



Krankheitsmodifizierende Therapien in der Stillzeit –
Daten aus dem Deutschen Multiple Sklerose und
Kinderwunschregister

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Andrea Ines Ciplea
aus Düsseldorf

Düsseldorf, April 2020

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

Berichtersteller:

1. Prof Dr. med. Stephanie Lärer

2. Prof. Dr. med. Kerstin Hellwig

Tag der mündlichen Prüfung: 22.06.2020

I. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass die vorgelegte Dissertation mit dem Titel:

Krankheitsmodifizierende Therapien in der Stillzeit – Daten aus dem Deutschen Multiple Sklerose und Kinderwunschregister

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. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keinen erfolglosen Promotionsversuch unternommen.

Düsseldorf, den

Andrea Ines Ciplea

II. Danksagung

Ich danke Frau Prof. Dr. Stephanie Läer, die mir als Erstbetreuerin die Möglichkeit der Promotion am Institut für Klinische Pharmazie und Pharmakotherapie gegeben hat und stets für konstruktive Gespräche erreichbar war.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Kerstin Hellwig, die mir die Mitarbeit an diesem spannenden und wichtigen Projekt ermöglicht hat und dadurch die Erstellung dieser Arbeit. Ich bedanke mich sehr für ihre intensive Betreuung, große Einsatzbereitschaft, sowie die stete wissenschaftliche und zwischenmenschliche Unterstützung.

Ich möchte mich auch besonders bei Frau Dr. Sandra Thiel bedanken, die mir so häufig mit wissenschaftlichen und persönlichen Ratschlägen zur Seite stand.

Ich bedanke mich herzlich bei meinen Kollegen vom Deutschen Multiple Sklerose und Kinderwunschregister für die jederzeit harmonische, freundliche und kompetente Zusammenarbeit.

Ich möchte mich auch bei den ehemals benachbarten Kolleginnen der MS-Studienambulanz, sowie der Dermatologischen Studienambulanz des St. Josefs Hospitals Bochum für das freundschaftliche Arbeitsklima bedanken.

Ich danke den Patientinnen des Deutschen Multiple Sklerose und Kinderwunschregisters ganz besonders, die durch das zur Verfügung stellen ihrer Daten und zum Teil auch Probenmaterial die Erstellung dieser Dissertation möglich gemacht haben. Ebenfalls danke ich allen Neurologen und MS Schwestern für die Zusammenarbeit und Unterstützung des Registers, nicht zuletzt durch die Zuweisung von Patientinnen.

Mein unendlicher Dank gilt meiner Schwester Dr. Agnes Maria Ciplea, meiner Mutter Dr. Livia Ciplea, sowie meinem Partner Dr. Dennis M. Krüger für ihren Rückhalt, ihre Geduld, ihren Beistand und wertvollen Rat. Meiner Schwester und meinem Partner danke ich auch insbesondere für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

III. Zusammenfassung

Krankheitsmodifizierende Therapien zur Behandlung der Multiplen Sklerose besitzen keine Zulassung zur Anwendung in der Stillzeit, einzige Ausnahme sind seit kurzem Interferon- β Präparate.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Auswertung von Daten aus dem Deutschen Multiple Sklerose und Kinderwunschregister von unter Interferon- β , Glatirameracetat, Natalizumab, Rituximab, oder Ocrelizumab gestillten Kindern, Blut- und Muttermilchmessungen von Natalizumab, sowie Messungen von Cladribin und Monomethylfumarat in der Muttermilch. Ziel ist es, die Sicherheit verschiedener krankheitsmodifizierender Therapien in der Stillzeit zu bewerten.

Zunächst werden im ersten Abschnitt Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche zum Übergang der verschiedenen Arzneistoffe in die Muttermilch und zur Exposition während der Stillzeit beschrieben. Da Interventionsstudien an stillenden Patientinnen ethisch nicht vertretbar sind, liegen kaum Daten vor, die Wissenslücke ist dementsprechend groß.

Im zweiten Abschnitt werden die Häufigkeiten diverser gesundheits- und entwicklungsbezogener Studienendpunkte im ersten Lebensjahr von Kindern, die unter Interferon- β oder Glatirameracetat gestillt wurden, mit denen gesunder deutscher Referenzpopulationen verglichen. Es zeigt sich bei keinem Ausgang ein signifikanter Unterschied zwischen der exponierten Kohorte und der entsprechenden Referenzpopulation.

Im dritten Abschnitt werden Gesundheit und Entwicklung von Kindern, die unter den monoklonalen Antikörpern Natalizumab, Rituximab oder Ocrelizumab gestillt wurden beschrieben und in Vergleich erwarteter Referenzwerte gesetzt. Ferner werden Ergebnisse der Bestimmung von Natalizumab in der Muttermilch, sowie im mütterlichen und kindlichen Blut beschrieben. Es zeigen sich keine schädlichen Effekte die auf eine Antikörperexposition über die Muttermilch zurückgeführt werden können. Kinder, die auch schon während des 3. Schwangerschaftstrimesters Natalizumab ausgesetzt waren, hatten ein geringeres Geburtsgewicht und wurden häufiger mindestens einmal

hospitalisiert. Nach der ersten bzw. vierten postpartalen Natalizumabinfusion sind nur geringe Spiegel in der Muttermilch vorhanden, im Blut der Säuglinge ist Natalizumab nach der ersten Infusion nicht nachweisbar.

Im vierten und fünften Abschnitt werden die Konzentrationen von Cladribin und Monomethylfumarat (Hauptmetabolit von Dimethylfumarat) in humaner Muttermilch untersucht. Das Ausmaß des Übergangs dieser Stoffe stellt sich als gering heraus.

Zusammenfassend zeigen diese Daten, dass das Stillen unter Interferon- β , Glatirameracetat, Natalizumab, Rituximab oder Ocrelizumab für Säuglinge im ersten Lebensjahr wahrscheinlich sicher ist. Bei Kindern, die unter monoklonalen Antikörpern gestillt werden, sollten sicherheitshalber Blutbildkontrollen erfolgen.

Nach einer Cladribinbehandlung könnte eine kürzere Stillpause, als aktuell in der Fachinformation angegeben, ausreichend sein. Die niedrigen Spiegel von Monomethylfumarat in der Muttermilch könnten darauf hindeuten, dass das Stillen und eine Dimethylfumaratbehandlung für eine begrenzte Zeit vereinbar sein könnten.

Die niedrigen Fallzahlen lassen aber bisher keine endgültige Bewertung zu und sollten durch größere Kohorten bestätigt werden.

IV. Summary

Disease modifying therapies to treat multiple sclerosis are not approved for use during breastfeeding, the only exception are interferon- β preparations which received the label extension recently.

The present work describes the data analysis of infants breastfed under interferon- β , glatiramer acetate, natalizumab, rituximab or ocrelizumab, concentration analysis of natalizumab in maternal and infant blood and breast milk, as well as concentration analysis of cladribine and monomethylfumarate in breast milk. The aim is to assess the safety of different disease modifying therapies if used during lactation.

In the first part of this thesis, the results of a literature review on transfer of disease modifying therapies into breast milk and on exposure during breastfeeding are presented. Ethics naturally excludes interventional studies on lactating women, thus there are hardly any safety data available.

In the second part, the occurrence of various infant outcomes during the first year of life of children breastfed under interferon- β or glatiramer acetate are compared to general German reference populations. No statistically significant differences were observed between these groups.

In the third part, infant outcomes during the first year of life of children breastfed under natalizumab, rituximab or ocrelizumab are described and as far as possible compared to general German reference populations. In addition, natalizumab concentrations in breast milk, maternal and infant blood are presented. No negative impact attributable to breastmilk exposure was observed. Infants exposed to natalizumab also during the third trimester of pregnancy had a lower birth weight and were more often hospitalized at least once. Natalizumab concentration in breast milk is low after the first and the fourth postpartum infusion, in infant blood the drug is not detectable after the first infusion.

In the fourth and fifth part of this thesis, concentrations of cladribine and monomethyl fumarate (main metabolite of dimethyl fumarate) in breast milk are presented. The transfer into human milk turns out to be very low for both substances.

In conclusion, these results indicate that maternal interferon- β , glatiramer acetate, natalizumab, rituximab or ocrelizumab treatment during breastfeeding is probably safe for infants during the first year of life. In infants breastfed under monoclonal antibodies blood counts should be performed.

After cladribine treatment a shorter withdrawal period than stated in the drug label might be sufficient. Due to the low concentration of monomethyl fumarate in mother milk dimethyl fumarate treatment might be compatible with breastfeeding in some cases for a limited time period.

Since case numbers are still very small no final assessment can be made yet.

V. Inhaltsverzeichnis

I.	Eidesstattliche Erklärung	III
II.	Danksagung	IV
III.	Zusammenfassung	V
IV.	Summary	VII
V.	Inhaltsverzeichnis	IX
VI.	Abkürzungen	XII
VII.	Tabellenverzeichnis	XIV
VIII.	Abbildungsverzeichnis	XV
1.	Einführung	- 1 -
1.1	Multiple Sklerose	- 1 -
1.1.1.	Epidemiologie	- 1 -
1.1.2.	Ätiologie	- 2 -
1.1.3.	Pathogenese	- 4 -
1.1.4.	Klinik und Verlauf	- 5 -
1.1.5.	Medikamentöse Therapie	- 6 -
1.1.5.1.	Krankheitsmodifizierende Therapie	- 7 -
1.1.5.2.	Schubtherapie	- 10 -
1.2.	Stillen	- 11 -
1.2.1.	Stillen und Multiple Sklerose	- 12 -
1.2.2.	Stillen und krankheitsmodifizierende Therapie	- 12 -
2.	Ziel dieser Arbeit	- 13 -
3.	Methoden	- 14 -
3.1.	Literaturrecherche	- 14 -
3.2.	Deutsches Multiple Sklerose und Kinderwunschregister	- 16 -
3.3.	Definitionen	- 21 -
3.3.1.	DMT-Exposition – Schwangerschaft	- 21 -
3.3.2.	DMT-Exposition – Stillzeit	- 22 -
3.3.3.	Ausschließliches Stillen	- 22 -
3.3.4.	Schwangerschaftsdauer	- 22 -
3.3.5.	Frühgeburt	- 22 -
3.3.6.	Geburtsgewicht	- 22 -
3.3.7.	Geburtsgröße	- 22 -
3.3.8.	Geburtskopfumfang	- 23 -
3.3.9.	Körpermaße	- 23 -
3.3.10.	Wachstumsverzögerung	- 24 -

3.3.11. Fehlbildung	- 24 -
3.3.12. Anämie	- 24 -
3.3.13. Thrombozytopenie	- 25 -
3.3.14. Hospitalisierung	- 25 -
3.3.15. Antibiotikagabe	- 25 -
3.3.16. Entwicklungsverzögerung	- 25 -
3.3.17. Relative infant dose	- 26 -
3.3.18. Multiple Sklerose Schub	- 26 -
3.4. Verwendete Dokumente	- 26 -
3.5. Berechnungsgrundlage	- 26 -
3.6. Natalizumabbestimmung in Serum und Muttermilch	- 28 -
3.7. Cladribinbestimmung in der Muttermilch	- 28 -
3.8. Monomethylfumaratbestimmung in der Muttermilch	- 29 -
3.9. Statistische Analyse	- 30 -
3.9.1 Interferon- β und Glatirameracetat Exposition während der Stillzeit	- 30 -
4. Ergebnisse	- 32 -
4.1. Aktuelle Datenlage zu krankheitsmodifizierenden Therapien in der Stillzeit	- 32 -
4.1.1. Interferon- β (Avonex [®] , Betaferon [®] , Extavia [®] , Rebif [®] , Plegridy [®])	- 32 -
4.1.2. Glatirameracetat (Clift [®] , Copaxone [®])	- 33 -
4.1.3. Natalizumab (Tysabri [®])	- 33 -
4.1.4. Rituximab (MabThera [®] , Rixathon [®] , Truxima [®])	- 34 -
4.1.5. Cladribin (Mavenclad [®])	- 35 -
4.1.6. Dimethylfumarat (Tecfidera [®])	- 35 -
4.1.7. Alemtuzumab (Lemtrada [®])	- 36 -
4.1.8. Teriflunomid (Aubagio [®])	- 36 -
4.1.9. Fingolimod (Gilenya [®])	- 36 -
4.1.10. Siponimod (Mayzent [®])	- 37 -
4.1.11. Mitoxantron (Novantron [®] , Onkotrone [®] , Ralenova [®])	- 37 -
4.2. Interferon- β / Glatirameracetat Exposition während der Stillzeit	- 39 -
4.2.1. Patientenpopulation	- 39 -
4.2.2. Schwangerschaftsausgänge	- 41 -
4.2.3. Studienendpunkte	- 42 -
4.3. Natalizumab, Ocrelizumab und Rituximab Exposition während Schwangerschaft und/oder der Stillzeit	- 50 -

4.3.1.	Patientenpopulation	- 50 -
4.3.2.	Schwangerschaftsausgänge	- 50 -
4.3.3.	Studienendpunkte.....	- 52 -
4.3.4.	Natalizumabkonzentrationen in Muttermilch, mütterlichem und kindlichem Blut	- 57 -
4.4.	Cladribin in humaner Muttermilch	- 59 -
4.4.1.	Fallbericht.....	- 59 -
4.4.2.	Messergebnisse	- 59 -
4.5.	Dimethylfumarat in humaner Muttermilch.....	- 61 -
4.5.1.	Fallbericht.....	- 61 -
4.5.2.	Messergebnisse	- 63 -
5.	Diskussion	- 66 -
5.1.	Literaturrecherche	- 66 -
5.2.	Interferon- β / Glatirameracetat Exposition während der Stillzeit.....	- 71 -
5.3.	Natalizumab/ Rituximab/ Ocrelizumab Exposition während der Stillzeit.....	- 76 -
5.4.	Cladribin in humaner Muttermilch	- 83 -
5.5.	Monomethylfumarat in humaner Muttermilch.....	- 84 -
6.	Schlussfolgerung	- 85 -
7.	Literaturverzeichnis	88
8.	Lebenslauf	101
9.	Publikationen und Kongressbeiträge.....	102

VI. Abkürzungen

µg	Mikrogramm
AUC	area under the curve
C _{avg}	Durchschnittskonzentration
CD	cluster of differentiation
CI	Konfidenzintervall
CIS	Klinisch isoliertes Syndrom
Da	Dalton
DCK	Desoxycitidinkinase
DHODH	Dihydroorotatdehydrogenase
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
DMSKW	Deutsches Multiple Sklerose und Kinderwunschregister
DMT	krankheitsmodifizierende Therapie
EBV	Ebstein-Barr-Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EUROCAT	European surveillance of Congenital Anomalies
FcRn	Fc Rezeptor
GLAT	Glatirameracetat
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
IFN-β	Interferon-β
IFN-γ	Interferon-γ
IgG	Immunglobulin der Klasse G
IgM	Immunglobulin der Klasse M
JCV	John Cunningham Virus
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
L	Liter
LMP	letzte Menstruationsperiode
m ²	Quadratmeter

MAb	monoklonaler Antikörper
MadCAM-1	mucosal addressin cell adhesion molecule-1
ml.....	Milliliter
MRT.....	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NMOSD	Neuromyelitis-Optika-Spektrum-Erkrankungen
NO	Stickoxid
Nrf2.....	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
OR	Odds Ratio
pg	Picogramm
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PRAC.....	Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz
RID	relative infant dose
ROS.....	reaktive Sauerstoff Spezies
RRMS.....	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose
s.c.....	subkutan
S1P.....	Sphingosin-1-Phosphat
SphK-2.....	Sphingosinkinase-2
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
Th	-Helferzellen
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1
VLA-4.....	very late antigen-4
WHO.....	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	zentrales Nervensystem

VII. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Stufentherapieschema der Multiplen Sklerose ⁵²	- 6 -
Tabelle 2 Stichwörter für die Suchanfragen in der MEDLINE Datenbank	- 15 -
Tabelle 3 Expositionszeiträume krankheitsmodifizierender Therapien	- 21 -
Tabelle 4 Aufstellung zur Verifizierung eingeholter offizielle Dokumente	- 27 -
Tabelle 5 Publierte Daten zu krankheitsmodifizierenden Therapien in der Stillzeit.....	- 38 -
Tabelle 6 Basischarakteristika der Interferon- β / Glatirameracetat Kohorte ..	- 40 -
Tabelle 7 Anzahl vorhandener Körpermaßdaten	- 42 -
Tabelle 8 Gesundheits- und Entwicklungsbezogene Studienendpunkte der Interferon- β / Glatirameracetatkohorte	- 48 -
Tabelle 9 Assoziation von Interferon- β oder Glatirameracetatexposition während der Stillzeit, der Schwangerschaft oder volles Stillen und gesundheits- und entwicklungsbezogene Studienendpunkte.....	- 48 -
Tabelle 10 Basischarakteristika der Natalizumab/Rituximab/Ocrelizumab Kohorte.....	- 51 -
Tabelle 11 Klinische Charakteristika der unter monoklonalen Antikörpern gestillten Kinder.....	- 54 -
Tabelle 12 Erwartete und beobachtete Prozentsätze verschiedener Studienendpunkte	- 56 -
Tabelle 13 Pharmakokinetische Parameter von Cladribin an Tag 3 der zweiten Behandlungswoche.....	- 60 -
Tabelle 14 Parameter von Monomethylfumarat in der Muttermilch von Patientin 1	- 64 -
Tabelle 15 Parameter von Monomethylfumarat in der Muttermilch von Patientin 2	- 65 -

VIII. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Rekrutierungswege des Deutschen Multiple Sklerose und Kinderwunschregisters (Quelle DMSKW)	- 17 -
Abbildung 2 Studienablauf (Quelle DMSKW).....	- 18 -
Abbildung 3 Körpermaße der Kohorte und Subkohorte im Vergleich zu deutschen Referenzpopulation.....	- 43 -
Abbildung 4 Natalizumabkonzentrationen in Muttermilch, mütterlichem und kindlichem Blut zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Geburt...-	58 -
Abbildung 5 Konzentrations-Zeit Profil von Cladribin in der Muttermilch, nach der Einnahme von 20 mg an Tag 3 der zweiten Behandlungswoche	- 60 -
Abbildung 6 Konzentrations-Zeit-Profil von Monomethylfumarat in der Muttermilch von Patientin 1 nach der Einnahme von 240 mg an Tag 8 nach der Aufdosierung auf 2 x 240 mg täglich	- 64 -
Abbildung 7 Konzentrations-Zeit-Profil von Monomethylfumarat in der Muttermilch von Patientin 2 nach der Einnahme von 240 mg an Tag 8 nach der Aufdosierung auf 2 x 240 mg täglich	- 65 -

1. Einführung

1.1 Multiple Sklerose

1.1.1. Epidemiologie

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen bei jungen Erwachsenen, weltweit sind schätzungsweise 2,3 Millionen Menschen betroffen¹⁻³. In Deutschland gibt es mindestens 200.000 MS-Patienten⁴. Deutschland gehört zu den Ländern mit hohem Risiko; global findet sich eine heterogene Verteilung der Prävalenz mit einem deutlichen Nord-Süd-Gefälle. Zahlen aus 2013 zeigen, dass während in Nordamerika und Europa die Prävalenzen am höchsten liegen (140 bzw. 108 pro 100.000 Einwohnern), die Sub-Sahara und Ostasien zu den Regionen mit den niedrigsten Erkrankungszahlen gehören (2,1 bzw. 2,2 pro 100.000 Einwohnern)⁵. Zuvor beschrieb bereits *Kurtzke* drei Risikozonen: die höchste mit über 30 pro 100.000 Einwohnern (Kanada, nördliche vereinigte Staaten, Großteil Europas, Israel, Ostrussland und Neuseeland), die mittlere mit 5-30 pro 100.000 Einwohnern (mediterranean Raum, Ukraine, Russland, Südafrika, Australien, südliche vereinigte Staaten und nördliches Lateinamerika), sowie die niedrigste mit unter 5 pro 100.000 Einwohnern (Afrika, restliches Asien und Lateinamerika)⁶. Der genaue Hintergrund dieser speziellen Verteilung ist noch nicht bekannt, es scheinen allerdings sowohl genetische als auch verschiedene Umweltfaktoren eine Rolle zu spielen⁷.

Die MS-Diagnose wird meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr eines Patienten gestellt. Dabei sind Frauen dreimal so häufig betroffen wie Männer, das Verhältnis liegt bei ca. 3,5:1⁸. Diese Diskrepanz entwickelte sich und nahm in den vergangenen Jahrzehnten zu, die Ursache dafür ist allerdings noch nicht bekannt. Als Erklärung wird häufig der veränderte Lebensstil von Frauen ab den ca. 1950er Jahren genannt, mit vermehrt negativen Umwelteinflüssen wie beispielsweise Zigarettenkonsum⁹.

1.1.2. Ätiologie

Die MS ist wahrscheinlich weder eine rein erbliche noch eine ausschließlich durch Umwelteinflüsse hervorgerufene Erkrankung. Derzeit wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen, also von einem Zusammenspiel von einer durch verschiedene genetische Faktoren bedingten Anfälligkeit und mehreren begünstigenden exogenen Risikofaktoren³.

Wie bei vielen anderen Autoimmunerkrankungen auch, scheint die Humane Leukozyten Antigen (HLA) Region bei der Entwicklung der MS von Bedeutung zu sein. Der stärkste Zusammenhang ist für Träger des HLA DRB1*15:01 Allels bekannt, die ein dreifach höheres Risiko besitzen an einer MS zu erkranken als Nicht-Träger¹⁰. Diverse weitere Risikoallele und -gene wurden inzwischen entdeckt^{7,10,11}. Diese genetisch bedingte Vorbelastung spiegelt sich in den Ergebnissen mehrerer Studien wieder: Insgesamt stammen etwa 20 % der Patienten aus Familien, in denen bereits andere Fälle von MS bekannt sind¹². Ist hierbei ein Verwandter ersten Grades betroffen, liegt das Risiko selbst an MS zu erkranken bei etwa 3 %, bei Verwandten zweiten oder dritten Grades nur noch bei 1%¹². Die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen wird mit ca. 25 % und bei zweieiigen mit ca. 5 % beschrieben¹³. Somit zeigt sich einerseits deutlich eine familiäre Häufung, andererseits lässt sich aufgrund dieser Häufigkeitsverteilung nicht auf eine rein genetische Ursache schließen.

Auch Sexualhormone scheinen bei der Entstehung bzw. dem Verlauf der MS eine Rolle zu spielen. Auf der einen Seite sind Frauen weitaus häufiger von der Erkrankung betroffen als Männer⁹, während einer Schwangerschaft kommt es allerdings mit dem Östrogenanstieg meist zu einer Verbesserung der Symptomatik¹⁴. Hintergrund könnte der östrogenbedingte T-Helferzellen (Th) Shift von Th1 zu Th2 sein, da Th1 proinflammatorisch und Th2 antiinflammatorisch wirken¹⁵. Auf der anderen Seite zeigen männliche MS Patienten eine schnellere Krankheitsprogression¹⁶. Sowohl dieser Umstand, als auch der höhere Anteil an männlichen Patienten im höheren Lebensalter, könnte mit einem fallenden Testosteron-Spiegel zusammenhängen, wobei dem Testosteron neuroprotektive Effekte zugeschrieben werden^{15,17}.

Die erhöhte MS-Prävalenz in äquatorferneren Regionen wird häufig mit der verringerten Sonnenexposition in diesen Breitengraden in Verbindung gebracht, da höhere Vitamin D-Spiegel mit einem verringerten Risiko an MS zu erkranken assoziiert werden¹⁸. Ferner konnte in mehreren Studien eine Verbindung zwischen höheren Vitamin D-Spiegeln und einer geringeren Schubaktivität^{19,20} und langsameren Progression²⁰ bei bereits an MS Erkrankten aufgezeigt werden.

Ein negativer Zusammenhang zwischen Rauchen und MS wurde erstmals 1965 von *Antonovsky et al.* berichtet²¹; dass Zigarettenrauchen ein Risikofaktor für die Entwicklung einer MS darstellt wurde seither in diversen Studien nachgewiesen²²⁻²⁴. Hierbei wirkt sich schon Passivrauch negativ auf das Risiko aus²⁵, scheinbar allerdings nicht der Konsum von Tabak über andere Aufnahmewege^{26,27}, weswegen bisher noch nicht geklärt werden konnte wodurch genau das schädliche Geschehen begründet ist. Vermutet wird unter anderem eine durch erhöhte Stickoxid- (NO) Konzentrationen hervorgerufene Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke²⁸ sowie (verstärkte) Demyelinisierung²⁹, wobei sich Zigarettenrauch auch durch diverse andere Mechanismen negativ auf das Immunsystem auswirkt³⁰.

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) kann zwar auch bei einem Großteil der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen werden (ca. 94 %), dem entgegen stehen allerdings 99.5 % seropositive MS Patienten^{31,32}. Nicht mit EBV Infizierte haben ein stark verringertes Risiko an MS zu erkranken, im Vergleich zu Personen, die bereits im Kindesalter infiziert wurden. Allerdings erhöht sich das Risiko um mehr als das Zweifache, wenn eine EBV-Infektion statt im Kindes- erst im Jugend- oder Erwachsenenalter auftritt – und sich meistens durch das Auftreten einer infektiösen Mononukleose bemerkbar macht^{22,31,33}. Da das Virus nach Befall lebenslang im Körper (und den B-Lymphozyten) des Wirtes persistiert, wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt wie das Immunsystem davon schädlich beeinflusst werden könnte³⁴.

1.1.3. Pathogenese

Die MS ist eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die mit Demyelinisierung und axonaler Degeneration einhergeht³⁵.

Autoreaktive T-Lymphozyten werden wahrscheinlich in der Peripherie aktiviert, entweder durch molekulare Mimikry (Ähnlichkeit von exogenen bakteriellen oder viralen Epitopen und endogenen Proteinsequenzen),³⁶ oder durch Präsentation von aus dem ZNS stammenden Antigenen³⁷. Diese aktivierten Zellen transmigrieren anschließend über die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS³⁸. Beim Übertritt findet die Interaktion sowohl zwischen dem auf den Lymphozyten befindlichem Integrin very late antigen-4 (VLA-4) und dem vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) auf den Endothelzellen statt, als auch zwischen anderen Integrinen und Adhäsionsmolekülen, deren Expression durch die proinflammatorischen Zytokine Interferon- γ (IFN- γ) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) heraufreguliert wird³⁹. Die autoreaktiven T-Zellen werden im ZNS nach Kontakt mit dem Autoantigen reaktiviert und setzen proinflammatorische Zytokine frei, welche zu einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und weiteren Rekrutierung von Immunzellen wie Makrophagen, T- und B-Lymphozyten führen³⁸. Die myelinbildenden Oligodendrozyten werden von Makrophagen phagozytiert, die daraus resultierende Demyelinisierung beeinträchtigt die neuronale Reizweiterleitung³⁸. Axonale Schäden werden durch die aufgrund der Entzündung freigesetzten reaktiven Sauerstoff Spezies (ROS) und NO hervorgerufen⁴⁰, und sind für die irreversiblen Beeinträchtigungen verantwortlich. Diese axonalen Schäden (Neurodegeneration) sind für die Progression der MS verantwortlich und können schon früh im Erkrankungsverlauf auftreten⁴¹.

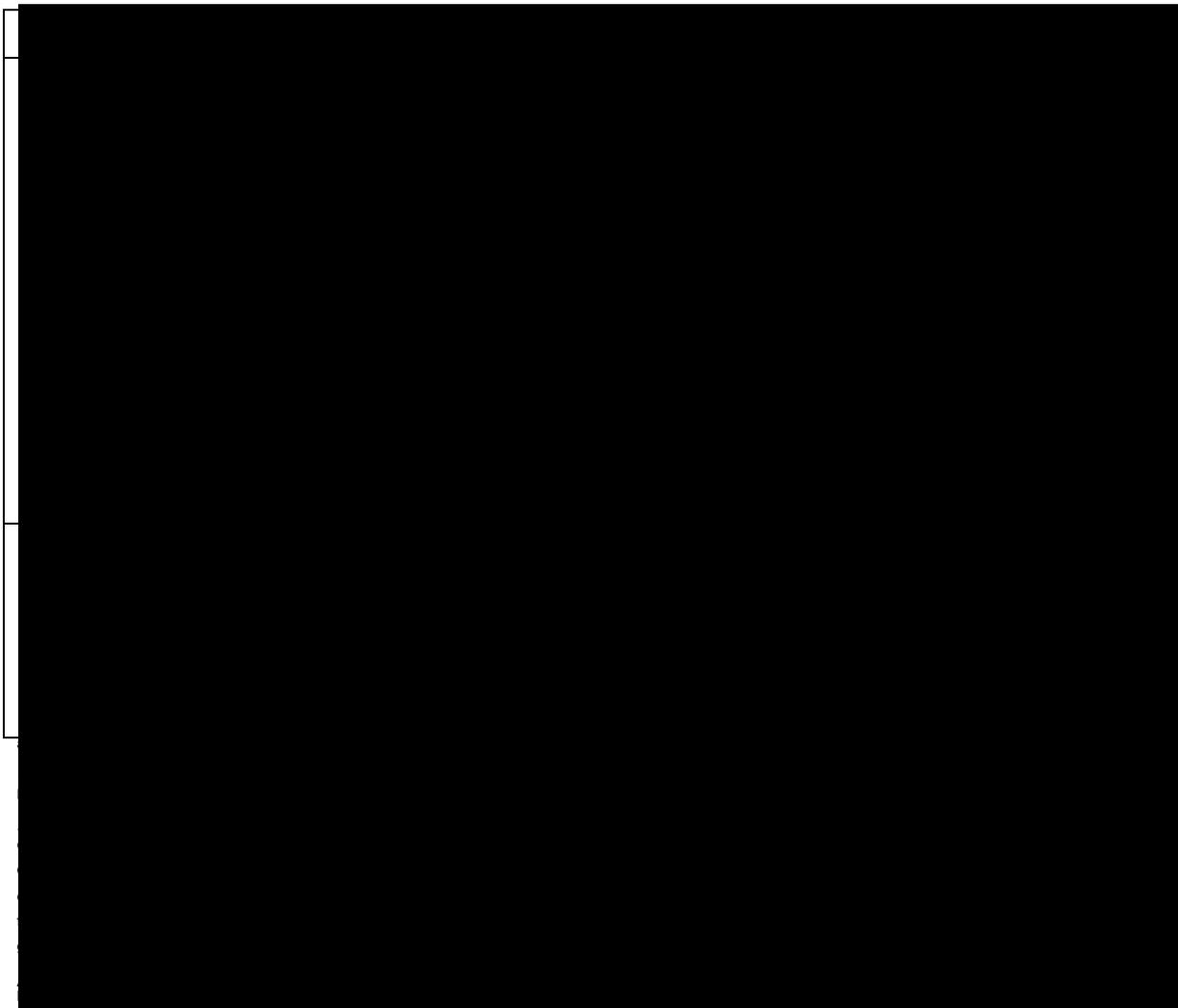
1.1.4. Klinik und Verlauf

Bei der MS werden drei verschiedene Verlaufsformen unterschieden^{42,43}: die schubförmige MS (RRMS), die sekundär progrediente MS (SPMS), sowie die primär progrediente MS (PPMS). Beim klinisch isolierten Syndrom (CIS) handelt es sich um die erstmalige Manifestation einer neurologischen Ausfallerscheinung, die durch Demyelinisierung hervorgerufen wurde, allerdings (noch) nicht alle nötigen Kriterien einer MS erfüllt⁴². Davon abzugrenzen sind die Neuromyelitis-Optika-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die ebenfalls eine entzündliche Autoimmunerkrankung des ZNS darstellen⁴⁴.

