

Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Ruhr-Universität Bochum
Förderkennzeichen:	01VSF17022
Akronym:	KuMS
Projekttitel:	Kinderwunsch und Multiple Sklerose - Ein Balanceakt für werdende Mütter und ihre Kinder?
Autoren:	Dr. Andrea Ciplea, Dr. Sandra Thiel, Marianne Tokic, Kathrin Pahmeier, Olga Dortmann, Prof. Dr. Dr. Anja Neumann, Prof. Dr. Nina Timmesfeld, Prof. Dr. Kerstin Hellwig
Förderzeitraum:	1. September 2018 – 31. August 2021

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	2
II.	Abbildungsverzeichnis.....	2
III.	Tabellenverzeichnis.....	2
1.	Zusammenfassung.....	3
2.	Beteiligte Projektpartner.....	4
3.	Projektziele.....	4
4.	Projektdurchführung.....	5
5.	Methodik.....	6
6.	Projektergebnisse.....	22
7.	Diskussion der Projektergebnisse.....	34
8.	Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung.....	41
9.	Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen.....	42
10.	Literaturverzeichnis.....	43
11.	Anhänge.....	50
12.	Anlagen.....	50

I. Abkürzungsverzeichnis

ADHS.....	Aufmerksamkeits-Defizits-Hyperaktivitäts-Störung
ARR	Annualisierte Schubraten
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
CIS.....	klinisch isoliertes Syndrom
DMSG.....	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
DMSKW.....	Deutschsprachiges MS und Kinderwunsch Register
DMT	disease modifying therapy
DOD	date of delivery
EDSS.....	Expanded Disability Status Scale
EUROCAT.....	European Surveillance of Congenital Anomalies
ICD.....	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IQA.....	Interquartilsabstand
LMP.....	letzte Menstruationsperiode
MS.....	Multiple Sklerose
PJ.....	Personenjahr
RRMS	schubförmige multiple Sklerose
SD.....	Standardabweichung
SGA	small for gestational age
SRDCS	Severe Relapse Disability Composite Score

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Datenquellen.....	7
Abbildung 2 Deutschlandweite Rekrutierung des DMSKW	8
Abbildung 3 Ablauf der Studie in der Schwangerschaft und postpartum	9
Abbildung 4 Flowchart Einschluss Fingolimodanalyse.....	25
Abbildung 5 Flowchart Einschluss Kortisonanalyse	26
Abbildung 6 Flowchart Einschluss Immunadsorptionanalyse.....	27
Abbildung 7 Flowchart Einschluss Ausschließliches Stillen Analyse	28
Abbildung 8 Flowchart Einschluss Kleinkindanalyse.....	30
Abbildung 9 Flowchart zur Selektion der Routinedaten	31

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Beteiligte Projektpartner	4
Tabelle 2 Erhebungszeitpunkte.....	9
Tabelle 3 Zielgrößenvariablen	12
Tabelle 4 Definition/Erläuterung von Expositionen und Studienendpunkten.....	12
Tabelle 5 Übersicht der ausgewerteten Krankenkassendaten	19
Tabelle 6 Zusammenfassung Projektergebnisse	34

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Patienten mit Multiple Sklerose (MS) werden schon früh mit Immuntherapien behandelt. In Einzelfällen sind schwere Absetzschübe beschrieben, wenn diese beendet werden. Wie hoch dieses Risiko in einer Schwangerschaft ist, wo Therapien aufgrund fehlender Sicherheitsdaten und dem in historischen Kohorten beschriebenen Rückgang der Krankheitsaktivität abgesetzt werden, ist nicht geklärt. Unklar ist auch, welche Auswirkung die aggressive Schubtherapie mit hochdosiertem Kortison bzw. Plasmaaustauschverfahren auf den Schwangerschaftsausgang haben kann. Da es sich um neue Therapieformen handelt, die meist nicht zur Anwendung in der Schwangerschaft zugelassen sind, sind Daten zu Langzeitauswirkungen einer Schwangerschaftsexposition auf die Kleinkindentwicklung nicht vorhanden.

Methodik: Primärdaten der deutschsprachigen Multiple Sklerose und Kinderwunschkohorte (DMSKW), einer prospektiven Studie, in der Schwangerschaften von Therapie-exponierten und -unexponierten MS-Patientinnen dokumentiert und für bis zu 6 Jahre postpartum nachverfolgt werden, und Routinedaten der AOK Rheinland/Hamburg wurden analysiert. In den Sekundärdaten wurden Kinder von Müttern mit und ohne MS verglichen. Schwangerschaftskomplikationen und -ausgänge wurden zwischen Primär- und Sekundärdaten verglichen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 7 Fragestellungen abgearbeitet: Nach Absetzen der hochwirksamen Therapien (1) Natalizumab und (2) Fingolimod zeigt sich in den bislang weltweit größten Kohorten, dass ein Großteil der Frauen Schübe in der Schwangerschaft und nach der Geburt erleidet. Die Schwangerschaft bewirkt keinen ausreichenden Schutz. Ein Teil der Schübe führt zu bleibender funktionell relevanter Behinderung auch noch ein Jahr nach der Geburt (Natalizumab 11%, Fingolimod 6%). (3) Werden diese Schübe mit hochdosiertem Kortison behandelt, zeigt sich ein Effekt auf die Frühgeburtlichkeit und auch auf das Geburtsgewicht. In einer weiteren Analyse (4) fanden wir jedoch keinen Unterschied in der Rate der Frühgeburtlichkeit und Geburtsgewichtsreduktion, wenn ein Plasmaaustauschverfahren (meist in Kombination mit zwei oder mehr hochdosierten Kortisonstößen) verglichen wurde. (5) Weder ausschließliches Stillen noch andere frühe Therapiestrategien reduzieren bei aktiven Patientinnen das frühe postpartale Schubrisiko. (6) In den Primärdaten schien sich eine DMT-Exposition in der Schwangerschaft nicht negativ auf die Prävalenz von Entwicklungsverzögerungen oder Krankenhausaufenthalten auszuwirken. Nur teilweise, aber nicht durchgehend, erhöhte Werte bei Infekten und Antibiotikabehandlungen nach dem ersten Lebensjahr erscheinen biologisch nicht plausibel. (7) In der Routinedatenanalyse zeigten Kinder von an MS-erkrankten Müttern keine höhere Prävalenz bzw. kein erhöhtes Risiko für psychische und Verhaltensstörungen, Heilmittelverordnungen, Antibiotikagaben und Krankenhausaufenthalte. Im Vergleich zwischen Primär- und Sekundärdaten zeigten sich teils deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, insbesondere hinsichtlich der elektiven und Spontanaborten und der Extrauteringraviditäten.

Diskussion: Schwangerschaften von Frauen mit aktiver MS sollten sorgfältig geplant werden und S1P-Rezeptor-Modulatoren rechtzeitig abgesetzt werden, um Gesundheitsnachteile für Mutter und Kind zu vermeiden. Mehr Daten zu anderen hocheffizienten Therapiealternativen in Zusammenhang mit der Schwangerschaft, aber auch Stillzeit, und besserer Risiko-Nutzen-Balance für Kinder und ihre Mütter sind notwendig. Bei dem bekannten erhöhten Schubrisiko nach der Geburt, sollten bei hoch aktiven Patientinnen stillkompatible Alternativen evaluiert werden. Perspektivisch sollte die niederschwellige Möglichkeit zu einer digitalen Zweitmeinungssprechstunde evaluiert und etabliert werden, da sich das spezialisierte Wissen in der ambulanten Beratung nicht genügend widerzuspiegeln scheint.

2. Beteiligte Projektpartner

Eine Übersicht über die im KuMS Projekt beteiligten Projektpartner, sowie die diesbezüglichen Änderungen, kann Tabelle 1 entnommen werden. Als fachlicher Ansprechpartner nach Projektende steht Prof. Dr. Kerstin Hellwig zur Verfügung.

