

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Berger T, Di Pauli F

Multiple Sklerose und Schwangerschaft

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2009; 27 (1)
(Ausgabe für Österreich), 15-22*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2009; 27 (1)
(Ausgabe für Schweiz), 15-15*

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21



Ab sofort in unserem Verlag

Thomas Staudinger
Maurice Kienel

ECMO

für die Kitteltasche

2. Auflage Jänner 2019
ISBN 978-3-901299-65-0
78 Seiten, div. Abbildungen
19.80 EUR

Krause & Pachernegg
GmbH

Bestellen Sie noch heute Ihr Exemplar auf
www.kup.at/cd-buch/75-bestellung.html



Multiple Sklerose und Schwangerschaft*)

F. Di Pauli, T. Berger

Vorbemerkung

Da Multiple Sklerose (MS) eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter ist und Frauen zwei- bis dreimal häufiger als Männer betrifft, sind Fragen nach Fertilität, Schwangerschaft und Geburt ein bedeutsames Gesprächsthema zwischen Patientinnen und behandelndem Arzt. Eine Schwangerschaft geht einher mit multiplen physiologischen Veränderungen, die auch zu einer Änderung des Immunstatus führen und so den Verlauf der MS (günstig) beeinflussen können. Für die Dauer der Schwangerschaft ist eine Stabilisierung der MS mit einer Abnahme der Schubfrequenz festzustellen. Obwohl es dann in den ersten 6 Monaten postpartal zu einer Zunahme der Krankheitsaktivität kommen kann, lässt sich grundsätzlich sagen, dass eine Schwangerschaft keine längerfristigen negativen Effekte auf den weiteren Krankheitsverlauf ausübt. Auch hat MS keinen nachteiligen Einfluss auf die fetale Entwicklung und den positiven Geburtsausgang.

Prinzipiell sind alle immunmodulatorischen und immunsuppressiven Medikamente in der Schwangerschaft kontraindiziert und sollten daher bei geplanter oder eingetretener Schwangerschaft unverzüglich abgesetzt werden. Eine Schubtherapie mit Kortikosteroiden kann hingegen durchaus auch während einer bestehenden Schwangerschaft durchgeführt werden.

Einleitung

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der weißen Substanz des zentralen Nervensystems, deren neuropathologisches Korrelat disseminierte Plaques sind, die durch ein variables Ausmaß von Entzündung, Demyelinisierung, Oligodendrozyten- und Axonverlust, gliotischen Narben und Atrophie gekennzeichnet sind [1]. Die Topographie der Läsionen spiegelt sich in der klinischen Präsentation des Patienten wider und führt zu einem heterogenen Krankheitsbild mit einer großen Symptomvielfalt. Die krankheitsauslösenden Ursachen sind bis heute noch unbekannt, aber die Interaktion von Genetik,

Umwelt und (Auto-) Immunität in der Entstehung von MS sind weitgehend akzeptiert [2, 3].

MS stellt die häufigste neurologische Erkrankung im jungen Erwachsenenalter mit dem potenziellen Risiko einer zukünftigen Behinderung dar und betrifft Frauen zwei- bis dreimal häufiger als Männer [4]. Daher spielt bei jungen MS-Patientinnen die Frage nach Kinderwunsch, Schwangerschaft und MS eine zentrale Rolle im Gespräch mit ihrem Arzt. Historische Ansichten [5], die gegen Schwangerschaften oder sogar zum Schwangerschaftsabbruch rieten, und ungenügende Aufklärung haben bis vor nicht allzu langer Zeit dazu geführt, dass MS-Patientinnen sich trotz Kinderwunsch gegen eine Schwangerschaft entschieden haben [6]. Aufgrund zahlreicher neuer Da-

*) Nachdruck aus: J Neurol Neurochir Psychiatr 2009; 10 (1).

ten ist heute keiner Frau mit MS von ihrem Wunsch nach Kindern abzuraten, sondern sie muss dahingehend aufgeklärt werden, dass durch die MS keine negativen Effekte für die kindliche Entwicklung und Geburt zu erwarten sind und der Krankheitsverlauf durch eine Schwangerschaft sogar eher günstig beeinflusst wird.

Im Folgenden werden aus Sicht der aktuellen Erkenntnisse der letzten Jahrzehnte die gegenseitigen Wirkungen von MS und Schwangerschaft sowie die Diagnosestellung und Therapie in der Schwangerschaft dargestellt.