Die vorherrschende Verlaufsform ist die RRMS, sie wird bei etwa 85 % der Erkrankten diagnostiziert⁴⁵. Phasen ohne neurologische Ausfallerscheinungen werden durch wiederkehrende Schübe unterbrochen. Ein Schub wird definiert als das Auftreten neuer oder wiederkehrender klinischer Symptome, die mindestens 24 Stunden lang anhalten müssen und nicht durch einen Infekt hervorgerufen werden dürfen. Zwischen zwei Schüben liegen definitionsgemäß mindestens 30 Tage⁴⁶. Die Dauer eines akuten Schubes kann zwischen mehreren Tagen und mehreren Wochen liegen. Da Läsionen in allen Bereichen des ZNS auftreten können, können verschiedenste Ausfallerscheinungen die Folge sein. Optikusneuritis, Sensibilitätsstörungen und Taubheitsgefühle, Gangataxie, Blasenfunktionsstörungen, sowie kognitive Beeinträchtigungen gehören zu den häufig vorkommenden Symptomen¹. Idealerweise bilden sich die Schubsymptome vollständig zurück, es ist allerdings auch möglich, dass sie persistieren. Während sich zu Beginn der Erkrankung die Schubsymptome oft vollständig zurückbilden, remittieren sie im Verlauf meist unvollständig und verursachen dauerhafte neurologische Einschränkungen¹¹. Ohne krankheitsmodifizierende Therapie geht etwa die Hälfte der RRMS Patienten nach ca. 15 Jahren in den sekundär progredienten Verlauf über, nach 20 Jahren können bis zu 80 % betroffen sein⁴⁷. Anstatt wiederkehrende Schübe zu erleiden, verschlechtert sich die Symptomatik kontinuierlich. Diese schleichende Verschlechterung der neurologischen Symptome ohne Schübe zeichnet ebenfalls die primär progrediente Form aus, an der etwa 5-15 % der Patienten leiden¹¹, nur dass diese von Beginn an derart verläuft.

1.1.5. Medikamentöse Therapie

Bei der medikamentösen Therapie der MS wird zwischen einer dauerhaften krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) und einer im Bedarfsfall nötigen Schubtherapie unterschieden⁴⁸. Der Einsatz von DMTs soll die Krankheitsaktivität herabsenken (Häufigkeit von Schüben und das Auftreten neuer Läsionen reduzieren) und somit die Progression der Erkrankung verlangsamen⁴⁹⁻⁵¹. Aufgrund der Entwicklung zahlreicher Arzneistoffe in den letzten Jahren stehen inzwischen diverse Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Zuletzt veröffentlichte die deutsche Gesellschaft für Neurologie 2014 die Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose“ samt Stufentherapieschema, Tabelle 1 zeigt das mit den inzwischen neu zugelassenen Arzneimitteln modifizierte Schema.



1.1.5.1. Krankheitsmodifizierende Therapie

Interferon- β (IFN- β) und Glatirameracetat (GLAT) werden beide zur Behandlung der moderaten RRMS eingesetzt und werden subkutan (s.c.) bzw. ein IFN- β 1a Präparat intramuskulär (i.m.) appliziert. S.c. IFN- β 1a und 1b Präparate besitzen ebenfalls eine Zulassung für die SPMS.

β -Interferone sind natürliche Zytokine mit immunregulatorischen Wirkungen; sie reduzieren unter anderem die Proliferation von T-Zellen, verschieben die Produktion von pro- hin zu antiinflammatorischen Zytokinen und stabilisieren die Blut-Hirn-Schranke^{35,38}. Grippeähnliche Symptome sowie Reaktionen an der Injektionsstelle gehören zu den gängigen Nebenwirkungen, die im Verlauf der Behandlung allerdings meist abklingen; selten können die Leberwerte erhöht sein⁵³. GLAT ist ein synthetisches Polypeptid mit einem festen Verhältnis von Glutaminsäure, Lysin, Alanin und Tyrosin. Es induziert die Expression von regulatorischen T-Zellen und die Th2 vermittelte Produktion antiinflammatorischer Zytokine³⁸. Nebenwirkungen beinhalten Post-Injektions-Reaktionen (Gefäßerweiterung, Brustschmerz, Dyspnoe, Herzklopfen oder Tachykardie), Reaktionen oder Lipodystrophie an der Injektionsstelle⁵⁴; es wird allerdings meist besser vertragen als IFN- β ³⁸.

Dimethylfumarat und Teriflunomid sind orale Therapiealternativen bei moderater RRMS. Dimethylfumarat ist ein Diester der Fumarsäure, welche zuvor bereits aus der Psoriasisbehandlung bekannt war. Zu seinen Wirkungen zählt die Inhibition proinflammatorischer Transkriptionswege durch Aktivierung des nuclear factor erythroid 2 related factor 2 (Nrf2) Transkriptionswegs⁵⁵. Typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Diarrhoe oder Abdominalschmerz, sowie eine Flush-Symptomatik, welche in der Regel nur zu Beginn der Behandlung auftreten⁵⁶. Teriflunomid ist der aktive Metabolit von Leflunomid, einem Arzneistoff aus der Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Es hemmt selektiv und reversibel die Dihydroorotatdehydrogenase (DHODH), in Folge dessen es zu einer reduzierten Proliferation von T- und B-Lymphozyten und somit zu einer antiinflammatorischen Wirkung kommt⁵⁷. Übelkeit, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Alopezie und erhöhte Leberwerte gehören zu den häufigsten (temporären) Nebenwirkungen des Arzneistoffes⁵⁸.

Für die hochaktive RRMS stehen als Therapie der ersten Wahl zwei orale Substanzen und mehrere intravenös (i.v.) zu verabreichende, monoklonale Antikörper (MAb) zur Verfügung.

Fingolimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat (S1P) Rezeptor Modulator. Er blockiert über eine hervorgerufene Internalisierung des S1P1 Rezeptors auf der Lymphozyten-Oberfläche deren Migration aus den Lymphknoten in die Peripherie und somit ins ZNS⁵⁹. Sehr häufige Nebenwirkungen sind erhöhte Leberwerte und vermehrte Infektionen; schwerwiegende Nebenwirkungen beinhalten Makulaödem, atrioventrikulärer Block, schwerwiegend verlaufende Infektionen (unter anderem mit Varizella Zoster- oder Herpes-Viren) und das Auftreten von Hauttumoren^{60,61}.

Bei Cladribin handelt es sich um ein Nukleosid-Analogon des Desoxyadenosins. Da die Aktivität der Desoxycitidinkinase (DCK), die für die Umwandlung in das aktive Triphosphat verantwortlich ist, in Lymphozyten im Vergleich zu anderen Zellen sehr hoch ist, führt der Arzneistoff hauptsächlich zur Apoptose von T- und B- Lymphozyten⁶². Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen zählen Lymphopenie, progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), sowie eine erhöhte Rate an malignen Erkrankungen⁶³.

Natalizumab, ein humanisierter Immunglobulin Gamma (IgG) 4 Antikörper, ist der erste MAb, der für die MS-Therapie zugelassen wurde und wird in der Regel alle vier Wochen infundiert. Durch Bindung an die $\alpha 4\beta 1$ - und $\alpha 4\beta 7$ -Integrine auf der Lymphozytenoberfläche, welche für die Interaktion mit dem VCAM-1 und dem mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MadCAM-1) an den Endothelzellen verantwortlich sind, verhindert Natalizumab die Adhäsion und somit den Übergang von Lymphozyten über die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS⁶⁴. Die PML, eine durch das John Cunningham Virus (JCV) hervorgerufene opportunistische und potentiell tödlich verlaufende Hirninfektion, ist die schwerwiegendste Nebenwirkung einer Natalizumab-Therapie. Nach zweijähriger Behandlung steigt das Risiko eine PML zu entwickeln an; es ist mit dem Vorliegen von Anti-JCV-Antikörpern assoziiert und korreliert bei Anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten mit der Höhe des Titers⁶⁵. Ansonsten zählen zu den häufigeren Nebenwirkungen juckender Hautauschlag, Kopfschmerzen und Schwindel, Übelkeit und Müdigkeit⁶⁵. Eine persistierende Bildung von Anti-Natalizumab-Antikörpern bei

ca. 6 % der Patienten führt zu einer erhöhten Clearance des Arzneistoffes und dadurch zu einem geringeren Ansprechen^{65,66}.

Bei Alemtuzumab handelt es sich um einen humanisierten IgG1 Antikörper, der nach Bindung an das Oberflächenglykoprotein cluster of differentiation (CD) 52 über antikörperabhängige zelluläre Zytolyse und komplementabhängige Zytolyse zu einer Depletion von CD52 exprimierenden Zellen führt – also hauptsächlich T- und B-Lymphozyten⁶⁷. Die Behandlung mit Alemtuzumab umfasst zwei Behandlungszyklen im Abstand von 12 Monaten, wobei es im ersten Jahr an 5 und im zweiten an 3 aufeinander folgenden Tagen appliziert wird. Besonders autoimmunvermittelte Ereignisse, wie beispielsweise auftretende Schilddrüsenerkrankungen nach Alemtuzumabbehandlungen, waren bereits bekannt. Ende 2019 empfahl der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz (PRAC), nach der Einleitung eines Sicherheitsverfahrens, eine Anwendungsbeschränkung dieses Arzneimittels. Anlass waren teils tödlich verlaufende Fälle von kardiovaskulären Nebenwirkungen und von verschiedenen (neu identifizierten) immunvermittelten Reaktionen⁶⁸.

Ocrelizumab ist der bisher neueste zugelassene MAb, der auch als einziger eine Zulassung bei PPMS besitzt. Die Infusionen werden in 6-monatigen Abständen verabreicht, wobei die Initialdosis auf 2 Gaben aufgeteilt und in einem Abstand von 2 Wochen gegeben wird⁶⁹. Ocrelizumab richtet sich gegen das CD20 Oberflächenantigen, welches vorwiegend auf B-Lymphozyten exprimiert wird. Es führt unter anderem über antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität und komplementabhängige Zytotoxizität zu einer B-Zell Depletion⁷⁰. Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen zählen Infusionsreaktionen, Infektionen (meist der Atemwege), sowie erniedrigte IgM Spiegel; es wurde aber auch über vermehrte virale Infektionen und Neutropenie berichtet⁶⁹.

Rituximab ist, wie Ocrelizumab, ein humanisierter IgG1 Antikörper, der sich gegen das CD20 Glykoprotein richtet⁷¹. Es besitzt allerdings keine Zulassung für die Behandlung der MS und wird daher nur off-label eingesetzt, meist in einer Dosierung von 500 mg oder 1000 mg ca. alle 6 Monate⁷².

Mittel der zweiten Wahl bei hochaktiver schubförmiger MS ist Mitoxantron, welches auch zur Behandlung der SPMS zugelassen ist. Es handelt sich um eine, durch DNA-Interkalation und Topoisomerase-II Inhibition, zytotoxische Substanz. Es hemmt die Makrophagen-, T- und B-Zellenproliferation, die

Antigenpräsentation und vermindert die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine⁷³. Aufgrund schwerer potentieller Nebenwirkungen wie Kardiotoxizität, Leukopenie, Leukämie und Amenorrhoe⁷³ ist der Einsatz weniger verbreitet und setzt eine intensive Nutzen-Risiko-Abwägung voraus⁷⁴.

Siponimod befindet sich erst seit kurzem auf dem europäischen Markt und darf dort nur bei SPMS eingesetzt werden⁷⁵, in den vereinigten Staaten ist es allerdings auch für die Behandlung der RRMS zugelassen⁷⁶. In seinem Wirkmechanismus ähnelt Siponimod dem Arzneistoff Fingolimod: es moduliert die S1P Rezeptoren S1P1 und S1P5 und verhindert über deren Internalisierung den Austritt von Lymphozyten aus den Lymphknoten^{77,78}. Häufig auftretende Nebenwirkungen sind Lymphopenie, Konvulsion, Makulaödem, Transaminasenerhöhung, Varizella Zoster Reaktivierung, atrioventrikulärer Block sowie Bradykardie⁷⁵.

1.1.5.2. Schubtherapie

Akute Schübe werden in der Regel mit hochdosierten intravenösen Glukokortikosteroiden behandelt. Dabei werden über 3 bis 5 Tage jeweils 1000 mg infundiert⁵². Das Glukokortikoid der Wahl ist in den meisten Fällen Methylprednisolon⁵². Reicht ein Cortisonpuls nicht aus, um die Schubsymptome zurückzubilden, wird gegebenenfalls ein weiterer Puls von je 2000 mg an 5 Tagen angeschlossen. Bei besonders schweren Schüben, wenn Schubsymptome auch nach Glukokortikosteroid-Therapie persistieren, kann eine Plasmaseparation durchgeführt werden. Innerhalb eines Monats nach Auftreten der ersten Schubsymptome angewandt kann nach der Plasmaseparation bei etwa 70 % der Fälle von einer Verbesserung der Symptomatik ausgegangen werden^{79,80}.

1.2. Stillen

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt über mindestens 6 Monate ausschließlich zu stillen⁸¹. Die Zusammensetzung der Muttermilch ist perfekt auf die Bedürfnisse des Säuglings abgestimmt. Sie versorgt den Säugling mit allen für seine körperliche Entwicklung, nötigen Nährstoffen und immunologischen Faktoren⁸². Die Mutter profitiert vom Stillen durch protektive Effekte gegenüber Brust-⁸³ und Ovarialkrebs^{83,84}, Diabetes Mellitus Typ II⁸³ und rheumatoider Arthritis⁸⁴. Neben der Übertragung von mütterlichen Antikörpern und dem daraus resultierendem Schutz vor Infektionen in der neonatalen Phase, könnte Stillen auch im späteren Verlauf des Lebens das Kind vor Autoimmunerkrankungen schützen⁸⁵. Ferner schien Stillen auch die kognitiven Fähigkeiten des Kindes zu verbessern. Die "National Longitudinal Study of Adolescent health" untersuchte 4,425 Geschwisterkinder und fand heraus, dass die kognitiven Fähigkeiten gestillter Kinder besser waren als die ihrer nicht gestillten Geschwister⁸⁶. Selbst bei Kindern, die aufgrund von *in utero* Exposition mit Valproat einem höheren Risiko kognitiver Einschränkungen unterliegen, waren die Intelligenzquotienten höher und sowie die sprachlichen Fähigkeiten bei den gestillten Kindern im Gegensatz zu nicht gestillten Kindern verbessert⁸⁷, obwohl sie Valproat auch während der Stillzeit ausgesetzt waren.

All dies deutet darauf hin, dass ein Stillverzicht nur dann empfohlen werden sollte, wenn für die nötige Therapie entweder bereits Daten vorliegen, dass gestillte Kinder Schaden nehmen, oder es zumindest biologisch plausibel wäre.

1.2.1. Stillen und Multiple Sklerose

Nachdem das Schubrisiko während der Schwangerschaft kontinuierlich sinkt – im letzten Trimenon um 80 % - steigt es in den ersten 12 Wochen nach der Geburt wieder an¹⁴. Ob volles Stillen das Risiko postpartale Schübe zu erleiden senken kann, ist noch nicht abschließend geklärt. Während einige Studien einen Schutz nachweisen konnten^{88,89}, schlossen andere einen Zusammenhang aus^{90,91}.

1.2.2. Stillen und krankheitsmodifizierende Therapie

Bislang mussten sich Patientinnen zwischen der Behandlung ihrer Erkrankung und dem Stillen entscheiden. Aufgrund des postpartal erhöhten Schubrisikos¹⁴ ist die Wahrscheinlichkeit gerade bei unbehandelten Frauen allerdings groß einen (schweren) Schub zu erleiden. Im September 2019 wurden die IFN- β Präparate, als erste und bisher einzige krankheitsmodifizierende Therapie bei MS, auch zur Anwendung in der Stillzeit zugelassen⁵³. Messungen von IFN- β in der Muttermilch liegen bereits vor und zeigen nur einen geringen Übergang der Substanz⁹², Daten zu exponiert gestillten Kindern sind allerdings nur eingeschränkt vorhanden. Ob Patientinnen mit hochaktiver MS von dieser Zulassungserweiterung werden profitieren können ist fraglich, da β -Interferone bei hoher Krankheitsaktivität leider keine ausreichende Therapieoption darstellen.

Da an Stillenden keine interventionellen Studien durchgeführt werden dürfen, beschränken sich vorhandene Daten zur DMT-exposition während der Stillzeit auf einzelne Fallberichte bzw. Fallserien. Meist handelt es sich entweder um Konzentrationsbestimmungen in der Muttermilch oder um grobe Daten zum Follow-up der Kinder. Zu einigen MS-Arzneimitteln wiederum sind überhaupt keine humanen Daten vorhanden. Das potenzielle Risiko, dem gestillte Säuglinge durch eine krankheitsmodifizierende Therapie während der Stillzeit theoretisch ausgesetzt sind, unterscheidet sich zwischen den einzelnen Arzneistoffen. Große Moleküle mit geringer oraler Bioverfügbarkeit sollten, wenn überhaupt, nur ein geringes Risiko mit sich tragen⁹³. Doch selbst für Arzneimittel bei denen fehlende Auswirkungen biologisch plausibel erscheinen sind kaum publizierte Daten vorhanden, die eine eindeutige Sicherheitsbewertung ermöglichen würden.

2. Ziel dieser Arbeit

Die Diagnose Multiple Sklerose wird vorwiegend im gebärfähigen Alter gestellt, sodass sich für Neurologen und Patientinnen die Frage nach einer adäquaten Behandlung während der Schwangerschaft und Stillzeit stellt. Die Anwendung zur Verfügung stehender krankheitsmodifizierender Therapien ist in der Stillzeit nicht zugelassen, einzige Ausnahme ist seit September 2019 die Gabe von Interferon- β . Während die Schwangerschaft meist einen Schutz vor Schüben bietet, ist die Schubrate postpartal erhöht. Nicht zuletzt bei Frauen mit hochaktiver Multipler Sklerose ist eine Unterbrechung der Therapie in dieser Zeit keine Option, da dies auch schwere ReboundSchübe zur Folge haben kann. Des Weiteren legen zahlreiche Studien nahe, dass sich Stillen positiv auf diverse mütterliche und kindliche Gesundheitsaspekte auswirkt. Ein in vielen Fällen wahrscheinlich unnötiger Stillverzicht würde sowohl Mütter als auch Kinder dieser positiven Effekte berauben.

Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkungen einer Exposition mit Interferon- β oder Glatirameracetat bzw. Natalizumab, Rituximab oder Ocrelizumab während der Stillzeit auf die Gesundheit und Entwicklung der gestillten Säuglinge innerhalb des ersten Lebensjahres zu untersuchen. Untersuchungen von Cladribin und Dimethylfumarat (bzw. seines Hauptmetaboliten Monomethylfumarat) in der Muttermilch sollten das Ausmaß des Übergangs dokumentieren, da hierzu keine veröffentlichten Daten vorliegen. Eine Literaturrecherche sollte den aktuellen Wissensstand zu Messungen der verschiedenen Arzneimittel in der Muttermilch, sowie zum Stillen unter krankheitsmodifizierender Therapie zusammenstellen.

3. Methoden

3.1. Literaturrecherche

Zwischen Mai 2017 und Januar 2020 wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um die Datenlage von unter krankheitsmodifizierender Therapie gestillten Kinder zusammenzufassen. Genutzt wurde die Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) Datenbank via PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Details der Suchanfragen sind in Tabelle 2 aufgeführt. Eingeschlossen wurden Abstracts, Volltexte sowie Veröffentlichungen von Kongressteilnahmen. Texte die nicht in deutscher, oder englischer Sprache verfasst waren wurden ausgeschlossen. Andere Ausschlusskriterien hinsichtlich des Erscheinungsdatums, des Studiendesigns oder der Größe der Studienpopulation gab es nicht. Veröffentlichungen, die entweder Messungen des Arzneimittels in der Muttermilch und/oder Daten zu unter dem jeweiligen Arzneimittel gestillten Kinder beschrieben, wurden in die Literaturrecherche aufgenommen.

Tabelle 2 Stichwörter für die Suchanfragen in der MEDLINE Datenbank

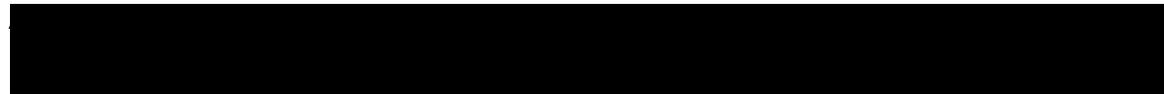
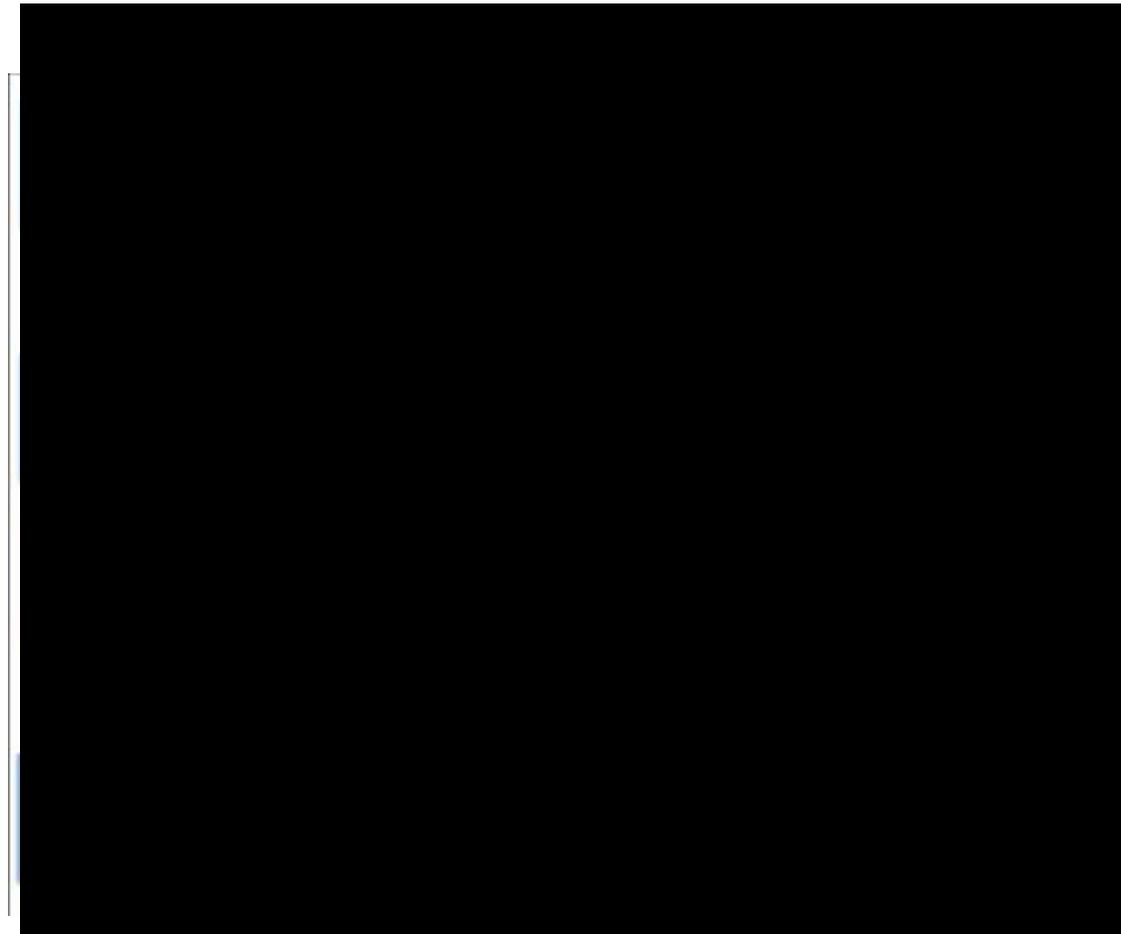
Arzneimittel	Stichwörter
Alemtuzumab	alemtuzumab AND lactation OR breastfeeding OR human milk OR breast milk
Cladribin	cladribine AND lactation OR breastfeeding OR human milk OR breast milk
Dimethylfumarat	dimethyl fumarate AND lactation OR breastfeeding OR human milk OR breast milk
Fingolimod	fingolimod AND lactation OR breastfeeding OR human milk OR breast milk
Glatirameracetat	glatiramer acetate AND lactation OR breastfeeding OR human milk OR breast milk
Interferon- β	interferon beta AND lactation OR breastfeeding OR human milk OR breast milk
Mitoxantron	mitoxantrone AND lactation OR breastfeeding OR human milk OR breast milk
Natalizumab	natalizumab AND lactation OR breastfeeding OR human milk OR breast milk
Ocrelizumab	ocrelizumab AND lactation OR breastfeeding OR human milk OR breast milk
Rituximab	rituximab AND lactation OR breastfeeding OR human milk OR breast milk
Siponimod	siponimod AND lactation OR breastfeeding OR human milk OR breast milk
Teriflunomid	teriflunomide AND lactation OR breastfeeding OR human milk OR breast milk

3.2. Deutsches Multiple Sklerose und Kinderwunschregister

Das Deutsche Multiple Sklerose und Kinderwunschregister (DMSKW) ist eine von der Ethikkommission der Ruhr-Universität Bochum genehmigte (Reg-Nr.: 18-6474-BR) prospektive Kohortenstudie. Das Register wurde 2006 von Frau Prof. Dr. Kerstin Hellwig in der Neurologie am St. Josef Hospital, einem Klinikum der Ruhr-Universität Bochum (Direktor Prof. Dr. Ralf Gold), gegründet. In den letzten 13 Jahren wurden Daten zu über 2.000 Schwangerschaften von MS-Patientinnen gesammelt. Pro Jahr werden mindestens 350 neue Schwangerschaften aufgenommen. Ziel ist es den Verlauf der MS in der Zeit der Familienplanung, während einer Schwangerschaft und den Jahren postpartum zu untersuchen, Sicherheitsdaten zu DMT-Exposition vor und in der Schwangerschaft, sowie der Stillzeit zu sammeln und die Kindesentwicklung nachzuverfolgen.

Abbildung 1 zeigt die Rekrutierungswege des DMSKW. Patientinnen werden größtenteils von behandelnden Neurologen oder MS-Schwestern an das Register verwiesen, oder über die DMSKW-Homepage, als auch die Homepage der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), oder Artikeln in Patientenzeitschriften auf die Studie aufmerksam. Neurologen und MS-Schwestern wiederum werden über Publikationen in Fachzeitschriften oder Informationsveranstaltungen informiert. Patientinnen können aus dem gesamten deutschsprachigen Raum aufgenommen werden, sofern sie der deutschen Sprache mächtig sind auch aus dem nicht deutschsprachigen Ausland. Die Aufnahme in die Studie erfolgt freiwillig und für jede Schwangerschaft getrennt. Eingeschlossen werden können Patientinnen mit diagnostizierter MS oder klinisch isoliertem Syndrom und bereits bestehender Schwangerschaft.

Seit der Entscheidung der Ethikkommission von 2018 kann die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie durch konkludentes Verhalten erfolgen (also der Teilnahme an den Telefoninterviews), eine mündliche Einverständniserklärung vor Einschluss in die Studie ist ausreichend. Für die Verifizierung von Daten und Einholung zusätzlicher Gesundheitsinformationen in Form von Arztbriefen wird zusätzlich eine schriftliche Einverständniserklärung von den Patientinnen eingeholt. Die Beendigung der Studienteilnahme ist für die Patientinnen zu jedem Zeitpunkt möglich. Die beratende Funktion wird durch eine Nichtteilnahme oder vorzeitige Beendigung der Studie nicht eingeschränkt.



Daten werden in standardisierten Interviews erhoben, die von den geschulten Mitarbeiterinnen des DMSKW in jedem Trimenon der Schwangerschaft nach Studieneinschluss, 1, 3, und 6 Monate postpartum, so wie jährlich im Geburtsmonat des Kindes telefonisch oder im persönlichen Gespräch durchgeführt werden (Abbildung 2). Soweit wie möglich sollen Daten aus offiziellen Dokumenten wie dem Mutterpass oder dem Kinderuntersuchungsheft entnommen werden. Seit 2018, mit der Förderung des Innovationsfonds, wurde der Follow-up der Kleinkinder von 2 auf 6 Jahre ausgeweitet. Erhobene Daten werden Datenschutz konform anonymisiert dokumentiert, gespeichert und ausgewertet. Alle Mitarbeiter des Registers unterliegen der Schweigepflicht.



Im ersten Interview werden zunächst Baseline-Charakteristika der Patientinnen erhoben. Soziodemographische Informationen wie Alter, Geburts- und Herkunftsland, Familienstand, schulische Laufbahn, Ausbildung und Berufstätigkeit werden ebenso erfragt wie das Ausmaß von Nikotin-, Alkohol- und Drogenabusus. Gesundheitsbezogene Fragen schließen Daten zur Körpergröße und zum Gewicht vor der Schwangerschaft, zu vorhandenen chronischen Erkrankungen und deren Behandlung; Anzahl, Komplikationen und genaue Ausgänge vorangegangener Schwangerschaften und familiäre Geburtsdefekte bis zum 3. Verwandtheitsgrad mit ein. Die MS-Krankengeschichte wird detailliert aufgenommen: Symptome und Datum erster Ausfallerscheinungen, Symptome und Datum der Erstdiagnose, Ergebnisse einer eventuell durchgeführten Lumbalpunktion, Anzahl an Schüben, sowie Anzahl und Daten der seit der Diagnosestellung durchgeführten Magnetresonanztomographien (MRT), Immunadsorptionen oder Plasmaseparationen. Aufgetretene Schübe in den vorangegangenen zwei Jahren werden detailliert beschrieben (Datumsangaben, Symptome, Rückbildung der Symptome, Art und Dauer der durchgeführten

Schubtherapie). Sämtliche je eingenommenen DMTs und symptomatische Therapien werden mit Dosierungsangabe, Expositionszeitraum und Grund des Absetzens erfasst. Zur Beurteilung des aktuellen und im Quartal vor der Empfängnis bestehenden Behinderungsgrades wird der Tele-EDSS-Wert erhoben. Hierbei handelt es sich um einen telefonisch, mit Hilfe eines modifizierten Fragebogens nach Lechner-Scott, ermittelten Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Wert⁹⁴.

Zur Schwangerschaft werden zunächst das Datum der letzten Menstruationsperiode (LMP), sowie der errechnete Geburtstermin dokumentiert, ebenso die Dauer des Versuchs schwanger zu werden, ggf. durchgeführte reproduktionsmedizinische Behandlungen, sowie jede weitere Medikamenteneinnahme in den letzten 8 Wochen vor der LMP.

Im weiteren Verlauf werden in jedem Interview während der Schwangerschaft Daten und Ergebnisse durchgeführter Ultraschall- sowie weiterer Vorsorgeuntersuchungen (Nackenfaltenmessung, Test auf Chromosomendefekte, Feindiagnostik, Amniocentese, Chorionzottenbiopsie, Zuckerbelastungstest) erfasst. Auftretende gynäkologische Komplikationen, andere unerwünschte Ereignisse, Krankenhausaufenthalte, jegliche Einnahme von Medikamenten, Vitaminen oder Nahrungsergänzungsmitteln werden dokumentiert, ebenso detaillierte Informationen zum MS-Verlauf. Nach jedem Schub in der Schwangerschaft und in jedem Fall im 3. Trimenon wird der Tele-EDSS erneut bestimmt. Das erste postpartale Gespräch erfasst genaue Informationen zur Geburt, wie beispielsweise Geburtsmodus, Größe, Gewicht, Kopfumfang, sowie den Gesundheitszustand des Kindes und der Mutter. Soweit vorhanden werden von Kindern, deren Mütter kurz vor oder in der Schwangerschaft mit MAb behandelt wurden, Blutbilder direkt nach der Geburt eingeholt. In den weiteren Gesprächen werden Informationen zum Stillen (volles Stillen, Datum des Ersetzens der ersten Mahlzeit, Datum des Abstillens, Medikamenteneinnahme während der Stillzeit), Komplikationen und MS-Verlauf der Mutter, sowie zur Kindesentwicklung (signifikante Erkrankungen, und Medikamenteneinnahmen, Hospitalisierungen, Behinderungen, Fehlbildungen, besondere Förderungen, sowie genaue Daten zu durchgeführten Impfungen und Kindervorsorgeuntersuchungen) kontinuierlich erhoben. Fehlbildungen werden durch die Teratologin Dr. Annette Queißer-Wahrendorf anhand der European

surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) klassifiziert⁹⁵. Bei negativen Schwangerschaftsausgängen werden die genaue Art, sowie die Schwangerschaftswoche des Ausgangs dokumentiert.