Tabelle 1 Beteiligte Projektpartner

Einrichtung	Institut	Projektleitung	Verantwortlichkeit
Ruhr-Universität Bochum	Neurologie, St. Josef Hospital – Katholisches Klinikum Bochum	Prof. Dr. Kerstin Hellwig	Konsortialführung
Ruhr-Universität Bochum	Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie	Prof. Dr. Nina Timmesfeld (Ersetzung von Prof. Hans Trampisch)	Konsortialführung/Biometrie
Universität Duisburg-Essen	Lehrstuhl für Medizinmanagement	Prof. Dr. Dr. Anja Neumann	Routinedatenanalyse
AOK Rheinland-Hamburg	Stabsbereich Politik – Gesundheitsökonomie	Olga Dortmann (Ersetzung von Christoph Sorg, geb. Rupprecht)	Bereitstellung Routinedaten

3. Projektziele

III.1 Hintergrund

In Deutschland leben mehr als 200.000 Menschen mit Multipler Sklerose (MS),¹ jährlich kommen 3-5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner hinzu.² Da die Erstdiagnose meist in der 2. Lebensdekade der Patienten gestellt wird³ und Frauen 2-3 mal häufiger betroffen sind als Männer,⁴ leiden insbesondere junge Frauen im gebärfähigen Alter an dieser Erkrankung. Eine konsequente und durchgehende Therapie ist zur Verlangsamung der Krankheitsprogression unerlässlich. Allerdings sind fast alle krankheitsmodifizierenden Therapien (disease modifying therapy, DMT) nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft zugelassen. Zudem soll laut Fachinformation auch eine bestimmte Zeit nach der Behandlung keine Schwangerschaft eintreten. Aufgrund dessen stellt die MS-Behandlung während der gesamten Zeit der Familienplanung eine besondere Herausforderung dar, die solider Daten bedarf, um die bestmögliche Nutzen-Risiko-Abwägung für Kind *und* Mutter zu treffen. Zwar konnte der typische Krankheitsverlauf der MS während und nach der Schwangerschaft (kontinuierliche Schubreduktion um bis zu 80 % im letzten Trimenon, wobei dennoch ca. 25 % der Frauen einen Schub während der Schwangerschaft erleiden;⁵ sowie Zunahme der Schubhäufigkeit in den ersten sechs Monaten postpartum mit anschließendem Abfall auf das Niveau vor der Schwangerschaft) in vielen Studien belegt werden, betrifft allerdings weitestgehend unbehandelte Kollektive,⁵⁻⁷ welche nicht mehr die heutige Versorgungssituation widerspiegeln. Systematische Auswertungen zum Schub- und Behinderungsrisiko, das durch Absetzen der Medikation bei der Planung einer Schwangerschaft entstehen kann, liegen nicht vor. Dies ist vor allem bei den stärker wirksamen MS-Therapien relevant, für die es bereits Fallberichte von schweren bis hin zu tödlichen Reboundschläben gibt. Andererseits ist bislang auch nicht bekannt, ob die Exposition mit den MS-Therapien zu Beginn einer Schwangerschaft nachteilige Auswirkungen auf die frühe Kindesentwicklung hat oder ob dies auf die MS-Erkrankung an sich zurückgeführt werden kann. Diese Datenlücke ist insbesondere bei den vielen neuen MS-Medikamenten groß. Krankheitsschübe werden, auch in einer Schwangerschaft, mit hochdosierten Glukokortikosteroiden und/oder Immunadsorptionen/Plasmapheresen behandelt. Es ist bislang nicht geklärt, ob sich diese Therapien negativ auf den Schwangerschaftsausgang auswirken. Ausschließliches Stillen

wird von Gesundheitsorganisationen ausdrücklich empfohlen und steht bekanntlich mit vielen positiven Auswirkungen auf die mütterliche und kindliche Gesundheit im Zusammenhang. Eine Anwendung während der Stillzeit ist laut Zulassung für die meisten DMTs nicht vorgesehen, sodass in dieser Zeit ausschließliches Stillen eine alternative protektive Maßnahme darstellen kann. Ob dies auch bei der steigenden Anzahl an Patientinnen mit hochaktiver Erkrankung ausreicht, wurde bislang nicht untersucht.

III.2 Ziele und Fragestellungen des Projekts

Das KuMS-Forschungsprojekt sollte folgende Fragestellungen untersuchen:

Fragestellung/Ziel 1: Wie wirken sich die Vorbehandlung und das Absetzen von neueren, potentiell plazentagängigen MS-Medikamenten (Natalizumab, Fingolimod) vor oder mit Bekanntwerden der Schwangerschaft auf die Krankheitsaktivität (Schubrisiko)/Behinderung (Progression) während und nach der Schwangerschaft aus?

Fragestellung/Ziel 2: Wird das Risiko für Fehlbildungen/ Fehlbildungsmuster/ Frühgeburtlichkeit/ niedriges Geburtsgewicht verändert durch

- a) Hochdosissteroiden während der Schwangerschaft, ggf. wiederholte Hochdosiszyklen,
- b) Immunadsorptionen während der Schwangerschaft?

Fragestellung/Ziel 3: Wirkt sich ausschließliches Stillen positiv auf die postpartale Schubrate bei hochaktiven Krankheitsverläufen aus?

Fragestellung/Ziel 4:

- a) Zeigen Kleinkinder (bis 6 Jahre) von Müttern mit MS, die unter einer MS-Therapie schwanger geworden sind, mehr Entwicklungsverzögerungen, eine höhere Infektanfälligkeit für schwere Infekte, mehr Antibiotikatherapien und mehr Krankenhausaufenthalte als Kleinkinder einer Kontrollgruppe von MS erkrankten Müttern,
- b) Zeigen Kleinkinder von Müttern mit MS (aus einem Pool von Krankenkassendaten der AOK Rheinland/Hamburg) mehr Entwicklungsverzögerungen, eine höhere Anfälligkeit für Infektions- und anderweitige Erkrankungen, mehr Antibiotikatherapien und mehr Krankenhausaufenthalte als Kleinkinder einer Kontrollgruppe (ebenfalls aus einem Pool von Krankenkassendaten), deren Mütter nicht an MS erkrankt sind?

Unterscheiden sich die an MS erkrankten Mütter aus den Routinedaten der AOK Rheinland/Hamburg mit dem Kollektiv des DMSKW hinsichtlich aufgetretener Schwangerschaftskomplikationen und der Schwangerschafts-Outcomes?

4. Projektdurchführung

Die Grundlage zur Beantwortung der Forschungsfragen 1-4a stellen Daten des DMSKW dar. Als zum Zeitpunkt des Förderbeginns bereits bestehende und etablierte prospektive Kohortenstudie sollten sowohl bereits erhobene Daten als auch während der Projektlaufzeit neu gewonnene Daten verwendet werden. Ein positives Ethikvotum der Ruhr-Universität Bochum lag für das DMSKW bereits vor (Reg.-Nr.: 18-6474-BR) und musste vor Projektbeginn nur um projektspezifische Ergänzungen erweitert werden. Im Rahmen von Arbeitspaket 8 wurde die Routinedatenanalyse (Ziel 4b) durchgeführt. Notwendige Vorarbeiten zur Selektion der Routinedaten wurden seitens der Universität Duisburg-Essen im engen Austausch mit der Konsortialführung und den Konsortialpartnern, insbesondere der AOK Rheinland/Hamburg, konkretisiert.

Im Laufe des Projekts wurde für dieses Teilziel am 07. Juli 2020 ein zustimmungspflichtiger Antrag auf Änderung des Studiendesigns beim Projektträger eingereicht, dem am 24. Juli 2020

zugestimmt wurde. Ursprünglich war ein Vergleich vorgesehen zwischen Kindern, die im Rahmen der Rekrutierung ihrer Mütter im DMSKW beobachtet wurden, und Kindern aus einem Pool von Krankenkassendaten der AOK Rheinland/Hamburg. Aufgrund der unterschiedlichen Datenbasis (Primärdaten, Routinedaten) war eine Vergleichbarkeit nur eingeschränkt gegeben, sodass mit der Änderung des Studiendesigns der Vergleich zwischen Kindern MS-erkrankter Mütter und Kindern von nicht an MS erkrankten Müttern auf der Basis von Routinedaten angestrebt wurde. Zusätzlich wurde mit einer Kohorte aus MS erkrankten, schwanger gewesenen Frauen der AOK Rheinland/Hamburg ein Vergleich zu den Frauen aus dem DMSKW gezogen, um zu evaluieren, ob und inwiefern Frauen aus dem DMSKW in Bezug auf Komplikationen im Rahmen der Schwangerschaft sowie negative Schwangerschaftsausgänge stärker betroffen sind als die Vergleichskohorte der AOK Rheinland/Hamburg.

Im AP 8 wurde der für die Routinedatenanalyse benötigte Antrag nach § 75 SGB X zur Übermittlung von Sozialdaten für die Forschung und Planung finalisiert und am 09.02.2021 beim Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen eingereicht. In diesem Zusammenhang wurden auch alle dafür notwendigen Dokumente (Datensatzbeschreibung, Datennutzungsvereinbarung, Datenschutzkonzept) mit dem Lehrstuhl für Medizinmanagement der Universität Duisburg-Essen konsentiert und fertiggestellt. Selektionskriterien für die Studienpopulation (Frauen mit MS und mindestens einem Schwangerschaftsausgang) wurden im engen Austausch abgestimmt und definiert. Im Rahmen der Operationalisierung wurden Indikatoren in den Routinedaten festgelegt und deren Merkmalsausprägungen bestimmt.

Nach dem erfolgten Genehmigungsbescheid vom 19.03.2021 seitens der Aufsicht konnte aufgrund von technischen Problemen, die nach einer umfangreichen Re-Organisierung bei der AOK Rheinland/Hamburg aufgetreten sind, nicht sofort mit dem Datenabzug begonnen werden. Nach Behebung aller technischen Schwierigkeiten wurden die ersten Daten gezogen (Programmierung, Matching, Aufbereitung des Outputs, etc.) und auf Plausibilität hin untersucht. Dabei ist zum Beispiel aufgefallen, dass die gewünschte Darstellung der Daten (eine Zeile pro Schwangerschaft bzw. Schwangerschaftsausgang) nicht so einfach möglich war. Deswegen wurde die Darstellungsform erneut mit dem Lehrstuhl für Medizinmanagement der Universität Duisburg-Essen diskutiert und entsprechend angepasst. Nach geklärten Fragen wurden die Daten wie abgestimmt final gezogen und am 16.08.2021 fristgerecht dem auswertenden Institut zur Verfügung gestellt. Alle Rückfragen der Datenempfängerin (z. B. hinsichtlich Kodierung von hausinternen Leistungen) wurden im Nachgang beantwortet.

