [183, 184]. Bisher scheint aber nur eine Wiederaufnahme der Natalizumab Therapie effektiv und sinnvoll zu sein, vor allem da für die Steroide das potenzielle teratogene Risiko noch nicht vollständig geklärt ist [169, 185].

Dass eine Natalizumab Exposition in der Frühschwangerschaft weder das Spontanabortrisiko noch das Risiko für Fehlbildungen erhöht, ist pharmakologisch plausibel und lässt sich anhand der pharmakokinetischen Daten der Substanz erläutern. Bei Natalizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper der Klasse IgG4. Wie auch menschliches IgG kann Natalizumab die Plazentaschranke passieren, wobei der aktive Transport über die Plazentaschranke im Verlauf der Schwangerschaft, insbesondere zwischen der 22. und 26. SSW, zunimmt [126]. Dieser aktive Transport ist über einen FcRn vermittelt, welcher spezifisch für IgG ist. Die 4 IgG-Subklassen weisen jedoch eine unterschiedlich hohe Affinität zu diesem Rezeptor auf, sodass IgG1 bevorzugt vor IgG4, IgG3 und IgG2 transportiert wird [127]. Der Fc Rezeptor bildet sich ab der 17. SSW aus, bis zur 22. SSW werden jedoch nur 5 – 10 % der Antikörper transportiert [186]. Daher kann davon ausgegangen werden, dass Natalizumab im 1. Trimenon die Plazentaschranke nicht überwindet.

Dass Natalizumab die fetale Hämatopoese beeinträchtigen kann, wurde bereits *in vitro* und in Studien an Makakenaffen gezeigt [187]. Die Neugeborenen von Makakenaffen, die mit Natalizumab während der gesamten Schwangerschaft behandelt wurden³, waren im allgemeinen gesund, wiesen jedoch hämatologische Veränderungen wie Thrombozytopenien, signifikante Reduktionen der Lymphozyten und leichte Anämien auf [129]. Die Interaktion von Natalizumab auf die Hämatopoese der Feten ist ebenfalls pharmakologisch nachvollziehbar. Natalizumab ist ein $\alpha 4$ -Integrin Inhibitor, welcher die $\alpha 4\beta 1$ und $\alpha 4\beta 7$ Integrine der Leukozyten antagonisiert und die $\alpha 4$ -vermittelte Adhäsion von proinflammatorischen Zellen zum

³ mit höheren Dosen als die humane Dosis bezogen auf die Körperoberfläche

Gefäßendothel und den Übertritt der Blut-Hirn-Schranke verhindert. Studien weisen darauf hin, dass α 4-Integrine für die Migration von erythroiden Vorläuferzellen und Prä-B-Zellen ins Gefäßsystem von Bedeutung sind [188]. Daher ist es möglich, dass Natalizumab durch eine α 4-Integrin Inhibition in die Hämatopoese des Feten eingreift.

5.4 LIMITATIONEN DES DEUTSCHEN MULTIPLE SKLEROSE UND KINDERWUNSCHREGISTERS

Wie die meisten Schwangerschaftsregister, hat auch das DMSKW einige Einschränkungen aufzuweisen. Da die große Mehrheit der Frauen im DMSKW die immunmodulatorische Basistherapie während des 1. Trimenons absetzte, konnten die Effekte einer IFN- β oder GLAT Exposition im 2. und 3. Trimenon auf den Schwangerschaftsausgang bisher nicht untersucht werden. Bislang wurde eine Fallserie mit 13 Schwangerschaften, welche aufgrund einer hohen Krankheitsaktivität während der gesamten Schwangerschaft mit GLAT therapiert wurden, veröffentlicht. Es wurde kein negativer Effekt auf den Schwangerschaftsausgang oder auf die Fehlbildungsrate beobachtet. Die Therapie wurde in der gesamten Schwangerschaft gut vertragen und es traten keine Schübe während der Schwangerschaft auf [121].

Da es sich beim DMSKW um eine Beobachtungsstudie handelt, ist das Studiendesign anfälliger für systematische Fehler als zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien. Besonders der Selektions-Bias kann im DMSKW nicht ausgeschlossen werden, da die meisten Frauen das Register selbstständig kontaktieren. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Frauen sich kritisch mit ihrer Erkrankung und eventuellen Folgen durch Arzneimittelexposition für ihr ungeborenes Kind auseinandersetzen, sowie einen hohen Bildungsstand aufweisen und sich damit in ihrem Gesundheitszustand, ihrem Verhalten und ihrer sozialen Herkunft von der Gesamtbevölkerung unterscheiden. Wie auch in anderen Studien mit einem

Selektions-Bias ist es wahrscheinlich, dass Frauen, die Rauchen und übergewichtig sind, in dieser Kohorte gegenüber der Allgemeinbevölkerung unterrepräsentiert sind [189]. Dieser Bias ist wahrscheinlich auch der Grund dafür, dass ein relativ großer Anteil der Frauen im DMSKW im Vergleich zu anderen Kohorten [117, 118] mit DMTs in der Schwangerschaft exponiert waren. Es ist allgemein bekannt, dass sich Teilnehmer für eine Studie eher freiwillig melden, wenn sie wegen einer bestimmten Exposition besorgt sind. Untersuchungen an Schwangerschafts- und Geburtenregistern haben aber auch gezeigt, dass der Selektions-Bias die Aussagekraft einer Assoziation zwischen einer Exposition und einem Schwangerschaftsausgang nicht beeinflusst [190], besonders bei Kohorten, die über das Internet rekrutiert werden, wie es teilweise auch im DMSKW der Fall ist [191]. Auch ein Informations-Bias könnte Einfluss auf die Ergebnisse des DMSKW nehmen, da ein großer Teil der Daten nur von den Teilnehmern erfragt und nicht weiter verifiziert werden. Um einen Recall-Bias möglichst zu vermeiden, werden alle Daten prospektiv erhoben und die Interviews werden engmaschig in jedem Trimenon, besonders häufig um den errechneten Geburtstermin, durchgeführt. Außerdem werden möglichst viele Daten aus den gut strukturierten Dokumentationen wie Mutterpass, Kinderuntersuchungsheft und Impfpass entnommen und der behandelnde Gynäkologe oder Pädiater wird im Falle von negativen Schwangerschaftsausgängen zur Verifizierung der Daten kontaktiert. Der größte Teil der Daten wird im DMSKW über Telefoninterviews erhoben. Untersuchungen haben gezeigt, dass im Allgemeinen in persönlichen Interviews vollständigere Daten erhoben werden können [192], welche jedoch sehr aufwändig sind. Diskrepanzen bestanden in diesen Untersuchungen vor allem bezüglich Alkoholkonsum in der Schwangerschaft und zweitrangiger Medikamentenexposition. Daten zur Exposition mit dem primär untersuchten Medikament sowie zum Nikotinkonsum in der Schwangerschaft, zur Krankenanamnese und zu vorangegangenen Schwangerschaften unterschieden sich nicht oder kaum in Bezug auf die Datenqualität.

Das Studiendesign des DMSKW ist nicht dazu konzipiert, um speziell die Spontanabortrate zu beurteilen. Frauen melden sich während der gesamten Schwangerschaft im DMSKW, mit einer medianen SSW bei Erstkontakt von 13 Wochen.

Da sich die meisten Spontanaborte jedoch vor der 13. SSW ereignen, werden viele Spontanaborte vom DMSKW nicht registriert und die Spontanabortrate könnte unterschätzt werden. Um dieses Problem zu lösen und um die Frage nach einer eventuellen Erhöhung des Spontanabortrisikos nach DMT Exposition adäquat zu beantworten, müssen in der Zukunft Frauen bereits in den ersten Wochen der Schwangerschaft in das DMSKW aufgenommen werden. Um dies zu erreichen, muss das DMSKW mehr Aufmerksamkeit bei MS Patientinnen mit Kinderwunsch erlangen, damit diese sich direkt nach Bestätigung einer Schwangerschaft im DMSKW registrieren.