Zusätzlich dazu können Patientinnen an verschiedenen Unterprojekten des DMSKW teilnehmen, beispielsweise durch zur Verfügung stellen von Muttermilch- oder Blutproben. Bei diesen Projekten kooperiert das Register u.a. mit dem Infant Risk Center / Texas Tech University Health Sciences Center, in Amarillo, Texas (USA) sowie dem Sanquin Laboratory, in Amsterdam, (Niederlande).

3.3. Definitionen

3.3.1. DMT-Exposition – Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft galt als exponiert, wenn eine krankheitsmodifizierende Therapie entweder in einem spezifischen Zeitraum vor der LMP und/oder zu einem oder mehreren Zeitpunkten zwischen der LMP und der Geburt appliziert wurde. Der spezifische Zeitraum vor der LMP, innerhalb dessen eine Applikation als Exposition in der Schwangerschaft gewertet wurde, orientiert sich nach dem fünffachen der Halbwertszeit eines Arzneistoffes und ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3 Expositionszeiträume krankheitsmodifizierender Therapien

Arzneistoff	Expositionszeitraum vor dem ersten Tag der letzten Menstruation
Dimethylfumarat	≤ 0 Tage
Glatirameracetat	≤ 0 Tage
Interferon-β	≤ 0 Tage
Fingolimod	≤ 2 Monate
Mitoxantron	≤ 2 Monate
Natalizumab	≤ 3 Monate
Teriflunomid	≤ 3 Monate
Alemtuzumab	≤ 4 Monate
Cladribin	≤ 6 Monate
Ocrelizumab	≤ 6 Monate
Rituximab	≤ 6 Monate

3.3.2.DMT-Exposition – Stillzeit

Ein gestilltes Kind galt in der Stillzeit als exponiert, wenn eine krankheitsmodifizierende Therapie innerhalb eines spezifischen Zeitraumes vor der Geburt zum letzten Mal von der Mutter appliziert wurde und/oder an mindestens einem Tag während der Stillzeit. Kinder, die innerhalb eines spezifischen Zeitraums vor der Geburt einer krankheitsmodifizierenden Therapie ausgesetzt waren, galten vom Tag der Geburt an als exponiert. Der Zeitraum orientiert sich nach dem fünffachen der Halbwertszeit eines Arzneistoffes und kann ebenfalls Tabelle 3 entnommen werden. Alle anderen Kinder galten von dem Tag an exponiert, an dem die krankheitsmodifizierende Therapie zum ersten Mal in der Stillzeit appliziert wurde.

3.3.3.Ausschließliches Stillen

Ein Kind galt als ausschließlich gestillt, wenn es nach der Geburt für mindestens 2 Monate voll gestillt wurde, ohne dass in diesem Zeitraum eine Mahlzeit durch Flaschenmilch oder Beikost ersetzt wurde⁸⁹.

3.3.4.Schwangerschaftsdauer

Die Schwangerschaftsdauer wird in vollendeten Tagen oder Wochen angegeben und wird vom ersten Tag der letzten Menstruation an berechnet (Tag 0)⁹⁶.

3.3.5.Frühgeburt

Laut WHO Definition gilt ein Neugeborenes als Frühgeburt, wenn es vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche geboren wird⁹⁶.

3.3.6.Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht ist das erste nach der Geburt vom Neugeborenen ermittelte Gewicht⁹⁶.

3.3.7.Geburtsgröße

Die Geburtsgröße ist die erste nach der Geburt vom Neugeborenen ermittelte Körperlänge.

3.3.8. Geburtskopfumfang

Der Geburtskopfumfang ist der erste nach der Geburt vom Neugeborenen ermittelte Kopfumfang.

3.3.9. Körpermaße

Größe, Gewicht und Kopfumfang (gemessen in Zentimetern und Gramm) zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten wurden dem Kinderuntersuchungsheft entnommen. Für Vergleiche mit der Referenzpopulation wurden Frühgeburten ausgeschlossen, da diese dort ebenfalls nicht eingeschlossen wurden⁹⁷.

Im (Gelben-) Kinderuntersuchungsheft dokumentiert der Pädiater die Ergebnisse der durchgeführten U-Untersuchungen. Diese gesetzlich vorgeschriebenen Früherkennungsuntersuchungen dienen der Verfolgung des allgemeinen Gesundheitszustandes des Kindes, seines Impfstatus und dessen Entwicklung insgesamt⁹⁸. Folgende U-Zeitpunkte sind beim Pädiater vorgesehen: Geburt (U1), 3.-10. Lebenstag (U2), 4.-5. Lebenswoche (U3), 3.-4. Lebensmonat (U4), 6.-7. Lebensmonat (U5), 10.-12. Lebensmonat (U6), 21.-24. Lebensmonat (U7), 34.-36. Lebensmonat (U7a), 46.-48. Lebensmonat (U8), 60.-64. Lebensmonat (U9).

Der Gesundheitszustand des Kindes wird bei jeder Untersuchung unter anderem durch das Erfassen der Körpermaße (Gewicht, Größe und Kopfumfang) verfolgt. Körperlich werden Haut, Thorax/Lunge/Atemwege, Herz/Kreislauf, Abdomen/Genitale, Ohren (U2, U3, U8), Bewegungsapparat, Kopf (bis U6), Mundhöhle/Kiefer/Nase und Augen auf diverse Auffälligkeiten hin untersucht. Ferner werden zu einzelnen Zeitpunkten auch spezielle Untersuchungen durchgeführt, beispielsweise Hörscreenings oder ein Screening auf Mukoviszidose. Zur Beurteilung der Entwicklung werden bei den U-Untersuchungen das Erreichen verschiedener – für jeden Untersuchungszeitpunkt definierter - Meilensteine bewertet. Fähigkeiten in folgenden Gebieten werden untersucht: Grob- und Feinmotorik, Perzeption/Kognition, soziale/ emotionale Kompetenz, Sprache (ab U5), Stimmung/Affekt, Kontakt/Kommunikation, Regulation/Stimulation (letztere drei ab U7 durch Interaktion/Kommunikation ersetzt). Laut einer vom Robert-Koch-Institut durchgeführten Studie nahmen in den Jahren 2014-2017 97 % der Kinder in Deutschland an sämtlichen U-Untersuchungen teil⁹⁹.

3.3.10. Wachstumsverzögerung

Lag mindestens ein Körpermaß (Größe, Gewicht oder Kopfumfang) bei mindestens einer U-Untersuchung unter der alters- und geschlechtsspezifischen 3. Perzentile der KiGGS⁹⁷ wurde dies als Wachstumsverzögerung gewertet. Ebenso wenn eine diagnostizierte Wachstumsverzögerung im Untersuchungsheft dokumentiert war.

3.3.11. Fehlbildung

Bei einer Fehlbildung handelt es sich um eine defekte Organbildung⁹⁵. Primäre Fehlbildungen sind Anlagestörungen von Organen. Als sekundäre Fehlbildungen werden abnorme Entwicklungen von primär normal angelegten Organen definiert. Während große Fehlbildungen strukturelle Defekte des Körpers oder der Organe beschreiben, die sowohl die Lebensfähigkeit beeinträchtigen als auch behandlungsbedürftig sind, gelten alle nicht interventionsbedürftigen und nicht die Lebensfähigkeit einschränkenden Fehlbildungen als kleine strukturelle Entwicklungsstörungen⁹⁵.

3.3.12. Anämie

Fallen Erythrozyten- und Hämoglobinkonzentration im Blut unter altersspezifische Grenzwerte liegt eine Anämie vor. Für die Beurteilung der Natalizumab exponierten Kinder wurden die Referenzwerte der diagnostischen Laboratorien der behandelnden Kliniken bzw. Pädiater verwendet. Folgende Kategorien wurden gebildet:

Keine Anämie: Hämoglobinwert des Kindes betrug >100 % des Referenzwertes,
Milde Anämie: Hämoglobinwert des Kindes betrug 100-91 % des Referenzwertes, Moderate Anämie: Hämoglobinwert des Kindes betrug 91-64 % des Referenzwertes,
Schwere Anämie: Hämoglobinwert des Kindes betrug <64 % des Referenzwertes¹⁰⁰.

3.3.13. Thrombozytopenie

Fällt die Thrombozytenkonzentration im Blut unter altersspezifische Grenzwerte liegt eine Thrombozytopenie vor. Für die Beurteilung der Natalizumab exponierten Kinder wurden die Referenzwerte der diagnostischen Laboratorien der behandelnden Kliniken bzw. Pädiater verwendet. Folgende Kategorien wurden gebildet:

Keine Thrombozytopenie: Thrombozytenwert des Kindes betrug >99 % des Referenzwertes,

Milde Thrombozytopenie: Thrombozytenwert des Kindes betrug >50 % des Referenzwertes,

Moderate Thrombozytopenie: Thrombozytenwert des Kindes betrug >30 % des Referenzwertes,

Schwere Thrombozytopenie: Thrombozytenwert des Kindes betrug <30 % des Referenzwertes¹⁰¹.

3.3.14. Hospitalisierung

Jeder stationäre Krankenhausaufenthalt eines Kindes, der mindestens eine Übernachtung im Krankenhaus erforderte. Hospitalisierungen wurden im Rahmen der standardisierten Telefoninterviews von der Mutter angegeben.

3.3.15. Antibiotikagabe

Jede Gabe eines Antibiotikums an ein Kind, unabhängig vom Applikationsweg. Antibiotikagaben wurden im Rahmen der standardisierten Telefoninterviews von der Mutter angegeben. Für die statistische Auswertung der unter IFN- β oder GLAT gestillten Kinder wurden, wie in der Referenzpopulation, nur die systemisch applizierten Antibiosen mit einbezogen.

3.3.16. Entwicklungsverzögerung

Jede Abweichung von der Entwicklungsnorm, die vom Pädiater bei einer U-Untersuchung dokumentiert wurde, wurde als Entwicklungsstörung gewertet.

3.3.17. Relative infant dose

Die relative infant dose (RID) beschreibt das Ausmaß dem ein gestilltes Kind einem Arzneistoff über die Muttermilch ausgesetzt ist. Sie wird berechnet, indem die absolute infant dose (Arzneimittelkonzentration in der Muttermilch multipliziert mit einer geschätzten täglich aufgenommenen Milchmenge von 150 ml/kg) durch die mütterliche Dosis (Arzneimittelmenge pro kg pro Tag) dividiert wird. Die anschließende Multiplikation mit 100 ergibt die RID in %⁹³. Eine RID von unter 10 % wird in den meisten Fällen als sicher erachtet^{93,102}

3.3.18. Multiple Sklerose Schub

Laut aktuellen McDonald Kriterien wird ein Schub als Neu- oder Wiederauftreten neurologischer Symptome definiert, die mindestens 24 Stunden lang anhalten müssen und nicht durch eine Erhöhung der Körpertemperatur oder eine Infektion hervorgerufen werden dürfen. Definitionsgemäß müssen zwischen zwei getrennten Schüben mindestens 30 Tage auseinanderliegen⁴⁶.

3.4. Verwendete Dokumente

Daten wurden, so weit wie möglich, aus eingeholten offiziellen Dokumenten entnommen, eine Aufstellung zeigt Tabelle 4. Kopien der Kinderuntersuchungshefte wurden von allen Fällen eingeholt, in denen die Mutter in den Interviews entweder eine Entwicklungsverzögerung, oder andere Auffälligkeiten angegeben hatte. In den restlichen Fällen, in denen keine Kopien bereitgestellt wurden oder eingeholt werden konnten, wurden die Daten verwendet, die in den Interviews von den Müttern aus den Unterlagen angegeben worden waren.

3.5. Berechnungsgrundlage

Bei der Kohorte, die während der Stillzeit MAb ausgesetzt war, wurde folgende Berechnungsgrundlage für den Prozentsatz an Kindern mit mindestens einer Hospitalisierung oder Antibiotikagabe mit ≥ 12 Monaten Follow-up gewählt: im Zähler miteinbezogen wurden alle Kinder mit mindestens einer Hospitalisierung oder Antibiotikagabe im ersten Lebensjahr (unabhängig der Länge ihres Follow-ups), im Nenner aber nur die Anzahl an Kindern mit mindestens 12 Monaten Follow-up.

Tabelle 4 Aufstellung zur Verifizierung eingeholter offizielle Dokumente

Offizielles Dokument/ ärztliche Bestätigung	Interferon-β/ Glatirameracetat Kohorte	Natalizumab/ Rituximab/Ocrelizumab Kohorte
Mutter		
Mutterpass		√
Entlassungsbericht Krankenhausaufenthalt in der Schwangerschaft		√
Verifizierung Schübe in der Schwangerschaft	√	√
Verifizierung Schübe postpartum	√	√
Kind		
Kinderuntersuchungsheft	√	√
Impfpass		√
Bestätigung chronischer Erkrankungen	(keine vorhanden)	√
Bestätigung Fehlbildung	√	√
Entlassungsbericht Krankenhausaufenthalt postpartum		√
Ärztliche Bestätigung verordneter Antibiosen postpartum		√
Blutbild direkt nach der Geburt		√
Blutbilder postpartum		√

3.6. Natalizumabbestimmung in Serum und Muttermilch

Bei drei Müttern aus dem DMSKW wurde die Natalizumabkonzentration in der Muttermilch, sowie von zwei dieser Mütter und ihrer Kinder die Natalizumabkonzentration im Serum bestimmt. Die Muttermilchproben wurden von den Patientinnen entnommen, kindliche Blutproben mittels Lanzettenstich und Mitra-Tips (volumetric absorptive microsampling) ebenfalls von den Müttern oder medizinischem Personal. Mütterliche Blutproben wurden von medizinischem Personal in der neurologischen Praxis/ neurologischen Krankenhausambulanz entnommen. Die Proben wurden tiefgefroren bzw. die Mitra-Tips bei ca. 4 Grad Celsius im Kühlschrank gelagert und anschließend mit Trockeneis in die Niederlande transportiert. Die Analysen wurden von und bei Sanquin Diagnostic Services, Amsterdam, Niederlanden, mit Hilfe eines highly sensitive cross-linking assay durchgeführt^{103,104}. Muttermilchproben wurden zu folgenden Zeitpunkten entnommen: Mutter 1: an Tagen dreizehn, vierzehn und fünfzehn nach der vierten Natalizumab-Infusion nach der Geburt; Mütter 2 und 3: direkt vor der ersten Natalizumab-Infusion nach der Geburt und zwei / vier / sieben / dreizehn / zwanzig / achtundzwanzig / (nur Mutter 2) einundfünfzig Tage danach. Serumproben der Mütter wurden direkt nach der ersten Natalizumab-Infusion nach der Geburt, sowie direkt vor der zweiten Natalizumab-Infusion nach der Geburt entnommen. Von Kind 2 wurden Blutproben elf Tage vor der ersten mütterlichen Natalizumab-Infusion nach der Geburt, sowie dreizehn und einundfünfzig Tage nach der Infusion genommen, von Kind 3 wurde am Tag dreizehn nach der ersten Infusion nach der Geburt Blut entnommen.

3.7. Cladribinbestimmung in der Muttermilch

Bei einer Patientin aus dem DMSKW wurde die Cladribinkonzentration in der Muttermilch zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt. Die Muttermilchproben wurden von der Patientin entnommen, tiefgefroren gelagert und auf Trockeneis in die USA transportiert. Die Analysen erfolgten am Infantrisk Laboratory von Prof. Thomas Hale in Amarillo, Texas, USA, und wurden von Dr. Palika Datta durchgeführt (mittels rapid high-throughput mass spectrometry assay). Muttermilchproben wurden zu folgenden Zeitpunkten entnommen: vor der ersten Cladribin-Einnahme nach der Geburt, sowie täglich ein / zwei / vier / sechs / acht / zwölf und vierundzwanzig Stunden nach der morgendlichen Einnahme von 2 x

10 mg in der zweiten Behandlungswoche. Proben wurden zu jedem Zeitpunkt von rechter und linker Brust entnommen, jeweils ca. 10 ml. Analysiert und zur Berechnung der RID verwendet wurden die Proben des dritten Tages der zweiten Behandlungswoche. Jede Probe wurde dreimal analysiert, aus den Ergebnissen dieser drei Messungen wurde für jeden Untersuchungszeitpunkt jeweils ein Mittelwert der Konzentration und der Standardfehler berechnet. Die Probennahmen 48, 72 und 96 Stunden nach der letzten Cladribin-Einnahme wurden einer selektiven Analyse unterzogen. Die aus der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) abgeleitete Durchschnittskonzentration (C_{avg}) wurde zur Berechnung der kindlichen Dosis (infant dose) herangezogen, welche wiederum ein Produkt von C_{avg} und einer geschätzten Milchzufuhr von 0,15 L/kg/Tag ist. Die mütterliche Dosis wurde aus der pro Tag eingenommenen Cladribinmenge pro kg Körpergewicht (mg/kg/Tag) berechnet.

3.8. Monomethylfumaratbestimmung in der Muttermilch

Bei zwei Patientinnen aus dem DMSKW wurde die Monomethylfumaratkonzentration in der Muttermilch zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt. Die Muttermilchproben wurden von den Patientinnen entnommen, tiefgefroren gelagert und auf Trockeneis in die USA transportiert. Die Analysen erfolgten am Infantrisk Laboratory von Prof. Thomas Hale in Amarillo, Texas, USA, und wurden von Dr. Palika Datta durchgeführt (high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry). Muttermilchproben wurden zu folgenden Zeitpunkten entnommen: vor der ersten Dimethylfumarat-Einnahme nach der Geburt, sowie am 8. Tag der Aufdosierung auf täglich 2 x 240 mg vor der morgendlichen Einnahme und ein / zwei / vier / acht und zwölf Stunden danach. Proben wurden zu jedem Zeitpunkt von rechter und linker Brust entnommen, jeweils ca. 10 ml. Bei beiden Patientinnen wurde jede Probe dreimal analysiert. Aus den Ergebnissen dieser drei Messungen wurde, für jede Patientin einzeln, für jeden Untersuchungszeitpunkt jeweils ein Mittelwert der Konzentration und der Standardfehler berechnet.

3.9. Statistische Analyse

3.9.1 Interferon- β und Glatirameracetat Exposition während der Stillzeit

Sämtliche statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SAS Version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) durchgeführt.

Das statistische Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ gesetzt, ein zweiseitiger p-Wert von unter 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

Der Zweistichproben-t-Test wurde durchgeführt um auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen normalverteilten, kontinuierlichen Variablen der exponierten Kohorte und der jeweiligen Referenzgruppe zu testen. Für den Vergleich nicht normalverteilter, kontinuierlicher Variablen wurde der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet und für kategoriale Variablen der Chi-Quadrat bzw. exakte Fisher-Test.

Mediane von Körpergewicht, Körpergröße und Kopfumfang der Kohorte zu den Zeitpunkten U1, U5 und U6 wurden gegen alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte aus der KiGGS verglichen. Dafür wurden sowohl die Werte der Gesamtkohorte, als auch in einer getrennten Analyse nur die der auch im 3. Trimenon exponierten Kinder verglichen. Die Prozentsätze an Kindern mit mindestens einer systemischen Antibiotikagabe, mindestens einer Hospitalisierung oder einer dokumentierten Entwicklungsverzögerung im ersten Lebensjahr, wurden ebenfalls mit deutschen Referenzwerten verglichen. Referenzwerte für Antibiosen und Hospitalisierungen waren geschlechtsspezifisch.

Zur Bestimmung von Odds Ratios (OR) mit einem 95 % Konfidenzintervall (CI) wurde für die Subkohorte, die auch im 3. Trimenon der Schwangerschaft exponiert war, eine multivariate, logistische Regressionsanalyse für folgende Studienendpunkte durchgeführt: Frühgeburt, Hospitalisierung in den ersten vier Wochen nach der Geburt, Hospitalisierung im ersten Lebensjahr, Antibiose im ersten Lebensjahr und Wachstumsverzögerung. Vordefinierte und biologisch plausible Confounder wurden in der multivariaten Regressionsanalyse eingeschlossen und wie folgt berücksichtigt: Für die Studienendpunkte Hospitalisierung im ersten Lebensjahr, Antibiose im ersten Lebensjahr und

Wachstumsverzögerung: ausschließliches Stillen (ja/nein), Dauer der exponierten Stillzeit (in Tagen) und Alter der Mutter bei Konzeption (in Jahren); für den Studienendpunkt Hospitalisierung in den ersten vier Wochen nach der Geburt: Alter der Mutter bei Konzeption (in Jahren) und Frühgeburtlichkeit; für den Studienendpunkt Frühgeburt: Alter der Mutter bei Konzeption (in Jahren).

Fälle in denen Körpermaße von Kindern fehlten, wurden für die jeweilige Analyse von der Grundgesamtheit ausgeschlossen. Körpermaße der Frühgeburten wurden nicht in diese Analyse mit eingeschlossen, analog zur Vorgehensweise in der Referenzpopulation⁹⁷. Ebenfalls aus den Analysen ausgeschlossen wurden Wachstumsverzögerungen, antibiotische Behandlungen und Hospitalisierungen, die vor der IFN- β /GLAT Exposition über die Muttermilch auftraten, da diese als nicht mit der DMT-Exposition in Verbindung stehend erachtet wurden. Da vor IFN- β /GLAT Muttermilchexposition keine Entwicklungsverzögerungen diagnostiziert wurden, wurden davon keine ausgeschlossen.

4. Ergebnisse

4.1. Aktuelle Datenlage zu krankheitsmodifizierenden Therapien in der Stillzeit

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse wurden bereits teilweise in den Übersichtsartikeln „Ciplea AI, Thiel S, Gold R, Hellwig K. Schwangerschaft und multiple Sklerose. DGNeurologie 2019; 5: 397-403“ und „Thiel S, Ciplea AI, Gold R, Hellwig K. Behandlung der Multiplen Sklerose in Schwangerschaft und Stillzeit – Erfahrungen aus dem Deutschen Multiple Sklerose und Kinderwunschregister. Krankenhauspharmazie 2019; 40: 129-139.“ und auf der Homepage des DMSKW veröffentlicht. Eine kurze Übersicht zur Datenlage der einzelnen Arzneimittel ist in Tabelle 5 dargestellt.

4.1.1. Interferon- β (Avonex[®], Betaferon[®], Extavia[®], Rebif[®], Plegridy[®])

IFN- β 1a und IFN- β 1b sind Proteine mit immunstimulierender Wirkung. Sie bestehen aus 166 bzw. 165 Aminosäuren und weisen ein Molekulargewicht von 22,5 Kilodalton (kDa) bzw. 18,5 kDa auf¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Bei Plegridy[®] handelt es sich um IFN- β 1a, welches an ein 20 kDa großes Methoxypolyethylenglykol-Molekül konjugiert ist¹⁰⁸. Dadurch wird der Abbau verlangsamt, sodass der Arzneistoff statt dreimal wöchentlich nur alle zwei Wochen appliziert werden muss^{109,110}. Eine Fallserie (n=6) zum Übergang von i.m. verabreichtem IFN- β 1a (30 μ g/Woche) in humane Muttermilch ergab – wenn mit der innerhalb von 72 Stunden nach Applikation höchsten gemessenen Konzentration von 179 pg/ml gerechnet wurde – eine RID von 0,006 %⁹². Daten zum Übergang von IFN- β 1b in die Muttermilch liegen noch nicht vor. Bisher wurde von etwa 20 Fällen unter IFN- β Therapie gestillten Kinder berichtet. Es wurden keine Auffälligkeiten beobachtet, allerdings war der Follow-up nicht standardisiert^{92,111,112}.

4.1.2. Glatirameracetat (Clift[®], Copaxone[®])

GLAT ist das Salz einer synthetischen Polypeptidmischung aus L-Glutaminsäure, L-Lysin, L-Alanin und L-Tyrosin in einem festgelegten Verhältnis von 0,14:0,34;0,43:0,09 und einer mittleren Länge von 45 bis 100 Aminosäuren. Es besitzt ein Molekulargewicht von im Mittel 7 kDa^{107,113}. Bisher gibt es keine publizierten Daten, die einen Übergang von GLAT in die Muttermilch untersuchen. Es zerfällt nach s.c. Applikation rasch in freie Aminosäuren und Oligopeptide¹⁰⁷. Zu unter GLAT gestillten Kindern gibt es wenige Fallberichte (unter 15 Kinder). Es zeigten sich bis zu einem Follow-up von 6 Monaten¹¹¹ und einem Jahr¹¹⁴ keine negativen gesundheitlichen Effekte, nur ein Kind hatte einen für sein Alter eingeschränkten Wortschatz¹¹⁴.

4.1.3. Natalizumab (Tysabri[®])

Natalizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, der selektiv an die $\alpha 4$ -Untereinheit von $\alpha 4\beta 1$ - und $\alpha 4\beta 7$ -Integrinen bindet, welche sich auf Leukozyten befinden. Die Adhäsion von autoreaktiven Leukozyten an das Gefäßendothel wird verhindert, ebenso deren Migration in das ZNS¹¹⁵. Es ist bekannt, dass Natalizumab in geringem Maße in humane Milch übergeht⁶⁵, hierzu liegen Daten von sechs Probandinnen vor. In der Milch einer stillenden MS-Patientin wurde die Natalizumabkonzentration bis zu 50 Tage nach der ersten Infusion (und damit bis 21 Tage nach der zweiten Infusion) gemessen, wobei die Konzentration in den ersten 13 Tagen unterhalb der Nachweisgrenze lag. Ab der zweiten Infusion stieg die Konzentration stetig an, die Steady-State-Konzentration konnte aufgrund des begrenzten Probennahmezeitraums nicht ermittelt werden. Die RID betrug nur 1,74 %, wenn zur Berechnung C_{avg} herangezogen wurde und 5,30 % mit der höchst gemessenen Konzentration von Tag 50¹¹⁶. In einer Fallserie wurde Natalizumab in der Milch von vier weiteren Frauen nachgewiesen, auch hier zeigte sich nach erneuter Applikation eine Akkumulation des Stoffes. Die ermittelten Konzentrationen schwankten zwischen 0,002 $\mu\text{g/ml}$ und 0,412 $\mu\text{g/ml}$ ¹¹⁷. Aus der PIANO Studie war Natalizumab nur bei einer von zwei Probandinnen in der Milch nachweisbar, die Maximalkonzentration nach einmaliger Infusion lag bei 0,46 $\mu\text{g/ml}$ ¹¹⁸. In wie fern

sich diese Exposition auf den Säugling auswirkt ist bisher nicht genauer untersucht worden.

Ocrelizumab (Ocrevus[®])

Ocrelizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der an das Zelloberflächenantigen CD20 bindet und eine Depletion von B-Lymphozyten bewirkt⁶⁹. Mit ca. 145 kDa ist es ähnlich groß wie andere monoklonale Antikörper zur Behandlung von MS, seine Halbwertszeit beträgt etwa 26 Tage¹¹⁹. In Tierversuchen wurde ein geringer Übergang von Ocrelizumab in die Muttermilch von Affen nachgewiesen (ca. 0,2 % des Steady State Talspiegels), ob es auch in humane Milch übergeht ist noch nicht publiziert⁶⁹. Bisher sind drei Fälle bekannt in denen Patientinnen unter Ocrelizumab-Therapie gestillt haben. Bei einem Kind, welches Ocrelizumab nur postpartum durch die Muttermilch ausgesetzt war, war im Alter von einem Monat die B-Zellzahl leicht erniedrigt, normalisierte sich allerdings bereits innerhalb einer Woche. Zu den anderen beiden Säuglingen sind keine weiteren Informationen bekannt¹²⁰.

4.1.4. Rituximab (MabThera[®], Rixathon[®], Truxima[®])

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, der an das auf Zelloberflächen exprimierte CD20 bindet und zu einer Depletion von B-Lymphozyten führt⁷¹. Das Molekulargewicht beträgt 144 kDa. Da es nicht zur Behandlung der MS zugelassen ist wurde die Halbwertszeit bei MS-Patienten bisher nicht bestimmt. Die mittlere Halbwertszeit schwankt bei anderen Indikationen zwischen 18 und 32 Tagen¹²¹. In Tierversuchen ging Rituximab dosisabhängig in die Milch säugender Muttertiere über^{71,122}, allerdings nur zu einem geringen Teil (0,19 % - 0,26 % des mütterlichen Serumspiegels). Der Übergang in humane Muttermilch ist für wenige Fälle ebenfalls dokumentiert. Bei einer stillenden Patientin mit granulomatöser Polyangitis betrug die Rituximab-Konzentration (eine Woche nach einer 1000 mg Infusion) in der Milch nur etwa 1/240tel ihrer Serumkonzentration. Blutanalysen des voll gestillten Säuglings lagen nicht vor, während der 1,5 Jahre dauernden Follow-up Phase entwickelte er sich aber normal und hatte während der Stillzeit keine schweren Infektionen¹²³. In einer Fallserie wurden Muttermilchproben von 9 stillenden MS-

Patientinnen zu verschiedenen Zeitpunkten nach 500 mg oder 1000 mg Infusionen untersucht. Die Rituximab-Konzentration in der Muttermilch war hier ebenfalls sehr gering, die RID betrug 0,08 %, bzw. bei einem Ausreißer 0,33 %. Vier der Kinder wurden auch nach den Infusionen weiter gestillt und zeigten bis zum Ende der Follow-up Phase (Alter: 8-12 Monate) keinerlei immunsystembedingte Auffälligkeiten oder Entwicklungsverzögerungen¹²⁴. Es gibt einen veröffentlichten Fall, in dem Spuren von Rituximab im Blut eines gestillten 4 Monate alten Säuglings gemessen werden konnten, ohne dass seine B-Zellen beeinflusst schienen. Da die Mutter Rituximab allerdings bereits im 3. Trimenon der Schwangerschaft erhalten hatte, ist nicht bekannt, ob der Übergang bereits im Mutterleib oder erst beim Stillen stattfand¹²⁵.

4.1.5. Cladribin (Mavenclad®)

Cladribin ist ein Desoxyadenosin Analogon. Intrazellulär wird es durch die Desoxycytidinkinase zur cytotoxischen Form phosphoryliert und induziert die Apoptose. Aufgrund der hohen Desoxycytidinkinase-Expression in den Lymphozyten bewirkt Cladribin hauptsächlich eine Reduktion dieser Zellen⁶³. Die Halbwertszeit von Cladribin ist mit 5,4 Stunden kurz, die Molekülgröße beträgt 285 Da. Das Verteilungsvolumen beträgt 9 L/kg und die Plasmaproteinbindung lediglich 20 %¹²⁶. Ob Cladribin in Muttermilch übergeht ist bislang nicht bekannt, auf Grund der Lipophilie wird allerdings ein signifikanter Übergang angenommen.

4.1.6. Dimethylfumarat (Tecfidera®)

Dimethylfumarat, der Diester der Fumarsäure, aktiviert den Nrf2-Transkriptionsweg. Dadurch hervorgerufene antioxidative Mechanismen werden seiner Wirkung bei MS zugeschrieben^{56,127}. Dimethylfumarat ist mit 144 Da ein kleines Molekül. Sein Hauptmetabolit Monomethylfumarat hat ebenfalls ein geringes Molekulargewicht (129 Da) und wird nur zu 27 % bis 40 % an Plasmaproteine gebunden, hat dafür aber eine kurze Halbwertszeit von nur einer Stunde. Das Verteilungsvolumen liegt bei 60 bis 90 Litern^{56,128}. Es ist nicht bekannt ob Dimethylfumarat oder einer seiner Metabolite in die Muttermilch übergehen⁵⁶. Daten zur Exposition während der Stillzeit sind nicht publiziert.