5. Methodik

Studiendesign

Im Rahmen des KuMS-Projektes wurden Primär- und Sekundärdaten verwendet (Abbildung 1). Das DMSKW wurde bereits vor dem KuMS-Projekt gegründet und wird auch über die Förderung hinaus weitergeführt. Es handelt sich um eine deutschlandweite, prospektive Kohortenstudie mit schwangeren MS- oder CIS-(klinisch isoliertes Syndrom)-Patientinnen. Datengrundlage für das KuMS-Projekt sollten im DMSKW bereits erhobene Daten sein, erweitert um eine neue prospektive Patientinnengruppe, die erstmalig Marker der Behinderung sowie eine longitudinale Kleinkindnachbeobachtung beinhaltet. Alle Patientinnen werden eingehend über die Studie aufgeklärt und geben vor Aufnahme ihr Einverständnis zur Studienteilnahme. Über schriftliche Schweigepflichtsentbindungen können relevante Daten bei Ärzten und Krankenhäusern verifiziert werden.

Mittels einer Analyse der Routinedaten der AOK Rheinland/Hamburg wurde zum einen untersucht, [4b.1] ob und inwiefern sich die Kinder MS-erkrankter Frauen von Kindern nicht an MS erkrankter Frauen unterscheiden hinsichtlich der Prävalenz von

Entwicklungsauffälligkeiten, schwerwiegenden Gesundheitsereignissen, Antibiotikagaben und Krankenhausaufenthalten. Zum anderen wurden [4b.2] an MS erkrankte und schwanger gewesene Frauen in den Routinedaten identifiziert und der Schwangerschaftsverlauf und -ausgang mit den Frauen aus dem DMSKW auf aggregierter Ebene verglichen. Ergänzend wurde betrachtet, ob Unterschiede hinsichtlich der medikamentösen Therapie der MS während der Schwangerschaft erkennbar sind.

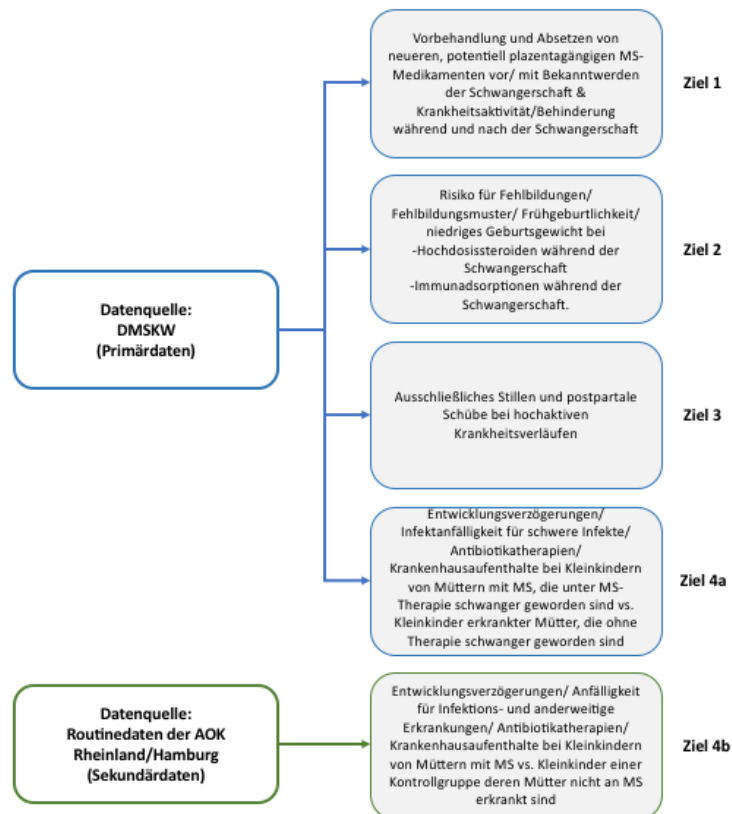


Abbildung 1 Datenquellen

Rekrutierung

Da das DMSKW bereits zu Projektbeginn etabliert war, konnte eine kontinuierliche und stabile Rekrutierung während der gesamten Projektlaufzeit auch während der Pandemie aufrechterhalten werden. In das DMSKW werden seit 2006 Patientinnen eingeschlossen, die Rekrutierung der „neuen“ Kohorte im Rahmen des Projektes begann konform der Fallzahlplanaufstellung im Dezember 2018. Unterschiede in der Datenerhebung im Vergleich zur „alten“ Kohorte bestanden in der Integrierung der Erhebung von Markern der Behinderung, in Form des Tele-EDSS-Werts, sowie der longitudinalen Kleinkindbeobachtung, in den bereits vorhandenen standardisierten Fragebogen. Die Studienteilnehmerinnen werden von Neurologen oder MS-Schwestern an das DMSKW verwiesen oder über Anzeigen auf der DMSKW-Webseite, andere Studienteilnehmerinnen oder Online-Seminare, die bundesweit regelmäßig in Kooperation mit der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) stattfinden, bundesweit rekrutiert (siehe Abbildung 2). Dabei können sich die Patientinnen über bereitgestellte Kontaktdaten direkt beim DMSKW oder Prof. Hellwig für die Teilnahme an der Kohorte melden. Eine konkrete Rekrutierung von Ärzten/Ärztinnen bzw. Praxen zum Verweisen von potenziellen Patientinnen findet nicht statt. Ärzte bzw. Praxen, die mit der Arbeit von Prof. Hellwig/ des DMSKW vertraut sind und unterstützen möchten, stellen ihren Patientinnen bei Interesse jeweils den Kontakt zur Verfügung bzw. übernehmen den ersten Kontakt. Aufgrund des nicht-interventionellen und nicht kontrollierten Studiendesigns findet keine Randomisierung der Studienteilnehmerinnen statt. Bei dieser Kohortenstudie handelt es sich um eine klassische Beobachtungsstudie, da die Patientinnen zusammen mit

Akronym: KuMS

Förderkennzeichen: 01VSF17022

ihren behandelnden Neurologen die Medikation unabhängig von der Studienteilnahme entscheiden. Somit sind die Patientinnen nicht verblindet.

Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien liegen dem DMSKW zu Grunde:

- Verständnis über die Art und den Ablauf der Studie
- Einwilligungserklärung
- Eigenangabe über MS-Diagnose (CIS, RRMS (schubförmige multiple Sklerose), PPMS (primär progrediente multiple Sklerose), SPMS (sekundär progrediente Multiple Sklerose) anhand der aktuellen MS-Diagnosekriterien⁸

- Eigenangabe über intakte Schwangerschaft zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie

Es werden DMT-exponierte und -unexponierte Schwangerschaften aufgenommen. Patientinnen können mit jeder Schwangerschaft und zu jedem Zeitpunkt in der Schwangerschaft neu im DMSKW aufgenommen werden. Sofern eine Patientin noch nicht volljährig sein sollte, muss ihr gesetzlicher Vertreter der Studienteilnahme zustimmen. Geografisch gibt es keine Einschränkungen für die Studienteilnahme, sofern die Patientin Deutsch spricht. Patientinnen, die Art und Ablauf der Studie nicht verstehen, oder die nicht bereit sind ihre Einwilligung zu geben, werden ausgeschlossen.

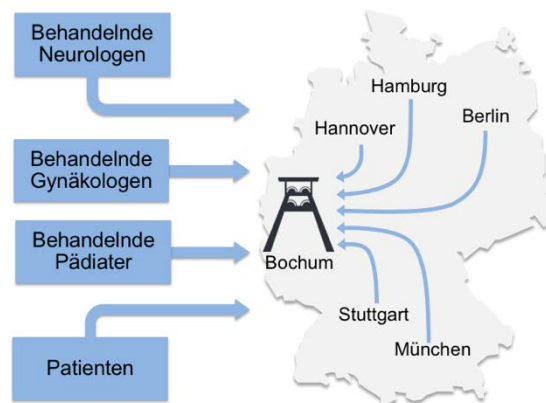


Abbildung 2 Deutschlandweite Rekrutierung des DMSKW

Zur Datenerhebung wurden standardisierte Interviews, meist telefonisch, von speziell geschulten Studienschwestern oder anderem wissenschaftlichen Personal mit den Teilnehmerinnen durchgeführt. Das primäre Erhebungsinstrument sämtlicher Variablen stellte der standardisierte Fragebogen (siehe Anhang 1) dar, wobei alle Variablen entsprechend den Angaben der Patientinnen dokumentiert wurden. Der KuMS Fragebogen wurde nicht validiert. Um Erinnerungsverfälschungen (recall bias) zu vermeiden, wurden Interviews in der Schwangerschaft einmal in jedem verbleibenden Trimenon nach Studieneintritt durchgeführt. Weitere Befragungen waren in den Monaten 1, 3, 6 und 12 postpartum sowie einmal jährlich zum Geburtstag der Kinder bis zum 6. Lebensjahr vorgesehen (Abbildung 3). Neben den Basischarakteristika der Mutter wurden Daten zur Medikamentenexposition vor und während der Schwangerschaft sowie zum Krankheits-, Schwangerschafts- und Geburtsverlauf erhoben. Der Grad der Behinderung wurde mit einem „TeleEDSS“ zum Zeitpunkt des ersten Interviews, ggf. abgeschätzt vor der Schwangerschaft, zum Ende der Schwangerschaft und nach einem Jahr postpartum erhoben. Der Tele EDSS wurde mit dem Beginn von KuMS erst neu eingeführt, da die Behinderungsprogression im Krankheitsverlauf häufig von niedergelassenen Praxen nicht kontinuierlich oder einheitlich dokumentiert wird. Dabei handelt es sich um einen telefonisch bestimmten EDSS-Wert, erfasst mit Hilfe eines modifizierten Fragebogens nach Lechner-Scott.⁸ Nach Vollendung des ersten Lebensjahres wurde einmal jährlich zum Geburtstag der Kinder der Entwicklungszustand erhoben. Dazu wurde der bereits in Deutschland etablierte und validierte Fragebogen nach Michaelis zu Grenzsteinen der kindlichen Entwicklung im Alter von 1-6 Jahren genutzt. Diese Grenzsteine markieren Entwicklungsziele, die von 90 % aller