Neuroimmunologische Aspekte einer Schwangerschaft

Im Zuge einer Schwangerschaft kommt es auch zu einer Änderung des Immunstatus der Frau. Dieser beruht auf maternalen, fetalen und plazentaren Faktoren, die von einer zellulär dominierten mütterlichen Immunantwort zu einer verstärkten humoralen Immunität führen [7]. Dadurch wird sichergestellt, dass der Fetus, der für die Mutter immunologisch fremde Histokompatibilitätsantigene präsentiert, nicht vom mütterlichen Immunsystem erkannt und abgestoßen wird [8].

Autoimmunerkrankungen, deren Pathogenese hauptsächlich durch den zellulären Effektorapparat des Immunsystems bedingt ist, wie MS oder auch rheumatoide Arthritis, zeigen in der Schwangerschaft einen grundsätzlich besseren Verlauf [6]. Erkrankungen wie Myasthenie oder systemischer Lupus erythematodes (SLE), die überwiegend durch eine humorale Immunantwort dominiert sind, neigen hingegen eher zu einer Verschlechterung im Krankheitsverlauf.

MS wird generell als eine Th1-Zell-medierte Erkrankung angesehen [9]. In dieser Hinsicht lässt sich der positive Effekt der Schwangerschaft auf die MS-Krankheitsaktivität gut erklären. Die von der fetoplazentaren Einheit produzierten Zytokine und das veränderte Hormonprofil bedingen einen zunehmenden Übergang von Th1- auf Th2-Zellen [10]. Dies bewirkt eine Veränderung von pro-inflammatorischen Zytokinen hin zur vermehrten Ausschüttung von anti-inflammatorischen Zytokinen wie Interleukin- (IL-) 4, IL-10 und Transforming-Growth-Factor- β [11].

Zusätzlich bietet die Vielzahl an immunologisch aktiven Substanzen, wie z. B. Progesteron, Estrogen, Prolaktin, Glukokortikoide und α -Fetoprotein, die im mütterlichen Serum nachweisbar sind, alternative Erklärungsmöglichkeiten für die verminderte Krankheitsaktivität [12].

Einfluss der Multiplen Sklerose auf Fertilität und Schwangerschaft

Obwohl sich fast keine Studien mit dem Thema Fertilität und MS auseinandersetzen, scheint die Erkrankung die Fertilität nicht wesentlich zu beeinflussen. Frauen mit MS haben zwar auf den ersten Blick durchschnittlich weniger Kinder als gesunde Frauen, aber dies scheint eher darauf zurückzuführen zu sein, dass MS-Patientinnen sich aufgrund von fortgeschrittener Behinderung oder hoher Schubfrequenz häufiger als gesunde gleichaltrige Frauen gegen eine Schwangerschaft entscheiden [6]. Andere Ursachen für die geringere Kinderanzahl können Sorgen um den zukünftigen Krankheitsverlauf und eine mögliche genetische Prädisposition der Kinder sowie sexuelle Dysfunktionen sein.

Eine In-vitro-Fertilisation (IVF) ist bei MS-Patientinnen grundsätzlich möglich, jedoch scheint das Risiko, in der Folge einer IVF einen Schub zu erleiden, erhöht [13, 14]. Limitierend muss gesagt werden, dass sich diese Daten auf Studien mit sehr geringer Fallzahl beschränken und die Ursachen für diesen Zusammenhang noch unklar sind.

MS hat keine Auswirkungen auf den positiven Ausgang einer Schwangerschaft und die Geburt. Es konnte zwar ein gering vermindertes Geburtsgewicht bei Neugeborenen von Frauen mit manifester MS im Vergleich zu Neugeborenen gesunder Frauen beobachtet werden, dieser Befund führte aber nicht zu einer negativen Beeinflussung der Kindsentwicklung [15]. Das Risiko für ektopische Schwangerschaften, Spontanaborte, Frühgeburten oder Komplikationen wie Eklampsie wird durch die Erkrankung nicht erhöht [16]. Es wurde auch kein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen bei Kindern von Frauen mit MS beobachtet [17–20].

Der Geburtsmodus sollte wie bei gesunden Frauen ausschließlich nach Präferenz/Wunsch der Frau bzw. nach geburtshilf-

lichen Kriterien gewählt werden [20, 21]. Ein Sonderfall sind Frauen nach einer abgelaufenen Querschnittsmyelitis mit Residualsymptomen. Diese müssen darauf hingewiesen werden, dass es zu einer erschwerten Schwangerschaft und Geburt kommen kann [22].

Einfluss einer Schwangerschaft auf den Verlauf der Multiplen Sklerose

Die historische Ansicht einer nachteiligen Wirkung einer Schwangerschaft auf den Krankheitsverlauf der MS wurde schon in den frühen 1950er Jahren widerlegt. Zahlreiche retrospektive Studien belegten eine deutliche Abnahme der Schubaktivität während der Schwangerschaft, beobachteten allerdings auch eine Zunahme im Puerperium [16, 23–26]. Aktuellere prospektive Studien bestätigten diese Ergebnisse ebenfalls [27–31].