4.1.7. Alemtuzumab (Lemtrada®)

Alemtuzumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper und richtet sich gegen das CD52-Glykoprotein, welches in hohem Maße auf der Zelloberfläche von B- und T-Lymphozyten exprimiert wird^{129,130}. Das Molekulargewicht beträgt ca. 150 kDa, das Verteilungsvolumen 0,18 L/kg. Die α -Halbwertszeit liegt bei 4 bis 5 Tagen, nach 30 Tagen ist Alemtuzumab nicht mehr im Serum nachweisbar¹³¹. Bisher wurden keine Daten zur Konzentrationsbestimmung in humaner Muttermilch oder zu unter Alemtuzumab gestillten Kindern veröffentlicht. In der Milch von Mäusen und ihren säugenden Nachkommen wurde es aber detektiert¹³¹.

4.1.8. Teriflunomid (Aubagio®)

Teriflunomid ist der aktive Metabolit von Leflunomid und inhibiert selektiv und reversibel die DHODH, welche für die *de-novo*-Pyrimidinsynthese notwendig ist. Dadurch hemmt es die Proliferation von aktivierten B- und T-Lymphozyten und reduziert somit deren Anzahl im ZNS^{58,132,133}. Seine Molekülgröße beträgt etwa 270 Da, die Halbwertszeit ist mit 18 bis 19 Tagen relativ lang. Es wird zu über 99 % an Plasmaproteine gebunden und besitzt ein Verteilungsvolumen von 11 L. Ob Teriflunomid in die humane Muttermilch übergeht ist nicht bekannt, Daten zur Anwendung während der Stillzeit fehlen. In die Muttermilch laktierender Ratten geht der Arzneistoff nachgewiesenermaßen über⁵⁸.

4.1.9. Fingolimod (Gilenya®)

Fingolimod wirkt als Sphingosin-1-phosphat-Analogon und ist ein S1P-Rezeptor-Modulator¹³⁴. Die Interaktion findet mit vier der fünf Rezeptor-Subtypen (S1P1, S1P3, S1P4, S1P5) statt¹³⁵. Es handelt sich um eine synthetische Nachbildung des natürlichen Wirkstoffs Myriocin aus dem Schlauchpilz *Isaria sinclairii*¹³⁶ und wird nach Einnahme als Prodrug von der Sphingosinkinase-2 (SphK-2) stereoselektiv zum aktiven Metaboliten (S)-Fingolimodphosphat phosphoryliert¹³⁵. Der aktive Metabolit verhindert die Migration von Lymphozyten aus lymphoidem Gewebe, wodurch autoreaktive Exemplare nicht mehr ins ZNS einwandern können^{60,134}. Fingolimod ist ein relativ kleines Molekül (307,5 Da) mit einer Plasmaeiweißbindung von über 99,7 % und einem Verteilungsvolumen von

etwa 1,200 L¹³⁷. Die Halbwertszeit beträgt 6 bis 9 Tage. Daten zum Übergang von Fingolimod in humane Muttermilch sind nicht veröffentlicht, ebenso keine Fallberichte von unter Fingolimod gestillten Kindern. Aus tierexperimentellen Studien ist allerdings bekannt, dass der Stoff in die Milch von Ratten übergeht. Dort war die Konzentration sogar zwei- bis dreimal höher als im mütterlichen Plasma⁶⁰.

4.1.10. Siponimod (Mayzent®)

Bei Siponimod handelt es sich, wie bei Fingolimod, ebenfalls um einen S1P-Rezeptor-Modulator¹³⁸. Der Wirkstoff bindet an die S1P-Rezeptoren S1P1 und S1P5 und ist damit selektiver als Fingolimod¹³⁸. Im Gegensatz zu Fingolimod, handelt es sich bei Siponimod auch nicht um ein Prodrug⁷⁵. Über die hervorgerufene Internalisierung der S1P Rezeptoren auf der Lymphozytenoberfläche wird die Migration der Lymphozyten aus den Lymphknoten verhindert⁷⁷. Siponimod ist sehr gut oral bioverfügbar, das Verteilungsvolumen liegt bei 124 L und seine Halbwertszeit bei etwa 30 Stunden⁷⁵. Da Siponimod erst seit kurzem zugelassen ist, sind bisher keine Fallberichte zur Anwendung in der Stillzeit publiziert. Ob der Arzneistoff oder einer seiner Metabolite in humane Muttermilch übergehen wurde noch nicht untersucht, Daten zum Übergang in die Milch von Ratten liegen aber bereits vor⁷⁵.

4.1.11. Mitoxantron (Novantron®, Onkotrone®, Ralenova®)

Mitoxantron, ein synthetisches Anthracendionderivat, inhibiert die Topoisomerase II und interkaliert in die DNA. Die zytotoxische Wirkung führt zu einer Hemmung der B- und T-Zell- sowie der Makrophagenproliferation^{73,107}. Mitoxantron ist ein relativ kleines Molekül (517,4 Da), hat allerdings eine sehr variable Halbwertszeit von 25 bis 215 Stunden und wird nur zu 78 % an Plasmaproteine gebunden¹³⁹. Es ist nachgewiesen, dass Mitoxantron in humane Muttermilch übergeht⁷³: der Fallbericht einer Leukämiepatientin zeigte (bei einer Dosierung von 6 mg/m²) eine Maximalkonzentration von 0,125 µg/ml und dass der Arzneistoff auch 4 Wochen nach der letzten Gabe noch nachweisbar war. Der gestillte Säugling wurde bis zum 16 Lebensmonat nachverfolgt und zeigte keinerlei Auffälligkeiten¹⁴⁰.

Tabelle 5 Publierte Daten zu krankheitsmodifizierenden Therapien in der Stillzeit

Arzneimittel	Messungen in der Milch		Follow-up von gestillten Kindern
	Tierversuche	Humane Daten	
β-Interferone	—	√ ^a	√
Glatirameracetat	—	—	√
Natalizumab	—	√ ^a	√ ^a
Rituximab	—	√ ^a	√ ^a
Ocrelizumab	√	—	√ ^a
Cladribin	—	—	—
Dimethylfumarat	—	—	—
Alemtuzumab	√	—	—
Teriflunomid	√	—	—
Fingolimod	√	—	—
Siponimod	√	—	—
Mitoxantron	—	√ ^a	√ ^a

^a publiziert n ≤ 10

4.2. Interferon- β / Glatirameracetat Exposition während der Stillzeit

4.2.1. Patientenpopulation

Von insgesamt 1,702 prospektiv verfolgten Schwangerschaften aus dem DMSKW wurde, im Zeitraum 2011 bis März 2018, nach 73 unter INF- β oder GLAT gestillt. Diese 73 Schwangerschaften gehen auf 69 Frauen zurück, da vier nach mehr als einer Schwangerschaft unter INF- β oder GLAT gestillt haben. Aufgrund einer Zwillingschwangerschaft wurden insgesamt 74 Kinder geboren. Der mediane Follow-up nach der Geburt betrug 21,6 Monate (Interquartilbereich 14,4 – 27,6). Die Basischarakteristika der Kohorte sind in Tabelle 6 dargestellt.

Ein Großteil der Kinder (n=72, 97 %) war auch in der Schwangerschaft einer krankheitsmodifizierenden Therapie ausgesetzt. Insgesamt 17 (23 %) von ihnen waren während der gesamten Schwangerschaft entweder mit INF- β (n=12) oder GLAT (n=5) exponiert. Die meisten Kinder (n=72, 97 %) waren im 1. Trimenon exponiert, in 73 % dieser Fälle (n=54) wurde die Therapie nach Bekanntwerden der Schwangerschaft abgesetzt (Median 33 Tage nach der LMP, Spannweite 0 – 140). Neun Frauen (INF- β (n=3) und GLAT (n=6, eine Zwillingschwangerschaft)) nahmen die Therapie im 2. oder 3. Trimenon wieder auf, davon nur eine aufgrund eines MS-Schubs. Die Dauer der INF- β / GLAT exponierten Stillzeit betrug im Median 8,5 Monate, die Spannweite war mit 0,50 bis 28,5 Monaten sehr groß. Die mediane Dauer der gesamten Stillzeit lag bei 10,8 Monaten (Spannweite 1,1 - 28,8), die meisten Kinder (n=57, 77 %) wurden im Median 5,9 Monate lang voll gestillt (Spannweite 2,1 - 14,1). In allen 26 Fällen, in denen während der Schwangerschaft mindestens im 3. Trimenon mit INF- β oder GLAT behandelt wurde, wurde die Therapie ohne Unterbrechung nach der Geburt weitergeführt. Die restlichen 48 Fälle starteten bzw. nahmen im Median 1,0 Monat (Spannweite 0,0 - 9,2) nach der Geburt die krankheitsmodifizierende Therapie wieder auf (INF- β n=25, GLAT n=23).



Während der Stillzeit waren 39 (53 %) Kinder IFN- β und 34 (46 %) GLAT exponiert, eines war beiden Arzneimitteln ausgesetzt (Tabelle 6). Die meisten Frauen (n=43) nahmen die krankheitsmodifizierende Therapie von vor der Schwangerschaft wieder auf. Diejenigen, die vor der Schwangerschaft keine oder

eine andere Therapie erhalten hatten teilten sich wie folgt auf: Dimethylfumarat: 3 wechselten zu IFN- β , eine zu GLAT; Fingolimod: 2 wechselten zu GLAT; keine Therapie: 2 wechselten zu IFN- β und eine zu GLAT.

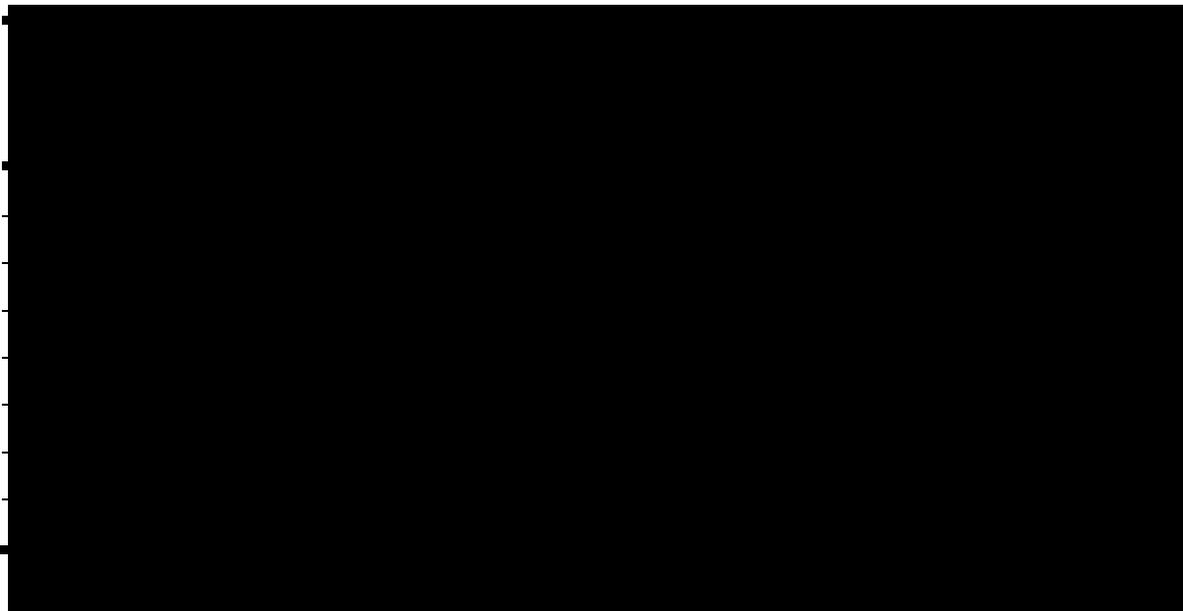
4.2.2. Schwangerschaftsausgänge

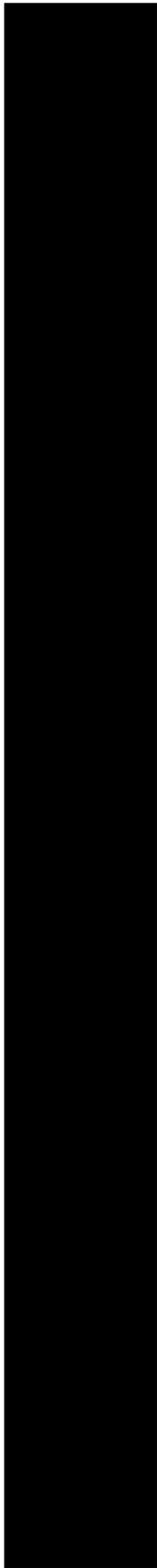
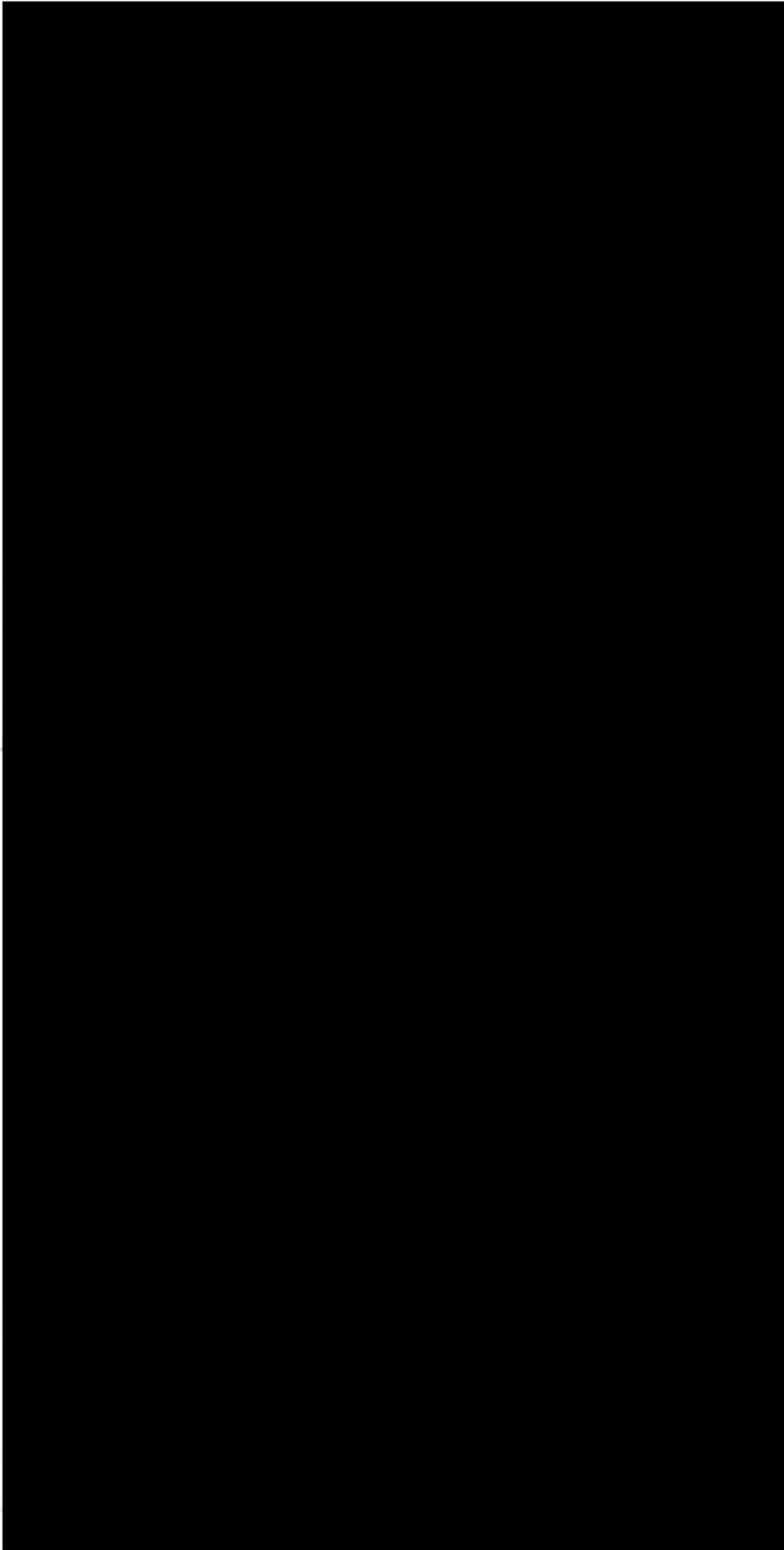
25 von 74 Kindern (34 %) wurden per Kaiserschnitt geboren. Im Mittel lag die Schwangerschaftswoche bei Geburt bei 39,3 (SD 1,75). Sieben Kinder (9 %) wurden zu früh geboren, darunter das Zwillingpaar. Alle Frühgeburten waren in der Schwangerschaft DMT-exponiert gewesen: vier nur im 1. Trimenon und drei dessen Mütter im 3. Trimenon wieder mit der Therapie gestartet hatten; im Gegensatz dazu waren 97 % der rechtzeitig Geborenen in utero DMT-exponiert gewesen: 42 im 1. Trimenon, 6 dessen Mütter im 3. Trimenon wieder mit der Therapie gestartet hatten und 17, die durch die gesamte Schwangerschaft exponiert waren ($p=1,00$). Eine Exposition gegenüber IFN- β /GLAT während der gesamten Schwangerschaft war im Vergleich zu keiner oder nur Ersttrimesterexposition nicht mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburten assoziiert (OR 1,44, 95 % CI 0,30 – 7,0, $p=0,65$; adjustiertes OR 1,01, 95 % CI 0,17 – 6,27, $p=0,99$).

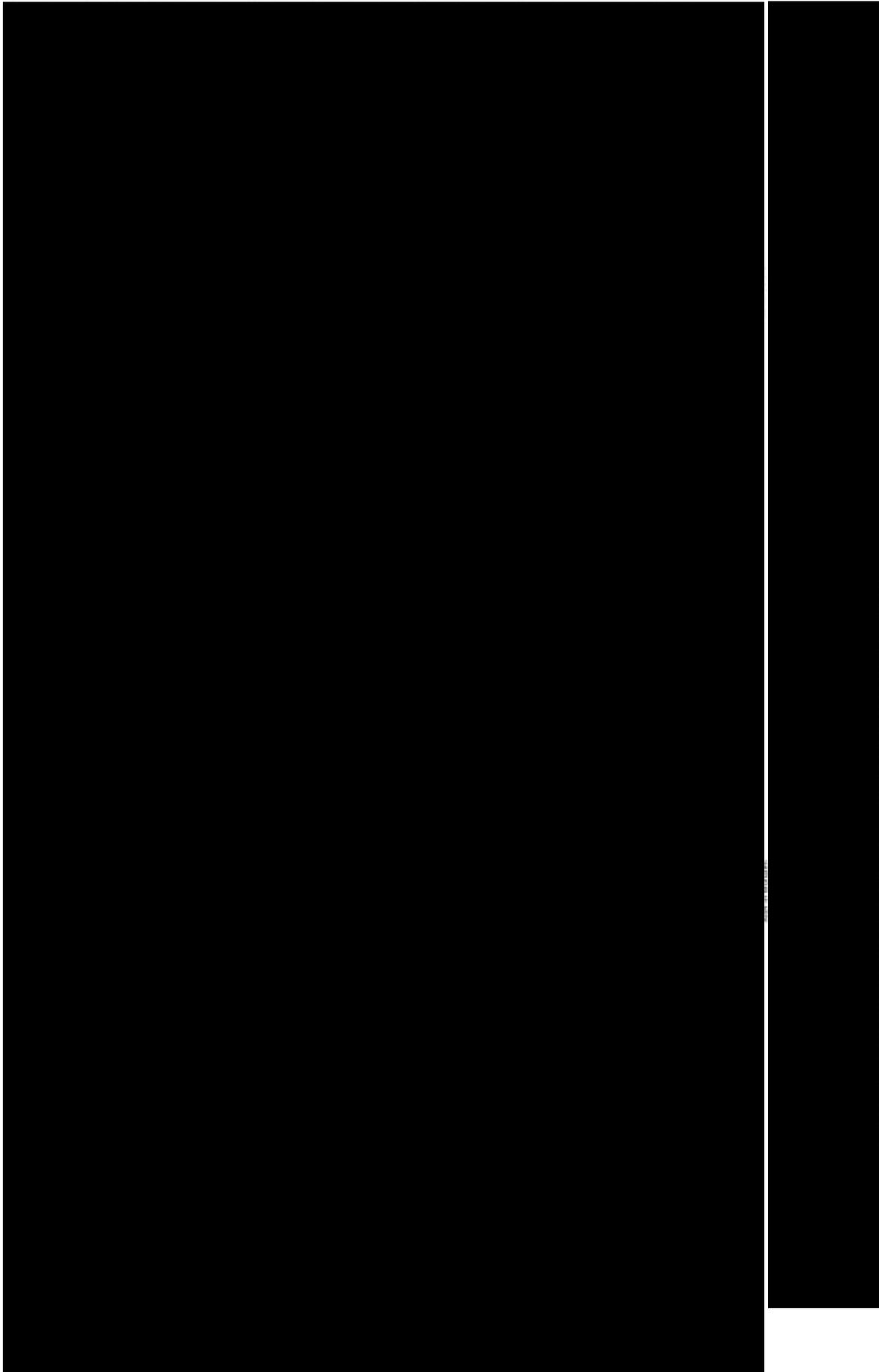
Sieben Säuglinge (9 %) wurden direkt nach der Geburt hospitalisiert. Zwei aufgrund von Frühgeburtlichkeit, die restlichen wegen Neugeboreneninfektion, Hypoglykämie, Fieber, Neugeborenenikterus oder hämorrhagischem Durchfall. Fünf von ihnen waren nur im 1. Trimenon DMT-exponiert gewesen, zwei ab dem 2. Trimenon. DMT-Exposition während des 3. Trimenons oder länger war im Vergleich zu keiner oder nur Ersttrimesterexposition nicht mit einem erhöhten Risiko für eine Hospitalisierung direkt nach der Geburt assoziiert (OR 0,72, 95 % CI 0,13 – 3,98, $p=0,70$; adjustiertes OR 0,41, 95 % CI 0,06 – 3,07, $p=0,39$). Drei Säuglinge wurden mit je einer kleinen Fehlbildung geboren: Ankyloglosson (während der gesamten Schwangerschaft exponiert), Hodenhochstand und Ovarialzyste (beide in der Schwangerschaft nur während des 1. Trimenons exponiert). Es traten keine großen Fehlbildungen auf.

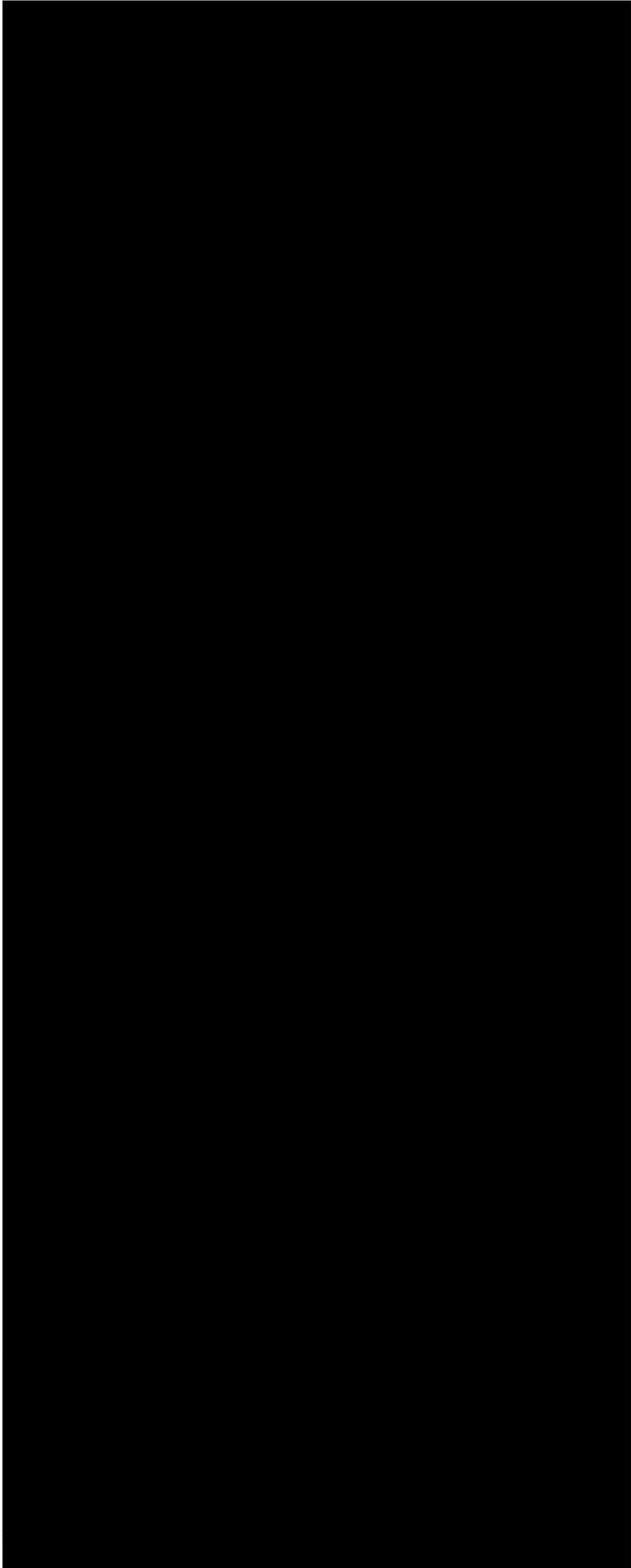
4.2.3. Studienendpunkte

Die Anzahl verfügbarer Körpermaßdaten ist in Tabelle 7 aufgeführt. Mediane von Gewicht, Größe und Kopfumfang der Kinder zu den Untersuchungszeitpunkten U1 (Geburt), U5 (6.-7. Lebensmonat) und U6 (10.-12. Lebensmonat) sind in die Perzentilkurven der deutschen Referenzpopulation eingetragen (Abbildung 3). Sieben dieser Kinder (drei weibliche und vier männliche) fielen mit mindestens einem Körpermaß bei mindestens einer U-Untersuchung unter die 3. Perzentile. Dies war jedoch nicht mit einer INF- β /GLAT-Exposition während der Schwangerschaft oder der Stillzeit assoziiert (Tabellen 8 und 9).







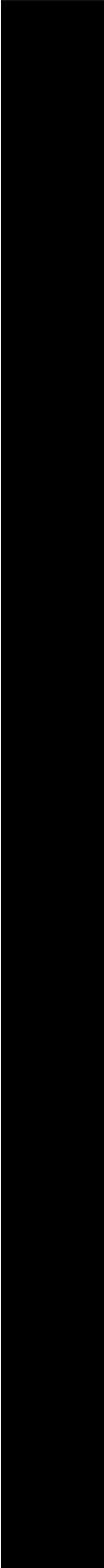
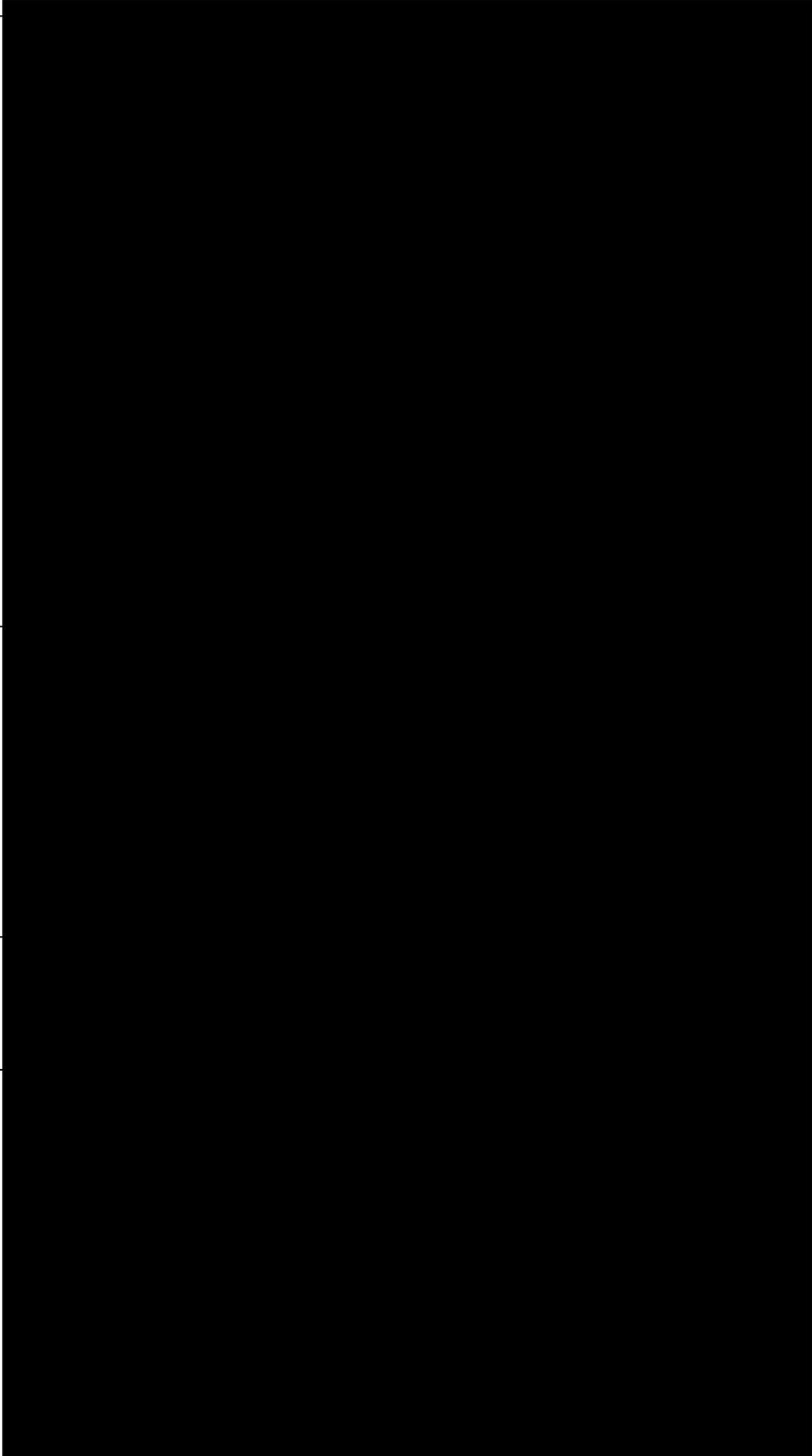


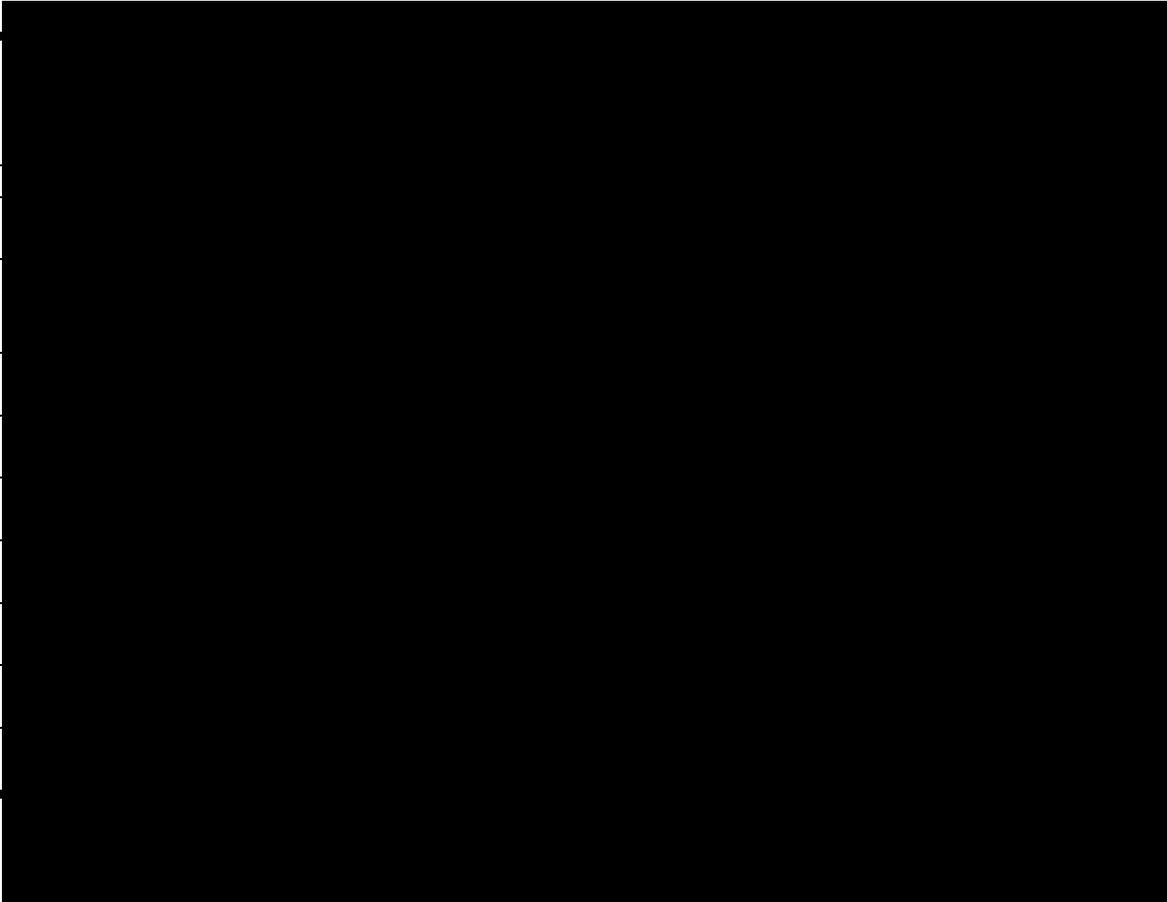
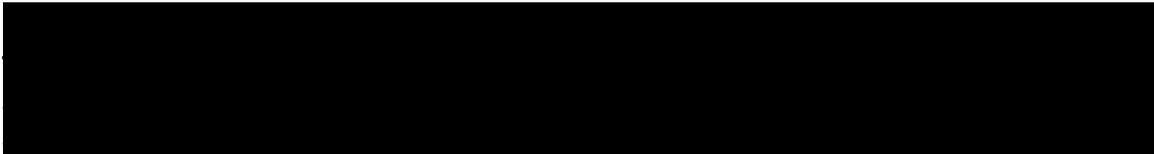
Innerhalb des ersten Lebensjahres, berichteten vier Mütter von einer diagnostizierten Entwicklungsverzögerung, von denen drei durch den Pädiater bestätigt werden konnten. Die drei Kinder (4 %) wiesen eine motorische Entwicklungsverzögerung auf, die während der U-Untersuchungen mit 7 bzw. 12 Monaten diagnostiziert wurden. Zwei von ihnen konnten den Rückstand aufholen, sodass ihre Entwicklung mit 12 bzw. 48 Monaten wieder als normal eingestuft wurde. Das dritte Kind wurde zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups als grobmotorisch ungeschickt beschrieben und war noch in physiotherapeutischer Behandlung. Eine im Interview angegebene sprachliche Entwicklungsverzögerung ließ sich durch den Pädiater nicht bestätigen; obwohl im unteren Normbereich lag die Sprachfähigkeit nicht im Bereich einer Verzögerung. Der Prozentsatz an Entwicklungsverzögerungen in der Kohorte unterschied sich nicht signifikant von dem in der Referenzpopulation (4 % im Vergleich zu 5,5 % in der Referenzpopulation, $p=0,59$)¹⁴³.