normalentwickelten Kinder bis zu einem bestimmten Alter erreicht werden.⁹ Dieser Fragebogen wird in einigen Bundesländern als Screening Fragebogen zur frühen Detektion von Entwicklungsverzögerungen eingesetzt. Zusätzlich wurden in den weiterführenden Telefonaten Daten zu schweren Infekten, Antibiotikatherapien und Krankenhausaufenthalten der Kinder sowie zur Krankheitsaktivität der Mutter erhoben. Eine Aufstellung über die Erhebungszeitpunkte der verschiedenen Variablen ist in Tabelle 2 dargestellt. Um einen Informationsbias einzuschränken, wurden Daten wenn möglich aus offiziellen Dokumenten wie dem Mutterpass, dem Kinderuntersuchungsheft oder dem Impfausweis übernommen. Hierbei werden die jeweiligen Daten während des Interviews durch die Patientin aus diesen Dokumenten vorgelesen. Soweit wie möglich werden im Anschluss Kopien dieser Dokumente angefordert und die Daten verglichen. Dieser Prozess befindet sich gegenwärtig in der Validierung. Im Falle von z.B. negativen Schwangerschaftsausgängen oder dem Auftreten von MS-Schüben während der Schwangerschaft und postpartum wurden die behandelnden Gynäkologen, Kinderärzte und Neurologen zur Verifizierung der erhobenen Daten kontaktiert, teilweise wurden Schlüsselvariablen, die der Patientin nicht erinnerlich waren, bei den behandelnden Ärzten im Rahmen von Anfragen erhoben. Der Beobachtungszeitraum je Fall für das KuMS-Projekt variierte entsprechend der jeweiligen Forschungsfrage. Forschungsfragen, die den Schwangerschaftsausgang betreffen, wurden bis zu einem Monat nach dem Ende der Schwangerschaft ausgewertet, Forschungsfragen, die die postpartale Krankheitsaktivität untersuchen, bis zu einem Jahr postpartum und Auswertungen zu Kleinkindern bis zu einem Zeitraum von 6 Jahren. Daten aus den Papierfragebögen wurden in eine eigene DMSKW-Datenbank eingegeben. Sämtliche Angaben wurden auf Plausibilität geprüft. Implausibilitäten wurden durch Prüfung der Originalbögen bzw. Recherche nach Patienten- bzw. ärztlichen Angaben bereinigt.

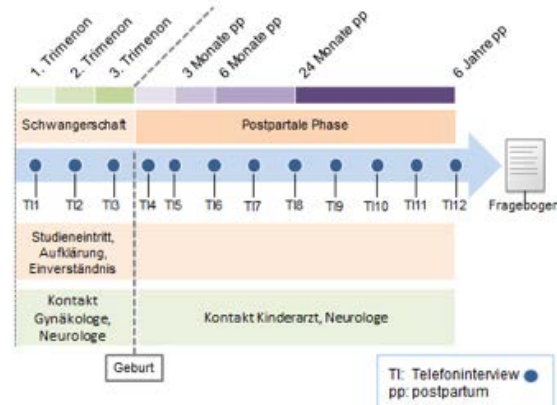


Abbildung 3 Ablauf der Studie in der Schwangerschaft und postpartum

Tabelle 2 Erhebungszeitpunkte

Variable	Erhebungszeitpunkt
Baseline Charakteristika	
Kontaktinformation*	
Einschluss	
LMP	
Errechneter Geburtstermin	Interview Studieneinschluss
Alter	
BMI	
Schwangerschaftswoche	

Einschlusskriterien		
Diagnose		Interview Studieneinschluss
Schwangerschaftsstatus		
Potentielle Confounder		
Medikamentenexposition		Interview Studieneinschluss
Rauchen		
Alkoholkonsum		
Drogenkonsum		
Koffeinkonsum		
Kinderwunschbehandlung		
Sozioökonomischer Status		
Familienstand		Interview Studieneinschluss
Schul-/Ausbildung		
Berufstätigkeit		
Krankengeschichte		
Dauer MS-Erkrankung		Interview Studieneinschluss
MS Krankheitsaktivität		
DMTs		
Symptomatische MS Behandlung		
Komorbiditäten		
Familiengeschichte		
Chronische Erkrankungen		Interview Studieneinschluss
Vorhergehende Schwangerschaften		
Negative Schwangerschaftsausgänge		
Schwangerschaftsverlauf		
Pränataluntersuchungen		1.-Trimester Interview 2.-Trimester Interview 3.-Trimester Interview 1- Monats pp Interview
Schwangerschaftskomplikationen		
Medikamentenexposition		
Rauchen		
Alkoholkonsum		
Drogenkonsum		
Koffeinkonsum		
Mütterliches Gewicht		1- Monats pp Interview
Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft		
Schübe		1.-Trimester Interview 2.-Trimester Interview 3.-Trimester Interview 1- Monats pp Interview
Kortisonexposition		
IA/PLEX		
MRT		
EDSS		
DMTs		

Schwangerschaftsausgang	
Schwangerschaftsausgang	
Neugeborenenkörpermaße	
Geburtsmodus	
Geburtskomplikationen	1- Monats pp Interview
Gesundheitszustand des Kindes	
Hämatologische Auffälligkeiten	
Fehlbildungen	
Stillen	
Art des Stillens	1- Monats pp Interview
Zufüttern/Ersetzen von Mahlzeiten	3- Monats pp interview
Menstruation	6- Monats pp Interview
Medikamentenexposition	12 - Monats pp Interview 2-Jahres pp Interview 3-Jahres pp Interview 4-Jahres pp Interview 5 -Jahres pp Interview 6-Jahres pp Interview
Krankheitsaktivität postpartum	
Schübe	1- Monats pp Interview
Kortisonexposition	3- Monats pp interview
IA/PLEX	6- Monats pp Interview
MRT	12 - Monats pp Interview
EDSS	2-Jahres pp Interview
DMTs	3-Jahres pp Interview
Symptomatische MS Behandlung	4-Jahres pp Interview 5 -Jahres pp Interview 6-Jahres pp Interview
Gesundheitszustand postpartum	
Schwere Erkrankungen	1- Monats pp Interview
Krankenhausaufenthalte	3- Monats pp interview
Regelmäßige Medikamenteneinnahme	6- Monats pp Interview 12 - Monats pp Interview 2-Jahres pp Interview 3-Jahres pp Interview 4-Jahres pp Interview 5 -Jahres pp Interview 6-Jahres pp Interview
Körpergewicht	6- Monats pp Interview
Kindesentwicklung	
Fehlbildungen	3- Monats pp interview

(Chronische) Erkrankungen	6- Monats pp Interview
Antibiotikatherapien	12 - Monats pp Interview
Krankenhausaufenthalte	2-Jahres pp Interview
Behinderungen/ADHS/Autismus	3-Jahres pp Interview
Entwicklungsverzögerungen	4-Jahres pp Interview
Impfungen	5 -Jahres pp Interview
U-Untersuchungen	6-Jahres pp Interview

ADHS, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom; BMI, Body-Mass-Index; DMT, krankheitsmodifizierende Therapie; EDSS, Expanded-Disability-Status-Scale; IA, Immunadsorption; LMP, letzte Menstruationsperiode; MRT, Magnetresonanztomographie; MS, Multiple Sklerose; PLEX, Plasmapherese; pp, postpartum

Zielgrößenvariablen

Eine Aufstellung über die jeweiligen Zielgrößenvariablen wird in Tabelle 3 wiedergegeben, Definitionen in Tabelle 4.