Der Vergleich zwischen Frauen aus unterschiedlichen Ländern könnte die Ergebnisse ebenfalls beeinflusst haben. Die kanadischen Kontrollgruppen wurden ausgewählt aufgrund der Verfügbarkeit wichtiger Daten sowohl in der erkrankten als auch in der gesunden Kontrollgruppe. Damit sollte sichergestellt werden, dass bekannte Variablen, die den Schwangerschaftsausgang beeinflussen könnten, als Confounder mit in die Analyse einbezogen werden können. Kanada hat eine der höchsten Einwandererpopulationen. Die dadurch bedingte ethnische Diversität kann zu systematischen Fehlern führen. Eine Analyse der ethnischen Zusammensetzung der kanadischen Kontrollgruppen aus dem Motherisk Program ergab jedoch einen großen Anteil an Patientinnen mit europäischer Abstammung sowohl in der gesunden (96 %) als auch in der erkrankten (93 %) Kontrollgruppe. Unterschiede in frühen Schwangerschaftsausgängen zwischen den beiden Ländern darzustellen ist schwierig, da 45 % aller Schwangerschaften ungeplant entstehen [168] und frühe Spontanaborte von den Frauen oft nicht bemerkt werden. Eine Studie stellte fest, dass 5 % aller Schwangerschaften in Westeuropa und 7 % aller Schwangerschaften in Nordamerika in einer Fehlgeburt enden [168]. Während weltweit eine 20 % Reduktion ungeplanter Schwangerschaften beobachtet werden konnte, mit der geringsten Rate an ungeplanten Schwangerschaften in West- und Südeuropa, konnte in Nordamerika kein Rückgang ungeplanter Schwangerschaften beobachtet werden [168]. Des Weiteren unterziehen sich weniger Frauen in Nordamerika einem induzierten Abort aufgrund einer ungewollten Schwangerschaft. Obwohl der Anteil an ungeplanten Schwangerschaften, die in einer Lebendgeburt enden,

in Nordamerika größer ist als in Westeuropa, dürfte die Spontanabortrate davon nicht maßgeblich beeinflusst werden. Der höhere Anteil an Frauen in der kanadischen gesunden Kontrollgruppe, die in der Schwangerschaft Alkohol konsumiert haben, könnte auf einen Alkoholkonsum vor dem Bekanntwerden der Schwangerschaft zurückzuführen sein und lässt wahrscheinlich nicht auf einen regelmäßigen Alkoholabusus in der Schwangerschaft schließen. Typischerweise verzichten Frauen mit chronischen Erkrankungen wie MS häufig auf einen ungesunden Lebensstil, sodass es nicht verwunderlich ist, dass in der exponierten Gruppe und in der erkrankten Kontrollgruppe signifikant weniger Frauen Alkohol konsumiert haben. Trotz eines Matchings der Kontrollgruppen bezüglich Alter bei Konzeption, SSW bei Eintritt in das DMSKW oder Motherrisk Program sowie BMI und obwohl der größte Teil der Frauen in den kanadischen Kontrollgruppen europäischer Abstammung ist und beide Länder ein ähnliches Gesundheitssystem aufweisen, können geringe Unterschiede zwischen der deutschen Natalizumab exponierten Gruppe und den beiden kanadischen Kontrollgruppen nicht ausgeschlossen werden.

Das DMSKW stellt die größte unabhängige Kohorte von DMT exponierten Schwangerschaften weltweit dar. Die Fallzahl in der IFN- β exponierten Gruppe ist geeignet, um einen dreifachen Anstieg der Fehlbildungen gegenüber der allgemeinen Bevölkerung zu erkennen. Wird von einer Fehlbildungsprävalenz von 3 % in der allgemeinen Bevölkerung ausgegangen, so ist bei einer statistischen Power von 80 % (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$) eine Fallzahl von 245 ausreichend, um eine Fehlbildungsprävalenz von 9 % darzustellen. Um eine Verdopplung der Fehlbildungsprävalenz zu beobachten, wäre eine Fallzahl von 750 exponierten Schwangerschaften nötig. Die Fallzahlen in der GLAT und in der Natalizumab exponierten Gruppe reichen aus, um einen vierfachen Anstieg der Fehlbildungsprävalenz zu erkennen. Da die statistischen Vergleiche und Risikoberechnungen jedoch zwischen den exponierten Gruppen und den Kontrollgruppen durchgeführt und nicht auf die Fehlbildungsprävalenz in der allgemeinen Bevölkerung bezogen wurden, kann davon ausgegangen werden, dass eine Assoziation zwischen Exposition und einer Fehlbildung beim Neugeborenen davon wenig beeinflusst wird.

Die Ergebnisse aus der Auswertung der 13 Schwangerschaften mit Natalizumab Exposition im 3. Trimenon der Schwangerschaft werden hauptsächlich durch die geringe Fallzahl limitiert. Außerdem konnten die Natalizumab-Konzentrationen in den Neugeborenen nicht weiter nachverfolgt werden und es gibt bisher keine Auswertung der Daten über die weitere Entwicklung der Kinder.

Das DMSKW weist aber auch viele Stärken auf, die für eine präzise Untersuchung des Effekts einer DMT Exposition auf den Schwangerschaftsausgang bei MS Patientinnen wichtig sind. Es wurden in einem relativ kurzen Zeitraum eine große Anzahl von Schwangerschaften gesammelt: sowohl Schwangerschaften, die in der Frühschwangerschaft mit DMTs exponiert waren, als auch Schwangerschaften von MS Patientinnen ohne immunmodulatorische Therapie in der Schwangerschaft. Dies erlaubt einen aussagekräftigen Vergleich zwischen DMT exponierten MS Patientinnen und DMT unexponierten aber erkrankten Kontrollen, um etwaige Effekte der Erkrankung selbst auf den Schwangerschaftsausgang auszuschließen. Alle Schwangerschaften, mit Ausnahme der beiden kanadischen Kontrollgruppen, wurden aus derselben Population rekrutiert. Alle exponierten Gruppen und die entsprechenden Kontrollgruppen waren sich hinsichtlich ihrer Basischarakteristika, wie Alter bei Konzeption, BMI oder Krankheitsdauer, sehr ähnlich. Des Weiteren wurden in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse potenzielle Confounder für negative Schwangerschaftsausgänge wie die SSW bei Eintritt in das DMSKW, MS Schübe und Steroid Exposition in der Schwangerschaft, Alter bei Konzeption oder Nikotin - und Alkoholabusus in der Schwangerschaft in die Analyse mit einbezogen, um einen Effekt dieser Variablen auf den Schwangerschaftsausgang auszuschließen. Da die Durchführung von randomisierten, kontrollierten Studien an Schwangeren nicht möglich ist, wurde alternativ die Methode des Propensity-Score-Matchings gewählt [193], um den Einfluss von Confoundern auf die Ergebnisse möglichst gering zu halten. Dabei wurde das Matching in Bezug auf die gleichen potenziellen Confounder durchgeführt, die auch schon bei der multivariaten logistischen Regressionsanalyse berücksichtigt wurden. Die Daten im DMSKW werden alle ausschließlich prospektiv erhoben. Probleme, die vor allem bei retrospektiven Datenerhebungen eine Rolle spielen, wie das Over-

reporting aber auch der Recall-Bias, sollen damit möglichst ausgeschlossen werden [194]. Weiterhin hat keine Patientin aus dem DMSKW versehentlich mit einer immunmodulatorischen Therapie während der Schwangerschaft begonnen. Damit war keine Patientin in der Schwangerschaft mit einer immunmodulatorischen Therapie exponiert, wenn sie nicht bereits zum Zeitpunkt der LMP exponiert war. Eine Zeitspanne, in der eine Patientin aus einer exponierten Gruppe einen Spontanabort ohne Exposition mit einer immunmodulatorischen Therapie erleiden konnte, existiert demnach nicht und der Immortal-time-Bias, der ein bekanntes Problem in Schwangerschaftsregistern ist, ist im DMSKW nicht relevant [195].