Acht bereits stillexponierte Kinder (11 %) wurden im ersten Lebensjahr hospitalisiert. Gründe hierfür waren: Infektionen oder Fieber ($n=5$), Hodenhochstands-OP ($n=1$), Hypoglykämie ($n=1$) und Frühgeburtlichkeit ($n=1$). Der Prozentsatz an Kindern mit mindestens einer Hospitalisierung im ersten Lebensjahr unterschied sich nicht signifikant von dem aus der deutschen Referenzpopulation bekannten Wert (Mädchen 7 % im Vergleich zu 14,9 %, $p=0,21$ / Jungen 14 % im Vergleich zu 18,7 %, $p=0,39$)¹⁴⁴. In der vorliegenden Kohorte traten keine chronischen Erkrankungen auf.

15 Kinder (20 %) erhielten während des ersten Lebensjahres mindestens eine antibiotische Behandlung, 14 (88 %) ambulant und 2 (12 %) als stationäre Patienten aufgrund von Pyelonephritis und Lymphadenopathie. Insgesamt traten 24 Antibiosen auf, 22 (92 %) davon waren systemisch. Fünf Kinder erhielten mehr als eine antibiotische Behandlung. Indikationen für ambulante Antibiotikabehandlungen waren Bronchitis ($n=8$), Otitis media ($n=4$), Konjunktivitis ($n=2$) und sonstige Infektionen ($n=8$). Eine längere DMT-Exposition während der Stillzeit war nicht mit einem höheren Risiko für Antibiosen assoziiert. Der Prozentsatz an Kindern der Kohorte mit mindestens einer Antibiose im ersten Lebensjahr unterschied sich nicht signifikant von der deutschen Referenzpopulation (Mädchen: 23 % im Vergleich zu 24,8 %, $p=0,85$ / Jungen: 18 % im Vergleich zu 27,2 %, $p=0,18$)¹⁴⁵.

Tabelle 8 zeigt die Anzahl an Kindern mit und ohne Auffälligkeiten für die Gesamtkohorte als auch für die nach der Dauer der Schwangerschaftsexposition stratifizierten drei Subgruppen. Zwischen diesen Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede, ebenso wenig bei der Dauer der exponierten Stillzeit. Die Dauer der IFN- β /GLAT exponierten Stillzeit war bei Kindern mit und ohne Auffälligkeiten vergleichbar. In Tabelle 9 sind OR und adjustierte OR dargestellt (betreffend Dauer der exponierten Stillzeit, Subgruppe mit IFN- β /GLAT Schwangerschaftsexposition und vollem Stillen). Hospitalisierungen und Antibiosen wurden von weiblichen und männlichen Kindern zusammengefasst. Weder die Dauer der IFN- β /GLAT exponierten Stillzeit, noch eine IFN- β /GLAT-Exposition während des 3. Trimenons der Schwangerschaft oder länger erhöhte die Chance einer Hospitalisierung oder Antibiotikagabe des Kindes im ersten Lebensjahr (Tabelle 9). Die Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung oder Antibiose war bei Kindern, die voll gestillt wurden, niedriger, allerdings nicht statistisch signifikant. Interessanterweise waren männliche Kinder, die mindestens eine systemische Antibiose erhalten hatten, mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit im 3. Trimenon oder länger IFN- β /GLAT exponiert (n=5, 63%) im Gegensatz zu den männlichen Kindern der Kohorte ohne antibiotische Behandlung (n=12, 33 %, p =0,01).





4.3. Natalizumab, Ocrelizumab und Rituximab Exposition während Schwangerschaft und/oder der Stillzeit

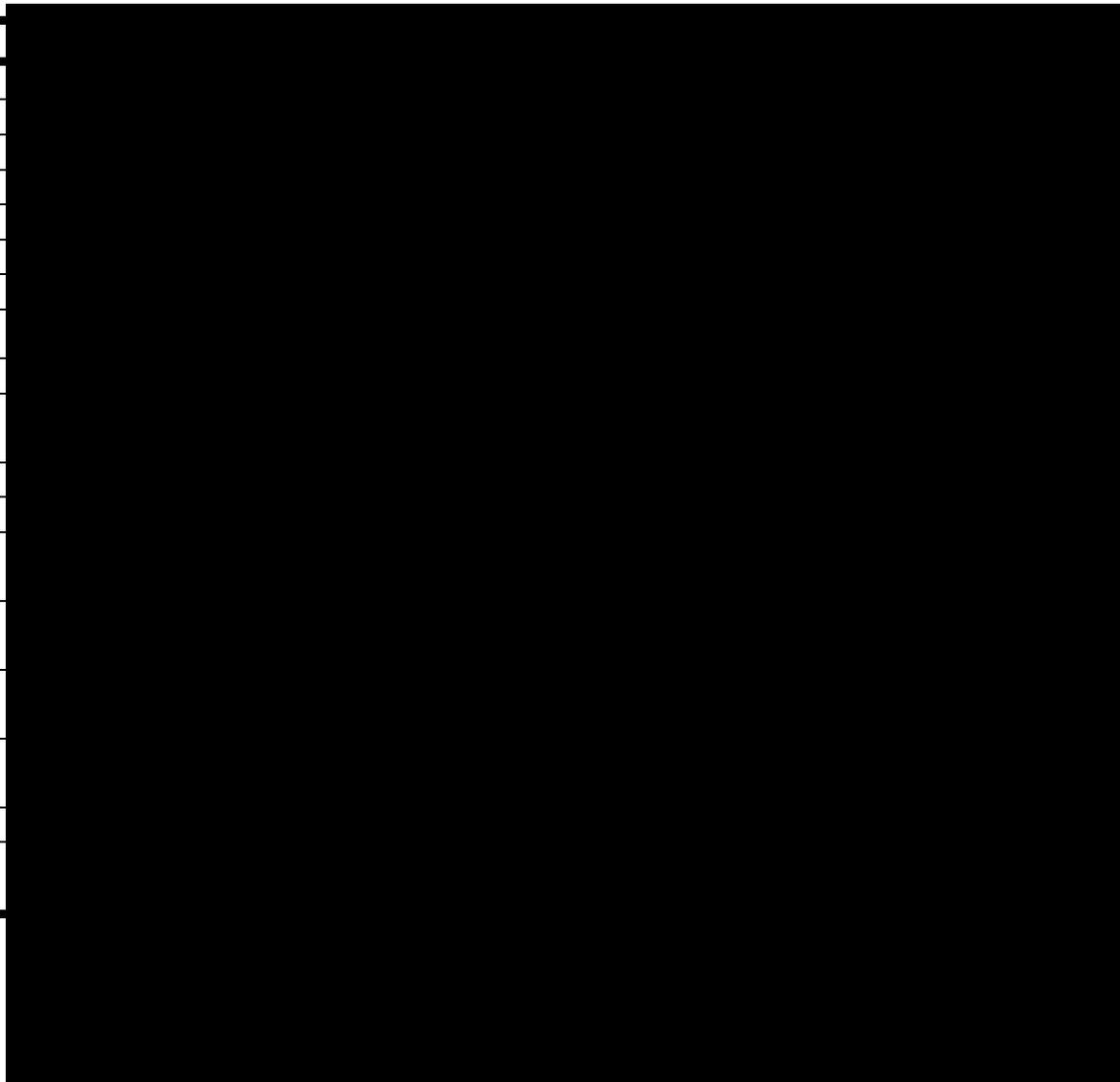
4.3.1. Patientenpopulation

Von den 2120 Schwangerschaften, die bis September 2019 im DMSKW eingeschlossen worden waren, wurden 23 Frauen identifiziert, die während der Stillzeit mit einem MAb behandelt wurden. Exponiert waren 17 Frauen mit Natalizumab, drei mit Rituximab, zwei mit Ocrelizumab und eine sowohl mit Rituximab als auch mit Ocrelizumab. Die Basischarakteristika der Mütter sind in Tabelle 10 aufgeführt, die Arzneimittelexpositionen während und nach der Schwangerschaft in Tabelle 11. Die meisten Frauen wurden während der gesamten Schwangerschaft und der Stillzeit mit Natalizumab therapiert (n=13, 76 %). Nur eine Frau erhielt während der Schwangerschaft im 2. Trimenon aufgrund zweier Schübe eine Ocrelizumab-Infusion. Drei von den vier (17 %) Frauen, die während der Schwangerschaft einen Schub erlitten, wurden vor der Konzeption mit Alemtuzumab, Fingolimod, oder Natalizumab behandelt, die vierte erhielt während der Schwangerschaft GLAT. Ebenfalls vier Frauen hatten postpartum Schubereignisse. Von diesen waren zwei nie mit MAb behandelt worden, die anderen zwei hatten Natalizumab im 1. Trimenon abgesetzt. Alle Schübe, sowohl in der Schwangerschaft als auch postpartum, wurden mit intravenösen Glukokortikoiden behandelt.

4.3.2. Schwangerschaftsausgänge

Von den 23 Kindern wurden fünf (22 %) per Kaiserschnitt geboren, Zwillingsschwangerschaften traten nicht auf. Insgesamt vier Kinder (17 %) waren Frühgeburten (Tabelle 11). Zwei von ihnen waren Natalizumab die gesamte Schwangerschaft über ausgesetzt. Sie wurden in der 36. bzw. 37. Schwangerschaftswoche geboren. Gründe waren eine Zervixinsuffizienz bzw. ein geplanter Kaiserschnitt aufgrund erhöhter Leberwerte unklarer Genese (ohne weitere Anzeichen eines HELLP-Syndroms (**h**emolysis, **e**levated liver enzymes and **l**ow **p**latelet count)). Die Mutter einer weiteren Frühgeburt war vor der Konzeption mit Fingolimod behandelt worden. Aufgrund eines schweren Schubes während der Schwangerschaft musste mit intravenösen Glukokortikoiden behandelt und eine Plasmaseparation durchgeführt werden. Das Kind wurde in

der 37. Schwangerschaftswoche geplant entbunden, da es seit der 32. Schwangerschaftswoche aufgrund einer Plazentainsuffizienz eine Wachstumsretardierung aufwies. Die Mutter des letzten Frühgeborenen der Kohorte erlitt in der 30. Schwangerschaftswoche aufgrund einer Zervixinsuffizienz einen vorzeitigen Blasensprung. Sie war in den letzten vier Jahren vor der Schwangerschaft mit Rituximab behandelt worden (letzte Infusion drei Monate vor der Konzeption), litt bereits vor der Schwangerschaft an Hypoglobulinämie (465 mg/dl), hatte während der Schwangerschaft mehrere rezidivierende Harnwegsinfekte und erhielt intravenöse Immunglobuline.



4.3.3. Studienendpunkte

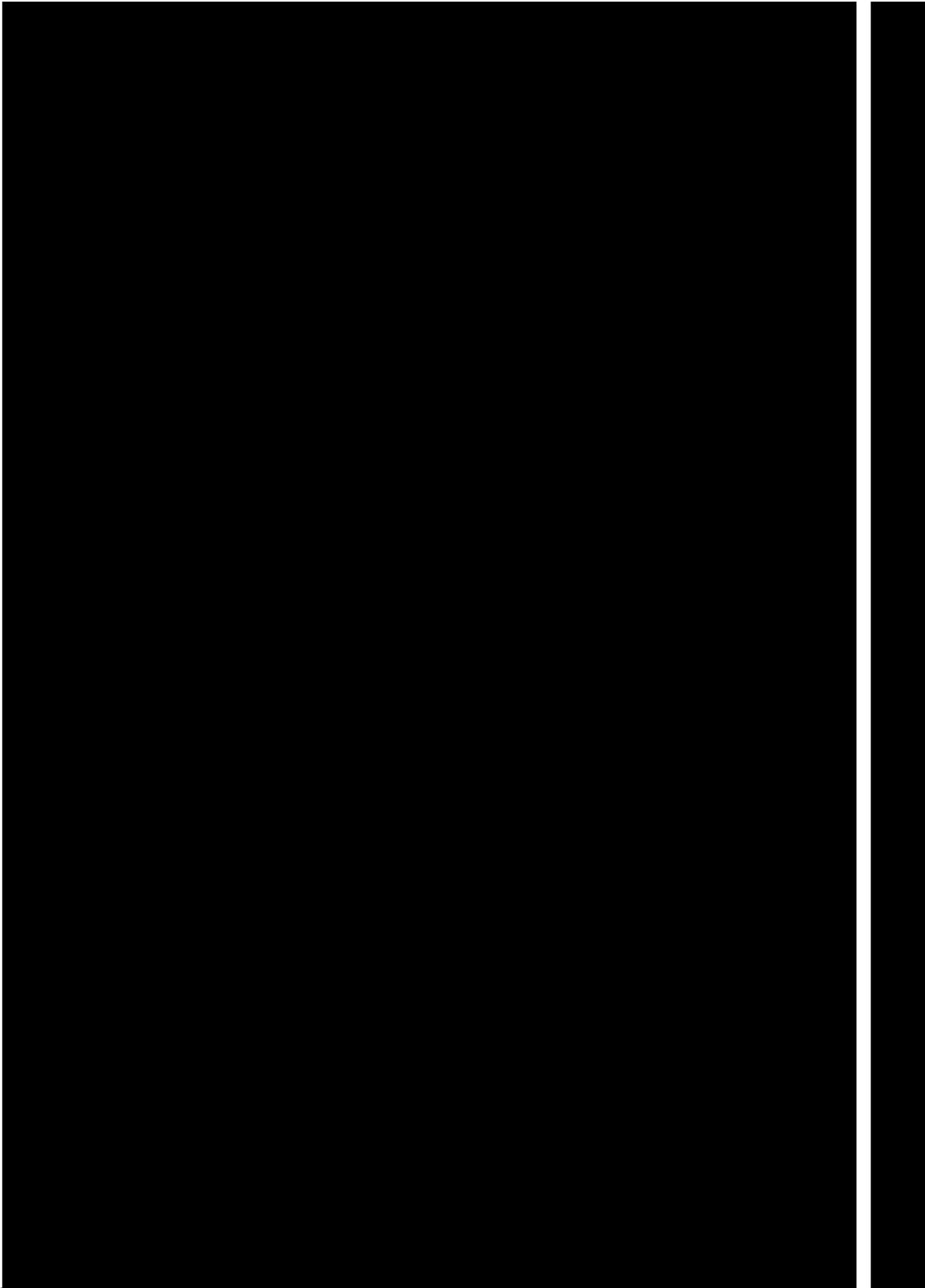
Das mediane Geburtsgewicht (Frühgeburten ausgeschlossen) lag bei Mädchen bei 3315 g (Spannweite 2520 – 3690) und bei Jungen bei 3260 g (Spannweite 2660 – 3810). Während der exponierten Stillzeit lagen zu den verschiedenen U-Untersuchungszeitpunkten die Körpermaße fast aller Kinder im Normbereich (zwischen der 3. und 97. Perzentile). Lediglich zwei Jungen fielen mit je einem Körpermaß unter die 3. Perzentile (Geburtsgewicht bzw. Kopfumfang bei U3 (1. Lebensmonat) und U4 (3. – 4. Lebensmonat). Beide erreichten noch während der exponierten Stillzeit Normwerte. Der erstgenannte Junge war auch im 3. Trimester Natalizumab-exponiert gewesen, der zweite nur während der Stillzeit.

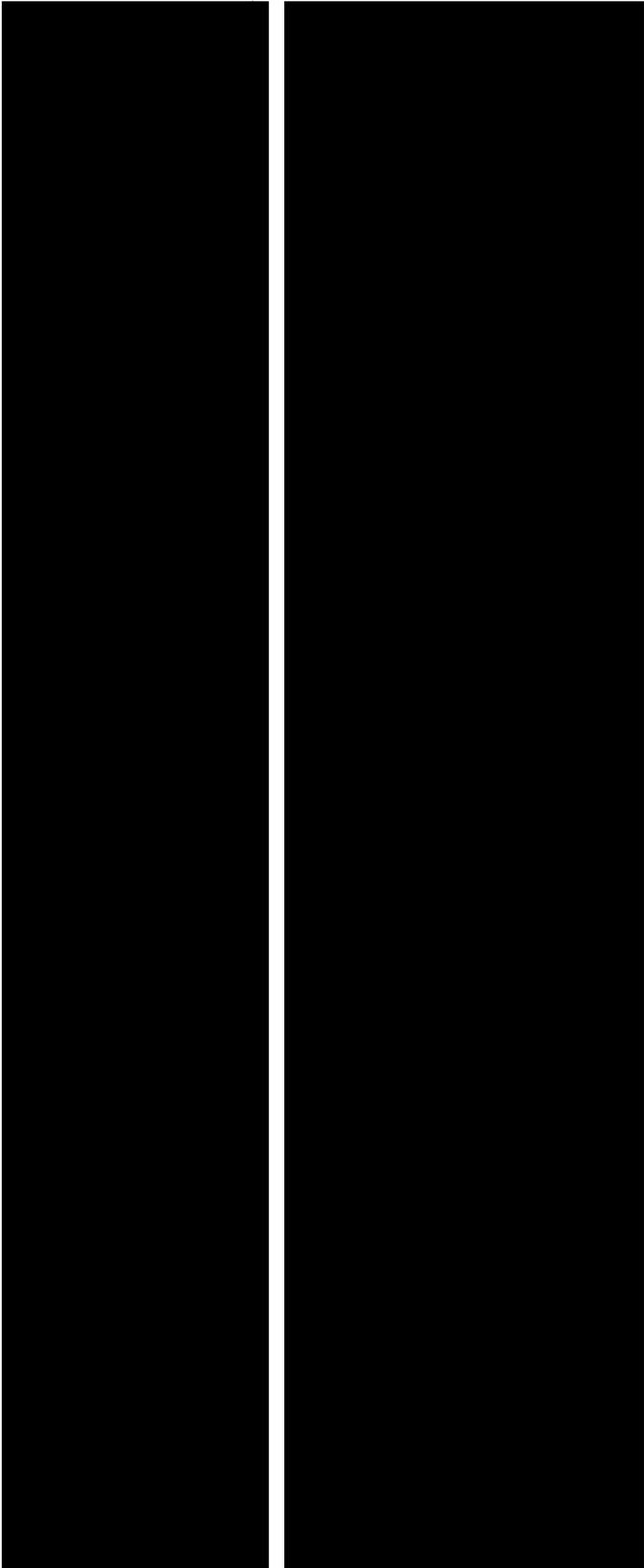
In der gesamten Kohorte wurden 30 % der Jungen und 15 % der Mädchen mindestens einmal antibiotisch behandelt. Bei den Kindern mit ≥ 12 Monaten Follow-up (n=6 und n=9) waren es drei Jungen (50 %) und zwei Mädchen (22 %); Referenzwerte aus der deutschen Population liegen bei 27 % für Jungen und 25 % für Mädchen¹⁴⁴. Bislang wurden drei Jungen (30 %) während des ersten Lebensjahres mindestens einmal hospitalisiert und vier (31 %) Mädchen (Spannweite des Follow-ups 2,8 – 49,0 Monate). In der Gruppe mit ≥ 12 Monaten Follow-up waren es drei Jungen (50 %) und vier (44 %) Mädchen. Im Vergleich dazu sind aus der Referenzpopulation Werte von 18,7 % (Jungen) und 14,9 % (Mädchen) bekannt¹⁴⁵. Vier Hospitalisierungen traten aufgrund von Frühgeburtlichkeit (n=2) und Komplikationen direkt nach der Geburt einschließlich neonataler Infektion (n=2) direkt nach der Entbindung auf. Von allen Hospitalisierungen waren zwei eine rein vorsorgliche Maßnahme (Husten/Verdacht auf Gastroenteritis ohne Fieber und Diarrhoe, nicht behandlungsbedürftig; Tabelle 11). Bei den Kindern, die auch während des 3. Trimenons der Schwangerschaft Natalizumab ausgesetzt waren, wurden alle relevanten Infektionen stationär behandelt (Tabelle 11). Es wurden auch insgesamt mehr Kinder, die auch im 3. Trimester Natalizumab exponiert gewesen waren, mindestens einmal hospitalisiert im Vergleich zu den anderen Kindern der Kohorte. Tabelle 12 zeigt die Anzahl an Kindern mit den verschiedenen Studienendpunkten, stratifiziert nach MAb Exposition während des letzten Schwangerschaftsdrittels im Vergleich zu aus den Referenzpopulationen erwarteten Werten.

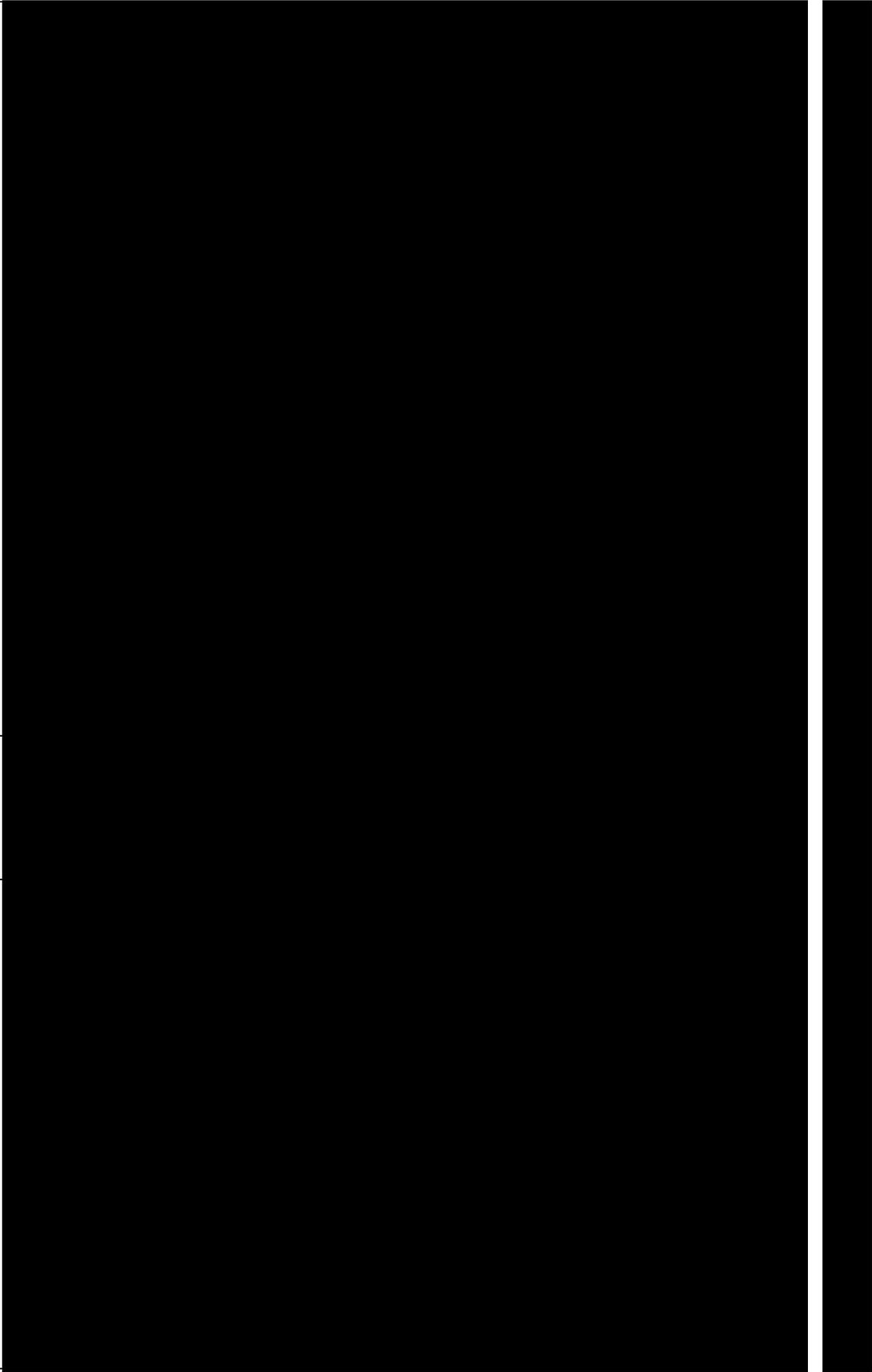
In der MAb Kohorte trat eine große Fehlbildung auf (4 %): ein männliches Kind wurde mit einem Ventrikel-Septum Defekt geboren, welcher allerdings nicht interventionsbedürftig war. Bei zwei weiteren Jungen (9%) wurde eine chronische Erkrankung diagnostiziert (Kleinkindasthma bzw. Haselnussallergie). Ein ebenfalls männliches Kind leidet an einer, durch peripartale Asphyxie hervorgerufenen, leichten generalisierten muskulären Hypotonie. Mit 6 Monaten war die Untersuchung in der entwicklungsneurologischen Sprechstunde „zufriedenstellend“. Das Baby war während der gesamten Schwangerschaft Natalizumab exponiert gewesen.

Blutbilder aus der Phase der exponierten Stillzeit lagen von sieben (41 %) (von der Geburt von 12 (71%)) unter Natalizumab gestillten Kindern vor. Zwei davon waren dem Arzneistoff nur während der Stillzeit ausgesetzt (Tabelle 11); beide Säuglinge wiesen unauffällige Blutbilder auf. Im Gegensatz dazu hatte nur ein Kind (20 %), das auch im 3. Schwangerschaftstrimester Natalizumab exponiert gewesen war, durchgehend normale Blutbilder; zwei entwickelten während der Stillzeit milde bzw. moderate hämatologische Auffälligkeiten und insgesamt fünf (50 %) litten bei Geburt an einer milden Anämie und/oder moderaten Thrombozytopenie.