In der europäischen, multizentrischen PRenancy In Multiple Sclerosis- (PRIMS-) Studie [30] wurde die Auswirkung von 269 Schwangerschaften auf den Krankheitsverlauf von 254 MS-Patientinnen untersucht. In dieser Kohorte sank die jährliche Schubrate von 0,7 Schüben vor Eintritt der Schwangerschaft auf 0,2 Schübe im letzten Trimenon. Dies entspricht einer Schubreduktion von mehr als 70 %. Des Weiteren konnte in einer Folgeuntersuchung mit 2-jährigem Follow-up *post partum* bewiesen werden, dass der weitere MS-Krankheitsverlauf (jährliche Schubrate und Grad der Behinderung) weder durch die Schwangerschaft noch durch eine Epiduralanästhesie oder durch Stillen negativ beeinflusst wurde [31].

Zudem konnte gezeigt werden, dass Frauen mit einer Schwangerschaft nach Beginn ihrer MS ein geringeres Risiko für eine sekundär chronisch progrediente Verlaufsform haben und dass eine Schwangerschaft sich schließlich auch positiv hinsichtlich Progression der Behinderung durch MS auswirkt [17, 29, 31–34]. Auch weisen Nulliparae ein höheres MS-Risiko als Frauen mit Schwangerschaft auf [34].

Diesen positiven Effekten steht jedoch eine postpartale Zunahme der Krankheitsaktivität gegenüber; in den ersten 6 Monaten nach der Geburt erhöht sich die durchschnittliche Schubrate um 70 %, wobei das größte Risiko in den ersten 3 Mo-

naten liegt [18]. In der PRIMS-Studie konnte ein individuelles Risiko von 30–40 % für einen Schub in den ersten 3 Monaten *post partum* ermittelt werden, nach 4 Monaten begann sich die Schubrate wieder dem Vor-schwangerschaftsniveau anzunähern. Kein Prädiktor konnte zuverlässig das postpartale Risiko der einzelnen Frau vorhersagen [31]. Es scheint aber, dass die Schubfrequenz vor einer Schwangerschaft das postpartale Schubrisiko beeinflusst, d. h. dass ein postpartaler Schub dann zu erwarten ist, wenn die Schubfrequenz bereits vor der Schwangerschaft hoch war.

Diese klinischen Beobachtungen konnten auch mittels Bildgebung bestätigt werden, sowohl die Abnahme der Schubfrequenz im letzten Trimenon als auch der postpartale Anstieg fanden ihr Korrelat in der Läsionslast der betroffenen Frauen in vereinzelten MRT-Untersuchungen [35, 36].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Schwangerschaft trotz des Risikos eines postpartalen Schubes keinen negativen Einfluss auf den weiteren längerfristigen Krankheitsverlauf hat.

Diagnosestellung Multiple Sklerose während einer Schwangerschaft

Die Erstmanifestation einer MS in der Schwangerschaft ist selten [34] und die klinische Präsentation unterscheidet sich nicht von nicht-schwangeren Patientinnen. Wenn MS-typische Symptome bei einer Schwangeren auftreten, sind die üblichen diagnostischen Maßnahmen einzuleiten.

Während die native MRT-Untersuchung als sichere Methode in der Schwangerschaft gilt und bis jetzt keine schädlichen Wirkungen für den Fetus nachgewiesen worden sind, ist von der Verwendung von Kontrastmittel abzusehen. Kontrastmittel ist plazentagängig, kann so in die fetale Blutzirkulation und in die Amnionflüssigkeit gelangen; über mögliche Folgewirkungen beim Fetus existieren keine validen Daten [37]. Bedenkenlos dagegen ist die Durchführung einer Liquorpunktion und die Ableitung evozierter Potenziale.

Therapieoptionen während einer Schwangerschaft

Die aktuell in der MS angewendeten Therapeutika inkludieren Kortikosteroide im

Falle eines Schubes, immunmodulierende und immunsuppressive Medikamente als kausale Behandlungsversuche und symptomatische Therapien. Bei der Verschreibung muss der Arzt stets das Risiko für den Fetus durch die Exposition gegen den Nutzen für die Mutter gründlich abwägen.