Die Ergebnisse dieser Studie sind schlüssig mit der pharmakologisch plausiblen Sicherheit einer IFN- β , GLAT oder Natalizumab Exposition in der Frühschwangerschaft. Zusammen mit der gängigen Literatur und jüngst veröffentlichten Daten liefern diese Ergebnisse eine weitere Bestätigung dafür, dass MS Patientinnen eine IFN- β oder GLAT Therapie ohne erkennbare Risiken bis zum Eintritt einer Schwangerschaft beibehalten können. Ein leicht erhöhtes Risiko für Spontanaborte nach Natalizumab Exposition in der Frühschwangerschaft kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte eine Therapie mit Natalizumab nur nach strenger Nutzen-Risiko-Bewertung bis zum Eintritt der Schwangerschaft fortgeführt werden. Die Anwendung von Natalizumab in der gesamten Schwangerschaft sollte Patientinnen mit aggressiven MS Verläufen vorbehalten sein, bei denen es möglicherweise zuvor durch ein Absetzen der Medikation zu einer deutlichen Zunahme der Krankheitsaktivität gekommen war oder die MS vor Therapiebeginn einen sehr aggressiven Verlauf zeigte. Die Ergebnisse dieser Auswertung zeigten, dass die Natalizumab Konzentration im Neugeborenen umso höher war, je mehr Infusionen in der Schwangerschaft verabreicht wurden und je näher die letzte Infusion am Geburtstermin lag. Daher sollten die Infusionsintervalle während der Schwangerschaft auf 6 Wochen gestreckt werden und die letzte Infusion nicht nach der 30. SSW verabreicht werden. Da fast alle Neugeborenen, deren Mütter im 3. Trimenon mit Natalizumab behandelt wurden, hämatologische Auffälligkeiten zeigten, ist eine Entbindung in einer Klinik mit angeschlossener Pädiatrie sowie die Kontrolle von

großem Blutbild, Leberwerten, Bilirubin und Haptoglobin beim Neugeborenen obligat. Auch wenn diese Ergebnisse darauf hindeuten, dass IFN- β , GLAT und Natalizumab keine Teratogene sind und das Risiko für negative Schwangerschaftsausgänge durch eine Therapie in der Frühschwangerschaft nicht maßgeblich erhöht wird, sind dennoch weitere Studien mit größeren Fallzahlen nötig, um diese Beobachtungen zu bestätigen.

6 AUSBLICK

Die Ergebnisse dieser Arbeit geben Aufschlüsse über die Sicherheit von IFN- β , GLAT und Natalizumab Therapien in der Frühschwangerschaft sowie über Natalizumab Therapien durch die gesamte Schwangerschaft und liefern neues und ergänzendes Wissen, um MS Patientinnen mit Kinderwunsch oder bereits eingetretener Schwangerschaft besser beraten zu können. Die Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit und auch die Ergebnisse vorangegangener Studien lassen den Schluss zu, dass IFN- β und GLAT Therapien bis zum Eintritt einer Schwangerschaft ohne erkennbares Risiko beibehalten werden können. Dies sollte in den Empfehlungen der Fachinformation berücksichtigt werden, da besonders für die Anwendung von GLAT in der Schwangerschaft noch eine offizielle Kontraindikation besteht [64]. Die Anwendung von Natalizumab in der Schwangerschaft ist nach Nutzen-Risiko-Bewertung laut Fachinformation zugelassen. Nach Veröffentlichung der Ergebnisse der Natalizumab exponierten Schwangerschaften im 3. Trimenon dieser Arbeit, wurden die Empfehlungen der Fachinformation bereits um die hämatologische Überwachung von Neugeborenen, deren Mütter im 3. Trimenon der Schwangerschaft mit Natalizumab behandelt wurden, ergänzt [70].

In der Auswertung der Schwangerschaften mit IFN- β oder GLAT Exposition in der Frühschwangerschaft wurde beobachtet, dass Frauen ohne immunmodulatorische Therapie zu Beginn der Schwangerschaft häufiger einen Schub erlitten und dadurch auch häufiger eine Glukokortikosteroid-Hochdosisbehandlung im 1. Trimenon erhielten als Frauen mit einer IFN- β oder GLAT Therapie in der Frühschwangerschaft. Dieses Ergebnis ist umso interessanter als dass eine Steroid

Exposition im 1. Trimenon aufgrund eines MS Schubs der einzige Prädiktor für das Auftreten von Fehlbildungen war. Und auch die Ergebnisse einer vorläufigen, bislang noch deskriptiven Auswertung der Schwangerschaften mit Steroid Exposition im 1. Trimenon aufgrund eines MS Schubs deuten darauf hin, dass Neugeborene mit Steroid Exposition im 1. Trimenon häufiger mit Fehlbildungen zur Welt kommen. Laut einer großen Metaanalyse mit 100.000 prospektiven und retrospektiven Schwangerschaften ist eine Steroid Exposition im 1. Trimenon mit einem vermehrten Auftreten von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten assoziiert [169]. Die in diese Analyse eingeschlossenen Schwangerschaften waren jedoch im Mittel mit 20 mg Prednison pro Tag exponiert, wohingegen die Frauen im DMSKW meist 1.000 mg Prednisolon⁴ über 5 Tage erhielten. Es ist möglich, dass eine Assoziation zwischen einer Glukokortikosteroid-Hochdosisbehandlung im 1. Trimenon und dem vermehrten Auftreten von Fehlbildungen durch einen Dosisereffekt zustande kommt. Dieser Fragestellung muss durch sorgfältige Analyse aller Schwangerschaften mit Steroid Exposition im 1. Trimenon der Schwangerschaft weiter nachgegangen werden. Die Ergebnisse sind von besonderer Relevanz, da das Vermeiden von MS Schüben im 1. Trimenon der Schwangerschaft durch Beibehalten der immunmodulatorischen Therapien weiter an Bedeutung gewinnen würde.

Werdende Mütter mit MS machen sich nicht nur Sorgen um eine Exposition ihrer Kinder mit DMTs in der Schwangerschaft, sondern auch um eine mögliche Exposition in der Stillzeit und sind daher verunsichert, wie sich das Stillen auf den Verlauf der MS auswirkt. Mit der jüngsten Auswertung stillender Mütter aus dem DMSKW konnte gezeigt werden, dass sich ausschließliches Stillen positiv auf die postpartale Schubrate auswirkt. Frauen, die ausschließlich stillten, erlitten in den ersten 6 Monaten nach der Schwangerschaft weniger Schübe als Frauen, die nicht oder nur teilweise stillten. Allerdings traten bei den ausschließlich stillenden Frauen Schübe mit Einführung der Beikost auf [196]. Auch eine Metaanalyse zeigte, dass stillende Frauen weniger Schübe haben als Frauen, die nicht stillen [197]. Da Mut-

⁴ relative Glukokortikosteroid Aktivität: Prednison = Prednisolon = 4

termilch die von der WHO empfohlene Ernährung für einen Säugling in den ersten 6 Monaten nach der Geburt ist, sollten MS Patientinnen, die stillen möchten, dahingehend unterstützt werden. Allerdings sind die gängigen immunmodulatorischen und immunsuppressiven Therapien in der Stillzeit nicht zugelassen. Natalizumab und Mitoxantron waren in der Muttermilch nachweisbar, allerdings ist derzeit nicht bekannt, welche Auswirkungen das auf den Säugling hat [70, 76]. IFN- β war selbst in hohen Dosen nicht in nennenswertem Umfang in der Muttermilch nachweisbar [198]. Zu den anderen Substanzen liegen derzeit keine humanen Daten vor. Ein Übergang von GLAT in die Muttermilch und in den Blutkreislauf des Säuglings ist aufgrund der großen Molekülgröße und der geringen oralen Bioverfügbarkeit sehr unwahrscheinlich. Die kleine Molekülgröße der oral applizierbaren Substanzen Fingolimod, Dimethylfumarat und Teriflunomid macht einen Übergang in die Muttermilch und in den Blutkreislauf des Säuglings wahrscheinlich. Da es sich bei Alemtuzumab genau wie bei Natalizumab um einen monoklonalen Antikörper handelt und Natalizumab in der Muttermilch nachweisbar war, ist es wahrscheinlich, dass auch Alemtuzumab in die Muttermilch übergeht. Da eine Therapie mit IFN- β oder GLAT in der Stillzeit aus pharmakologischer Sicht unbedenklich erscheint, entscheiden sich immer mehr Frauen aus dem DMSKW die Therapie in der Stillzeit fortzuführen. Eine Auswertung dieser Daten mit besonderem Fokus auf die Entwicklung der unter IFN- β oder GLAT Therapie gestillten Kinder wird somit in naher Zukunft erfolgen.