Fünf (83 %) der Kinder, die während der Stillzeit B-Zell-depletierenden MAb ausgesetzt waren, wiesen eine normale B-Zell-Zahl auf (über der unteren Grenze von 600/ μ l) (Tabelle 11). Zwei Säuglinge hatten bei der Geburt eine leicht verminderte B-Zell Zahl (339/ μ l bzw. 218/ μ l), diese Befunde normalisierten sich allerdings noch während der exponierten Stillzeit innerhalb von 79 bzw. 93 Tagen postpartum. Eine der Mütter hatte im 2. Trimenon der Schwangerschaft Ocrelizumab erhalten, die andere war das letzte Mal 16 Monate vor der Entbindung mit Rituximab behandelt worden

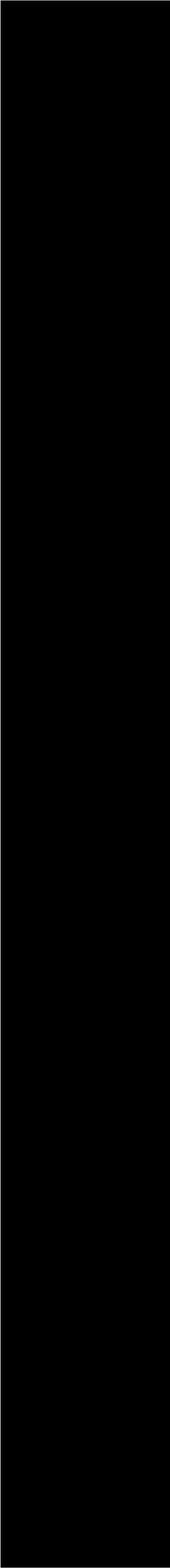
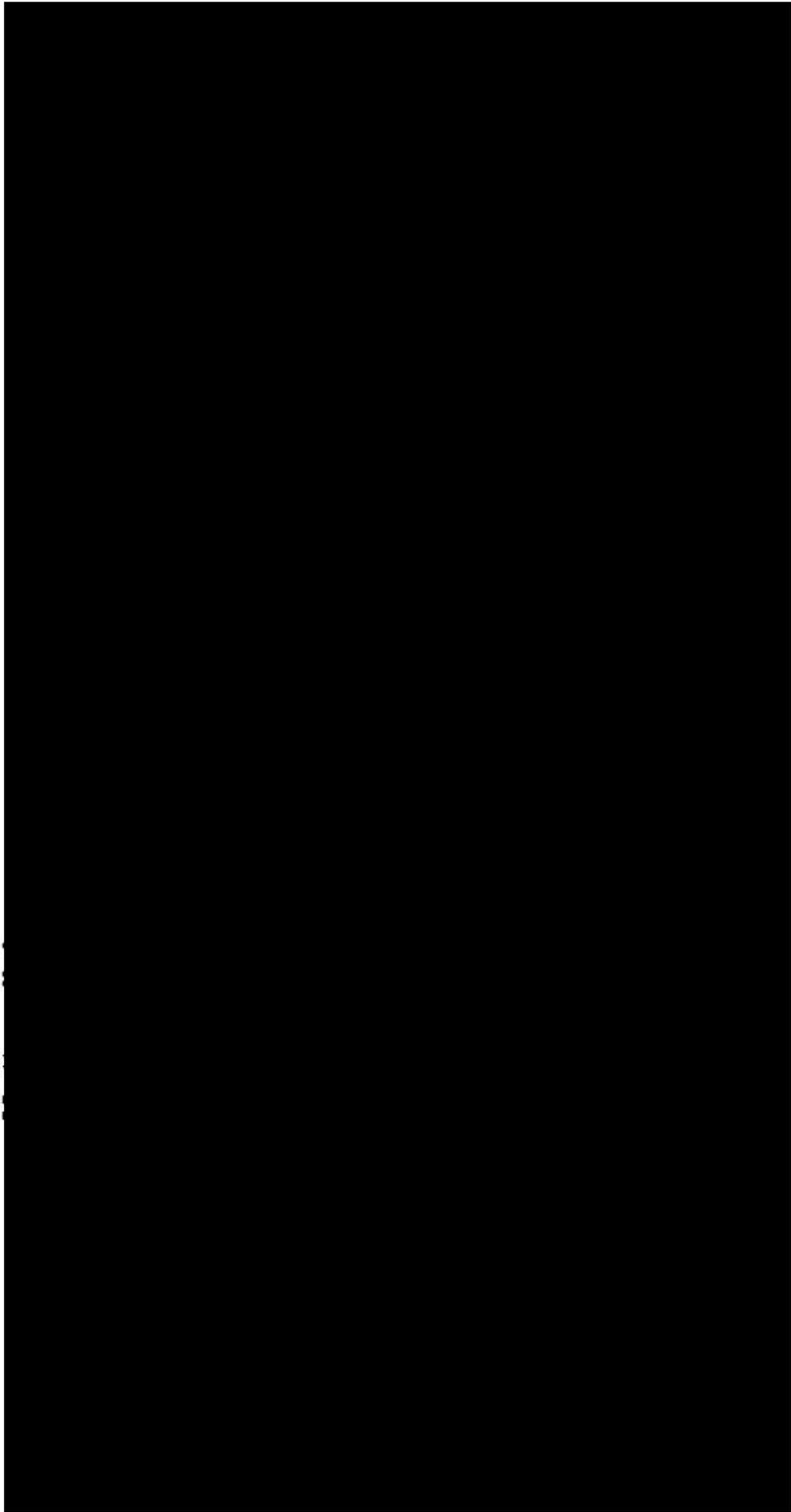


The image shows two large, solid black rectangular redaction boxes that completely obscure the content of the page. These boxes are positioned side-by-side, occupying the majority of the page's width and height. The only visible text is the header 'Ergebnisse' on the left and the page number '- 55 -' on the right.



4.3.4. Natalizumabkonzentrationen in Muttermilch, mütterlichem und kindlichem Blut

Drei Mütter der Kohorte stellten während der exponierten Stillzeit zu verschiedenen Zeitpunkten Muttermilchproben zur Verfügung, zwei von ihnen zusätzlich noch mütterliche und kindliche Blutproben (Abbildung 4). Zwar konnten in der Muttermilch jeder Probandin Spuren von Natalizumab detektiert werden, jeweils $< 1\%$ der mütterlichen Serumkonzentration, die maximale berechnete RID betrug $0,5\%$. Der Antikörper konnte aber nach der ersten postpartalen Infusion bei keinem gestillten Säugling im Blut nachgewiesen werden. Bei Baby NTZ02 war Natalizumab direkt nach der Geburt im Blut nachweisbar, da die Mutter während der gesamten Schwangerschaft weiter therapiert worden war.



4.4. Cladribin in humaner Muttermilch

4.4.1. Fallbericht

Aufgrund ausgeprägter Fatigue-Symptomatik wurde bei der Patientin im Juli 2013 ein MRT des Schädels durchgeführt, in welchem zahlreiche Läsionen erkennbar waren. Liquoranalytisch zeigten sich positive oligoklonale Banden. Ein im weiteren Verlauf erneut durchgeführtes Schädel-MRT zeigte eine Befundstabilität, sodass im September 2013 die Diagnose „demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems“ gestellt wurde. Drei Jahre später zeigte ein weiteres MRT neue T2 Läsionen, ohne dass die Patientin an zusätzlichen klinischen Symptomen litt. Aufgrund ihres erneuten Kinderwunsches lehnte sie jegliche angeratene krankheitsmodifizierende Therapie ab. Während ihrer Schwangerschaft erlitt die Patientin keinerlei Schübe und brachte Ende Juni 2017, in der 42. Schwangerschaftswoche, einen gesunden Jungen zur Welt. Sie entschied sich dafür ihn voll zu Stillen. Vier Monate nach der Geburt trat ein Schubereignis im Sinne eines sensiblen Querschnittssyndroms auf. Im Oktober 2017 wurde bei der 29-Jährigen schließlich eine schubförmig verlaufende MS diagnostiziert. Sie begann die Cladribinbehandlung im Dezember 2017. Gemäß einem Körpergewicht von 93 kg bestand die erste Behandlungswoche aus 20 mg täglich an Tagen 1 bis 4 und 10 mg an Tag 5; die zweite Behandlungswoche, 5 Wochen später, aus 20 mg täglich an Tagen 1 bis 3 und 10 mg an den Tagen 4 und 5. Obwohl die Patientin ihren Sohn kurz vor Beginn der Behandlung abgestillt hatte, pumpte sie weiter Muttermilch ab, um sie zu Forschungszwecken zur Verfügung zu stellen.

4.4.2. Messergebnisse

Eine Stunde nach der Einnahme von 20 mg Cladribin lag dessen Konzentration in der Muttermilch bei 281,2 ng/ml und sank in den darauffolgenden 12 bis 24 Stunden stark ab (Abbildung 5). Die errechnete RID lag bei 3,06 % (Tabelle 13). Die Cladribinkonzentrationen der Proben von 48 / 72 und 96 Stunden nach der letzten Einnahme lagen unter der Nachweisgrenze von 1,5 ng/ml.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5. Dimethylfumarat in humaner Muttermilch

4.5.1. Fallbericht

Patientin 1:

Aufgrund einer Hypästhesie der linken Körperhälfte wurden bei der Patientin im September 2009 MRTs des Schädels und der Wirbelsäule durchgeführt. Beide wiesen zahlreiche Läsionen auf. Die Lumbalpunktion zeigte positive oligoklonale Banden. Es wurde die Diagnose einer RRMS gestellt und eine krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN- β begonnen, welche die Patientin bis zum Eintritt einer Schwangerschaft im September 2014 fortführte. Nach der Geburt zeigte ein follow-up MRT des Schädels im Dezember 2015 neue Läsionen, weswegen die Therapie auf Dimethylfumarat umgestellt wurde. Dieses setzte die Patientin, mit Eintritt der zweiten Schwangerschaft, im Oktober 2016 ab. Im Juli 2017 brachte sie in der 40. Schwangerschaftswoche einen gesunden Jungen zur Welt. Während der Schwangerschaft und der fast sechs Monate, die sie ihr Kind nach der Geburt stillte, erlitt sie keine Schübe. Ein 6 Monate postpartal durchgeführtes MRT zeigte allerdings neue Läsionen, sodass sich die Patientin dazu entschloss ihren Sohn abzustillen und wieder mit einer Dimethylfumaratbehandlung zu beginnen. Sie pumpte weiterhin Muttermilch ab, um sie zu Forschungszwecken zur Verfügung zu stellen. Proben wurden zu folgenden Zeitpunkten entnommen: vor der ersten Dimethylfumarateinnahme und am 8. Tag nach der Aufdosierungsphase auf 2 x 240 mg täglich vor der morgendlichen Einnahme, sowie 1 / 2 / 4 / 8 und 12 Stunden danach. Bis zum ersten Jahr nach der Geburt hatte die Patientin keine postpartalen Schubereignisse erlitten.

Patientin 2:

Aufgrund einer Hypästhesie des linken Beines wurde bei der Patientin im Mai 2016 ein CIS diagnostiziert. Nachdem im August 2016 ein Folge-Schädel-MRT neue Läsionen aufzeigte, wurde die Diagnose RRMS gestellt und eine Behandlung mit Dimethylfumarat begonnen. Aufgrund einer Schwangerschaft wurde die Therapie im Juni 2017 unterbrochen; im Januar 2018 brachte die Patientin in der 36. Schwangerschaftswoche einen Jungen zur Welt. Das Kind wurde 5 Monate lang gestillt, bis sich die Patientin im Juni 2018 dazu entschloss

die Dimethylfumaratbehandlung wieder aufzunehmen. Sie pumpte weiterhin Muttermilch ab, um sie zu Forschungszwecken zur Verfügung zu stellen. Proben wurden zu folgenden Zeitpunkten entnommen: vor der ersten Dimethylfumarateinnahme und am 8. Tag nach der Aufdosierungsphase auf 2 x 240 mg täglich vor der morgendlichen Einnahme, sowie 1 / 2 / 4 / 8 und 12 Stunden danach. Ein sieben Monate postpartal durchgeführtes MRT zeigte fünf neue kraniale Läsionen, weitere Folge MRTs bis zu 1,5 Jahre nach der Geburt zeigten im Verlauf eine Befundstabilität. Seit Juni 2016 ist die Patientin schubfrei.

4.5.2. Messergebnisse

Die Monomethylfumaratspiegel in der Muttermilch waren bei gleicher Dosierung bei Patientin 2 niedriger als bei Patientin 1 (Tabellen 14 und 15). Die Maximalkonzentration wurde bei beiden Probandinnen nach zwei Stunden erreicht, der Verlauf der Konzentrations-Zeit-Kurven unterschied sich allerdings (Abbildungen 6 und 7). Die aus beiden Ergebnissen errechnete RID lag bei 0,013 %.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Diskussion

5.1. Literaturrecherche

Bislang ist nur IFN- β zur Anwendung während der Stillzeit zugelassen. Wirklich ausreichend humane Daten zur Beurteilung eines potentiellen Risikos für Säuglinge liegen für kein MS-Medikament vor, bei den oral einzunehmenden Arzneimitteln überhaupt keine. Aufgrund der aktuellen Datenlage sind die MAb und die s.c. zu verabreichenden Substanzen als sicherer einzustufen als die oralen Therapievarianten.

IFN- β ist seit September 2019 auch zur Anwendung während der Stillzeit zugelassen¹⁴⁸. Publiziert sind bislang nur relativ wenige Fälle mit einer begrenzten und des nicht standardisierten Follow-ups, die allerdings keinerlei negative Auswirkungen auf gestillte Kinder nachweisen konnten^{92,111}. Die ermittelte maximale RID liegt bei IFN- β 1a bei lediglich 0,006 %⁹², dementsprechend weit unterhalb der Grenze von 10 % die für gesunde Säuglinge als sicher erachtet wird^{93,102}. Der Arzneistoff geht somit höchstens minimal in die Muttermilch über, die Exposition erscheint unbedeutend. Obwohl noch nicht untersucht sind bei IFN- β 1b aufgrund der fast identischen Moleküleigenschaften vergleichbare Ergebnisse zu erwarten. Neben dem fast nicht vorhandenen Übergang in die Muttermilch ist IFN- β auch praktisch nicht oral bioverfügbar¹⁴⁹. Potenziell minimale Mengen in der Muttermilch können somit nicht vom Säugling aufgenommen werden, sodass keine Nebenwirkungen zu erwarten sind.

Es ist nicht bekannt ob **GLAT** die Blut-Milch-Schranke überwinden kann⁵⁴. Aufgrund des großen Molekulargewichts scheint ein Übergang allerdings sehr unwahrscheinlich, darüber hinaus wäre auch bei geringen nachweisbaren Konzentrationen nicht mit einer systemischen Aufnahme zu rechnen, da GLAT nicht oral bioverfügbar ist¹³⁹. Es wurden bislang noch zu wenige Fälle zur Exposition während der Stillzeit publiziert, um eine eindeutige Empfehlung aussprechen zu können; hinzukommt, dass der Follow-up der Kindesentwicklung nicht standardisiert und somit weniger aussagekräftig war. Die Tatsache, dass bei den beobachteten Kindern keine negativen gesundheitlichen Auswirkungen

nachgewiesen wurden^{111,114}, deuten trotz der Limitationen darauf hin, dass aufgrund der Moleküleigenschaften das Stillen und eine GLAT-Therapie vereinbar sind. Laut Fachinformation muss allerdings darüber entschieden werden, ob entweder das Stillen zu unterbrechen, oder auf eine GLAT-Behandlung zu verzichten ist⁵⁴.

Natalizumab geht nachgewiesenermaßen auch in humane Muttermilch über^{116,117}. Es liegen bislang nur begrenzte Daten vor, die Konzentrationen in der Muttermilch waren aber bei allen 6 Frauen sehr gering (im oberen ng pro ml/ unteren µg pro ml Bereich). Die einzige berechnete RID lag mit 5,3 %, auch noch innerhalb des für einen gesunden Säugling als sicher erachteten Bereichs von 10 %¹⁰². Eine relevante orale Absorption des Arzneistoffes ist wie bei anderen MAb nicht zu erwarten¹⁵⁰. Es zeigte sich allerdings bereits bei diesen 6 Fällen eine große interindividuelle Variabilität hinsichtlich der Konzentrationen, auch wurde noch nicht ermittelt nach wie vielen Infusionen mit einem Steady State zu rechnen ist, dementsprechend ist die Maximalkonzentration noch unbekannt. Es ist noch keine abschließende Bewertung möglich, auch gibt es zurzeit noch keine Fallserien die ein Follow-up der Kinder miteinschließen. Es kann daher nicht beurteilt werden, ob sich der im Vergleich zu anderen Antikörpern höhere Übergang in die Muttermilch überhaupt auf den Säugling auswirkt. Das Stillen soll laut Fachinformation während einer Natalizumabtherapie unterbrochen werden⁶⁵.

Obwohl noch keine publizierten Daten vorliegen, ist anzunehmen, dass **Ocrelizumab**, wie es bei anderen MAbs auch schon beschrieben wurde, geringfügig in die Muttermilch übergeht¹¹⁸. Aus tierexperimentellen Studien ist dies bereits bekannt⁶⁹. Für andere MAb ist, aufgrund des hohen Molekulargewichts, nur ein geringer Übergang in humane Muttermilch nachgewiesen^{116,118,124}, allerdings kann diese Stoffklasse höchstwahrscheinlich nicht systemisch vom Säugling aufgenommen werden¹⁵⁰. Eine leicht reduzierte Anzahl der B-Zellen im Blut eines einmonatigen Säuglings ist bislang die einzige bekannte Information, die für exponiert gestillte Kinder vorliegt¹²⁰. Ob Ocrelizumab dafür ursächlich war lässt sich noch nicht beurteilen. Da die Blutbildauffälligkeit innerhalb einer Woche reversibel war, erscheint dies höchstens eine leichte und transiente mögliche Nebenwirkung zu sein. Die

Moleküleigenschaften sprechen gegen relevante Konzentrationen in der Milch oder dem kindlichen Blutkreislauf, es liegen aber noch nicht genügend Daten vor, die diese Theorie stützen. Laut Fachinformation sollte während einer Ocrelizumabtherapie nicht gestillt werden⁶⁹.

Die sehr begrenzten humanen Daten zur **Rituximab**therapie während der Stillzeit lassen bislang nicht auf negative Effekte auf die Säuglinge schließen¹²³⁻¹²⁵. Die exponierten Kinder entwickelten sich normal, auch das Immunsystem schien nicht beeinträchtigt. Dies erscheint biologisch plausibel, da die ermittelte RID (n=9) mit unter 0,5 % weit unterhalb der Grenze von 10 % liegt und die fehlende orale Bioverfügbarkeit des Antikörpers zudem auch keine systemische Aufnahme vermuten lässt. Im Fallbericht über eine messbare, allerdings sehr geringe Rituximabkonzentration im kindlichen Blut, konnte nicht geklärt werden, ob der Übertritt auf die Gabe im letzten Trimenon der Schwangerschaft zurückzuführen war¹²⁵. Im zweiten und dritten Trimenon werden Antikörper exzessiv über die Plazentaschranke zum Fetus transportiert¹⁵¹. Dies erscheint zunächst plausibler als eine Aufnahme über die Muttermilch. Aufgrund der begrenzten Fallzahl und des, in den meisten Fällen, relativ kurzen Follow-ups von wenigen Monaten, ist noch keine abschließende Beurteilung möglich. Laut Fachinformation ist das Stillen während und bis zu 12 Monate nach einer Rituximabbehandlung kontraindiziert⁷¹.

Da nicht bekannt ist, ob **Cladribin** in die Muttermilch übergeht, kann das Risiko für den Säugling nicht beurteilt werden. Das geringe Molekulargewicht und die geringe Plasmaeiweißbindung sprechen dafür, dass der Stoff die Blut-Milch-Schranke überwinden kann. Durch die orale Bioverfügbarkeit kann der Arzneistoff auch vom Säugling aufgenommen werden. Die Fachinformationen sind die Stillzeit betreffend uneinheitlich: laut europäischer Zulassung ist das Stillen für eine Woche nach der letzten Dosis kontraindiziert⁶³, laut U.S.-amerikanischer für 10 Tage danach¹⁵².

Bislang liegen keine Daten vor, ob **Dimethylfumarat** oder einer seiner Metabolite in die Milch übergehen, eine Sicherheitsbeurteilung ist somit noch nicht möglich. Das geringe Molekulargewicht legt einen Übertritt nahe, die sehr kurze Halbwertszeit spricht aber gegen nennenswerte Konzentrationen. Trotzdem können aufgrund der oralen Bioverfügbarkeit Nebenwirkungen beim Säugling

nicht ausgeschlossen werden. Laut Fachinformation muss das Stillen entweder unterbrochen oder auf eine Behandlung mit Dimethylfumarat verzichtet werden⁵⁶.

Für **Alemtuzumab** liegen keine humanen Stilldaten vor. Analog zu anderen MAb wird ein Übergang in humane Muttermilch vorhanden aber vermutlich gering sein. Auch hier ist eine relevante orale Absorption durch den Säugling unwahrscheinlich¹⁵³. Laut europäischer Fachinformation sollte während eines Alemtuzumab-Zyklus, sowie bis zu 4 Monate danach, nicht gestillt werden, allerdings ist eine Nutzen-Risiko-Bewertung möglich¹³¹. Aufgrund der Zulassungseinschränkung von Alemtuzumab erscheint Ocrelizumab allerdings eine sicherere Alternative zu sein.

Aufgrund des Fehlens jeglicher Daten zur **Teriflunomide**innahme während der Stillzeit kann die Sicherheit nicht fundiert bewertet werden. Da der Arzneistoff in die Milch von Ratten übergeht⁵⁸, ist der Übergang in humane Muttermilch allerdings sehr wahrscheinlich. Die geringe Molekülgröße, sowie die lange Halbwertszeit sprechen für einen nennenswerten Übertritt. Hinzu kommt, dass der Arzneistoff oral bioverfügbar ist, somit vom Säugling über die Muttermilch systemisch aufgenommen werden kann und das Risiko von (schweren) Nebenwirkungen dadurch erhöht ist. Teriflunomid sollte in der Stillzeit nicht eingesetzt werden⁵⁸.

Für **Fingolimod** sind keine Fallberichte nach Anwendung während der Stillzeit publiziert. Eine Beurteilung ist nicht möglich, würde aber wahrscheinlich negativ ausfallen. Das geringe Molekulargewicht sowie die lange Halbwertszeit sprechen für einen deutlichen Übergang auch in humane Muttermilch. Besonders relevant erscheint die Akkumulation des Stoffes in der Milch von Ratten zu sein⁶⁰. Sollte die Konzentration auch in humaner Milch den mütterlichen Plasmalevel übersteigen, muss mit schwereren arzneimittelbezogenen Nebenwirkungen beim Säugling gerechnet werden. Aufgrund der oralen Bioverfügbarkeit des Stoffes erscheint die Anwendung ohnehin nicht sicher und sollte daher in der Stillzeit vermieden werden.

Es liegen bislang keine Daten zur Exposition von **Siponimod** über die Muttermilch vor, die Sicherheit kann dementsprechend nicht bewertet werden. In der Milch von Ratten ist der Stoff nachzuweisen⁷⁵. Aufgrund der geringen Molekülgröße und des leichten Übergangs über die Blut-Hirn-Schranke ist

anzunehmen, dass Siponimod auch beim Menschen deutlich in die Muttermilch übergeht. Da der Stoff sehr gut oral bioverfügbar ist würden auch geringere Konzentrationen in der Milch gegen eine sichere Anwendung in der Stillzeit sprechen. Da auch für den verwandten Arzneistoff Fingolimod keine humanen Daten vorliegen, können leider keine Erkenntnisse übertragen werden. Laut Fachinformation sollte während der Stillzeit nicht mit Siponimod behandelt werden⁷⁵.

Im einzigen publizierten Fallbericht zur Anwendung von **Mitoxantron** in der Stillzeit konnten zwar keine schädlichen Nebenwirkungen beobachtet werden¹⁴⁰, allerdings reicht diese geringe Fallzahl nicht aus, um die Vorbehalte einer möglichen Säuglingsexposition gegenüber einem zytotoxischen Agens auszuräumen. Der Arzneistoff geht in die Muttermilch über und akkumuliert dort¹⁴⁰, weswegen sich der Expositionszeitraum des Säuglings deutlich verlängert. Das Stillen unter Mitoxantron ist kontraindiziert⁷³.

5.2. Interferon- β / Glatirameracetat Exposition während der Stillzeit

In der IFN- β / GLAT exponierten Kohorte, scheint ein breites Spektrum an kindlichen gesundheits- und entwicklungsbezogenen Studienendpunkten im ersten Lebensjahr durch die krankheitsmodifizierende Therapie der Mutter nicht negativ beeinflusst worden zu sein. Die Studienpopulation war mit 74 Kindern allerdings zu klein um Rückschlüsse bezüglich seltener unerwünschter Ereignisse ziehen zu können. Das Wachstum lag innerhalb der als normal betrachteten Perzentilen der deutschen Referenzpopulation⁹⁷. Der Prozentsatz an entwicklungsverzögerten Kindern (4 %) überstieg nicht den der allgemeinen pädiatrischen Population (5-6 %) ¹⁴³. Die naheliegende Befürchtung, der Immunmodulator könnte sich z.B. in Form von Immunschwächung negativ auf das kindliche Immunsystem auswirken, schien ebenfalls unbegründet: die Anzahl an Kindern mit mindestens einer systemischen antibiotischen Behandlung oder einem Krankenhausaufenthalt war mit der Referenzpopulation vergleichbar^{144,145}.

s

Es liegen nur sehr wenige veröffentlichte Daten zur (frühen) Kindesentwicklung von Kindern MS-erkrankter Mütter vor, auch unabhängig von einer DMT-exposition während der Schwangerschaft oder Stillzeit. Die größte Studie analysierte Daten von insgesamt 48 Kindern bis zu einem Alter von 12 Monaten, von denen etwa die Hälfte *in utero* einer krankheitsmodifizierenden Therapie ausgesetzt gewesen waren, ohne dass ernstzunehmende Risiken entdeckt werden konnten. Die Körpermaße entwickelten sich, bezogen auf WHO Standards, altersgerecht, lediglich der Kopfumfang war signifikant erhöht. Transiente Entwicklungsverzögerungen kamen im Vergleich zur amerikanischen Referenzpopulation etwas häufiger vor¹⁵⁴. In drei Studien zu Ersttrimesterexposition mit IFN- β ^{155,156} und GLAT¹⁵⁷ wurde (im Vergleich zu unexponierten Schwangerschaften^{156,157}) keine Verzögerung im Sinne von verspäteter Erreichung von Entwicklungsmeilensteinen bis zu einem Alter von einem¹⁵⁵ und 2,1^{156,157} Jahren beobachtet. Zwei der Studien beschrieben allerdings ein geringeres Geburtsgewicht^{155,156}. In zwei kleinen Fallserien zu IFN- β -¹¹¹ und GLAT-Exposition^{111,114} während der Schwangerschaft und Stillzeit entwickelten sich die Kinder bis zu einem Alter von einem Jahr¹¹⁴ bzw. 6

Monaten¹¹¹ vergleichbar zu den vorliegenden Ergebnissen ebenfalls völlig normal, es wurde nur über ein Kind mit limitiertem Wortschatz berichtet¹¹⁴.

Die fehlenden negativen Auswirkungen auf gestillte Kinder sind aufgrund der Moleküleigenschaften dieser beiden Arzneistoffe biologisch plausibel. Ob und in welchem Umfang ein Arzneistoff in die Muttermilch übergehen kann, hängt von einer Kombination verschiedener Stoffeigenschaften ab¹⁵⁸⁻¹⁶¹: Eine der wichtigsten Eigenschaften ist das Molekulargewicht eines Stoffes. Kleine Substanzen mit einem Gewicht von unter 200 Da können die Membran leicht überwinden, ab ca. 800 Da ist ein Übergang kaum noch möglich. Mastitis könnte allerdings zeitweise zu einer Veränderung der Blut-Milch-Schranke führen, wobei auch größere Moleküle als normalerweise die tight junctions passieren könnten^{162,163}. Lipophilie erleichtert den Übergang über die lipidreiche Membran deutlich, zudem lösen sich lipophile Substanzen besser in der fettreichen Milch, als hydrophile. Hohe Plasmaeiweißbindung (mit daraus resultierender geringerer Konzentration an freier Substanz), hohes Verteilungsvolumen (und dadurch verringerte Akkumulation im Plasma) sowie ein hoher pK_a-Wert (der zur Protonierung der Substanz in der Muttermilch führt und aufgrund der daraus resultierenden Ionenfalle die Rückdiffusion erschwert) sind weitere Faktoren, die in den meisten Fällen zu einer verringerten Konzentration in der Muttermilch führen¹⁵⁸⁻¹⁶¹. Aufgrund des ähnlichen Aufbaus, kann man für die meisten Substanzen, die die Blut-Hirn-Schranke gut überwinden, auch einen deutlichen Übergang über die Blut-Milch-Schranke erwarten¹⁶⁴. Letztlich ist auch der mütterliche Plasmalevel von entscheidender Bedeutung, da der Übergang in die Milch umso stärker ist, je höher der Konzentrationsgradient zwischen mütterlichem Plasma und der Milch ist¹⁵⁸⁻¹⁶¹. IFN- β und GLAT sind Moleküle mit hohen Molekulargewichten von im Durchschnitt 20 kDa¹⁴⁹ bzw. 5 bis 9 kDa¹⁶⁵. Darüber hinaus sind sowohl IFN- β als auch GLAT wenig lipophile Substanzen¹⁰⁷, IFN- β führt nur zu niedrigen Plasma Leveln⁵³ und GLAT besitzt eine hohe Plasmaeiweißbindung¹⁶⁶. Ein relevanter Übergang dieser Substanzen in die Muttermilch ist daher sehr unwahrscheinlich.

Bestätigt wird diese Theorie durch Analysen von i.m. IFN- β 1a und PEGyliertem IFN- β 1a, die nur eine sehr geringe Konzentration in der Muttermilch aufzeigten, teilweise war das Interferon in der Muttermilch auch gar nicht nachweisbar⁹². In

der Fallserie von sechs Frauen betrug die errechnete RID von IFN- β -1a mit der höchsten gemessenen Konzentration von 179 pg/ml lediglich 0,006 %⁹². Mit 0,006 % liegt sie für IFN- β 1a weit unterhalb des Schwellenwerts von 10 %, unter dem eine Stillexposition für gesunde Säuglinge im Allgemeinen als sicher gilt^{93,102}. Eine noch unveröffentlichte Interimsanalyse (Zusammenarbeit des DMSKW mit der Harvard Medical School und Biogen) von weiteren sechs Frauen, die mit PEGyliertem Interferon- β 1a (125 μ g/14 Tage) behandelt wurden, zeigte innerhalb von zwei Wochen nach der ersten Applikation eine ähnlich niedrige Maximalkonzentration von 126,2 pg/ml in der Muttermilch¹⁶⁷. Da in die Berechnung der RID die orale Bioverfügbarkeit des Stoffes nicht mit eingeht und der Schwellenwert von 10 % eine relativ willkürliche Grenze ist¹⁰², kann alleine aufgrund der RID aber keine abschließende Risikobeurteilung für ein Arzneimittel gestellt werden. Korrespondierende Konzentrationen im Blut der gestillten Kinder lagen für beide Studien nicht vor. Aufgrund der minimalen Konzentration in der Milch und der sehr geringen oralen Bioverfügbarkeit werden allerdings auch keine detektierbaren Konzentrationen im Blut der Kinder erwartet. Bislang ist es noch nicht gelungen GLAT in der Muttermilch zu messen. Wahrscheinlich liegt dies an technischen Schwierigkeiten es von sonstigen in der Milch vorkommenden Peptiden zu unterscheiden, da GLAT nach subkutaner Applikation schnell in freie Aminosäuren und Oligopeptide zerfällt¹⁰⁷.

Neben dem Ausmaß des Übergangs eines Arzneimittels in die Muttermilch spielt auch seine orale Bioverfügbarkeit eine wichtige Rolle, um im Kind überhaupt pharmakologische Wirkungen ausüben zu können. Diese ist bei Proteinen wie IFN- β und dem synthetischen Polypeptid GLAT¹³⁹ aufgrund rascher Denaturierung und proteolytischem Abbau im Gastrointestinaltrakt¹⁴⁹ sehr beschränkt. Die Wahrscheinlichkeit, dass Arzneimittel mit geringer oraler Bioverfügbarkeit systemisch aufgenommen werden und pharmakologische Wirkungen hervorrufen, ist sehr gering¹⁶⁰. Der wahrscheinlich beste Beleg für die schlechte orale Bioverfügbarkeit von IFN- β und GLAT sind randomisierte kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit dieser Stoffe in oraler Form untersuchten. Beide Untersuchungen schlugen fehl, oral eingenommen zeigen diese Arzneimittel keinen Effekt auf die Krankheitsaktivität der MS^{168,169}.

Neben der Tatsache, dass sowohl IFN- β als auch GLAT höchstwahrscheinlich weder zu einem relevanten Ausmaß in die Muttermilch übergehen noch vom

Säugling über den Gastrointestinaltrakt resorbiert werden können, spricht auch ein weiterer Aspekt für deren Sicherheit: die Anwendung bei pädiatrischer MS. In Europa sind IFN- β und GLAT ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen, ein einziges Interferonpräparat auch ab 2 Jahren¹⁷⁰. Sie werden von den pädiatrischen Patienten relativ gut vertragen^{171,172}, die beobachteten Nebenwirkungen entsprechen denen, die auch bei Erwachsenen vorkommen (wie grippeähnliche Symptome, Fieber und Reaktionen an der Injektionsstelle). Auch Jugendliche (im Alter von 12-14 Jahren), die mit IFN- β behandelt wurden, zeigten einen Wachstums- und Gewichtsverlauf, der im Einklang mit erwarteten Referenzwerten lag¹⁷³, es wurden auch keine anderen negativen Auswirkungen auf die Entwicklung oder Gesundheit entdeckt.

In den meisten beobachteten Fällen dieser Kohorte lag eine Überschneidung von IFN- β -/GLAT-Exposition während der Schwangerschaft und der Stillzeit vor, sodass sich keine genaue Aussage über die Sicherheit einer alleinigen Stillexposition treffen lässt. Da durch diese Überschneidung allerdings ein höheres Risiko an unerwünschten Ereignissen erwartet werden würde, erscheinen die Ergebnisse noch beruhigender, angesichts der Tatsache, dass trotzdem kein erhöhtes Risiko im Vergleich zur deutschen Referenzpopulation entdeckt werden konnte. Aufgrund des Umstands, dass in der vorliegenden Analyse nur solche Infektionen erfasst wurden, die einer antibiotischen Behandlung bedurften, können ferner keine Unterschiede hinsichtlich der Anzahl unkomplizierter Infekte bestimmt werden. Die Dokumentation jedweder Infekte wäre allerdings sehr aufwendig und die Aussagekraft aufgrund fehlender Standardisierungsmöglichkeiten nur begrenzt.