Obwohl gegenwärtig Teratogenität nur bei den Immunsuppressiva erwiesen ist [38, 39], ist jede Intervalltherapie während der Schwangerschaft kontraindiziert [40]. Daher müssen bei geplanter Schwangerschaft oder bei Eintreten einer Schwangerschaft während einer Therapie alle immunsuppressiven und immunmodulierenden Medikamente unverzüglich abgesetzt werden. Die Bewertung für die Anwendung in der Schwangerschaft erfolgt durch die FDA entsprechend folgenden Kategorien:

- A Kein Risiko nachgewiesen durch kontrollierte Studien
- B Keine Evidenz für ein humanes Risiko
- C Risiko ist nicht ausgeschlossen
- D Evidenz für ein Risiko
- X Absolute Kontraindikation (Tab. 1).

■ Immunmodulierende Therapien

Neben Glatiramerazetat (GA) sind Interferon-β- (IFN-β-) Präparate und neuerdings auch Natalizumab der Standard für die Behandlung der schubhaft remittierenden MS; die Wirksamkeit dieser Substanzen (Verminderung der Schubrate, Verzögerung der Krankheitsprogression und eine Reduktion der MRT-Läsionen) wurde mehrfach in randomisierten placebokontrollierten Studien nachgewiesen.

Interferon-β

Tierexperimentelle Studien an Rhesusaffen zeigten keine teratogenen Effekte von IFN-β während der Schwangerschaft, jedoch konn-

te eine dosisabhängige Neigung zu Fehlgeburten beobachtet werden [41]. Die Analyse von Daten aus 8 Therapiestudien mit IFN-β umfasst 3361 Frauen, bei denen 69 Schwangerschaften registriert wurden; von diesen Patientinnen bestand bei 41 eine Exposition gegenüber IFN-β nach der Konzeption bzw. innerhalb von 2 Wochen vor der Konzeption, 22 haben die Behandlung zwei Wochen vor Beginn der Schwangerschaft beendet und 6 erhielten Placebo. Aus den 41 exponierten Schwangerschaften resultierten 20 gesunde Neugeborene, ein gesundes Frühgeborenes, 9 induzierte Schwangerschaftsabbrüche, 8 Spontanaborte, ein intrauteriner Fruchttod und eine kongenitale Anomalie. Bei einer Patientin war keine Information bezüglich des Ausgangs der Schwangerschaft bekannt. Die 22 Schwangerschaften nach Absetzen von IFN-β resultierten in 20 gesunden Neugeborenen und einem Kind mit geburtstraumatischer Plexusparese. In dieser Studie gab es keine Hinweise auf Teratogenität, jedoch wurde ein minimal erhöhtes Risiko für Spontanaborte beobachtet [42].

Aufgrund dieser Daten ist es generell empfohlen, IFN-β bei geplanter Schwangerschaft abzusetzen. Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es keine medizinische Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch gibt, wenn es zu einer Schwangerschaft während Medikamenteneinnahme kommt [6].

Glatiramerazetat (GA)

GA ist als einziges immunmodulatorisches Medikament in der FDA-Schwangerschaftskategorie B, da im Tierversuch kein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien oder Geburtskomplikationen beobachtet wurde. In einem aus Therapiestudien mit GA erstellten Schwangerschaftsregister wurden bisher 3400 Frauen und 40 Schwangerschaften aufgenommen; zusätzlich sind durch Postmarketing-Beobachtungen 345 Schwangerschaften registriert [43]. Bei den 40 in Studien beobachteten Schwangerschaften wurde GA in den meisten Fällen im ersten Trimester abgesetzt. Bei 30 dieser Patientinnen sind Details über den Geburtsausgang bekannt: 18 induzierte Schwangerschaftsabbrüche, 5 Spontanaborte und 7 gesunde Geburten. Von den 345 Schwangerschaften aus Postmarketing-Analysen gibt es zu 215 Schwangerschaften nähere Informationen bezüglich des Schwangerschaftsoutcomes. Es wurden 155 gesunde Geburten, 43 Spontanaborte, 9 elektive Aborte,

Tabelle 1: Risiko von MS-Therapien während der Schwangerschaft und Stillzeit. Nach [12], www.fda.gov, www.drugs.com

Präparat	FDA-Kategorie	Sekretion i. d. Muttermilch	Gebrauch beim Stillen
Methylprednisolon	C	Ja	Möglich
Interferon β-1a und Interferon β-1b	C	Ja	Zu vermeiden
Glatiramerazetat	B	Ja	Zu vermeiden
Intravenöse Immunglobuline	C	Ja	Möglich
Natalizumab	C	Unbekannt	Zu vermeiden
Mitoxantron	D	Ja	Zu vermeiden
Cyclophosphamid	D	Ja	Zu vermeiden
Azathioprin	D	Ja	Zu vermeiden
Methotrexat	X	Ja	Zu vermeiden

eine ektope Schwangerschaft und 6 kindliche Fehlbildungen registriert. Dieses Risikoprofil entspricht dem der allgemeinen Bevölkerung.