Schließlich beschränken sich bisherige Auswertungen der Daten aus dem DMSKW größtenteils auf eine Exposition mit immunmodulatorischen Therapien in der Frühschwangerschaft und auf die gängigen und am längsten zugelassenen Medikamente zur Behandlung der MS: IFN- β , GLAT und Natalizumab. Das Risiko einer IFN- β Therapie oder GLAT Therapie im 2. oder 3. Trimenon auf den Schwangerschaftsausgang wurde noch nicht ausreichend untersucht und besonders für die neueren oralen Substanzen zur Behandlung der MS, wie aber auch für den monoklonalen Antikörper Alemtuzumab und das Mitoxantron fehlen ausreichende Daten, um die Sicherheit einer Therapie in der Schwangerschaft beurteilen zu können. Außerdem lag der bisherige Fokus der Auswertungen auf der Assoziation einer Ex-

position mit einem negativen Schwangerschaftsausgang. Die weitere Entwicklung der Kinder wurde bisher nicht in die Analysen mit einbezogen. Daher werden in zukünftigen Auswertungen die Entwicklung der Kinder von MS Patienten hinsichtlich der motorischen und kognitiven Entwicklung, der Sprachentwicklung und der Infektanfälligkeit bis zum 6. Lebensjahr untersucht.

EIGENANTEIL AN DEN BEREITS VER- ÖFFENTLICHEN MANUSKRIPTEN

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Auswertung 4 verschiedener Kohorten aus dem DMSKW. Jede dieser Auswertungen hat bereits ein Peer-Review Verfahren durchlaufen und wurde in einer internationalen, wissenschaftlichen Fachzeitschrift veröffentlicht. Außerdem wurde der Abschnitt „Datenlage zu verlaufsmodifizierenden Therapien in der Schwangerschaft“ bereits in einem deutschsprachigen Übersichtsartikel veröffentlicht.

Insgesamt wird in dieser Arbeit die Auswertung von 707 Schwangerschaften aus dem DMSKW beschrieben. Bis zum jetzigen Zeitpunkt habe ich fortlaufend 406 Schwangerschaften in das Register aufgenommen. Dies entspricht einer ungefähren Anzahl von 1.900 Interviews. Neben der selbstständigen Durchführung dieser Interviews war ich an der konzeptionellen Veränderung des Fragebogens sowie an dem Aufbau einer Datenbank beteiligt. Bis zum jetzigen Zeitpunkt habe ich ca. 800 Datensätze in diese Datenbank eingepflegt.

An den bereits veröffentlichten Manuskripten bin ich mit 2 Erstautorenschaften und 2 Co-Autorenschaften beteiligt. Für alle Arbeiten wurde ein Großteil der Daten von mir persönlich erhoben. Die Daten wurden von mir in eine Datenbank eingepflegt und verwaltet. Unter der Anleitung von Frau Priv. Doz. Dr. Kerstin Hellwig habe ich die Auswertung der Schwangerschaften mit IFN- β Exposition und GLAT Exposition durchgeführt sowie die Manuskripte verfasst. Außerdem wurden die

Recherchen zu dem deutschsprachigen Übersichtsartikel von mir durchgeführt
und das Manuskript von mir verfasst.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S.-M. Orton, B. M. Herrera, I. M. Yee, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol*, 5(11):932–936, Nov 2006.
- [2] C. Confavreux, M. Hutchinson, M. M. Hours, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. pregnancy in multiple sclerosis group. *N Engl J Med*, 339(5):285–291, Jul 1998.
- [3] B. Kornek, M. K. Storch, R. Weissert, et al. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol*, 157(1):267–276, Jul 2000.
- [4] W. F. Hickey. Migration of hematogenous cells through the blood-brain barrier and the initiation of cns inflammation. *Brain Pathol*, 1(2):97–105, Jan 1991.
- [5] A. F. de Vos, M. van Meurs, H. P. Brok, et al. Transfer of central nervous system autoantigens and presentation in secondary lymphoid organs. *J Immunol*, 169(10):5415–5423, Nov 2002.
- [6] K. W. Wucherpfennig und J. L. Strominger. Molecular mimicry in t cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human t cell clones specific for myelin basic protein. *Cell*, 80(5):695–705, Mar 1995.

- [7] N. Y. Hernandez-Pedro, G. Espinosa-Ramirez, V. P. de la Cruz, et al. Initial immunopathogenesis of multiple sclerosis: innate immune response. *Clin Dev Immunol*, 2013:413465, 2013.
- [8] A. Compston und A. Coles. Multiple sclerosis. *Lancet*, 372(9648):1502–1517, Oct 2008.
- [9] S. E. Baranzini, J. Mudge, J. C. van Velkinburgh, et al. Genome, epigenome and rna sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature*, 464(7293):1351–1356, Apr 2010.
- [10] C. J. Willer, D. A. Dymont, N. J. Risch, et al. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(22):12877–12882, Oct 2003.
- [11] C. J. Mumford, N. W. Wood, H. Kellar-Wood, et al. The british isles survey of multiple sclerosis in twins. *Neurology*, 44(1):11–15, Jan 1994.
- [12] J. R. Oksenberg, S. E. Baranzini, L. F. Barcellos, et al. Multiple sclerosis: genomic rewards. *J Neuroimmunol*, 113(2):171–184, Feb 2001.
- [13] A. D. Sadovnick, G. C. Ebers, D. A. Dymont, et al. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. the canadian collaborative study group. *Lancet*, 347(9017):1728–1730, Jun 1996.
- [14] M. J. D’Netto, H. Ward, K. M. Morrison, et al. Risk alleles for multiple sclerosis in multiplex families. *Neurology*, 72(23):1984–1988, Jun 2009.
- [15] D. A. Dymont, G. C. Ebers, und A. D. Sadovnick. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 3(2):104–110, Feb 2004.
- [16] S. V. Ramagopalan, J. C. Knight, und G. C. Ebers. Multiple sclerosis and the major histocompatibility complex. *Curr Opin Neurol*, 22(3):219–225, Jun 2009.

- [17] O. Olerup und J. Hillert. Hla class ii-associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation. *Tissue Antigens*, 38(1):1–15, Jul 1991.
- [18] J. F. Kurtzke. Multiple sclerosis in time and space—geographic clues to cause. *J Neurovirol*, 6 Suppl 2:S134–40, May 2000.
- [19] M. Elia, S. Nightingale, und G. Dean. Multiple sclerosis among united kingdom-born children of immigrants from the indian subcontinent, africa and the west indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53(10):906–911, Oct 1990.
- [20] B. G. Weinshenker. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin*, 14(2):291–308, May 1996.
- [21] C. R. Gale und C. N. Martyn. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol*, 47(4-5):425–448, Nov-Dec 1995.
- [22] J. O. Virtanen und S. Jacobson. Viruses and multiple sclerosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 11(5):528–544, Aug 2012.
- [23] O. Santiago, J. Gutierrez, A. Sorlozano, et al. Relation between epstein-barr virus and multiple sclerosis: analytic study of scientific production. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 29(7):857–866, Jul 2010.
- [24] L. I. Levin, K. L. Munger, M. V. Rubertone, et al. Temporal relationship between elevation of epstein-barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA*, 293(20):2496–2500, May 2005.
- [25] P. Sundstrom, P. Juto, G. Wadell, et al. An altered immune response to epstein-barr virus in multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*, 62(12):2277–2282, Jun 2004.
- [26] A. E. Handel, A. J. Williamson, G. Disanto, et al. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS One*, 6(1):e16149, 2011.

- [27] P. Sundstrom, L. Nystrom, und G. Hallmans. Smoke exposure increases the risk for multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 15(6):579–583, Jun 2008.
- [28] C. H. Hawkes. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Mult Scler*, 13(5):610–615, Jun 2007.
- [29] M. Koch, A. van Harten, M. Uyttenboogaart, et al. Cigarette smoking and progression in multiple sclerosis. *Neurology*, 69(15):1515–1520, Oct 2007.
- [30] Y. Mikaeloff, G. Caridade, M. Tardieu, et al. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*, 130(Pt 10):2589–2595, Oct 2007.
- [31] K. J. Smith, R. Kapoor, und P. A. Felts. Demyelination: the role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathol*, 9(1):69–92, Jan 1999.
- [32] N. Scolding und R. Franklin. Axon loss in multiple sclerosis. *Lancet*, 352(9125):340–341, Aug 1998.
- [33] C. Ahlgren, A. Oden, und J. Lycke. High nationwide prevalence of multiple sclerosis in sweden. *Mult Scler*, 17(8):901–908, Aug 2011.
- [34] R. R. Voskuhl und S. M. Gold. Sex-related factors in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Nat Rev Neurol*, 8(5):255–263, May 2012.
- [35] R. Bergamaschi. Prognostic factors in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol*, 79:423–447, 2007.
- [36] R. R. Voskuhl und K. Palaszynski. Sex hormones in experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis. *Neuroscientist*, 7(3):258–270, Jun 2001.
- [37] H. F. Harbo, R. Gold, und M. Tintore. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 6(4):237–248, Jul 2013.
- [38] S. M. Gold und R. R. Voskuhl. Estrogen and testosterone therapies in multiple sclerosis. *Prog Brain Res*, 175:239–251, 2009.