Des Weiteren war die Größe der Studienpopulation relativ klein, sodass nur häufig vorkommende Auffälligkeiten erkannt werden könnten. Seltene negative Effekte können anhand dieser Untersuchung nicht ausgeschlossen werden. Zudem lassen sich Verhaltensauffälligkeiten in den meisten Fällen erst im Kleinkindalter beobachten, sodass eine längerer Follow-up der exponierten Kinder nötig ist, um diesbezügliche negative Effekte ausschließen zu können. Aufgrund der Zulassungserweiterung von IFN- β ist zu erwarten, dass die Anzahl der Patientinnen, die unter dieser Therapie stillt, stark ansteigt, sodass diese Aspekte bald adressiert werden können. Mit der Aufnahme des Kleinkind-

Follow-ups bis zu einem Alter von 6 Jahren werden diese Daten auch im DMSKW zur Verfügung stehen und analysiert werden können.

Nichtsdestotrotz lässt die vorliegende Analyse den Schluss zu, dass eine IFN- β bzw. GLAT-Behandlung auch während der Stillzeit ohne zu erwartende Risiken durchgeführt werden kann. Das Abstillen ist nicht notwendig.

5.3. Natalizumab/ Rituximab/ Ocrelizumab Exposition während der Stillzeit

In der Kohorte von unter MAb gestillten Kindern konnte kein Hinweis auf schädigende Auswirkungen durch Muttermilchexposition beobachtet werden. Die Kinder zeigten ein normales Wachstum und eine normgerechte Entwicklung. Es konnte allerdings beobachtet werden, dass Kinder, die auch während des 3. Trimenons der Schwangerschaft Natalizumab-exponiert waren, ein geringeres Geburtsgewicht aufwiesen und prozentual mehr mindestens einmal im ersten Lebensjahr hospitalisiert wurden (jeweils beide Geschlechter betreffend).

Die Anzahl an Kindern mit mindestens einer antibiotischen Behandlung im ersten Lebensjahr war in der Gesamtkohorte mit der aus der deutschen Referenzpopulation vergleichbar¹⁴⁴, nur bei Jungen mit > 12 Monaten Follow-up deutlich erhöht. Der Prozentsatz an Kindern, die im ersten Lebensjahr mindestens einmal hospitalisiert wurden, war in der Gesamtkohorte aufgrund der hohen Anzahl in der Gruppe, die auch im 3. Trimenon Natalizumab exponiert war, höher als erwartet. Bislang ist noch nicht hinreichend untersucht, ob eine MAb Exposition während der Spätschwangerschaft zu länger anhaltenden Auswirkungen auf das kindliche Immunsystem führen kann. Immunglobuline der Klasse G, zu denen auch Natalizumab gehört, werden ab dem 2. Trimenon aktiv über die Plazentaschranke zum Fetus transportiert; der Transport findet über den FcR statt¹⁵¹. Dabei kann die Konzentration im Nabelschnurblut letztlich die im mütterlichen Plasma überschreiten¹⁵¹, wie es auch für Natalizumab nachgewiesen wurde^{117,174}. Eine Assoziation zwischen der Gabe von monoklonalen Antikörpern in der Spätschwangerschaft und dem Auftreten von transienten Blutbildauffälligkeiten nach der Geburt wie Anämie und Thrombozytopenie bei Natalizumab, ist bereits gut dokumentiert^{65,174}. Auf die Entwicklung scheint dies allerdings keinen negativen Einfluss zu nehmen, da sich die Laborwerte, auch in der vorliegenden Kohorte, trotz weiterer geringfügiger Natalizumab-Exposition durch die Muttermilch normalisierten. Aufgrund der begrenzten Fallzahl und des kurzen Follow-ups sind noch keine Aussagen zu einer potenziellen Auswirkung auf das kindliche Immunsystem möglich. Da auch in der vorliegenden Untersuchung die Fallzahl in den einzelnen (sub-)Gruppen relativ gering war, kann noch nicht abgeschätzt werden, ob es sich bei der

erhöhten Anzahl an Kindern mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt um ein Zufallsbefund handelt oder ob es auf die Antikörperbehandlung während der späten Schwangerschaft zurückgeführt werden kann. Insbesondere da die prozentuale Verteilung bei den Geschlechtern und der Dauer der verschiedenen Follow-up Phasen variierte und somit keinem eindeutigen Trend folgte.

Das mediane Geburtsgewicht der Kohorte, unabhängig einer Exposition während der Schwangerschaft, fiel geringer aus (ca. 270 g bei Jungen und 75 g bei Mädchen), allerdings nicht sehr viel geringer als aus der deutschen Referenzpopulation erwartet⁹⁷. Dieser Effekt wurde hauptsächlich durch das geringere Geburtsgewicht der Kinder, die während des 3. Trimenons der Schwangerschaft Natalizumab ausgesetzt waren, ausgelöst und ist im Einklang mit früheren Ergebnissen zur Natalizumabexposition in der Spätschwangerschaft¹⁷⁴. Ebenso wurde eine etwas erhöhte Anzahl an Frühgeburten beobachtet (Gesamtkohorte: 17 %, erwartet: 10 %) ^{146,147}. Worauf dies zurückzuführen ist, ist nicht eindeutig abzuschätzen, möglicherweise spiegelt sich darin die erhöhte Krankheitsaktivität wieder oder auch eine Arzneimittelexposition.

Es erscheint unwahrscheinlich, dass die bei einem Neugeborenen erniedrigte Anzahl an B-Zellen Rituximab bedingt war. Zwar können durch die Gabe von Rituximab während der Schwangerschaft Neutropenien und B-Zelldepletionen beim Neugeborenen hervorgerufen werden¹⁵¹. Allerdings erhielt die Mutter ihre letzte Infusion 16 Monate vor der Geburt des Kindes, also ca. 6 Monate vor der LMP. Mit einer Halbwertszeit von ca. 30 Tagen⁷¹ kann das Kind dem Arzneistoff während der Schwangerschaft nicht mehr ausgesetzt gewesen sein. Viel wahrscheinlicher erscheint ein Messfehler bei der Analyse, zumal sich die Werte ohne jegliche Intervention normalisierten und auch über keine Erkrankung in Verbindung mit auffällig niedrigen B-Zell Befunden berichtet wurde.

Im Einklang mit den aus der Literatur bekannten Veröffentlichungen konnten bei den drei Patientinnen lediglich niedrige Natalizumab-Spiegel in der Muttermilch nachgewiesen werden¹¹⁶⁻¹¹⁸.

In der vorliegenden Analyse konnte bis zur 4. postpartalen Infusion keine Akkumulation von Natalizumab in der Muttermilch beobachtet werden. Im Gegensatz dazu wurde in den bereits veröffentlichten Fällen nach der zweiten Infusion eine kontinuierliche Akkumulation (n=1) bzw. erhöhte Spiegel nach jeder zusätzlichen Infusion nach der 2. (n=2) oder der 4. (n=1) Infusion¹¹⁷ beobachtet. Die Vergleichbarkeit zwischen den Proben nach der 1. und 4. Infusion ist in der vorliegenden Analyse allerdings eingeschränkt, da es sich um Proben von verschiedenen Patientinnen handelte. Des Weiteren hatten die beiden Patientinnen mit den Proben nach der 1. postpartalen Infusion Natalizumab noch im 3. Trimenon der Schwangerschaft erhalten. Ob sich dies auf die Konzentration in der Muttermilch auswirken kann, wurde bislang noch nicht untersucht. Hinzu kommt, dass aus der Literatur eine hohe interindividuelle Variabilität der Natalizumabspiegel im Plasma und der Muttermilch bekannt sind^{117,175}. Möglicherweise ist dies auch der Grund dafür, dass die in der vorliegenden Analyse errechnete RID um das zehnfache niedriger war als die von *Hale et al.* veröffentlichte¹¹⁶. Trotz des großen Unterschieds liegen beide RIDs allerdings innerhalb des als sicher geltenden Bereichs. Die letzte Probe wurde bei *Hale et al.* allerdings nur 50 Tage nach der ersten Infusion genommen, der Steady State war somit noch nicht erreicht^{65,116}. Die zu erwartende Maximalkonzentration von Natalizumab in der Muttermilch war daher noch nicht bekannt, die RID im steady-state wird wahrscheinlich höher liegen. Allerdings bleibt auch bei einer höheren MAb-Konzentration in der Muttermilch eine über den Gastrointestinaltrakt des Säuglings systemische Absorption unwahrscheinlich. Über den FcRn erscheint dies zwar theoretisch möglich, ist aber hauptsächlich bei Tieren bekannt, beim Menschen kommt es wahrscheinlich zu keiner relevanten Aufnahme¹⁵⁰. Aufgrund fehlender Vergleichswerte kann nicht beurteilt werden, in wie fern der fehlende Natalizumab-Nachweis im kindlichen Blut trotz Muttermilchexposition reproduzierbar ist.

Die Exkretion von Rituximab in humane Muttermilch wurde in wenigen Fällen beschrieben^{123,124}, das Ausmaß scheint mit einer RID von max. 0,33 %¹²⁴ um einiges geringer zu sein als bei Natalizumab. Wie bei den Natalizumab exponierten Fällen zeigten auch die insgesamt fünf unter RTX gestillten Kinder – trotz messbarer Konzentrationen in der Milch – keine Auffälligkeiten^{123,124}. Nur

vier gestillte Kinder konnten über mehrere Monate genauer verfolgt werden, zeigten jedoch vergleichbar mit den vorliegenden Ergebnissen keinerlei Auffälligkeiten, weder beim Körperwachstum noch dem Erreichen von Entwicklungsmeilensteinen oder der Anzahl an Infektionen¹²⁴. Blutwerte zur Beurteilung einer systemischen Resorption lagen leider nicht vor.

Da Ocrelizumab erst seit relativ kurzer Zeit auf dem Markt ist, liegen noch keine verwertbaren Daten vor mit denen die vorliegenden Ergebnisse verglichen werden könnten. Eine erniedrigte Anzahl an B-Zellen, wie im einzigen publizierten Fall beschrieben¹²⁰, konnte in der vorliegenden Kohorte nicht beobachtet werden. Ähnlich wie bei Rituximab sollten auch keine Nebenwirkungen zu erwarten sein.

MAbs sind sehr große Moleküle, Natalizumab, Rituximab und Ocrelizumab besitzen beispielsweise ein Molekulargewicht ca. 145 kDa^{119,121,176}. Aufgrund dessen können sie die Blut-Milch-Schranke nur schlecht überwinden⁹³, wobei davon ausgegangen wird, dass IgGs über Fc Rezeptoren (FcRn) in die Muttermilch gelangen¹⁷⁷. Auch für MAbs aus anderen Indikationen, wie beispielsweise der rheumatoiden Arthritis oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, ist ebenfalls ein, wenn überhaupt nur minimaler, Übergang berichtet worden, ohne dass sich dies negativ auf die gestillten Kinder ausgewirkt hätte^{118,178-188}. Interessanterweise wurde sogar für Certolizumab Pegol (einem Antikörper dessen Fc Fragment durch Polyethylenglykol ersetzt wurde) ein geringfügiger Übergang in die Muttermilch nachgewiesen¹⁸⁹. Die genauen Mechanismen des Übergangs sind noch nicht erforscht.

In der ersten Woche nach der Geburt sind die Lücken zwischen den Alveolarzellen der Brustdrüsen allerdings relativ groß, sodass auch größere Moleküle zu einem Übertritt in die Muttermilch fähig sein könnten¹⁹⁰. Bislang wurde noch nicht untersucht in wie fern sich die Konzentrationen an MAb im Kolostrum im Vergleich zu der in der reifen Milch unterscheidet. Säuglinge sind so kurz nach der Geburt allerdings vulnerabler was mögliche Nebenwirkungen angeht, weswegen bei Frühgeburten, Neugeborenen und Säuglingen im instabilen Zustand höhere Vorsicht geboten ist und eine andere Risiko-Nutzen-Bewertung vorzunehmen ist als bei älteren und gesunden Kindern^{93,190}. Allgemein sollte aber auch jeder Säugling der unter Arzneimitteltherapie gestillt

wird auf Anzeichen von arzneimittelbezogenen Nebenwirkungen hin beobachtet werden.

In wie fern eine Stillpause nach einer Infusion mit MAbS sinnvoll ist und insbesondere zu welchem Zeitpunkt lässt sich nicht pauschal beurteilen. Wie aus Analysen verschiedener MAbS in der Muttermilch erkennbar ist, fluten nicht alle gleich schnell in der Milch an. Die Maximalkonzentration nach Einmalgabe kann zwischen 24 h und mehreren Tagen liegen, teilweise sind die Arzneistoffe nur bei einem Bruchteil der Probandinnen in der Milch nachweisbar^{118,182,187}.

Die orale Bioverfügbarkeit von MAbS ist bedingt durch ihre Größe und der Proteolyse im Magendarmtrakt gering¹⁵³. Teilweise gehen Forscher allerdings davon aus, dass auch eine geringfügige orale Exposition gegenüber MAbS systemische Wirkungen beim Kind hervorrufen könnte, als Folge einer transluminalen Absorption über den FcRn. Dies scheint allerdings wenig bedeutend zu sein, da die orale Absorption von IgG beim Menschen nur sehr geringfügig ausgeprägt ist¹⁵⁰. Bislang gibt es nur einen veröffentlichten Fall in dem im kindlichen Serum ein MAb-Spiegel nachweisbar war, obwohl es nur durch die Muttermilch exponiert war. Hier lag der Infliximab-Spiegel bei etwa 2 % der mütterlichen Serumkonzentration¹⁸¹. Bei den meisten anderen Kindern konnte kein MAb im Blut nachgewiesen werden^{181,191}. Ein anderer Bericht über Infliximab- bzw. Adalimumab-Nachweis im kindlichen Serum¹⁸³ lässt sich höchstwahrscheinlich auf Infusionen im letzten Trimenon der Schwangerschaft zurückführen, in dem MAbS bekanntlich in hohem Maße über die Plazenta zum Fetus transportiert werden. Der Umstand, dass bei keinem der drei Kinder aus der vorliegenden Kohorte für die Blutanalysen vorlagen nach der ersten Infusion kein Natalizumab im Blut nachgewiesen werden konnte, scheint eine substantielle Absorption von MAbS über den gastrointestinalen FcRn ebenfalls zu widerlegen, obwohl die Fallzahl natürlich noch sehr gering ist. Sogar bei dem Säugling, bei dem aufgrund der Schwangerschaftsexposition Natalizumab direkt nach der Geburt im Blut nachweisbar war, sank der Spiegel trotz weiterführender Exposition über die Muttermilch schnell ab.

In mehreren Fachrichtungen wie beispielsweise der Rheumatologie und Gastroenterologie wird, anders als in der Neurologie, der Einsatz diverser MAbS während der Stillzeit bereits als sicher erachtet^{192,193}. Aus diesen Bereichen

liegen dementsprechend auch mehr Fallberichte bzw. Fallserien vor. Zur validieren Beurteilung der Sicherheit der einzelnen MAb sind zwar mehr und größer angelegte Untersuchungen nötig, die Sicherheit wird aber wahrscheinlich zwischen den verschiedenen Arzneimitteln größtenteils vergleichbar und auch auf andere Fachrichtungen - wie die Neurologie -übertragbar sein.

Die absolute Konzentration an Immunglobulinen in der Muttermilch sinkt in den ersten Tagen nach der Geburt bis zur Bildung der reifen Milch deutlich ab¹⁹⁴. Auf der anderen Seite steigt auch der Milchbedarf des Kindes kontinuierlich an, sodass das Kind dennoch weiter mit diesen Stoffen versorgt wird. Obwohl sich der Anteil der verschiedenen Immunglobulin Subklassen zwischen Kolostrum und der reifen Milch unterscheidet, bleibt die Größenordnung doch gleich: Hauptkomponente ist IgA, gefolgt von geringen Mengen IgM und noch geringeren Mengen IgG. Da es sich bei den zugelassenen MAb ebenfalls um IgG Antikörper handelt, wird nicht davon ausgegangen, dass sie zu einem großen Teil in die Milch sekretiert werden. Die neuen für die Migräne zugelassenen MAb sind laut Fachinformation während der Stillzeit nicht mehr streng kontraindiziert¹⁹⁵⁻¹⁹⁷, als Begründung wird die oben erwähnte geringe IgG Konzentration in reifer Milch angegeben. Ob sich dieser Trend auch bei MAb für andere Indikationen fortsetzt kann momentan nicht abgeschätzt werden, es erscheint allerdings nicht schlüssig warum bei einem solchen Klasseneffekt nicht alle MAb gleich bewertet werden.

Aufgrund der größtenteils überlappenden MAb-Behandlung während der (Spät-)schwangerschaft und der Stillzeit, bei dem insgesamt relativ kleinen Studienkollektiv, lässt sich leider keine konkrete Aussage über die Sicherheit einer alleinigen Muttermilchexposition treffen. Die Anwendung von Natalizumab während der Schwangerschaft und besonders im 3. Trimenon könnte ein Confounder gewesen sein, da zumindest kurzfristige Auffälligkeiten nach der Geburt bei solchen Kindern bereits bekannt sind¹⁷⁴. $\alpha 4$ Integrine scheinen in der Embryogenese verschiedene Funktionen zu übernehmen^{198,199}, da Natalizumab genau mit diesen interagiert könnte die Entwicklung des Embryos theoretisch gestört werden. Auf der anderen Seite findet diese Phase zu Beginn der Schwangerschaft statt, als MAb kann Natalizumab die Plazentaschranke aber erst ab dem 2. Trimester überwinden. Es wurden bislang auch keine spezifischen

Fehlbildungsmuster nach Natalizumab-Exposition in der Schwangerschaft entdeckt²⁰⁰, die für eine bereits frühere Übertragung sprechen würden. Es ist allerdings bereits bekannt, dass die Anwendung von Natalizumab über das 2. Trimenon hinaus mit hämatologischen Auffälligkeiten und einem geringeren Geburtsgewicht in Verbindung stehen kann¹⁷⁴. In wie fern das Immunsystem des Kindes (dauerhaft) beeinflusst sein könnte ist noch nicht erforscht. Es fehlen auch von anderen MAb Erfahrungswerte von Anwendungen aus der Spätschwangerschaft, sodass hier bislang kein Klasseneffekt bekannt ist. Aufgrund der teilweise äußerst schweren Reboundsschübe, die Patientinnen mit hochaktiver MS nach einer Unterbrechung der Natalizumab-Therapie erleiden^{201,202}, erscheint ein Pausieren der Therapie in vielen Fällen nicht tragbar. Es fehlen bislang leider auch Überbrückungstherapien die eine sichere Therapiealternative darstellen würden. Um beurteilen zu können, ob sich die Anwendung von Natalizumab im letzten Schwangerschaftsdrittel längerfristig negativ auf die Kindesgesundheit auswirken könnte, oder ein Effekt nur in der kurzen Zeit nach der Geburt, in der Natalizumab noch im Blutkreislauf des Kindes nachgewiesen werden kann, erkennbar ist, sind mehr Daten und längere Follow-ups nötig. Um einen potenziellen Effekt der Spätschwangerschaftsexposition ausschließen zu können sind zudem größere Kohorten nötig, in denen MAb ausschließlich in der Stillzeit angewendet wird.

Auch wenn noch genauer untersucht werden muss in wie fern sich eine MAb Exposition während der Spätschwangerschaft auf das Kind auswirkt, lassen die vorliegenden Daten, in Verbindung mit bereits veröffentlichten Fallserien zu MAb Anwendung in der Stillzeit, darauf schließen, dass bei Patientinnen mit hoher Krankheitsaktivität eine Therapie auch während der Stillzeit möglich ist. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind bei den Säuglingen scheinbar nicht zu erwarten. Sicherheitshalber sollten allerdings Blutbildkontrollen beim Kind durchgeführt werden.

5.4. Cladribin in humaner Muttermilch

Die vorliegenden Ergebnisse der Cladribinmessung stellen den ersten Fallbericht zum Übergang dieses Arzneistoffes in humane Muttermilch dar. Nach Einnahme von 20 mg wurde eine RID von 3,06 % bestimmt. Da Cladribin nur zu 20 % von Plasmaproteinen gebunden wird, besitzt es ein großes Verteilungsvolumen. Es wird nach oraler Applikation rasch absorbiert, die Maximalkonzentration im Plasma wird innerhalb von 0,5 bis 1,5 Stunden erreicht²⁰³. Der vorliegende Fall deutet an, dass die Maximalkonzentration des Stoffes in der Muttermilch ebenfalls eine Stunde nach der Einnahme zu erwarten ist. Cladribin wird in den Zielzellen zu seinem aktiven Metaboliten phosphoryliert, sodass eine Quantifizierung im Plasma nahezu unmöglich ist. Es konnten lediglich Spuren seines aktiven und anderer Metabolite im Plasma bzw. Urin nachgewiesen werden²⁰⁴. Obwohl der Stoff eine Halbwertszeit von einem Tag besitzt, akkumuliert er nicht nach täglicher Applikation. Die Analyse der Muttermilchproben der DMSKW-Patientin zeigt auch in der Milch einen raschen Rückgang der Konzentration innerhalb von 24 Stunden. 48, 72 und 96 Stunden nach ihrer letzten Einnahme, waren keine Spiegel mehr messbar. Obwohl die Stichprobengröße sehr gering und keine korrespondierenden Serumspiegel des Kindes vorhanden waren, deuten die Ergebnisse darauf hin, dass nach der Einnahme von Cladribin eine kürzere Karenzzeit bis zur Wiederaufnahme des Stillens ausreichend sein könnte.

5.5. Monomethylfumarat in humaner Muttermilch

Die vorliegenden Ergebnisse der Monomethylfumaratmessung sind die ersten Nachweise des Wirkstoffes in humaner Muttermilch. Nach Einnahme von 240 mg lag die RID im Mittel bei nur 0,013 %. Nach oraler Gabe kann Dimethylfumarat im Plasma nicht quantifiziert werden, da es durch Esterasen schnell hydrolysiert und in seinen Hauptmetaboliten Monomethylfumarat umgewandelt wird^{56,205}. Die Plasmaproteinbindung von Monomethylfumarat liegt bei nur 27 % bis 40 %, das Verteilungsvolumen ist dementsprechend hoch (60 bis 90 L). Im Plasma wird die Maximalkonzentration nach 2 bis 2,5 Stunden erreicht⁵⁶ und auch in der Muttermilch beider Probandinnen wurde die Höchstkonzentration jeweils 2 Stunden nach der morgendlichen Einnahme gemessen. Die Halbwertszeit des Stoffes ist sehr kurz, diese beträgt nur ca. eine Stunde, daher ist im Plasma nicht mit einer Akkumulation zu rechnen⁵⁶. Obwohl die Monomethylfumarat Konzentrationen in den Proben beider Patientinnen sehr gering ausfielen, war die Maximalkonzentration bei der 2. Patientin fast dreimal geringer als bei 1. Patientin, die Konzentrations-Zeit-Kurve der 2. Patientin zeigte auch nicht einen typischen Verlauf nach oraler Applikation eines Stoffes. Trotz der sehr begrenzten Fallzahl und beobachteter Unterschiede ist anhand der vorliegenden Ergebnisse anzunehmen, dass Monomethylfumarat nur zu einem sehr geringen Teil in die Muttermilch übergeht. Sollte sich das mit größeren Fallzahlen reproduzieren lassen, könnte dies darauf hindeuten, dass das Stillen eines gesunden, älteren Säuglings unter Dimethylfumarattherapie für eine begrenzte Zeit möglich wäre, beispielsweise überbrückend während der Abstillphase.

6. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind erfreulicherweise beruhigend für Patientinnen, die nicht auf eine postpartale MS-Behandlung verzichten aber gleichzeitig stillen möchten.

Die Analyse der Daten zur IFN- β oder GLAT-Exposition belegen, zusammen mit den wenigen anderen Fallserien sowie der fehlenden biologischen Plausibilität für relevante Auswirkungen auf gestillte Säuglinge, dass das Stillen unter diesen Medikamenten kein erkennbares Risiko darstellt. Dies sollte, wie bei den β -Interferonen bereits geschehen, auch in der Fachinformation von GLAT Berücksichtigung finden.

Die vorliegenden Ergebnisse von unter MAb gestillten Kindern unterstreichen, zusammen mit Ergebnissen anderer Publikationen zu diesem Thema, das geringe Risiko von durch Muttermilchexposition hervorgerufenen schädlichen Effekte auf den Säugling. Auch hier erscheinen die Ergebnisse biologisch plausibel. Gerade bei Patientinnen mit hochaktiver MS sollte eine MAb-Behandlung während der Stillzeit nicht mehr ausgeschlossen werden, sowie es in anderen Fachrichtungen inzwischen auch praktiziert wird. Nach Nutzen-Risiko-Bewertung erscheint die Behandlung während der Stillzeit gerechtfertigt, sofern der Säugling auf Nebenwirkungen hin monitoriert wird.

Die Nachweise von Cladribin und Monomethylfumarat in der Muttermilch stellen die ersten veröffentlichten Fallberichte hierzu dar und können nun Aufschluss über das Ausmaß der Exposition über die Muttermilch geben. Sollte der schnelle Abfall der Konzentration nach der letzten Cladribineinnahme reproduziert werden können, könnte das Stillen möglicherweise früher als bisher vorgeschrieben fortgesetzt werden. Dies würde wahrscheinlich Mütter und Säuglinge entlasten, da die Stillpause verkürzt und weniger Muttermilch zur Überbrückung abgepumpt werden müsste. Sollten die geringen Konzentrationen von Monomethylfumarat in größeren Kohorten bestätigt werden, könnte die Nutzen-Risiko-Bewertung neu bedacht werden. Zumindest in Einzelfällen (bei gesunden, älteren Säuglingen) könnte eine zeitlich begrenzte Dimethylfumaratbehandlung während der Stillzeit, z.B. während der Zeit des Abstillens, möglicherweise vertretbar sein.

Seltene Effekte auf gestillte Kinder konnten anhand der vorliegenden Fallzahl nicht ausgeschlossen werden. Es sind größere Kohorten nötig um ein breiteres Spektrum an potenziellen Nebenwirkungen erfassen zu können. Ferner muss auch die Dauer der Exposition über die Muttermilch, sowie das Alter des Säuglings während der Exposition berücksichtigt werden, da Frühgeburten und Neugeborene anfälliger für arzneimittelbezogene Nebenwirkungen sind, als ältere gesunde Säuglinge⁹³. Obwohl eher ein Effekt auf das Immunsystem der gestillten Säuglinge möglich erscheint, müssen auch breiter gefasste Auswirkungen in Betracht gezogen werden, um eine abschließende Sicherheitsbeurteilung fällen zu können. Daher sind auch längere Follow-ups der Kinder notwendig, die sowohl die gesundheitliche, als auch die geistige Entwicklung der Kinder miteinbeziehen. Bislang sind keine Kleinkinddaten zu unter krankheitsmodifizierender Therapie gestillten Kindern veröffentlicht, sodass zwar momentan davon ausgegangen werden kann, dass Gesundheit und Entwicklung kurzfristig nicht negativ beeinflusst werden, ob dies auch längerfristig der Fall bleibt muss noch mit Daten belegt werden.

Eine normgerechte Entwicklung kann auf lange Sicht gesehen die Sicherheit einer potenziellen Arzneimittelexposition über die Muttermilch belegen. Ob der Arzneistoff vom Kind tatsächlich aufgenommen wird kann allerdings nur anhand von Konzentrationsmessungen im kindlichen Blutkreislauf festgestellt werden. Hier könnte schon zu einem früheren Zeitpunkt erkennbar sein, ob arzneimittelbezogene Nebenwirkungen zu erwarten sind, oder ob beobachtete Auffälligkeiten der krankheitsmodifizierenden Therapie zugesprochen werden könnten. Da interventionelle Studien an Säuglingen ausgeschlossen sind, kann nur angeraten werden, bei Kindern, deren Mütter sich ohnehin für eine Therapie in der Stillzeit entschieden haben, zur Monitorierung in einem solchen Rahmen Blutuntersuchungen durchzuführen, die das Kind nicht belasten.

Die vorliegenden Daten zu Natalizumab-/ Cladribin-/ Monomethylfumarat-Konzentrationen in der Muttermilch, sowie die wenigen für Natalizumab publizierten Fallberichte können bereits Aufschluss über die Höhe des potenziellen Risikos für den gestillten Säugling geben. Es sind allerdings auch hier größere Kohorten notwendig, um die Messergebnisse zu bestätigen bzw. um

auch die Kinetik in der Muttermilch genauer untersuchen zu können. Eventuell könnten Phasen geringerer Exposition ermittelt werden.

In wie fern sich eine Behandlung mit MAb während des letzten Schwangerschaftsdrittels bzw. kurz vor der Geburt auf deren Konzentration im Kolostrum auswirkt, wurde noch nicht untersucht. Da in den ersten Tagen postpartum die Alveolarzellen der Brustdrüsen durchlässiger für große Moleküle sind¹⁶⁶ und Kolostrum mehr Immunglobuline enthält als reife Milch²⁰⁶, dürfte dies für viele Patientinnen von Bedeutung sein, die aufgrund einer hohen Krankheitsaktivität auch in der Spätschwangerschaft mit MAb behandelt werden und nach der Geburt stillen möchten.

Schlussendlich ist einer der wichtigsten Aspekte, den es genauer zu untersuchen gilt, das Schubrisiko bei Patientinnen, die unter einer krankheitsmodifizierenden Therapie stillen. In wie weit sich dies positiv auf die Schubrate auswirkt, ob der Beginn nach der Geburt ausreicht oder bereits im dritten Schwangerschaftstrimester therapiert werden muss, um das erhöhte Schubrisiko postpartum zu senken, muss ebenfalls in größeren Kohorten untersucht werden, die auch die Krankheitsaktivität vor der Schwangerschaft in die Analyse miteinbeziehen können.

7. Literaturverzeichnis

1. Collaborators GBDMS. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(3):269-285.
2. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(Suppl 6):s53-s59.
3. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10130):1622-1636.
4. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Göppfarth D. Epidemiology of multiple sclerosis in Germany: regional differences and drug prescription in the claims data of the statutory health insurance. *Der Nervenarzt*. 2014;85(8):990-998.
5. Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013. <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>. Accessed February 26, 2020.
6. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space--geographic clues to cause. *J Neurovirol*. 2000;6 Suppl 2:S134-S140.
7. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *The Lancet Neurology*. 2010;9(7):727-739.
8. Bove R, McHenry A, Hellwig K, et al. Multiple sclerosis in men: management considerations. *J Neurol*. 2016;263(7):1263-1273.
9. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol*. 2006;5(11):932-936.
10. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:13-25.
11. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *European journal of neurology*. 2019;26(1):27-40.
12. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9648):1502-1517.
13. Willer CJ, Dymont DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC, Canadian Collaborative Study G. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(22):12877-12882.
14. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinvis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *The New England journal of medicine*. 1998;339(5):285-291.
15. Ysraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology*. 2019;156(1):9-22.
16. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003;126(Pt 4):770-782.
17. Avila M, Bansal A, Culberson J, Peiris AN. The Role of Sex Hormones in Multiple Sclerosis. *Eur Neurol*. 2018;80(1-2):93-99.
18. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Jama*. 2006;296(23):2832-2838.