Wie bei IFN-β sollte auch GA bei eingetretener oder geplanter Schwangerschaft abgesetzt werden, wobei nochmals betont werden muss, dass es keine medizinische Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch gibt.

Natalizumab

Natalizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen α4β1-Integrin, ist für die Behandlung von Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS zugelassen. Bislang gibt es keine Daten über eine teratogene Wirkung, so dass auch Natalizumab während der Schwangerschaft kontraindiziert ist.

Intravenöse Immunglobuline

Intravenöse Immunglobuline (IVIg) haben verschiedene immunregulatorische Wirkungen auf zelluläre und vor allem humorale Immuneffektormechanismen; sie werden bei einigen neurologischen Erkrankungen wie z. B. beim Guillain-Barré-Syndrom seit Jahren erfolgreich eingesetzt. In der Therapie der MS sind sie nur ausgewählten Indikationen vorbehalten. IVIg haben keine negativen Effekte auf die fetale Entwicklung und beeinflussen das fetale Immunsystem nicht [44, 45].

■ **Immunsuppressive Therapie**

Die zur Behandlung von MS eingesetzten Immunsuppressiva Mitoxantron, Cyclophosphamid, Azathioprin und Methotrexat sind vorbehalten für die Eskalationstherapie und werden teilweise nur noch sporadisch angewendet. Für alle diese Medikamente sind mit Ausnahme von Azathioprin teratogene Schäden nachgewiesen [46, 47].

Obwohl Azathioprin in der FDA-Schwangerschaftskategorie D ist, gibt es bis jetzt trotz extensiver Studien im Tierversuch bei SLE und Mb. Crohn keine Hinweise auf schwerwiegende Beeinträchtigungen beim Fetus [48]. Dies könnte darauf beruhen, dass Azathioprin zwar plazentagängig ist, der fetalen Leber jedoch ein Enzym fehlt, um es in den aktiven Metaboliten zu verwandeln [49].

■ **Schubtherapie**

Kortikosteroide, die Standardtherapie für die Behandlung des akuten Schubes einer

MS, können auch in der Schwangerschaft nach dem üblichen Schema angewendet werden. Die Indikation sollte aber vor allem im ersten Trimester strenger gestellt werden, bei milder Symptomatik sollte auf die Therapie verzichtet werden. Methylprednisolon ist der Vorzug gegenüber anderen Steroiden wie Dexamethason zu geben, da es metabolisiert wird, bevor es die Plazenta passiert [50]. Es gibt keine Studien, die gezielt die Behandlung schwangerer MS-Patientinnen mit Kortikosteroiden untersuchen, allerdings gilt ihre Kurzzeit-Anwendung als unbedenklich [50, 51]. Bislang wurden teratogene Effekte ausschließlich in Tierversuchen nachgewiesen und das Risiko scheint beim Menschen zwar nicht ausgeschlossen, aber äußerst gering zu sein [52].

■ **Symptomatische Therapie**

Neben den oben beschriebenen Therapeutika kommt bei MS-Patienten eine Vielzahl an Medikamenten zur Behandlung von Residualsymptomen zum Einsatz. Auch diese Medikamente sollten entsprechend ihrer Risikobewertung durch die FDA (Tab. 2) bei geplanter oder eingetretener Schwangerschaft abgesetzt werden und vermehrt alternative Therapieformen wie Physiotherapie verordnet werden.

Stillen

Grundsätzlich sollen MS-Patientinnen ermutigt werden, ihre Kinder zu stillen, da sich Stillen günstig auf die Schubrate oder Krankheitsaktivität *post partum* auszuwirken scheint [31]. Wenn eine Patientin ihr

Tabelle 2: Risiko von ausgewählten symptomatischen Therapien bei MS. Nach [12], www.fda.gov, www.drugs.com

	Präparat	Indikation
FDA-Kategorie B	Oxybutynin	Inkontinenz
FDA-Kategorie C	Amantadin	Fatigue
	Amitriptylin	Depression, Schmerzen
	Baclofen	Spastizität
	Carbamazepin	Schmerzen, paroxysmale Symptome, Anfälle
	Fluoxetin	Depression, Fatigue
	Gabapentin	Schmerzen, Spastizität, Fatigue
FDA-Kategorie D	Modafinil	Fatigue
	Tizanidin	Spastizität
	Tolterodin	Inkontinenz
	Tropiumchlorid	Inkontinenz
	Benzodiazepine Phenytoin	Spastizität Schmerzen

Kind nicht stillt oder abgestillt hat, ist den üblichen Kriterien für eine Therapieentscheidung zu folgen und der unmittelbare Wiederbeginn pausierter Therapien zu empfehlen.