- [39] S. Duan, Z. Lv, X. Fan, et al. Vitamin d status and the risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett*, 570:108–113, Jun 2014.
- [40] S. Hewer, R. Lucas, I. van der Mei, et al. Vitamin d and multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*, 20(5):634–641, May 2013.
- [41] C. E. Hayes, M. T. Cantorna, und H. F. DeLuca. Vitamin d and multiple sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med*, 216(1):21–27, Oct 1997.
- [42] B. F. Decard, N. von Ahnen, T. Grunwald, et al. Low vitamin d and elevated immunoreactivity against epstein-barr virus before first clinical manifestation of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83(12):1170–1173, Dec 2012.
- [43] B. Weinstock-Guttman, B. K. Mehta, M. Ramanathan, et al. Vitamin d and multiple sclerosis. *Neurologist*, 18(4):179–183, Jul 2012.
- [44] H. Tremlett, I. A. F. van der Mei, F. Pittas, et al. Monthly ambient sunlight, infections and relapse rates in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*, 31(4):271–279, 2008.
- [45] O. Kantarci und D. Wingerchuk. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol*, 19(3):248–254, Jun 2006.
- [46] V. Limmroth und E. Sindern. Multiple sklerose - taschenatlas spazial. *Georg Thieme Verlag Stuttgart*, S. 2 f, 2004.
- [47] C. M. Poser. Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? an essay in medical history. *Acta Neurol Scand Suppl*, 161:11–22, 1995.
- [48] V. V. Bashinskaya, O. G. Kulakova, A. N. Boyko, et al. A review of genome-wide association studies for multiple sclerosis: classical and hypothesis-driven approaches. *Hum Genet*, 134(11-12):1143–1162, Nov 2015.

- [49] Z. Sternberg. Genetic, epigenetic, and environmental factors influencing neurovisceral integration of cardiovascular modulation: Focus on multiple sclerosis. *Neuromolecular Med*, Oct 2015.
- [50] A. Compston und A. Coles. Multiple sclerosis. *Lancet*, 359(9313):1221–1231, Apr 2002.
- [51] L. Cruz-Orengo, B. P. Daniels, D. Dorsey, et al. Enhanced sphingosine-1-phosphate receptor 2 expression underlies female cns autoimmunity susceptibility. *J Clin Invest*, 124(6):2571–2584, Jun 2014.
- [52] H. Bronnum-Hansen, N. Koch-Henriksen, und E. Stenager. Trends in survival and cause of death in danish patients with multiple sclerosis. *Brain*, 127(Pt 4):844–850, Apr 2004.
- [53] F. D. Lublin und S. C. Reingold. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. national multiple sclerosis society (usa) advisory committee on clinical trials of new agents in multiple sclerosis. *Neurology*, 46(4):907–911, Apr 1996.
- [54] R. Milo und A. Miller. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*, 13(4-5):518–524, Apr-May 2014.
- [55] S. Vukusic und C. Confavreux. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol*, 20(3):269–274, Jun 2007.
- [56] A. J. Thompson, X. Montalban, F. Barkhof, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol*, 47(6):831–835, Jun 2000.
- [57] C. H. Polman, S. C. Reingold, B. Banwell, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the mcdonald criteria. *Ann Neurol*, 69(2):292–302, Feb 2011.

- [58] M. Rovaris, C. Confavreux, R. Furlan, et al. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol*, 5(4):343–354, Apr 2006.
- [59] C. Oreja-Guevara, H. Wiendl, B. C. Kieseier, et al. Specific aspects of modern life for people with multiple sclerosis: considerations for the practitioner. *Ther Adv Neurol Disord*, 7(2):137–149, Mar 2014.
- [60] MSTKG und P. Rieckmann. Immunmodulatorische stufentherapie der multiplen sklerose – aktuelle therapieempfehlungen. *Nervenarzt 2006*; 77: 1506–1518, September 2006.
- [61] C. Trebst, A. Reising, J. T. Kielstein, et al. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif*, 28(2):108–115, 2009.
- [62] R. Vosoughi und M. S. Freedman. Therapy of ms. *Clin Neurol Neurosurg*, 112(5):365–385, Jun 2010.
- [63] Bayer. Fachinformation betaferon® 250 mikrogramm/ml. August 2014.
- [64] Teva. Fachinformation copaxone® 20 mg/ml injektionslösung in einer fertigspritze. May 2014.
- [65] R. A. Linker, D.-H. Lee, S. Ryan, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the nrf2 antioxidant pathway. *Brain*, 134(Pt 3):678–692, Mar 2011.
- [66] R. H. Scannevin, S. Chollate, M.-y. Jung, et al. Fumarates promote cytoprotection of central nervous system cells against oxidative stress via the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 pathway. *J Pharmacol Exp Ther*, 341(1):274–284, Apr 2012.
- [67] Biogen. Fachinformation tecfidera. Oktober 2014.

- [68] A. Bar-Or. Teriflunomide (aubagio(r)) for the treatment of multiple sclerosis. *Exp Neurol*, 262 Pt A:57–65, Dec 2014.
- [69] N. G. Wehner, C. Gasper, G. Shopp, et al. Immunotoxicity profile of natalizumab. *J Immunotoxicol*, 6(2):115–129, Jun 2009.
- [70] Biogen. Fachinformation tysabri® 300 mg. May 2015.
- [71] A. Groves, Y. Kihara, und J. Chun. Fingolimod: direct cns effects of sphingosine 1-phosphate (s1p) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. *J Neurol Sci*, 328(1-2):9–18, May 2013.
- [72] Novartis. Fachinformation gilenya. Mai 2014.
- [73] A. J. Coles. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Semin Neurol*, 33(1):66–73, Feb 2013.
- [74] Genzyme. Fachinformation lemtrada 12 mg konzentrat zur herstellung einer infusionslösung. Dezember 2013.
- [75] S. Y. Lim und C. S. Constantinescu. Current and future disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Int J Clin Pract*, 64(5):637–650, Apr 2010.
- [76] TEVA. Fachinformation mitoxantron teva® 2 mg/ml injektionslösung. May 2014.
- [77] F. Martinelli Boneschi, L. Vacchi, M. Rovaris, et al. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 5:CD002127, 2013.
- [78] E. Dwosh, C. Guimond, P. Duquette, et al. The interaction of ms and pregnancy: a critical review. *Int MS J*, 10(2):38–42, Jun 2003.
- [79] J. H. Millar. The influence of pregnancy on disseminated sclerosis. *Proc R Soc Med*, 54:4–7, Jan 1961.

- [80] A. Finkelsztejn, J. B. B. Brooks, F. M. J. Paschoal, et al. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? a systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG*, 118(7):790–797, Jun 2011.
- [81] K. Hellwig, N. Brune, A. Haghikia, et al. Reproductive counselling, treatment and course of pregnancy in 73 german ms patients. *Acta Neurol Scand*, 118(1):24–28, Jul 2008.
- [82] S. Vukusic, M. Hutchinson, M. Hours, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the primis study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*, 127(Pt 6):1353–1360, Jun 2004.
- [83] S. Ferrero, S. Pretta, und N. Ragni. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 115(1):3–9, Jul 2004.
- [84] M. B. D’hooghe, G. Nagels, und B. M. J. Uitdehaag. Long-term effects of childbirth in ms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81(1):38–41, Jan 2010.
- [85] M. Koch, M. Uyttenboogaart, D. Heersema, et al. Parity and secondary progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(6):676–678, Jun 2009.
- [86] S. Ramagopalan, I. Yee, J. Byrnes, et al. Term pregnancies and the clinical characteristics of multiple sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83(8):793–795, Aug 2012.
- [87] A. Tafuri, J. Alferink, P. Moller, et al. T cell awareness of paternal alloantigens during pregnancy. *Science*, 270(5236):630–633, Oct 1995.
- [88] L. Airas, M. Saraste, S. Rinta, et al. Immunoregulatory factors in multiple sclerosis patients during and after pregnancy: relevance of natural killer cells. *Clin Exp Immunol*, 151(2):235–243, Feb 2008.