Tabelle 3 Zielgrößenvariablen

Ziel	Exposition	Zielgrößenvariable
1	Absetzen einer potentiell plazentagängigen und stärker wirksamen MS-Therapie vor oder mit Bekanntwerden einer Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> • Schubraten in der Schwangerschaft • Schubraten 1 Jahr postpartum • Zeit bis zum ersten Schub schwerer Schub, SRDCS • zum Ende der Schwangerschaft • 1 Jahr nach der Schwangerschaft
2a	Hochdosis Steroide in der Schwangerschaft, speziell im 1. Trimenon	Anzahl der <ul style="list-style-type: none"> • Fehlbildungen • Frühgeburten Geburtsgewicht
2b	Immunadsorption in der Schwangerschaft	Anzahl der <ul style="list-style-type: none"> • Fehlbildungen • Frühgeburten Geburtsgewicht
3	Ausschließliches Stillen bei hochaktivem Krankheitsverlauf	Zeit bis zum ersten Schub postpartum
4a	MS-Therapie in der Schwangerschaft	Anzahl der Kinder mit <ul style="list-style-type: none"> • Entwicklungsverzögerungen • schweren Infekten • Antibiotikatherapien • Krankenhausaufhalten

Tabelle 4 Definition/Erläuterung von Expositionen und Studienendpunkten

Ziel	Variable	Erläuterung
	Schub	Definiert anhand aktueller Kriterien ¹⁰
1	EDSS-Wert	Es wurden EDSS Werte von den behandelnden Neurologen verwendet für: vor der Schwangerschaft (bis zu drei Monate), im letzten Trimester, 12 Monate postpartum (+/- 7 Wochen) (jeweils ≥ 30 Tage vor oder nach einem Krankheitsschub) und für Patientinnen mit Schub, wenn vorhanden, der maximale EDSS Wert während eines Schubes. Schübe wurden von den behandelnden Neurologen bestätigt. Beim EDSS-Wert handelt es sich um eine von John F. Kurtzke entwickelte Skala, die den Grad der MS-bedingten

		Behinderung widerspiegelt. ¹¹ Die Erhebung des EDSS-Werts findet im Rahmen einer ärztlichen Untersuchung statt, in der der Arzt die MS-bedingte Einschränkung verschiedener funktioneller Systeme (Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktion, Sehfunktion, zerebrale Funktion) beurteilt. Der etwaige Behinderungsgrad wird mittels EDSS auf einer Skala von 0 (normale neurologische Untersuchung, keine Behinderung) in 0,5er-Schritten bis 10 (Tod infolge MS) ausgedrückt, wobei sich die Behinderung mit größer werdendem Wert erhöht, z.B. 2,0: minimale Behinderung in einem funktionellen System; 6,0: einseitige Gehhilfe erforderlich. Der EDSS-Wert ist auch international und besonders in klinischen Studien weit verbreitet und wird auch als klinischer Endpunkt verwendet (ausreichende Validität). ¹²
	Schübe	Eine offiziell verwendete Einteilung von Schubschweren ist nicht vorhanden, die in diesem Projekt verwendete Einteilung wurde speziell für diese Auswertungen definiert: Als schwere Schübe bis zum Ende der Schwangerschaft oder dem postpartalen Jahr wurden solche Schübe definiert, die zu einer neuen oder zur Verschlechterung einer bestehenden Einschränkung der Gehfunktion führten; war dies nicht der Fall wurden sie als leicht definiert. Als katastrophal eingestuft wurden Schübe, die mit einem EDSS von ≥ 8.5 einhergingen, da hier eine eigenständige Versorgung nicht mehr möglich ist.
		Es wurde weiterhin neu ein Severe Relapse Disability Composite Score (SRDCS) definiert, in dem Schübe während der Schwangerschaft oder postpartum eingingen, welche eine der folgenden Merkmale beinhalteten 1) eine Verschlechterung des EDSS-Wertes um 2 Punkte oder 2) neue Gehstreckeneinschränkung bei Patientinnen, die vor der Schwangerschaft nicht eingeschränkt, waren (EDSS-Anstieg von $\leq 3,5$ auf $\geq 4,0$) oder signifikante Verschlechterung der Gehfähigkeit bei Patientinnen mit vorbestehenden Geheinschränkungen (EDSS-Anstieg von $\leq 5,5$ auf $\geq 6,0$, $6,0$ auf $\geq 6,5$, $6,5$ auf $\geq 7,0$, $7,0$ auf $\geq 8,0$). Wenn zugehörige EDSS Werte nicht vorhanden waren, wurden Schübe als nicht schwer klassifiziert.
		Schubraten wurden in der Schwangerschaft pro Trimester berechnet. Das erste Schwangerschaftstrimester reichte vom Tag der letzten Menstruationsperiode (LMP) bis LMP + 84 Tage, das zweite Trimester beinhaltete die darauffolgenden 112 Tage und das dritte Schwangerschaftstrimester reichte anschließend bis zur Geburt. Im Jahr vor der Schwangerschaft sowie im Jahr postpartum wurden die Schubraten pro Quartal berechnet.
2	Hochdosissteroide	Zu einer hochdosierten Steroid Behandlung zählten intravenös verabreichte, hochdosierte Kortisongaben (i.d.R. 500mg, 1000 mg, oder 2000 mg je Gabe) über mehrere Tage.
	Fehlbildung	Fehlbildungen wurden von einer Teratologin des Mainzer Geburtenregisters nach den aktuellen EUROCAT Richtlinien ¹³ bewertet und klassifiziert.
	SGA (small for gestational age)	a Einteilung anhand des Geburtsgewichts und der Schwangerschaftswoche bei Geburt; SGA Klassifizierung, wenn Gewicht für entsprechende Schwangerschaftswoche unter dem 10. Perzentil aus den Tabellen Voigt et al. ¹⁴
	Frühgeburt	b Einteilung anhand Gestation Network Centile Calculator Als Frühgeburten wurden, WHO-konform, ¹⁶ Feten gewertet, die vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden.

	Krankheitsprogression Krankheitsprogression wurde definiert als eine Verschlechterung des EDSS-Wertes um $\geq 1,5$ Punkte bei einem Baseline-EDSS von 0, eine Verschlechterung um ≥ 1 Punkt bei einem Baseline-EDSS von 1-5,5 und eine Verschlechterung um $\geq 0,5$ Punkte bei einem Baseline-EDSS von ≥ 6 .
3	Ausschließliches Stillen Ausschließliches Stillen wurde definiert als eine mindestens 2-monatige Stillperiode nach der Geburt, wobei währenddessen voll gestillt werden musste und keine Mahlzeit regelmäßig, durch z.B. Flaschnahrung, ersetzt werden durfte. Ausschließliches Stillen endete, sobald eine Mahlzeit vollständig ersetzt wurde.
	Hochaktive Erkrankung Behandlung mit Natalizumab oder Fingolimod im Jahr vor der Schwangerschaft oder bis ins 1. Trimester, oder Schub im Jahr vor der Schwangerschaft (unabhängig von krankheitsmodifizierender Therapie); Ausschluss von Frauen, die mit folgenden Therapien mit langanhaltendem Effekt behandelt wurden: Alemtuzumab, Cladribin, Ocrelizumab, Rituixmab; Ausschluss von Frauen, die über das 1. Trimester hinaus mit Natalizumab behandelt wurden
4a	Entwicklungsverzögerung Zu Entwicklungsverzögerungen wurden gezählt: Unterschreitung des Grenzwertes bei der im jährlichen Fragebogen der Grenzsteine der Entwicklung: Erfassung einer potenziellen Entwicklungsverzögerung durch kumulative Beurteilung von Fähigkeiten aus verschiedenen Kompetenzbereichen, die jährlich um den Geburtstag des Kindes mindestens beherrscht sein müssen, für jeweilige Fähigkeiten und Grenzwerte siehe Anhang 1, standardisierter Fragebogen, Seiten 40 ff, Erhebung durch interviewpersonal anhand Aussagen der Patientin; dokumentierte Entwicklungsverzögerung im Kinderuntersuchungsheft, sofern Kopie vorhanden; Erfassung einer potentiellen Entwicklungsverzögerung in verschiedenen Kompetenzbereichen (z.B. Sprache, Motorik) durch den Pädiater anhand von Fähigkeiten, die bei der jeweiligen U-Untersuchung beherrscht werden müssen, siehe U-Untersuchungsheft.
	Antibiotikatherapie Als Antibiotikatherapien wurden alle Gaben eines antibiotischen Arzneimittels an ein Kind bewertet, unabhängig von Dauer oder Applikationsweg.
	Krankenhausaufenthalt Bei den Krankenhausaufenthalten wurde jeder stationäre Krankenhausaufenthalt, der mindestens eine Übernachtung im Krankenhaus erforderte, gewertet.
	Schwerer Infekt Eine Auflistung der als „schwere Infekte“ klassifizierten Erkrankungen ist in Anhang 2 vorhanden. Es wurden sowohl bakterielle als auch virale Infekte eingeschlossen.

Zusätzlich zu den bei Projektbeginn bereits vorhandenen ca. 2000 Schwangerschaften konnte in diesem Projekt, wie vorgesehen im Rahmen von KuMS, zusätzlich in einer „neuen“ Kohorte von 750 Schwangerschaften Daten erhoben werden. Aus den o.g. Populationen wurden für die einzelnen Teilziele entsprechende Analysepopulationen identifiziert (Kriterien und minimal dataset: siehe jeweiligen Abschnitt zur Analysenpopulation); aufgrund übereinstimmender Einschlusskriterien in der „alten“ und „neuen“ Kohorte konnten alle Fälle gleichwertig für die Analysen in Betracht gezogen werden. In die Untersuchung von Ziel 4b.1 einbezogen wurden Kinder von MS-erkrankten Frauen sowie Kinder von nicht an MS erkrankten Frauen bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres. Für Ziel 4b.2 wurden an MS erkrankte und schwanger gewesene Frauen in den Routinedaten identifiziert und mit den Frauen aus dem DMSKW verglichen.