Bei einem während der Stillzeit auftretenden Schub ist eine Kortikosteroidtherapie zulässig. Zwar sind Kortikosteroide in der Muttermilch nachweisbar und können die kindseigene Kortisonproduktion unterdrücken und zu Wachstumsstörungen führen, aber in einer pharmakokinetischen Studie konnte gezeigt werden, dass 6 Stunden nach intravenöser Prednisolon-Therapie nur 0,025 % der verabreichten Dosis in der Muttermilch nachweisbar waren [53]. Somit ist während der Stillperiode besonderes Augenmerk darauf zu legen, dass Stillen und die Steroidtherapie eine zeitliche Trennung aufweisen [6].

Da 30–40 % der MS-Patientinnen postpartal einen Schub erleiden, besteht ein großes Interesse an einer Therapie, die auch in der Stillperiode bedenkenlos eingesetzt werden kann. Die gesamten immunmodulierenden und immunsuppressiven Medikamente sind weiterhin kontraindiziert, aber eine Schubprophylaxe mit IVIg steht seit Längerem in der Diskussion. Der große Vorteil bei IVIg liegt in seiner relativen Unbedenklichkeit in der Anwendung bei stillenden Müttern [54]. In einer Pilotstudie wurde nach der Gabe von IVIg (60 g bzw. 10 g innerhalb eines Tages *post partum*, gefolgt von 10 g monatlich für 6 Monate) eine um 1/3 niedrigere postpartale Schubrate beobachtet als zu erwarten gewesen wäre [55]. Die retrospektive Analyse von 108 Patientinnen, die in drei Therapiegruppen eingeteilt wurden, zeigt bei den behandelten Patientinnen eine deutlich reduzierte postpartale Schubfrequenz [45].

Diese Daten gaben Anlass zu einer prospektiven, randomisierten open-label-Multi-zenterstudie, die den Einfluss von zwei Dosierungen IVIg (150 mg/kg Körpergewicht [KG] IVIg innerhalb der ersten 24 Stunden *post partum* versus 450, 300 bzw. 150 mg IVIg am ersten, zweiten bzw. dritten Tag *post partum*, in beiden Gruppen folgte die Gabe 150 mg/kg KG IVIg monatlich über 5 Monate) auf die postpartale Schubfrequenz von 173 schwangeren MS-Patientinnen untersucht hat [56]. Die präliminär veröffentlichten Ergebnisse, die auf einen überlegenen Effekt der höheren initialen Dosis von

IVIg hinwiesen, konnten in den finalen Resultaten nicht bestätigt werden. In dieser Studie konnte nicht der aus der PRIMIS-Studie bekannte Anstieg der postpartalen Schubrate beobachtet werden, sondern ausschließlich eine Rückkehr zum Vor-schwangerschaftsniveau. Allerdings fehlt für eine definitive Schlussfolgerung über die Wirkung von IVIg ein placebokontrolliertes Studiendesign.

Aufklärung und Beratung

Fragen zur Schwangerschaft sollten mit den betroffenen Patientinnen frühzeitig und sorgfältig diskutiert werden. Bei der Familienplanung sind MS-Patientinnen hauptsächlich durch zwei Unsicherheiten besorgt: die fehlende Prädiktion über den individuellen Krankheitsverlauf und die Möglichkeit, dass die Schwangerschaft einen negativen Einfluss auf den Verlauf der MS nehmen könnte [57]. Hier muss der Neurologe der Patientin umfassende Informationen über die aktuelle Wissenslage und den grundsätzlich günstigen Einfluss einer Schwangerschaft auf die MS geben. Zusätzlich muss der beratende Arzt aber individuelle Faktoren wie das Alter der Patientin, den Behinderungsgrad oder den bisherige Krankheitsverlauf berücksichtigen und ansprechen.

Schließlich muss auch das genetische Risiko einer MS Gesprächsthema zwischen der betroffenen Patientin und ihrem betreuenden Arzt sein. Zwar ist MS keine Erbkrankheit, geht aber doch mit einem etwa 10-fach erhöhten Erkrankungsrisiko bei Kindern eines erkrankten Elternteils einher (3 vs. 0,3 % Risiko in der allgemeinen Bevölkerung) [58].

Zusammenfassung

Nachdem MS eine Erkrankung des jungen Erwachsenenalters ist und hauptsächlich Frauen betrifft, sind Fertilität, Schwangerschaft und Geburt wichtige und kritische Themen. Insgesamt hat eine Schwangerschaft einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf; das postpartal erhöhte Schubrisiko stabilisiert sich innerhalb von 6 Monaten und nimmt keinen dauerhaften Einfluss auf den Zustand der Patientinnen. Die MS übt genauso wenig eine negative Wirkung auf die Geburt und das Kind aus.