- [89] A.-L. Ponsonby, R. M. Lucas, I. A. van der Mei, et al. Offspring number, pregnancy, and risk of a first clinical demyelinating event: the ausimmune study. *Neurology*, 78(12):867–874, Mar 2012.
- [90] N. M. Nielsen, K. T. Jorgensen, E. Stenager, et al. Reproductive history and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology*, 22(4):546–552, Jul 2011.
- [91] M. L. van der Kop, M. S. Pearce, L. Dahlgren, et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 70(1):41–50, Jul 2011.
- [92] J. Dahl, K.-M. Myhr, A. K. Daltveit, et al. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *J Neurol*, 255(5):623–627, May 2008.
- [93] A. Jalkanen, A. Alanen, und L. Airas. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in finland. *Mult Scler*, 16(8):950–955, Aug 2010.
- [94] L. Pasto, E. Portaccio, A. Ghezzi, et al. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: the italian cohort study. *BMC Neurol*, 12:165, 2012.
- [95] P. A. McCombe und J. M. Greer. Female reproductive issues in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 19(4):392–402, Apr 2013.
- [96] A. Langer-Gould, R. Gupta, S. Huang, et al. Interferon-gamma-producing t cells, pregnancy, and postpartum relapses of multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 67(1):51–57, Jan 2010.
- [97] S. E. Hughes, T. Spelman, O. M. Gray, et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 20(6):739–746, May 2014.

- [98] P. K. Coyle, S. Christie, P. Fodor, et al. Multiple sclerosis gender issues: clinical practices of women neurologists. *Mult Scler*, 10(5):582–588, Oct 2004.
- [99] E. Lu, B. W. Wang, C. Guimond, et al. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. *Neurology*, 79(11):1130–1135, Sep 2012.
- [100] C. B. Lynda Cristiano, Susan Friend und G. Bloomgren. Evaluation of pregnancy outcomes from the tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry. *Neurology*, 80 (Meeting Abstracts 1): P02.127, February 12, 2013.
- [101] N. G. Wehner, G. Shopp, S. Oneda, et al. Embryo/fetal development in cynomolgus monkeys exposed to natalizumab, an alpha4 integrin inhibitor. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 86(2):117–130, Apr 2009.
- [102] A. Queisser-Luft und J. Spranger. Congenital Malformations. *Dtsch Arztebl International*, 103(38):A–2464–, 2006.
- [103] WHO. Icd-10: International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. *Geneva: WHO; 2004*, Volume 2. 2nd ed, 2004.
- [104] WHO. Neonatal and perinatal mortality : country, regional and global estimates. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*, 2006.
- [105] O. Neuhaus, B. C. Kieseier, und H.-P. Hartung. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the interferon-betas, glatiramer acetate, and mitoxantrone in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 259(1-2):27–37, Aug 2007.
- [106] EMEA. Avonex: Epar - product information.
- [107] P. K. Coyle, S. M. Sinclair, A. E. Scheuerle, 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*, 4(5):e004536, 2014. NLM: Original DateCompleted: 20140513.

- [108] Y. D. Fragoso, M. Boggild, M. A. Macias-Islas, et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 115(2):154–159, Feb 2013.
- [109] M. Sandberg-Wollheim, E. Alteri, M. S. Moraga, et al. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler*, 17(4):423–430, Apr 2011.
- [110] M. P. Amato, E. Portaccio, A. Ghezzi, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology*, 75(20):1794–1802, Nov 2010.
- [111] Y. D. Fragoso, A. Finkelsztejn, E. R. Comini-Frota, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: the initial results from a brazilian database. *Arq Neuropsiquiatr*, 67(3A):657–660, Sep 2009.
- [112] C. Weber-Schoendorfer und C. Schaefer. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler*, 15(9):1037–1042, Sep 2009.
- [113] M. Sandberg-Wollheim, D. Frank, T. M. Goodwin, et al. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 65(6):802–806, Sep 2005.
- [114] R. Boskovic, R. Wide, J. Wolpin, et al. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology*, 65(6):807–811, Sep 2005.
- [115] K. Hellwig, A. Haghikia, M. Rockhoff, et al. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in germany. *Ther Adv Neurol Disord*, 5(5):247–253, Sep 2012.
- [116] Y. D. Fragoso, T. Adoni, S. V. Alves-Leon, et al. Long-term effects of exposure to disease-modifying drugs in the offspring of mothers with

multiple sclerosis: a retrospective chart review. *CNS Drugs*, 27(11):955–961, Nov 2013.

- [117] E. Lu, L. Dahlgren, A. Sadovnick, et al. Perinatal outcomes in women with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *Mult Scler*, 18(4):460–467, Apr 2012.
- [118] M. Giannini, E. Portaccio, A. Ghezzi, et al. Pregnancy and fetal outcomes after glatiramer acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol*, 12:124, 2012.
- [119] A. Finkelsztejn, Y. D. Fragoso, M. L. B. Ferreira, et al. The brazilian database on pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 113(4):277–280, May 2011.
- [120] K. Hellwig, A. Haghikia, und R. Gold. Parenthood and immunomodulation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*, 257(4):580–583, Apr 2010.
- [121] H. J. Salminen, H. Leggett, und M. Boggild. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J Neurol*, 257(12):2020–2023, Dec 2010.
- [122] Y. D. Fragoso, A. Finkelsztejn, D. R. Kaimen-Maciel, et al. Long-term use of glatiramer acetate by 11 pregnant women with multiple sclerosis: a retrospective, multicentre case series. *CNS Drugs*, 24(11):969–976, Nov 2010.
- [123] N. Fernandez Liguori, D. Klajn, L. Acion, et al. Epidemiological characteristics of pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis in argentina (ememar study). *Mult Scler*, 15(5):555–562, May 2009.
- [124] K. Hellwig, C. Beste, S. Schimrigk, et al. Immunomodulation and postpartum relapses in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2(1):7–11, Jan 2009.

- [125] O. Neudorfer, M. Sandberg-Wollheim, P. Coyle, et al. The branded glatiramer acetate pregnancy database. *31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Barcelona, Spain, P1507*, October 7-10, 2015.
- [126] H. Schneider und R. K. Miller. Receptor-mediated uptake and transport of macromolecules in the human placenta. *Int J Dev Biol*, 54(2-3):367–375, 2010.
- [127] P. Palmeira, C. Quinello, A. L. Silveira-Lessa, et al. Igg placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol*, 2012:985646, 2012.
- [128] N. G. Wehner, G. Shopp, M. S. Rocca, et al. Effects of natalizumab, an alpha4 integrin inhibitor, on the development of hartley guinea pigs. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 86(2):98–107, Apr 2009.
- [129] N. G. Wehner, G. Shopp, I. Osterburg, et al. Postnatal development in cynomolgus monkeys following prenatal exposure to natalizumab, an alpha4 integrin inhibitor. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 86(2):144–156, Apr 2009.
- [130] K. Hellwig, A. Haghikia, und R. Gold. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler*, 17(8):958–963, Aug 2011.
- [131] J. Fagius und J. Burman. Normal outcome of pregnancy with ongoing treatment with natalizumab. *Acta Neurol Scand*, 129(6):e27–9, Jun 2014.
- [132] A. Bayas, J. Penzien, und K. Hellwig. Accidental natalizumab administration to the third trimester of pregnancy in an adolescent patient with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 124(4):290–292, Oct 2011.

- [133] I. A. Hoevenaren, L. C. de Vries, R. J. P. Rijnders, et al. Delivery of healthy babies after natalizumab use for multiple sclerosis: a report of two cases. *Acta Neurol Scand*, 123(6):430–433, Jun 2011.
- [134] Y. Geissbuhler, H. Butzkueven, und S. Hernandez-Diaz. Pregnancy outcomes from fingolimod clinical trials and post-marketing experience and the need for a multinational gilenya (fingolimod) pregnancy exposure registry in multiple sclerosis. *Lyon, France: ECTRIMS*, Abstract 751, 2012.
- [135] V. Brinkmann. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther*, 115(1):84–105, Jul 2007.
- [136] H. Rosen, P. J. Gonzalez-Cabrera, M. G. Sanna, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor signaling. *Annu Rev Biochem*, 78:743–768, 2009.
- [137] G. Karlsson, G. Francis, G. Koren, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*, 82(8):674–680, Feb 2014.
- [138] Y. Geissbühler, G. Koren, H. Wang, et al. Pregnancy outcomes after exposure to fingolimod and in the general population. *31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (P611)*, 2015.
- [139] R. Gold, J. Phillips, E. Havrdova, et al. Bg-12 (dimethyl fumarate) and pregnancy: Preclinical and clinical data from the clinical development program. *65th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (P02.129)*, 16-23 March 2013.
- [140] J. Li, R. Fox, J. Phillips, et al. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: Preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and post-marketing experience. *31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (P608)*, 2015.