Zielpopulation

Die allgemeine Zielpopulation für alle Fragestellungen dieses Projektes sind MS-Patientinnen, die schwanger sind. Die einzelnen Fragestellungen behandeln folgende Untergruppen dieser Zielpopulationen: Ziel 1, Frauen mit MS, die zum Zeitpunkt der Planung bzw. Eintritt der Schwangerschaft mit den 2nd-line Medikamenten Natalizumab oder Fingolimod behandelt werden; Ziel 2 Frauen (mit MS), die aufgrund von Schüben während der Schwangerschaft therapeutisch behandelt werden mussten; Ziel 3, Frauen mit hochaktiver MS; Ziel 4 Kleinkinder von Frauen mit MS (b), die in der Schwangerschaft mit einer DMT behandelt wurden (a).

Analysepopulation und statistische Auswertungsstrategien

Die Analysen wurden mit R durchgeführt. Zur Erfassung eines hinreichenden Unterschieds in der deskriptiven Analyse wurde für normalverteilte, kontinuierliche Variablen der Zweistichproben-t-Test durchgeführt, für nicht normalverteilte kontinuierliche Variablen der Wilcoxon-Rangsummentest. Für binäre/kategoriale Variablen wurde der χ^2 /Fisher Test verwendet. Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ festgelegt, ein zweiseitiger p-Wert von $< 0,05$ somit als statistisch signifikant.

Ziel 1: Natalizumab - Analysepopulation¹⁵

Dokumentation des Falles in der Datenbankversion vom 8. Juni 2020, dokumentierte LMP, Absetzen von Natalizumab (NTZ) im Zeitraum zwischen 2 Jahren vor der LMP und 84 Tage nach der LMP, Schwangerschaftsdauer von mindestens 22 Wochen, keine 2nd-line bridging-Therapie (=überbrückende Therapie bis zum Schwangerschaftseintritt mit einem anderen Medikament, welches zu den 2nd-line Medikamenten gehört).

Fingolimod- Analysepopulation

Dokumentation des Falles in der Datenbankversion vom 8. Juni 2020, dokumentierte LMP, Absetzen von Fingolimod (FTY) innerhalb des letzten Jahres vor der Schwangerschaft oder zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Schwangerschaft (=nach der LMP), Schwangerschaftsdauer von mindestens 22 Wochen.

Ziel 2a: Analysepopulation

Dokumentation des Falles in der Datenbankversion vom 30.11.2020, dokumentierte LMP, kein Abort vor der 12. Schwangerschaftswoche, dokumentiertes Geburtsdatum des Kindes.

Kriterien zur Aufnahme in die exponierte Gruppe: min. eine hochdosierte Kortisongabe in der Schwangerschaft (exponierte Gruppe).

Kriterien zur Aufnahme in die Kontrollgruppe: keine dokumentierte hoch- oder niedrigdosierte Kortisongabe in der Schwangerschaft. Die Stichprobengröße der Kontrollgruppe sollte ausgewogen zur exponierten Gruppe sein. Um einen Bias zu vermeiden, musste die Fehlbildungsrate in der Kontrollgruppe als primäres Outcome der Fehlbildungsrate von 5,8% unter allen in der Datenbank registrierten Kortison-unexponierten Schwangerschaften entsprechen. Aus bekannter Anzahl der Stichprobengröße (entsprechend der Anzahl in der exponierten Gruppe) und der Fehlbildungsrate wurde die Anzahl an Schwangerschaften berechnet, die das Merkmal des primären Outcomes aufwiesen (Fehlbildung des Kindes = ja) oder nicht aufwiesen (Fehlbildung des Kindes = nein) und zufällig aus der Gruppe aller registrierten Kortison-unexponierten Schwangerschaften gezogen.

Ziel 2b: Analysepopulation

Dokumentation des Falls in der Datenbank vom 29.03.2022, dokumentierte LMP, dokumentiertes Schwangerschaftsende, therapeutische Apherese (Immunadsorption oder Plasmapherese) während der Schwangerschaft aufgrund eines schweren MS-Schubs oder MS Schub während der Schwangerschaft mit dokumentierter Anzahl an hochdosis-Kortisonstößen.

Ziel 3: Analysepopulation

Akronym: KuMS

Förderkennzeichen: 01VSF17022

Hochaktiver MS-Verlauf nach o.g. Kriterien, Lebendgeburt bis März 2020, dokumentierter Stillstatus, postpartum Follow-up von ≥ 6 Monaten.

Ziel 4a: Analysepopulation

Dokumentierte LMP, prospektiver Fall (Einschluss zwischen LMP und Geburtsdatum des Kindes), Lebendgeburt und Mindest-Follow-up von ≥ 3 Jahren.

Natalizumab - Statistische Auswertungsstrategie¹⁵

Annualisierte Schubraten (ARR) wurden durch multivariable mixed-effects Poisson-Regressionsmodelle geschätzt. Um die Assoziation der NTZ-Absetzgruppen mit der Schubaktivität zu testen und um die Schubaktivität zu verschiedenen Zeitpunkten zu beschreiben, wurden die geschätzten ARRs als Relapse Rate Ratios (RRR mit 95 % CI) mittels t-Test verglichen. Zusätzlich wurden zwei Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodelle durchgeführt (t0: LMP und t0: Beginn des 2. Trimesters der Schwangerschaft) um das Hazard auf einen Schub in der Schwangerschaft zu erfassen. Schübe, die in den ersten 180 Tagen nach der Geburt (t0 = Geburtsdatum) auftraten, wurden unter Verwendung eines Standard-Cox-Proportional-Hazard-Modells untersucht. Um den Zusammenhang zwischen der NTZ-Absetzgruppe und SRDCS am Ende der Schwangerschaft und im postpartalen Jahr zu beurteilen (beschränkt auf die n=227 Schwangerschaften mit drei verfügbaren EDSS-Werten), wurden multivariable logistische Regressionsmodelle angewendet. Details zu den jeweiligen Analysen sowie zu weiteren Kovariaten sind dem Anhang 3 zu entnehmen.

Fingolimod - Statistische Auswertungsstrategie

Siehe „Natalizumab – Statistische Auswertungsstrategie“ (NTZ durch FTY ersetzt). Diskrepanzen: Statt NTZ-Absetzgruppe FTY-Absetzgruppe: Washout-Gruppe (Absetzen von Fingolimod > 2 Monate vor der LMP), No-Washout-Gruppe (Absetzen von Fingolimod innerhalb von 2 Monaten vor der LMP oder zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Schwangerschaft); statt Median (IQR) ist die Spannweite (min-max) angegeben; zusätzliche Kovariate im ersten multivariablen mixed-effects Poisson-Regressionsmodell: Verwendung einer Bridging-Therapie; Kovariaten zweites Modell zur Assoziation der frühen postpartalen Behandlungsstrategie und Schubraten im ersten Jahr postpartum: Therapiestrategie-Gruppe (ausschließliches Stillen, früher FTY-Wiederbeginn, früher Wiederbeginn mit einer anderen 2nd-line DMT, früher Wiederbeginn mit 1st-line Therapie), Zeitrahmen (Trimester 1-4 nach der Geburt), Schub während der Schwangerschaft; Sensitivitätsanalyse Tabelle 5-Anhang 4.

Ziel 2a: Statistische Auswertungsstrategie

Zur Analyse der Zielvariablen Fehlbildung, Frühgeburt, small-for-gestational-age (SGA) Neugeborene, Notfallkaiserschnitte sowie das Geburtsgewicht und die Schwangerschaftswoche bei Geburt wurden logistische bzw. lineare Regressionsmodelle erstellt. Der Einfluss der Kovariablen (maternales Alter, BMI, Schwangerschaftswoche bei Erstkontakt, Tabakkonsum während der Schwangerschaft, DMT-Exposition während der Schwangerschaft, Schub während der Schwangerschaft sowie in den einzelnen Trimenen, Anzahl der Kortisonstöße während der Schwangerschaft, Schwangerschaftskomplikationen, Geschlecht des Neugeborenen) wurde in univariaten Modellen untersucht. Ergebnisse wurden als statistisch signifikant betrachtet, sofern eins nicht im Konfidenzintervall enthalten war.

Ziel 2b: Statistische Auswertungsstrategie

Die Assoziation von Immunadsorption bzw. Plasmapherese sowie der maximalen Anzahl von Kortisonstößen pro Schwangerschaftsschub (0,1, ≥ 2) und dem Risiko auf Frühgeburt wurde in einer logistischen Regression untersucht. Die Assoziation dieser Einflussfaktoren und dem Geburtsgewicht wurde in einer linearen Regression betrachtet. Als weitere Kovariate wurden in beide Modelle mit aufgenommen: maternales Alter >35, BMI Kategorie (<18, 18-30, >30), Substanzkonsum (Nikotin, Alkohol, rekreative Drogen), 2nd-line DMT-Exposition in der Schwangerschaft. Das lineare Modell wurde um die Dauer der Schwangerschaft in Wochen ergänzt.