Letztlich ist die Aufgabe des Arztes die umfassende individuelle Aufklärung der Pa-

tientinnen bezüglich der aktuellen Studienlage zu MS und Schwangerschaft und die optimale Therapieplanung, falls ein Kinderwunsch besteht, so dass die Patientin in der höchstpersönlichen Entscheidung nach einem Kind mit umfassender Information unterstützt wird und Verunsicherungen so gut wie möglich geklärt werden.

Relevanz für die Praxis

- MS hat keinen negativen Einfluss auf Fertilität, Schwangerschaft, die kindliche Entwicklung und die Geburt.
- Während der Schwangerschaft kommt es zu einer Reduktion der Schubrate.
- Trotz eines postpartal erhöhten Schubrisikos übt eine Schwangerschaft keine längerfristigen negativen Effekte auf den weiteren Krankheitsverlauf aus.
- Immunmodulierende und immunsuppressive Therapien sind während der Schwangerschaft und Stillperiode kontraindiziert und müssen abgesetzt werden.
- Kortikosteroide können im Falle eines Schubes während der Schwangerschaft angewendet werden.
- Nach dem Ende der Stillzeit ist den üblichen Kriterien für eine Therapieentscheidung zu folgen und der unmittelbare Wiederbeginn pausierter Therapien ist zu empfehlen.

LITERATUR:

1. Lassmann H. Neuropathology in multiple sclerosis: new concepts. *Mult Scler* 1998; 4: 93–8.
2. Dymont DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 104–10.
3. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 2007; 61: 288–99.
4. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938–52.
5. Gowers WR. Diseases of the nervous system. Vol 2. 2nd ed. P Blankston, Philadelphia, 1901.
6. Berger T. Multiple Sklerose und Schwangerschaft. In: Berger T, Brezinka C, Luef G (Hrsg). *Neurologische Erkrankungen in der Schwangerschaft*. Springer-Verlag, Wien, 2006; 231–51.
7. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14: 353–6.
8. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997; 18: 478–82.
9. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 683–747.
10. Piccinni MP, Scaletti C, Maggi E, Romagnani S. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol* 2000; 109: 30–3.
11. Lopez C, Comabella M, Tintore M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Variations in chemokine receptor and cytokine expression during pregnancy in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006; 12: 421–7.
12. Houtchens MK. Pregnancy and multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2007; 27: 434–41.
13. Laplaud DA, Leray E, Barriere P, Wiertlewski S, Moreau T. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurology* 2006; 66: 1280–1.
14. Hellwig K, Beste C, Brune N, Haghikia A, Muller T, Schimrigk S, Gold R. Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *J Neurol* 2008; 255: 592–3.
15. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255: 623–7.
16. Sweeney WJ. Pregnancy and multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66: 124–30.
17. Poser S, Raun NE, Wikstrom J, Poser W. Pregnancy, oral contraceptives and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1979; 59: 108–18.
18. Birk K, Ford C, Smeltzer S, Ryan D, Miller R, Rudick RA. The clinical course of multiple sclerosis during pregnancy and the puerperium. *Arch Neurol* 1990; 47: 738–42.
19. Sadovnick AD, Eisen K, Hashimoto SA, Farquhar R, Yee IM, Hooge J, Kastrukoff L, Oger JJ, Paty DW. Pregnancy and multiple sclerosis. A prospective study. *Arch Neurol* 1994; 51: 1120–4.
20. Mueller BA, Zhang J, Critchlow CW. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 446–52.
21. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE. Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome. *Acta Neurol Scand* 2006; 183 (Suppl): 51–4.
22. Young BK. Pregnancy in women with paraplegia. *Adv Neurol* 1994; 64: 209–14.
23. Tillman AJ. The effect of pregnancy on multiple sclerosis and its management. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1950; 28: 548–82.
24. Millar JH, Allison RS, Cheeseman EA, Merrett JD. Pregnancy as a factor influencing relapse in disseminated sclerosis. *Brain* 1959; 82: 417–26.
25. Schapira K, Poskanzer DC, Newell DJ, Miller H. Marriage, pregnancy and multiple sclerosis. *Brain* 1966; 89: 419–28.
26. Nelson LM, Franklin GM, Jones MC. Risk of multiple sclerosis exacerbation during pregnancy and breast-feeding. *JAMA* 1988; 259: 3441–3.
27. Rouillet E, Verdier-Taillefer MH, Amarenco P, Gharbi G, Alperovitch A, Marteau R. Pregnancy and multiple sclerosis: a longitudinal study of 125 remittent patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1062–5.
28. Worthington J, Jones R, Crawford M, Forti A. Pregnancy and multiple sclerosis – a 3-year prospective study. *J Neurol* 1994; 241: 228–33.
29. Verdru P, Theys P, D'Hooghe MB, Carton H. Pregnancy and multiple sclerosis: the influence on long term disability. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96: 38–41.
30. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-re-