19. Simpson S, Jr., Taylor B, Blizzard L, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2010;68(2):193-203.
20. Ascherio A, Munger KL, White R, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA neurology*. 2014;71(3):306-314.
21. Antonovsky A, Leibowitz U, Smith HA, et al. EPIDEMIOLOGIC STUDY OF MULTIPLE SCLEROSIS IN ISRAEL. I. AN OVERALL REVIEW OF METHODS AND FINDINGS. *Archives of neurology*. 1965;13:183-193.
22. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS one*. 2011;6(1):e16149-e16149.
23. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007;13(5):610-615.
24. Ramanujam R, Hedström A-K, Manouchehrinia A, et al. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA neurology*. 2015;72(10):1117-1123.
25. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011;17(7):788-793.
26. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;73(9):696-701.
27. Carlens C, Hergens MP, Grunewald J, et al. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(11):1217-1222.
28. Yamauchi A, Dohgu S, Nishioku T, et al. An inhibitory role of nitric oxide in the dynamic regulation of the blood-brain barrier function. *Cell Mol Neurobiol*. 2007;27(3):263-270.
29. Smith KJ, Kapoor R, Felts PA. Demyelination: the role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathol*. 1999;9(1):69-92.
30. Alrouji M, Manouchehrinia A, Gran B, Constantinescu CS. Effects of cigarette smoke on immunity, neuroinflammation and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2019;329:24-34.
31. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Annals of neurology*. 2007;61(4):288-299.
32. Sumaya CV, Myers LW, Ellison GW. Epstein-Barr virus antibodies in multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 1980;37(2):94-96.
33. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PLoS one*. 2010;5(9):e12496.
34. Pender MP, Burrows SR. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: potential opportunities for immunotherapy. *Clinical & translational immunology*. 2014;3(10):e27-e27.
35. Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Curr Neuropharmacol*. 2011;9(3):409-416.
36. O'Connor KC, Bar-Or A, Hafler DA. The neuroimmunology of multiple sclerosis: possible roles of T and B lymphocytes in immunopathogenesis. *Journal of clinical immunology*. 2001;21(2):81-92.

37. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(4):406-419.
38. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015;5(9):e00362-e00362.
39. Raine CS. The Dale E. McFarlin Memorial Lecture: the immunology of the multiple sclerosis lesion. *Annals of neurology*. 1994;36 Suppl:S61-S72.
40. Ciccarelli O, Barkhof F, Bodini B, et al. Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. *The Lancet Neurology*. 2014;13(8):807-822.
41. Peterson LK, Fujinami RS. Inflammation, demyelination, neurodegeneration and neuroprotection in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 2007;184(1-2):37-44.
42. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286.
43. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*. 2015;28(3):193-205.
44. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-189.
45. Weiner HL. A shift from adaptive to innate immunity: a potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2008;255(1):3-11.
46. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-127.
47. Setting new standards in multiple sclerosis care and research. *Lancet Neurol*. 2012;11(10):835.
48. Hart FM, Bainbridge J. Current and emerging treatment of multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2016;22(6 Suppl):s159-170.
49. Tedeholm H, Lycke J, Skoog B, et al. Time to secondary progression in patients with multiple sclerosis who were treated with first generation immunomodulating drugs. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;19(6):765-774.
50. Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*. 2016;80(4):499-510.
51. Coalition MS. The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: principles and current evidence. http://www.nationalmssociety.org/getmedia/5ca284d3-fc7c-4ba5-b005-ab537d495c3c/DMT_Consensus_MS_Coalition_color. Published Original July 2014, Updated September 2019. Accessed March 25, 2020.
52. DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS. http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2016/02/dgn-kknms_ms-ll_20140813.pdf. Published 2014. Accessed March 12, 2020.
53. EMA. Betaferon (interferon beta 1b) EPAR Summary of Product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_en.pdf. Accessed January 13, 2020.
54. Teva. Fachinformation COPAXONE PEN 40 mg Injektionslösung im Fertigpen. Published 2019. Accessed March 22, 2020.

55. Linker RA, Lee D-H, Ryan S, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain : a journal of neurology*. 2011;134(Pt 3):678-692.
56. EMA. Tecfidera® (dimethyl fumarate) - EPAR Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_en.pdf. Accessed January 30, 2020.
57. Oh J, O'Connor PW. An update of teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:177-190.
58. EMA. Aubagio® (teriflunomide) - EPAR Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_en.pdf. Accessed January 30, 2020.
59. Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2012;366(4):339-347.
60. EMA. Gilenya® (fingolimod) - EPAR Summary of product characteristics http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf. Published 2015. Accessed January 30, 2020.
61. EMA. Gilenya (Fingolimod) - Übersicht über Gilenya und Begründung für die Zulassung in der EU. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/gilenya-epar-medicine-overview_de.pdf. Published 2018. Accessed March, 11 2020.
62. Beutler E. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). *Lancet (London, England)*. 1992;340(8825):952-956.
63. EMA. Mavenclad® (cladribine) - EPAR Summary of product characteristics https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_en.pdf. Accessed February 2, 2020.
64. Ransohoff RM. Natalizumab for multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2007;356(25):2622-2629.
65. EMA. Tysabri® (natalizumab) - EPAR Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_en.pdf. Accessed February 2, 2020.
66. Deisenhammer F, Jank M, Lauren A, et al. Prediction of natalizumab anti-drug antibodies persistency. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2019;25(3):392-398.
67. Li Z, Richards S, Surks HK, Jacobs A, Panzara MA. Clinical pharmacology of alemtuzumab, an anti-CD52 immunomodulator, in multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2018;194(3):295-314.
68. EMA. Unbedenklichkeitsbericht (PSUSA) für Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809)- Anhang IV Wissenschaftliche Schlussfolgerungen. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lemtrada-article-20-procedure-scientific-conclusions_de.pdf. Published 2019. Accessed March, 12 2020.
69. EMA. Ocrevus® (ocrelizumab) - EPAR Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_en.pdf. Accessed February 2, 2020.

70. Sorensen PS, Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2015;9(1):44-52.
71. EMA. MabThera® (rituximab) - EPAR Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf. Accessed February 2, 2020.
72. Ineichen BV, Moridi T, Granberg T, Piehl F. Rituximab treatment for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019;26(2):137-152.
73. EMA. Novantrone® (mitoxantrone) - EPAR Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/novantrone-article-30-referral-annex-iii_en.pdf. Accessed February 3, 2020.
74. Martinelli V, Radaelli M, Straffi L, Rodegher M, Comi G. Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2009;30 Suppl 2:S167-S170.
75. EMA. Mayzent (siponimod) EPAR Summary of product characteristics https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_en.pdf. Published 2020. Accessed March 15, 2020.
76. FDA. Mayzent (siponimod) Full prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209884s0001bl.pdf. Published 2019. Accessed March 15, 2020.
77. Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, et al. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *Br J Pharmacol*. 2012;167(5):1035-1047.
78. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10127):1263-1273.
79. Trebst C, Reising A, Kielstein JT, Hafer C, Stangel M. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif*. 2009;28(2):108-115.
80. Schilling S, Linker RA, König FB, et al. [Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients]. *Nervenarzt*. 2006;77(4):430-438.
81. WHO, UNICEF. *Global strategy for infant and young child feeding*. Geneva, Switzerland 2003.
82. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(1):49-74.
83. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2015;104(467):96-113.
84. Allen J, Hector D. Benefits of breastfeeding. *N S W Public Health Bull*. 2005;16(3-4):42-46.
85. Jackson KM, Nazar AM. Breastfeeding, the immune response, and long-term health. *J Am Osteopath Assoc*. 2006;106(4):203-207.

86. Evenhouse E, Reilly S. Improved estimates of the benefits of breastfeeding using sibling comparisons to reduce selection bias. *Health Serv Res.* 2005;40(6 Pt 1):1781-1802.
87. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr.* 2014;168(8):729-736.
88. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Archives of neurology.* 2009;66(8):958-963.
89. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S, et al. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA Neurol.* 2015;72(10):1132-1138.
90. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, et al. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology.* 2011;77(2):145-150.
91. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain.* 2004;127(Pt 6):1353-1360.
92. Hale TW, Siddiqui AA, Baker TE. Transfer of interferon beta-1a into human breastmilk. *Breastfeed Med.* 2012;7(2):123-125.
93. Datta P, Baker T, Hale TW. Balancing the Use of Medications While Maintaining Breastfeeding. *Clinics in perinatology.* 2019;46(2):367-382.
94. Lechner-Scott J, Kappos L, Hofman M, et al. Can the Expanded Disability Status Scale be assessed by telephone? *Mult Scler.* 2003;9(2):154-159.
95. Queisser-Luft A, Spranger J. Congenital Malformations. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2006;103(38):A-2464.
96. WHO. *ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision.* Vol 2: World Health Organization; 2004.
97. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A, Dortschy R, BM K. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2013;2. erweiterte Auflage https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsbericht_erstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.html. Accessed January 13, 2020.
98. Uphoff R, Nather A. [Das neue Gelbe Kinderuntersuchungsheft.]. *Kinderkrankenschwester.* 2016;35(10):384-385.
99. Schmidtke C, Kuntz B, Starker A, Lampert T. Inanspruchnahme der Früherkennungsuntersuchungen für Kinder in Deutschland - Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2. *Journal of Health Monitoring.* 2018;3(4).
100. Organization WH. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?ua=1. Published 2011. Accessed.
101. Roberts IA, Murray NA. Thrombocytopenia in the newborn. *Curr Opin Pediatr.* 2003;15(1):17-23.
102. Bennett P, ed *Drugs and Human Lactation.* Elsevier Science; 1996.
103. Rispen T, Leeuwen A, Vennegoor A, et al. Measurement of serum levels of natalizumab, an immunoglobulin G4 therapeutic monoclonal antibody. *Analytical biochemistry.* 2011;411(2):271-276.

104. Rispens T, Vennegoor A, Wolbink GJ, Polman CH, Killestein J. Natalizumab remains detectable in patients with multiple sclerosis long after treatment is stopped. *Mult Scler.* 2012;18(6):899-901.
105. Drugbank. Interferon beta 1a. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00060>. Accessed February 3, 2020.
106. Drugbank. Interferon beta 1b. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00068>. Accessed February 3, 2020.
107. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the interferon-betas, glatiramer acetate, and mitoxantrone in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2007;259(1-2):27-37.
108. EMA. Plegridy® (peginterferon beta-1a) - EPAR Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_en.pdf. Published 2019. Accessed February 3, 2020.
109. Newsome SD, Kieseier BC, Liu S, et al. Peginterferon beta-1a reduces disability worsening in relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Therapeutic advances in neurological disorders.* 2017;10(1):41-50.
110. Kieseier BC, Calabresi PA. PEGylation of interferon-beta-1a: a promising strategy in multiple sclerosis. *CNS drugs.* 2012;26(3):205-214.
111. Hellwig K, Gold R. Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2011;258(3):502-503.
112. Fragoso YD, Boggild M, Macias-Islas MA, et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(2):154-159.
113. Drugbank. Glatiramer acetate. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB05259>. Accessed February 2, 2020.
114. Fragoso YD, Finkelsztein A, Kaimen-Maciél DR, et al. Long-term use of glatiramer acetate by 11 pregnant women with multiple sclerosis: a retrospective, multicentre case series. *CNS drugs.* 2010;24(11):969-976.
115. Selewski DT, Shah GV, Segal BM, Rajdev PA, Mukherji SK. Natalizumab (Tysabri). *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(9):1588-1590.
116. Baker TE, Cooper SD, Kessler L, Hale TW. Transfer of natalizumab into breast milk in a mother with multiple sclerosis. *J Hum Lact.* 2015;31(2):233-236.
117. Proschmann U, Thomas K, Thiel S, Hellwig K, Ziemssen T. Natalizumab during pregnancy and lactation. *Mult Scler.* 2018;24(12):1627-1634.
118. Matro R, Martin CF, Wolf D, Shah SA, Mahadevan U. Exposure Concentrations of Infants Breastfed by Women Receiving Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases and Effects of Breastfeeding on Infections and Development. *Gastroenterology.* 2018;155(3):696-704.
119. Drugbank. Ocrelizumab. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB11988>. Accessed February 2, 2020.
120. Oreja-Guevara C, Wray S, Buffels R, Zecevic D, Vukusic S. Pregnancy Outcomes in Patients Treated With Ocrelizumab. *ECTRIMS Online Library.* 2019.
121. Drugbank. Rituximab. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00073>. Accessed February 2, 2020.

122. Vaidyanathan A, McKeever K, Anand B, Eppler S, Weinbauer GF, Beyer JC. Developmental immunotoxicology assessment of rituximab in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci.* 2011;119(1):116-125.
123. Bragnes Y, Boshuizen R, de Vries A, Lexberg A, Ostensen M. Low level of Rituximab in human breast milk in a patient treated during lactation. *Rheumatology (Oxford, England).* 2017;56(6):1047-1048.
124. Krysko KM, LaHue SC, Anderson A, et al. Minimal breast milk transfer of rituximab, a monoclonal antibody used in neurological conditions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(1).
125. Jin J, Mills J, Conboy E, al. e. In utero rituximab: Detection of rituximab in an infant at 4 months of age. 2014. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/10811206/113/5/supp/S>. Accessed February 2, 2020.
126. Drugbank. Cladribine. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00242>. Accessed February 2, 2020.
127. Burness CB, Deeks ED. Dimethyl fumarate: a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS drugs.* 2014;28(4):373-387.
128. Drugbank. Dimethyl fumarate. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB08908>. Accessed February 2, 2020.
129. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2015;16(7):16414-16439.
130. Willis MD, Robertson NP. Alemtuzumab for Multiple Sclerosis. *Current neurology and neuroscience reports.* 2016;16(9):84.
131. EMA. Lemtrada® (alemtuzumab) - EPAR Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_en.pdf. Published 2013. Accessed January 30, 2020.
132. Miller AE. Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017;10(12):381-396.
133. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs.* 2014;74(6):659-674.
134. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33(2):91-101.
135. Groves A, Kihara Y, Chun J. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. *Journal of the neurological sciences.* 2013;328(1-2):9-18.
136. Stepanovska B, Huwiler A. Targeting the S1P receptor signaling pathways as a promising approach for treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Pharmacol Res.* 2020;154:104170.
137. Drugbank. Fingolimod. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB08868>. Accessed February 2, 2020.
138. Goodman AD, Anadani N, Gerwitz L. Siponimod in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019;28(12):1051-1057.
139. Messina S, Patti F. The pharmacokinetics of glatiramer acetate for multiple sclerosis treatment. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology.* 2013;9(10):1349-1359.

140. Azuno Y, Kaku K, Fujita N, Okubo M, Kaneko T, Matsumoto N. Mitoxantrone and etoposide in breast milk. *American journal of hematology*. 1995;48(2):131-132.
141. Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A, Dortschy R, Ellert U, Neuhauser H. German head circumference references for infants, children and adolescents in comparison with currently used national and international references. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2011;100(7):e28-33.
142. Rosario AS, Schienkiewitz A, Neuhauser H. German height references for children aged 0 to under 18 years compared to WHO and CDC growth charts. *Ann Hum Biol*. 2011;38(2):121-130.
143. Deutsch-Schweizerische Versorgungsleitlinie basierend auf internationalen Empfehlungen (EACD-Consensus) zu Definition, Diagnose, Untersuchung und Behandlung bei Umschriebenen Entwicklungsstörungen motorischer Funktionen (UEMF). 2011. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/022-017.html>. Accessed January 13, 2020.
144. Greiner W, Batram M, Scholz S. Kinder- und Jugendreport 2018 Schleswig Holstein. 2018. <https://www.dak.de/dak/download/report-2106236.pdf>. Accessed January 13, 2020.
145. Greiner W, Batram M, Scholz S, J W. Kinder- und Jugendreport Nordrhein-Westfalen Gesundheitsversorgung von Kindern- und Jugendlichen in Nordrhein-Westfalen. 2019. <https://www.dak.de/dak/download/download-kinder--und-jugendreport-2019-nordrhein-westfalen-2106266.pdf>. Accessed January 13, 2020.
146. Bergmann RL, Dudenhausen JW. Prädiktion und Prävention der Frühgeburt. *Der Gynäkologe*. 2003;36(5):391-402.
147. Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, Amezcua L, Koren G, Hellwig K. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler*. 2015;21(2):198-205.
148. EMA. Rebif® (interferon beta 1a) - EPAR Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_en.pdf. Published 2019. Accessed February 3, 2020.
149. Hegen H, Auer M, Deisenhammer F. Pharmacokinetic considerations in the treatment of multiple sclerosis with interferon-beta. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2015;11(12):1803-1819.
150. Giragossian C, Clark T, Piche-Nicholas N, Bowman CJ. Neonatal Fc receptor and its role in the absorption, distribution, metabolism and excretion of immunoglobulin G-based biotherapeutics. *Current drug metabolism*. 2013;14(7):764-790.
151. Hyrich KL, Verstappen SM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53(8):1377-1385.
152. FDA. Mavenclad (cladribine) Full prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022561s0001bl.pdf. Published 2019. Accessed January 27, 2020.
153. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(9):576-588.
154. Mahlanza TD, Manieri MC, Klawiter EC, et al. Prospective growth and developmental outcomes in infants born to mothers with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020:1352458520904545.

155. Patti F, Cavallaro T, Lo Fermo S, et al. Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? *J Neurol.* 2008;255(8):1250-1253.
156. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;75(20):1794-1802.
157. Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol.* 2012;12:124.
158. Newton ER, Hale TW. Drugs in Breast Milk. *Clinical obstetrics and gynecology.* 2015;58(4):868-884.
159. Gardiner S, E B. Drug Safety in Lactation. *Prescriber Update.* 2001;21:10-23. <https://medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/lactation.htm>. Accessed January 13, 2020.
160. Rowe H, Baker T, Hale TW. Maternal medication, drug use, and breastfeeding. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(1):275-294.
161. Medicine Use in Lactation. *Prescriber Update.* 2015;36:22-25. <https://medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/June2015/June2015Lactation.htm>. Accessed January 13, 2020.
162. Matheson I, Samseth M, Loberg R, Faegri A, Prentice A. Milk transfer of phenoxymethylpenicillin during puerperal mastitis. *Br J Clin Pharmacol.* 1988;25(1):33-40.
163. Hassiotou F, Hepworth AR, Metzger P, et al. Maternal and infant infections stimulate a rapid leukocyte response in breastmilk. *Clin Transl Immunology.* 2013;2(4):e3.
164. Almas S, Vance J, Baker T, Hale T. Management of Multiple Sclerosis in the Breastfeeding Mother. *Mult Scler Int.* 2016;2016:6527458.
165. Alhakamy NA, Berkland CJ. Glatiramer Acetate (Copaxone) is a Promising Gene Delivery Vector. *Mol Pharm.* 2019;16(4):1596-1605.
166. Anderson PO, Sauberan JB. Modeling drug passage into human milk. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100(1):42-52.
167. Houtchens M, Manieri MC, Mahlanza TD, et al. Interim analysis of peginterferon beta-1a in the breast milk of lactating patients with multiple sclerosis. In:2019.
168. Polman C, Barkhof F, Kappos L, et al. Oral interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind randomized study. *Mult Scler.* 2003;9(4):342-348.
169. Filippi M, Wolinsky JS, Comi G. Effects of oral glatiramer acetate on clinical and MRI-monitored disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2006;5(3):213-220.
170. Huppke P, Gärtner J. S1 Leitlinie Pädiatrische Multiple Sklerose. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-014l_S1_Multiple-Sklerose_Kinderalter_2016-02.pdf. Published 2016. Accessed March 25, 2020.
171. Ghezzi A. Therapeutic strategies in childhood multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010;3(4):217-228.
172. Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics.* 2003;34(3):120-126.

173. Basiri K, Etemadifar M, Derakhshan F, et al. Interferon-beta in pediatric multiple sclerosis patients: safety in short-term prescription. *Acta medica Iranica*. 2012;50(2):97-100.
174. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol*. 2014;71(7):891-895.
175. Foley JF, Goelz S, Hoyt T, Christensen A, Metzger RR. Evaluation of natalizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics with standard and extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;31:65-71.
176. Drugbank. Natalizumab. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00108>. Accessed March 25, 2020.
177. Hurley WL, Theil PK. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. *Nutrients*. 2011;3(4):442-474.
178. Kane S, Ford J, Cohen R, Wagner C. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43(7):613-616.
179. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006;4(10):1255-1258.
180. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(3):286-292; quiz e224.
181. Fritzsche J, Pilch A, Mury D, Schaefer C, Weber-Schoendorfer C. Infliximab and adalimumab use during breastfeeding. *Journal of clinical gastroenterology*. 2012;46(8):718-719.
182. Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, et al. Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2010;8(5):475-476.
183. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*. 2016;151(1):110-119.
184. Stengel JZ, Arnold HL. Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World journal of gastroenterology*. 2008;14(19):3085-3087.
185. Saito J, Yakuwa N, Takai C, et al. Tocilizumab concentrations in maternal serum and breast milk during breastfeeding and a safety assessment in infants: a case study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(8):1499-1501.
186. Grosen A, Julsgaard M, Kelsen J, Christensen LA. Infliximab concentrations in the milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(2):175-176.
187. Lahat A, Shitrit AB, Naftali T, et al. Vedolizumab Levels in Breast Milk of Nursing Mothers With Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2018;12(1):120-123.
188. Julsgaard M, Kjeldsen J, Bibby BM, Brock B, Baumgart DC. Vedolizumab Concentrations in the Breast Milk of Nursing Mothers With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(3):752-754.e751.

189. Clowse ME, Forger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(11):1890-1896.
190. Hale TW, Rowe H, eds. *Medications & Mothers' Milk* New York: Springer Publishing Company; 2017.
191. Mariette X, Forger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(2):228-233.
192. Puchner A, Grochenig HP, Sautner J, et al. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation : A consensus report issued by the Austrian Societies of Gastroenterology and Hepatology and Rheumatology and Rehabilitation. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2019;131(1-2):29-44.
193. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, et al. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1508-1524.
194. Rodriguez-Camejo C, Puyol A, Fazio L, et al. Antibody Profile of Colostrum and the Effect of Processing in Human Milk Banks: Implications in Immunoregulatory Properties. *J Hum Lact*. 2018;34(1):137-147.
195. EMA. Ajoyv® (fremanezumab) - EPAR Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_en.pdf. Accessed March 25, 2020.
196. EMA. Emgality® (galcanezumab) - EPAR Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information_en.pdf. Accessed March 25, 2020.
197. EMA. Aimovig® (erenumab)- EPAR Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_en.pdf. Accessed March 25, 2020.
198. Sheppard AM, Onken MD, Rosen GD, Noakes PG, Dean DC. Expanding roles for alpha 4 integrin and its ligands in development. *Cell Adhes Commun*. 1994;2(1):27-43.
199. Yang JT, Rayburn H, Hynes RO. Cell adhesion events mediated by alpha 4 integrins are essential in placental and cardiac development. *Development*. 1995;121(2):549-560.
200. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri(R) (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol*. 2016;16(1):150.
201. González-Suarez I, Rodríguez de Antonio L, Orviz A, et al. Catastrophic outcome of patients with a rebound after Natalizumab treatment discontinuation. *Brain Behav*. 2017;7(4):e00671-e00671.
202. Papeix C, Vukusic S, Casey R, et al. Risk of relapse after natalizumab withdrawal: Results from the French TYSEDMUS cohort. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2016;3(6):e297-e297.
203. Hermann R, Karlsson MO, Novakovic AM, Terranova N, Fluck M, Munafa A. Correction to: The Clinical Pharmacology of Cladribine Tablets for the

- Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Clinical pharmacokinetics*. 2019;58(3):401.
204. Scheible H, Laisney M, Wimmer E, Javornik A, Dolgos H. Comparison of the in vitro and in vivo metabolism of Cladribine (Leustatin, Movectro) in animals and human. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*. 2013;43(12):1084-1094.
205. Linker RA, Haghikia A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2016;7(4):198-207.
206. Wheeler TT, Hodgkinson AJ, Prosser CG, Davis SR. Immune components of colostrum and milk—a historical perspective. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2007;12(4):237-247.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Andrea Ines Ciplea

Adresse: Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
St. Josef-Hospital – Katholisches Klinikum Bochum
Neurologische Abteilung
Gudrunstr. 56, 44791 Bochum

E-Mail: a.ciplea@klinikum-bochum.de

Berufliche Erfahrungen

Okt 2017 – heute **Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Klinische Pharmazie und Pharmakotherapie**
Promotionsstudentin

Mai 2017 – heute **Deutsches Multiple Sklerose und Kinderwunschregister, Neurologische Abteilung des St.Josefs-Hospitals Bochum**
Apothekerin

Mai 2016 – Okt 2016 **Galderma Laboratorium GmbH, Düsseldorf**
Pharmazeutin im Praktikum

Nov 2015 – Apr 2016 **Herz-Apotheke, Düsseldorf**
Pharmazeutin im Praktikum

Ausbildung

Apothekerkammer Nordrhein, Düsseldorf

Dez 2016 3. Staatsexamen
Approbation zur Apothekerin

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Okt 2015 2. Staatsexamen
Pharmaziestudium

Aug 2013 1. Staatsexamen
Pharmaziestudium

9. Publikationen und Kongressbeiträge

Teile dieser Arbeit wurden teilweise bereits auf Kongressen vorgestellt, in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht, oder von Fachzeitschriften bereits akzeptiert.

Publikationen:

[1] **Ciplea AI**, Langer-Gould A, de Vries A, et al. Monoclonal antibody treatment during pregnancy and/or lactation in women with MS or neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020;7(4):e723.

[2] **Ciplea AI**, Langer-Gould A, Stahl A, et al. Safety of potential breast milk exposure to IFN- β or glatiramer acetate: One-year infant outcomes. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020;7(4).

[3] Datta P, **Ciplea AI**, Rewers-Felkins K, et al. Cladribine transfer into human milk: A case report. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020:1352458520912173.

[4] **Ciplea AI**, Thiel S, Gold R, Hellwig K. Schwangerschaft und multiple Sklerose. *DGNeurologie* 2019; 5: 397-403.

[5] Thiel S, **Ciplea AI**, Gold R, Hellwig K. Behandlung der Multiplen Sklerose in Schwangerschaft und Stillzeit – Erfahrungen aus dem Deutschen Multiple Sklerose und Kinderwunschregister. *Krankenhauspharmazie* 2019; 40: 129-139.

Kongressbeiträge:

Houtchens M, Manieri MC, Mahlanza T, **Ciplea A**, Ramia N, Zhao Y, England S, Avila R, Hellwig K. Interim analysis of peginterferon beta-1a in the breast milk of lactating patients with multiple sclerosis, *unpublished**.

Hellwig, K, Thiel S, **Ciplea A**, Galazka A, Nolting A, Hübschen M. Pregnancy of MS patients treated with cladribine tablets, *unpublished**.

Kümpfel T, Thiel S, Meinel I, Bayas A, **Ciplea A**, Hoffmann F, Hofstadt-van Oy U, Hoshi M, Neubert A, Ringelstein M, Aktas O, Stoppe M, Then Bergh F, Tackenberg B, Walter A, Weber M, Kluge J, Gold R, Hellwig K. Anti CD20

therapies and pregnancy in neuroimmunological disorders- A case series from Germany,ECTRIMS 2019, 11. Sep. 2019, Stockholm, Sweden. [Poster]

Kümpfel T, Thiel S, Meinel I, Bayas A, **Ciplea A**, Hoffmann F, Hofstadt-van Oy U, Hoshi M, Neubert A, Ringelstein M, Aktas O, Stoppe M, Then Bergh F, Tackenberg B, Walter A, Weber M, Kluge J, Gold R, Hellwig K. Anti CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunological disorders- A case series from Germany, DGN 2019, Stuttgart, Germany [Vortrag]

Kümpfel T, Thiel S, Meinel I, Bayas A, **Ciplea A**, Hoffmann F, Hofstadt-van Oy U, Hoshi M, Neubert A, Ringelstein M, Aktas O, Stoppe M, Then Bergh F, Tackenberg B, Walter A, Weber M, Kluge J, Gold R, Hellwig K. Anti CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunological disorders- A case series from Germany, AAN 2019, 8. May 2019, Philadelphia, USA. [Poster]

Ciplea AI, Stahl A, Thiel S, Gold R, Hellwig K. Interferon- β /glatiramer acetate during lactation in women with multiple sclerosis. Research Day MS 2019, 25. Jan. 2019, Berlin, Germany. [Poster]

Ciplea AI, Stahl A, Thiel S, Gold R, Hellwig K. Interferon- β /Glatirameracetatbehandlung während der Stillzeit bei Frauen mit Multipler Sklerose. DGN 2018, 3. Nov. 2018, Berlin, Germany. [Vortrag]

Kümpfel T, Thiel S, Meinel I, Bayas A, **Ciplea A**, Hoffmann F, Hofstadt-van Oy U, Hoshi M, Neubert A, Ringelstein M, Aktas O, Stoppe M, Then Bergh F, Tackenberg B, Walter A, Weber M, Gold R, Hellwig K. Anti CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunological disorders- A case series from Germany,ECTRIMS 2018, 11. Oct. 2018, Berlin, Germany. [Poster]

Ciplea AI, Stahl A, Thiel S, Gold R, Hellwig K. Interferon- β /glatiramer acetate during lactation in women with multiple sclerosis.ECTRIMS 2018, 12. Oct. 2018, Berlin, Germany. [Poster]

Ciplea AI, Stahl A, Thiel S, Gold R, Hellwig K. Interferon- β /glatiramer acetate during lactation in women with multiple sclerosis. AAN 2018, 25. Apr. 2018, Los Angeles, USA. [Poster]

** Die noch nicht veröffentlichten Kongressbeiträge sollten auf dem AAN-Meeting (25. April – 01. Mai) 2020 in Toronto vorgestellt werden. Dieses musste allerdings aufgrund der COVID-19 Pandemie abgesagt werden.*

Beiträge zu den Manuskripten:

Bei den Manuskripten [1] und [2] war ich an der Konzeption der Untersuchung beteiligt; die einzuschließenden Fälle wurden von mir identifiziert, sämtliche Daten wurden von mir aus der Datenbank bzw. den Studienbögen extrahiert. Die Verifizierung der Daten sowie das Einholen offizieller Dokumente wurde von mir durchgeführt, ebenso die Organisation der Muttermilch- und Blutproben und anteilig die Erhebung der Daten während der Telefoninterviews. Unter Anleitung von Frau Prof. Dr. Hellwig habe ich die Auswertungen der Fälle mit IFN- β und GLAT Exposition, sowie die mit Natalizumab, Rituximab und Ocrelizumab Exposition in der Stillzeit durchgeführt und die Manuskripte verfasst. In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Hellwig sowie den Kollegen von Sanquin war ich an der Erstellung des Natalizumab-Probenabnahmeschemas beteiligt.

Bei Manuskript [3] habe ich den „Case report“ der Publikation erstellt. Des Weiteren war ich an der kritischen Revision des Manuskripts beteiligt. Im Rahmen der Datenerhebung war ich für die Organisation der Proben, sowie das Einholen offizieller Dokumente (zur Datenerhebung bzw. Datenverifizierung) verantwortlich.

Über die oben genannten Manuskripte 1-3 hinaus werden in dieser Arbeit Daten zum Übergang von Monomethylfumarat in die Muttermilch vorgestellt. Die Interviews der beiden betreffenden Schwangerschaften wurden von mir selbstständig durchgeführt. Des Weiteren war ich im Rahmen der Durchführung dieser Untersuchung für die Organisation der Muttermilchproben verantwortlich. Der klinische Teil sowie die Diskussion der Ergebnisse wurden von mir erstellt.

Die in dieser Arbeit vorgestellte Literaturrecherche zu krankheitsmodifizierenden Therapien während der Stillzeit bzw. in der Muttermilch wurde von mir durchgeführt, die aktuelle Datenlage von mir bewertet.

Der deutschsprachige Übersichtsartikel Manuskript [4] wurde von mir verfasst, die Literaturrecherche von mir durchgeführt. Für das Manuskript [5] habe ich die Literaturrecherche zur Datenlage in der Stillzeit durchgeführt.