Ziel 3: Statistische Auswertungsstrategie

Es wurden 5 Gruppen an frühen Therapiestrategien postpartum gebildet (ausschließlich stillen, frühes Ansetzen von FTY, NTZ oder einem anderen DMT, keine Strategie).

Schwangerschaften, die zunächst ausschließlich stillten, aber während der ersten 2 Monate postpartum innerhalb von 2 Wochen nach einem Schub abstillten, wurden zur Gruppe „ausschließlich stillen“ gezählt. Frauen, die von Anfang an nicht ausschließlich oder gar nicht stillten wurden einer der folgenden weiteren 4 Strategien zugeordnet, die innerhalb der ersten 6 Wochen postpartum und vor dem ersten postpartalen Schub begonnen wurde. Schwangerschaften, die unter einer Therapie ausschließlich stillten, wurden der jeweiligen DMT-Gruppe zugeordnet, sofern die Therapie vor dem ersten Schub begonnen wurde, ansonsten der ausschließlich-Stillen Gruppe. Frauen die zwar <6 Wochen mit einer DMT starteten, aber erst nach einem Schub wurden der keine-Strategie Gruppe zugeordnet. Zum univariaten Vergleich der Baselinecharakteristika in den 5 Strategie-Gruppen wurde bei normalverteilten, kontinuierlichen Variablen eine ANOVA verwendet, bei nicht-normalverteilten der Kruskal-Wallis-Test. Die Assoziation des Schubhazards mit den verschiedenen Strategien wurde anhand von adjustierten Hazard Ratios (HR) analysiert. HR wurden mit Hilfe des recurrent time-to-event Models von Andersen und Gill berechnet. Schätzer wurden adjustiert für Alter, Krankheitsdauer, Schub unter 2nd-line Therapie vor der Schwangerschaft und Schub in der Schwangerschaft. Aufgrund von Unterschieden in den Baselinecharakteristika der 5 Strategiegruppen wurden für jede Gruppe verschiedene Baseline Hazards modelliert. Um einen möglichen zeitabhängigen Effekt abbilden zu können wurden 3 Zeitintervalle in das Modell aufgenommen (Monate 1-2, 3-4 und 5-6). Das Schub Hazard im gesamten Beobachtungszeitraum und in jedem Zeitintervall jeder Therapiestrategie Gruppe wurde mittels t-test mit der Gruppe „ausschließlich Stillen“ verglichen.

Ziel 4a: Statistische Auswertungsstrategie

Zur Analyse der Zielvariablen Hospitalisierung, Entwicklungsverzögerung, Antibiotikatherapie und Infekt wurden logistische Regressionsmodelle erstellt. Folgende Störvariablen wurden im adjustierten Modell aufgenommen: Alter bei LMP, BMI, Ausbildungsstatus, psychische Grunderkrankung, Zigaretten/Alkohol oder Drogenkonsum in der Schwangerschaft, Glukokortikosteroid Hochdosisbehandlung in der Schwangerschaft, Schwangerschaftskomplikation, ausschließliches Stillen und Dauer der Stillzeit in Tagen, sowie Fehlbildungen bei der Analyse zu den Entwicklungsauffälligkeiten.

Spezifische Methodik Routinedatenanalyse (Ziel 4b)

Selektion in den Routinedaten

Die Identifizierung der Zielpopulation in den Routinedaten erfolgte in einem mehrstufigen Verfahren.

1. Schwangerschaft als Selektionskriterium

Zur ersten Selektion wurden alle Frauen eingeschlossen,

1. die im Selektionszeitraum vom 01.07.2013 bis 31.12.2019 schwanger wurden oder
2. für die im Selektionszeitraum vom 01.07.2013 bis 31.12.2019 ein Schwangerschafts-outcome dokumentiert war und
3. die 18 Monate vor der Entbindung durchgängig¹ bei der AOK Rheinland/Hamburg versichert waren.

Zur Identifizierung einer Schwangerschaft in den Routinedaten wurden EBM-Ziffern, Gebührenordnungspositionsnummern der Hebammen sowie ICD-10-Codes aus dem Bereich

¹ Versicherungslücken von bis zu fünf Tagen sind zulässig.

O00-O99 im ambulanten oder stationären Bereich herangezogen (vgl. Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3 in Anhang 9).

Als Schwangerschaftsoutcomes wurden Lebendgeburten (vaginal oder per Sectio), Frühgeburten, Spontanaborte, elektive Aborte, Extrauteringraviditäten sowie Totgeburten betrachtet (vgl. Tabelle 1 bis Tabelle 17 in Anhang 10).

2. MS-Erkrankung der Mutter als Gruppierungskriterium

Für diese selektierten Frauen wurde anhand der Routinedaten ermittelt, ob eine MS-Erkrankung der Frau vorliegt. Dazu musste der dreistellige ICD-10-Code „G35. Multiple Sklerose“ in mind. einem der folgenden Fälle kodiert sein:

1. Stationärer Leistungsbereich: Zieldiagnose war als Haupt- oder Nebendiagnose dokumentiert. Berücksichtigung finden abgeschlossene, voll- und teilstationäre Krankenhausfälle.
2. Ambulante Krankenhausversorgung: Zieldiagnose wurde in den Daten aus dem ambulanten Krankenhaus-Bereich dokumentiert.
3. Ambulanter Leistungsbereich: Zieldiagnose wurde als gesicherte Diagnose dokumentiert.

Die vorgenannten Punkte wurden für alle selektierten Frauen in den 18 Monaten vor der Entbindung geprüft und die Frauen demnach der Gruppe „**an MS erkrankt**“ oder der Gruppe „**nicht an MS erkrankt**“ zugewiesen.

Für die Frauen, die in die Gruppe „an MS erkrankt“ gruppiert wurden, wurde in einem zweiten Schritt festgestellt, ob ihre MS-Erkrankung in den 18 Monaten vor der Entbindung medikamentös therapiert wurde. Dies konnte anhand der Arzneimitteldaten (ATC-Codes) in Kombination mit den zuvor genannten Diagnosedaten identifiziert werden.

Die in die Gruppe „an MS erkrankt“ selektierten Frauen stellten die Studienpopulation zur Untersuchung des Projektziels 4b.2 dar.

3. Selektion der Kinder (Projektziel 4b.1)

Zur Untersuchung des Projektziels 4b.1 wurden unter den zuvor selektierten und gruppierten Frauen solche Frauen ermittelt, die ein lebendes Kind geboren haben.

Die Kinder wurden entsprechend der Gruppierung der Mutter in die Gruppe „**Kinder, deren Mütter an MS erkrankt sind**“ bzw. „**Kinder, deren Mütter nicht an MS erkrankt sind**“.

Für beide Gruppen wurden alle lebend geborenen Kinder der selektierten und gruppierten Frauen eingeschlossen,

1. die im Zeitraum 01.07.2013 bis 31.12.2019 geboren wurden und
2. die seit der Geburt durchgängig bei der AOK Rheinland/Hamburg versichert waren.

Um weitestgehend homogene Vergleichsgruppen zu bilden, wurden mithilfe eines 1:2 Matchings in beiden Gruppen (Mütter mit MS/Mütter ohne MS) anhand von vorab definierten Kriterien ähnliche Mütter identifiziert, deren Kinder für den Vergleich herangezogen wurden.

Die Matching-Kriterien umfassten:

1. Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Entbindung
2. Versichertenstatus der Mutter zum Zeitpunkt der Entbindung (familienversichert, ALG I, ALG II, Arbeitnehmer freiwillig versichert, Arbeitnehmer pflichtversichert, Sonstige [Studierende, Rentner, Rehabilitanden])
3. Schwangerschaftsausgang (Lebendgeburt [vaginale Geburt]; Lebendgeburt [Sectio]; Frühgeburt)
4. Vorliegen von Schwangerschaftskomplikationen (kardiovaskuläre Komplikationen, gastrointestinale Komplikationen, Fruchtwasserstörungen, Komplikationen der Plazenta, Blutungen in der Schwangerschaft, Spätgestosen, Gestationsödeme/Gestationsproteinurie, geburtshilfliche Komplikationen, Infektionskrankheiten, Sonstiges; vgl. Tabelle 1 in Anhang 11).

Beobachtungszeitraum

Akronym: KuMS

Förderkennzeichen: 01VSF17022

Die im Selektionszeitraum erfassten Frauen wurden in den 18 Monaten vor ihrer Entbindung beobachtet. Die Kinder der selektierten Frauen wurden ab ihrer Geburt bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres, maximal jedoch bis zum 31.12.2019 beobachtet.

Datengrundlage

Grundlage der Sekundärdatenanalyse waren die nach SGB V gegenüber der AOK Rheinland/Hamburg zur Abrechnung gebrachten Leistungen.

Eine Übersicht der für Projektziel 4b.1 und 4b.2 ausgewerteten Variablen gibt Tabelle 5.