- lated relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 285–91.
31. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, Confavreux C, The Pregnancy In Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004; 127: 1353–60.
32. Thompson DS, Nelson LM, Burns A, Burks JS, Franklin GM. The effects of pregnancy in multiple sclerosis: a retrospective study. *Neurology* 1986; 36: 1097–9.
33. Stenager E, Stenager EN, Jensen K. Effect of pregnancy on the prognosis for multiple sclerosis. A 5-year follow up investigation. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 305–8.
34. Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 1995; 118: 253–61.
35. van Walderveen MA, Tas MW, Barkhof F, Polman CH, Frequin ST, Hommes OR, Valk J. Magnetic resonance evaluation of disease activity during pregnancy in multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 327–9.
36. Paaivilainen T, Kurki T, Parkkola R, Farkkila M, Salonen O, Dastidar P, Elovaara I, Airas L. Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early post-partum activation of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 1216–21.
37. Shellock FG, Kanal E. Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10: 477–84.
38. Bermas BL, Hill JA. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1722–32.
39. Danesi R, Del Tacca M. Teratogenesis and immunosuppressive treatment. *Transplant Proc* 2004; 36: 705–7.
40. NMSS. Expert Opinion Paper. Disease management consensus statement. 2007; www.nationalmssociety.org/
41. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 1999; 53: 1622–7.
42. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, Giesser B, Lopez-Bresnahan M, Stam-Moraga M, Chang P, Francis GS. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 802–6.
43. Coyle PK, Johnson KP, Pardo L, Stark Y. Pregnancy outcome in patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate. *Neurology* 2003; 60 (Suppl 1): A60.
44. Orvieto R, Achiron A, Ben-Rafael Z, Achiron R. Intravenous immunoglobulin treatment for recurrent abortions caused by antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril* 1991; 56: 1013–20.
45. Achiron A, Kishner I, Dolev M, Stern Y, Dulitzky M, Schiff E, Achiron R. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251: 1133–7.
46. Nguyen C, Duhl AJ, Escallon CS, Blakemore KJ. Multiple anomalies in a fetus exposed to low-dose methotrexate in the first trimester. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 599–602.
47. Enns GM, Roeder E, Chan RT, Ali-Khan Catts Z, Cox VA, Golabi M. Apparent cyclophosphamide (cytoxan) embryopathy: a distinct phenotype? *Am J Med Genet* 1999; 86: 237–41.
48. Abu-Shakra M, Shoenfeld Y. Azathioprine therapy for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 152–3.
49. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 610–9.
50. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115: 3–9.
51. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, Selmaj K, Visser LH, Sorensen PS. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005; 12: 939–46.
52. Fraser FC, Sajoo A. Teratogenic potential of corticosteroids in humans. *Teratology* 1995; 51: 45–6.
53. Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC, Atkinson AJ Jr. Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 324–8.
54. Thornton CA, Ballow M. Safety of intravenous immunoglobulin. *Arch Neurol* 1993; 50: 135–6.
55. Haas J. High dose IVIG in the post partum period for prevention of exacerbations in MS. *Mult Scler* 2000; 6 (Suppl 2): S18–S20; discussion S33.
56. Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 900–8.
57. Smeltzer SC. Reproductive decision making in women with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2002; 34: 145–57.
58. Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton D, Walker N, Compston DA. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996; 119: 449–55.

Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Berger, MSc

Geboren 1964 in Wien, Studium der Humanmedizin an der Universität Wien, Promotion 1991. 1992–1995 Univ.-Assistent, Abteilung für Experimentelle Neuroimmunologie und Neuropathologie; 1993–1995 Univ.-Assistent, Klinische Abteilung für Neurologische Rehabilitation, Univ.-Klinik für Neurologie Wien. Seit 1995 Univ.-Assistent, Univ.-Klinik für Neurologie Innsbruck.

1998 Facharzt für Neurologie und Psychiatrie. 2003 Habilitation für das Fach Neurologie an der MUI. 2005 Masterstudium der Gesundheitswissenschaften, UMIT, Hall in Tirol. 2005 Reihung secundo loco Berufungsverfahren, Professur für Klinische Neurobiologie, MUI.

Leiter der AG Neuroimmunologie und Multiple Sklerose sowie der Allgemeinen Neurologischen Ambulanz, Geschäftsführender Oberarzt an der Univ.-Klinik für Neurologie, MUI.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Berger, MSc
 Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck,
 A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: thomas.berger@i-med.ac.at



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)