- [141] Genzym. Fachinformation aubagio. Juni 2015.
- [142] T. P. Kieseier B, Benamor M. Pregnancy outcomes from the teriflunomide clinical development program. *Pactrims*, P79, 2013.
- [143] C. D. Chambers, D. L. Johnson, L. K. Robinson, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum*, 62(5):1494–1503, May 2010.
- [144] M. Cassina, D. L. Johnson, L. K. Robinson, et al. Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy. *Arthritis Rheum*, 64(7):2085–2094, Jul 2012.
- [145] A. Achiron, C. Chambers, E. J. Fox, et al. Pregnancy outcomes in patients with active rrms who received alemtuzumab in the clinical development program. *31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (P1122)*, October 7–10, 2015.
- [146] M. De Santis, G. Straface, A. F. Cavaliere, et al. The first case of mitoxantrone exposure in early pregnancy. *Neurotoxicology*, 28(3):696–697, May 2007.
- [147] K. Hellwig, S. Schimrigk, A. Chan, et al. A newborn with pierre robin sequence after preconceptional mitoxantrone exposure of a female with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 307(1-2):164–165, Aug 2011.
- [148] Y. Azuno, K. Kaku, N. Fujita, et al. Mitoxantrone and etoposide in breast milk. *Am J Hematol*, 48(2):131–132, Feb 1995.
- [149] P. L. Giacalone, F. Laffargue, und P. Benos. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A french national survey. *Cancer*, 86(11):2266–2272, Dec 1999.
- [150] E. E. Reynoso und F. Huerta. Acute leukemia and pregnancy–fatal fetal outcome after exposure to idarubicin during the second trimester. *Acta Oncol*, 33(6):709–710, 1994.

- [151] R. J. Fox, B. A. C. Cree, J. De Seze, et al. Ms disease activity in restore: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology*, 82(17):1491–1498, Apr 2014.
- [152] K. Hellwig und R. Gold. Immune reconstitution inflammatory syndrome after withdrawal of natalizumab? *Neurology*, 76(15):1362–1363, Apr 2011.
- [153] V. Rigau, A. Mania, P. Befort, et al. Lethal multiple sclerosis relapse after natalizumab withdrawal. *Neurology*, 79(22):2214–2216, Nov 2012.
- [154] EMA. Aubagio produkt informationen.
- [155] N. Botting, A. Powls, R. W. Cooke, et al. Cognitive and educational outcome of very-low-birthweight children in early adolescence. *Dev Med Child Neurol*, 40(10):652–660, Oct 1998.
- [156] L. J. Horwood, N. Mogridge, und B. A. Darlow. Cognitive, educational, and behavioural outcomes at 7 to 8 years in a national very low birthweight cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 79(1):F12–20, Jul 1998.
- [157] P. O. Pharoah, C. J. Stevenson, R. W. Cooke, et al. Prevalence of behaviour disorders in low birthweight infants. *Arch Dis Child*, 70(4):271–274, Apr 1994.
- [158] C. M. Law und A. W. Shiell. Is blood pressure inversely related to birth weight? the strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens*, 14(8):935–941, Aug 1996.
- [159] M. de Jong, A. Cranendonk, und M. M. van Weissenbruch. Components of the metabolic syndrome in early childhood in very-low-birth-weight infants and term small and appropriate for gestational age infants. *Pediatr Res*, Jun 2015.
- [160] L. W. Arnold, W. E. Hoy, und Z. Wang. Low birth weight and large adult waist circumference increase the risk of cardiovascular disease in remote

- indigenous australians—an 18 year cohort study. *Int J Cardiol*, 186:273–275, May 2015.
- [161] T. F. Mebrahtu, R. G. Feltbower, D. C. Greenwood, et al. Birth weight and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*, 69(5):500–508, May 2015.
- [162] C. N. Spracklen, K. K. Ryckman, K. Harland, et al. Effects of smoking and preeclampsia on birth weight for gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 28(6):679–684, Apr 2015.
- [163] I. K. T. Sclowitz, I. S. Santos, M. R. Domingues, et al. Prognostic factors for low birthweight repetition in successive pregnancies: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 13:20, 2013.
- [164] J. M. Bakewell, J. W. Stockbauer, und W. F. Schramm. Factors associated with repetition of low birthweight: Missouri longitudinal study. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 11 Suppl 1:119–129, Jan 1997.
- [165] M. S. Kramer. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ*, 65(5):663–737, 1987. PIP: TJ: BULLETIN OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION.
- [166] S. Y. Coyle PK, Pardo L. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate (copaxone). *Neurology*, 60:A60, 2003.
- [167] J. E. McGowan, F. A. Alderdice, V. A. Holmes, et al. Early childhood development of late-preterm infants: a systematic review. *Pediatrics*, 127(6):1111–1124, Jun 2011.
- [168] S. Singh, G. Sedgh, und R. Hussain. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes. *Stud Fam Plann*, 41(4):241–250, Dec 2010.

- [169] L. Park-Wyllie, P. Mazzotta, A. Pastuszak, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*, 62(6):385–392, Dec 2000.
- [170] H. Norberg, J. Stalnacke, R. Diaz Heijtz, et al. Antenatal corticosteroids for preterm birth: dose-dependent reduction in birthweight, length and head circumference. *Acta Paediatr*, 100(3):364–369, Mar 2011.
- [171] P. Kolip, H. D. Nolting, und K. Zich. Faktencheck gesundheit kaiserschnittgeburten – entwicklung und regionale verteilung. *Bertelsmann Stiftung*, 2012.
- [172] J. F. Kurtzke. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (edss). *Neurology*, 33(11):1444–1452, Nov 1983.
- [173] C. D. Collins, B. Ivry, J. D. Bowen, et al. A comparative analysis of patient-reported expanded disability status scale tools. *Mult Scler*, Nov 2015.
- [174] J. Dahl, K.-M. Myhr, A. K. Daltveit, et al. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology*, 65(12):1961–1963, Dec 2005.
- [175] J. Dahl, K.-M. Myhr, A. K. Daltveit, et al. Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome. *Acta Neurol Scand Suppl*, 183:51–54, 2006.
- [176] M. Voigt. Analyse des neugeborenen kollektivs der bundesrepublik deutschland 12. mitteilung: Vorstellung engmaschiger perzentilwerte (-kurven) für die körpermaße neugeborener. *Geburtsh Frauenheilk*, 66: 956–970., 2006.

- [177] P. H. A. of Canada. Birth weight for gestational age. <http://www.phac-aspc.gc.ca/rhs-ssg/bwga-pnag/index-eng.php>, 2004, accessed January 2016.
- [178] A. U. Derbent, F. F. Yanik, S. Simavli, et al. First trimester maternal serum papp-a and free beta-hcg levels in hyperemesis gravidarum. *Prenat Diagn*, 31(5):450–453, May 2011.
- [179] R. L. Chan, A. F. Olshan, D. A. Savitz, et al. Maternal influences on nausea and vomiting in early pregnancy. *Matern Child Health J*, 15(1):122–127, Jan 2011.
- [180] F. J. E. Vajda, A. A. Hitchcock, J. Graham, et al. The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy. *Epilepsia*, 51(5):805–810, May 2010.
- [181] J. Jentink, M. A. Loane, H. Dolk, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*, 362(23):2185–2193, Jun 2010.
- [182] U. Mahadevan, D. C. Wolf, M. Dubinsky, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11(3):286–292, Mar 2013.
- [183] J. Havla, L. A. Gerdes, I. Meinl, et al. De-escalation from natalizumab in multiple sclerosis: recurrence of disease activity despite switching to glatiramer acetate. *J Neurol*, 258(9):1665–1669, Sep 2011.
- [184] G. Borriello, L. Prosperini, C. Mancinelli, et al. Pulse monthly steroids during an elective interruption of natalizumab: a post-marketing study. *Eur J Neurol*, 19(5):783–787, May 2012.
- [185] A. A. Khan, A. Rodriguez, M. Kaakinen, et al. Does in utero exposure to synthetic glucocorticoids influence birthweight, head circumference and birth length? a systematic review of current evidence in humans. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 25(1):20–36, Jan 2011.

- [186] E. Jauniaux, D. Jurkovic, B. Gulbis, et al. Materno-fetal immunoglobulin transfer and passive immunity during the first trimester of human pregnancy. *Hum Reprod*, 10(12):3297–3300, Dec 1995.
- [187] N. G. Wehner, G. Shopp, S. Oneda, et al. Embryo/fetal development in cynomolgus monkeys exposed to natalizumab, an alpha4 integrin inhibitor. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 86(2):117–130, Apr 2009.
- [188] A. G. Arroyo, J. T. Yang, H. Rayburn, et al. Alpha4 integrins regulate the proliferation/differentiation balance of multilineage hematopoietic progenitors in vivo. *Immunity*, 11(5):555–566, Nov 1999.
- [189] S. Regber, M. Novak, G. Eiben, et al. Assessment of selection bias in a health survey of children and families - the idefics sweden-study. *BMC Public Health*, 13:418, 2013.
- [190] R. M. Nilsen, P. Suren, N. Gunnes, et al. Analysis of self-selection bias in a population-based cohort study of autism spectrum disorders. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 27(6):553–563, Nov 2013.
- [191] E. E. Hatch, K. A. Hahn, L. A. Wise, et al. Evaluation of selection bias in an internet-based study of pregnancy planners. *Epidemiology*, 27(1):98–104, Jan 2016.
- [192] A. Einarson, F. Ahmed Syed, M. Gallo, et al. Reproducibility of medical information obtained via the telephone vs personal interview. *Vet Hum Toxicol*, 41(6):397–400, Dec 1999.
- [193] P. C. Austin. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res*, 46(3):399–424, May 2011.
- [194] C. Infante-Rivard und L. Jacques. Empirical study of parental recall bias. *Am J Epidemiol*, 152(5):480–486, Sep 2000.

- [195] S. Daniel, G. Koren, E. Lunenfeld, et al. Immortal time bias in drug safety cohort studies: spontaneous abortion following nonsteroidal antiinflammatory drug exposure. *Am J Obstet Gynecol*, Oct 2014.
- [196] K. Hellwig, M. Rockhoff, S. Herbstritt, et al. Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. *JAMA Neurol*, 72(10):1132–1138, Oct 2015.
- [197] J. Pakpoor, G. Disanto, M. V. Lacey, et al. Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *J Neurol*, 259(10):2246–2248, Oct 2012.
- [198] T. W. Hale, A. A. Siddiqui, und T. E. Baker. Transfer of interferon beta-1a into human breastmilk. *Breastfeed Med*, 7(2):123–125, Apr 2012.

LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Sandra Thiel, geb. Herbstritt
Adresse: Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
St. Josef Hospital, Neurologische Abteilung
Gudrunstr. 56, 44791 Bochum
E-Mail: s.thiel@klinikum-bochum.de
Geboren am: 26. September 1987

AUSBILDUNG

02.2013 – heute Promotionsstudium am Institut für Klinische Pharmazie und Pharmakotherapie an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf
12.2012 Approbation zum Apotheker
11.2007 – 10.2011 Pharmaziestudium an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf

BERUFLICHE ERFAHRUNGEN

02.2014 – heute Apothekerin am Deutschen Multiple Sklerose und Kinderwunschregister der neurologischen Abteilung des St. Josef Hospitals Bochum
02.2013 – heute Apothekerin in der Löwen Apotheke an der Westfalenstraße in Recklinghausen
09.2013 Forschungskoooperation mit dem Motherisk program, The Hospital for Sick Children in Toronto, Kanada
05.2012 – 10.2012 Pharmaziepraktikum in der Zentralapotheke am St. Anna Hospital in Herne
11.2011 – 04.2012 Pharmaziepraktikum in der Hökes Alte Apotheke Weitmar in Bochum
02.2011 Forschungspraktikum am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf

PUBLIKATIONEN

- [1] **S. Thiel**, A. Langer-Gould, M. Rockhoff, A. Haghikia, A. Queisser-Wahrendorf, R. Gold und K. Hellwig. 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. *Multiple Sclerosis*, Feb 2016.
- [2] **S. Herbstritt**, A. Langer-Gould, M. Rockhoff, A. Haghikia, A. Queisser-Wahrendorf, R. Gold und K. Hellwig. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Multiple Sclerosis*, Jan 2016.
- [3] K. Hellwig, M. Rockhoff, **S. Herbstritt**, N. Borisow, A. Haghikia, B. Elias-Hamp, S. Menck, R. Gold und A. Langer-Gould. Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. *JAMA Neurol*, 72(10):1132–1138, Oct 2015.
- [4] **S. Herbstritt**, R. Gold und K. Hellwig. Kinderwunsch und Multiple Sklerose. *Frauenheilkunde up2date*. 02/2015
- [5] N. Ebrahimi, **S. Herbstritt**, R. Gold, L. Amezcua, G. Koren und K. Hellwig. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Multiple Sclerosis* 2015 Feb;21(2):198–205.
- [6] **S. Herbstritt**, R. Gold und K. Hellwig. Kinderwunsch und Multiple Sklerose – Family Planning and Multiple Sclerosis. *Akt Neurol* 2014; 41:476-490.
- [7] A. Haghikia, A. Langer-Gould, G. Rellensmann, H. Schneider, T. Tenenbaum, B. Elias-Hamp, S. Menck, J. Zimmermann, **S. Herbstritt**, M. Marziniak, T. Kümpfel, I. Meinel, T. Plavina, R. Gold und K. Hellwig. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol*. 2014 Jul; 71(7):891–895.

KONGRESSBEITRÄGE

- [1] **S. Thiel**, A. Langer-Gould, M. Rockhoff, A. Haghikia, A. Queisser-Wahrendorf, R. Gold und K. Hellwig. 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. *Research Day MS*, 29. Jan. 2016, Berlin, Germany.
- [2] **S. Herbstritt**, R. Gold und K. Hellwig. „Injectables“ during Pregnancy in Women with Multiple Sclerosis. *ECTRIMS 2015*, 7.-10. Oct. 2015, Barcelona, Spain. P300.
- [3] **S. Herbstritt**, M. Rockhoff, A. Haghikia, R. Gold und K. Hellwig. Glatiramer acetat and pregnancy in women with Multiple Sclerosis – results from the German Multiple Sclerosis and pregnancy registry. *AAN 2015*, 22. Apr. 2015, Washington, USA. [P3.278]. Nominierung “Highlights in the Field”

- [4] K. Hellwig, M. Rockhoff, **S. Herbstritt**, R. Gold, A. Langer-Gould. Exclusive breastfeeding and postpartum multiple sclerosis relapses. Research Day MS, 23. Jan. 2015, Berlin, Germany.
- [5] **S. Herbstritt**, M. Rockhoff, A. Haghikia, R. Gold und K. Hellwig. Glatiramer acetat and pregnancy in women with Multiple Sclerosis – results from the German Multiple Sclerosis and pregnancy registry. DGN 2014, 19. Sep. 2014, Munich, Germany.
- [6] K. Hellwig, M. Rockhoff, **S. Herbstritt**, R. Gold, A. Langer-Gould. Exclusive breastfeeding and postpartum multiple sclerosis relapses.ECTRIMS 2014, 12. Sep. 2014, Boston, USA. P847.
- [7] **S. Herbstritt**, M. Rockhoff, N. Ebrahimi, G. Koren, R. Gold und K. Hellwig. Glatiramer acetat and pregnancy in women with Multiple Sclerosis – results from the German Multiple Sclerosis and pregnancy registry. ECTRIMS 2014, 12. Sep. 2014, Boston, USA. P838.
- [8] K. Hellwig, M. Rockhoff, **S. Herbstritt**, R. Gold, A. Langer-Gould. Exclusive breastfeeding and postpartum multiple sclerosis relapses. Forschungswerkstatt MS 2014, 10. May. 2014, Cologne, Germany. Posterpreis