Tabelle 5 Übersicht der ausgewerteten Krankenkassendaten

Leistungsbereich	Variablen	Verwendung
Daten der Mütter/schwanger gewesenen Frauen aus den 18 Monaten vor der Entbindung		
Stammdaten	Alter, Versicherungsstatus	4b.1 & 4b.2
Krankenhaus	Aufnahmedatum, Entlassdatum, Grund der stationären Aufnahme, Diagnose ¹ , Diagnoseart ¹	4b.1 & 4b.2
Krankenhaus ambulant	Datum des Beginns und Endes des ambulanten Krankenhausfalls, Diagnose ¹	4b.1 & 4b.2
Ambulante ärztliche Versorgung	Datum des Leistungsbeginns und -endes, Diagnose ¹	4b.1 & 4b.2
Arzneimittel ^{1,2}	ATC-Code des Medikaments, Abgabedatum durch die Apotheke	4b.1 & 4b.2
Daten der Kinder		
Stammdaten	Geschlecht, Geburtsmonat, Geburtsjahr, Sterbemonat und Sterbejahr (sofern im Evaluationszeitraum verstorben)	4b.1
Krankenhaus	Aufnahmedatum, Entlassdatum, Grund der stationären Aufnahme, Gesamtausgaben des Falls, DRG des Falls, Diagnose, Diagnoseart	4b.1
Krankenhaus ambulant	Datum des Beginns und Endes des ambulanten Krankenhausfalls, Gesamtausgaben des Falls, Diagnose	4b.1
Ambulante ärztliche Versorgung	Datum des Leistungsbeginns und -endes, Gesamtausgaben, Diagnose, Zusatzkennzeichen für die Diagnosesicherheit	4b.1
Arzneimittel	ATC-Code des Arzneimittels, Abgabedatum durch die Apotheke, Kosten des Arzneimittels	4b.1
Heilmittel	Datum des Beginns und Endes des Verordnungsfalls, Heilmittelpositionsnummer, Gesamtausgaben des Verordnungsfalls	4b.1
Rehabilitation	Datum des Beginns und Endes des Rehabilitationsfalls, Hauptdiagnose des Rehabilitationsfalls, Behandlungsart der Rehabilitationsleistung, Gesamtausgaben des Falls	4b.1
¹ Variable wurde nur bei Fällen übermittelt, die als Diagnose eine MS-Erkrankung (ICD-10-Code G35) kodiert hatten.		
² Daten aus diesem Leistungsbereich wurden nur übermittelt, wenn die Mutter in den 18 Monaten vor der Entbindung eine Verordnung über ein MS-Medikament erhalten hat.		

Zielgrößen Projektziel 4b.1

Für Projektziel 4b.1 wurden die Kinder der beiden Vergleichsgruppen hinsichtlich der Prävalenzen von Entwicklungsauffälligkeiten, Infektions- und anderweitigen Krankheiten, Antibiotikagaben und Krankenhausaufenthalten verglichen.

Entwicklungsauffälligkeiten

Als Entwicklungsauffälligkeit wurden psychische und Verhaltensstörungen (z. B. Intelligenzstörungen) sowie angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien definiert. Als Indiz für eine Entwicklungsauffälligkeit dienten auch Verordnungen von Heilmitteln (Leistungen der physikalischen Therapie, der Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie sowie der Ergotherapie).

Zur Identifizierung von psychischen und Verhaltensstörungen wurden die Kategorisierung und ICD-10-Codes von Straub et al.¹⁶ übernommen. Um Fehlkodierungen zu minimieren, musste die Diagnose mind. zweimal kodiert sein. Zur Plausibilisierung einer Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) wurde neben den ICD-10-Codes auch die Verschreibung einer ADHS-relevanten Medikation einbezogen. Zur Plausibilisierung aller ICD-10-Codes musste neben der Kodierung auch das Alter der Kinder plausibel sein.¹⁶ Beispielsweise wurden ICD-10-Codes zur Kodierung einer Intelligenzstörung erst ab einem Alter von 2 Jahren als valide angesehen. Eine Übersicht der relevanten Codes und deren Plausibilisierungskriterien gibt Tabelle 1 in Anhang 12.

Bei angeborenen Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien lassen sich große und kleine Anomalien differenzieren. Als große Anomalien werden solche Anomalien bezeichnet, welche die Lebenserwartung, den Gesundheitszustand oder die körperliche oder soziale Funktion eines Säuglings beeinflussen. Kleine Anomalien sind solche mit geringen oder keinen Auswirkungen auf die Gesundheit oder die kurz- oder langfristigen Funktionen.^{17,18} Relevante ICD-10-Codes für große und kleine Anomalien wurden dem Leitfaden der European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) entnommen und sind in Tabelle 2 in Anhang 12 aufgeführt.¹⁹ Berücksichtigt wurden solche Diagnosen, die innerhalb eines Jahres nach der Geburt kodiert wurden.²⁰ Die ICD-Codes mussten als Hauptdiagnose im stationären Bereich oder mind. zweimal in den Daten der ambulanten Krankenhausversorgung oder im ambulanten Bereich als gesicherte Diagnose kodiert sein. Aufgrund der fallbezogenen Übermittlung der Diagnosen wurde als Diagnosedatum das Datum des jeweiligen Fallbeginns angenommen.

Bei der Verordnung von Heilmitteln wurden Leistungen der physikalischen Therapie, der Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie sowie der Ergotherapie als relevant erachtet. Entsprechende Heilmittelpositionsnummern wurden aus dem Heilmittelpositionsverzeichnis entnommen (vgl. Tabelle 3 in Anhang 12).

Infektions- und anderweitige Krankheiten

Die betrachteten Infektions- und anderweitigen Krankheiten wurden im Studienteam erarbeitet und mit entsprechenden ICD-10-Codes zur Identifizierung in den Routinedaten operationalisiert (vgl. Tabelle 4 in Anhang 12). Dabei wurde differenziert in a) infektiöse und parasitäre Krankheiten, b) Krankheiten des Nervensystems, c) Krankheiten des Ohres, d) Krankheiten des Atmungssystems, e) Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde, f) Krankheiten der (Unter-)Haut und g) Sonstiges. Aufgrund fehlender Validierungsmöglichkeiten der betrachteten Krankheiten wurde als Zielgröße die Anzahl der Kontakte zum Gesundheitswesen aufgrund einer der vorgenannten Erkrankungen gewählt.

Antibiotikagaben

Über das Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem (ATC) wurden antibiotisch wirksame Medikamente und deren ATC-Codes recherchiert. Für alle extrahierten Codes wurde geprüft, ob eine Zulassung in Deutschland im Beobachtungszeitraum (01.07.2013 bis 31.12.2019) vorhanden war und diese auch für den Einsatz bei Kindern gültig war. Eine Auflistung der einbezogenen ATC-Codes von antibiotisch wirksamen Medikamenten findet sich in Tabelle 5 in Anhang 12. Antibiotika zur topischen Anwendung, Kortikosteroide in Kombination mit Antibiotika als dermatologische Präparate, Antibiotika zur Anwendung im Rachenraum sowie antibiotische Ophthalmologika wurden nicht berücksichtigt.

Krankenhausaufenthalte

Alle im Beobachtungszeitraum aufgetretenen Krankenhausfälle wurden eingeschlossen. Dabei wurde differenziert, ob der Aufenthalt in der Neugeborenenperiode (bis 28 Tage nach Geburt) oder später lag.

Zielgrößen Projektziel 4b.2

Für den Vergleich der schwanger gewesen und an MS erkrankten Frauen aus den Routinedaten der AOK Rheinland/Hamburg mit den Frauen aus dem DMSKW wurde geprüft, welche Variablen aufgrund der unterschiedlichen Datenbasis (Primärdaten und Routinedaten) analysiert werden können. Die Zielgrößen für dieses Projektziel sind demnach die MS-Medikation im Vorfeld und während der Schwangerschaft als Indikator für den Schweregrad der Erkrankung, der Schwangerschaftsoutcome (vgl. Anhang 10) und die Schwangerschaftskomplikationen (vgl. Anhang 11).

Hinsichtlich des Schwangerschaftsoutcomes waren teils multiple Kodierungen in den Routinedaten vorhanden, die aufgrund der zeitlichen Nähe zueinander jedoch nicht plausibel sein konnten. Entweder handelte es sich um Fälle mit gleichem Outcome, aber unterschiedlichem Datum in sehr kurzen Zeitabständen, oder Fälle mit unterschiedlichem Outcome, die zeitlich nah beieinanderliegen. Daher wurde zur Identifizierung der Outcomes ein hierarchisches Vorgehen gewählt, das die Outcomes Lebendgeburt, Totgeburt, elektiver Abort, Extrauterin gravidität und Spontanabort in eine Rangfolge bringt.²¹ Ist beispielsweise ein elektiver Abort zeitgleich oder in kurzem Abstand zu einer Extrauterin gravidität kodiert, wird dieser Outcome als elektiver Abort gewertet.

Um bei zeitlich nah beieinanderliegenden Fällen mit unterschiedlichen Outcomes bestimmen zu können, ob es sich um Fehlkodierungen oder zwei verschiedene Schwangerschaftsoutcomes handelt, wurde das Datum des Schwangerschaftsbeginns herangezogen. Da dieses Datum in den Routinedaten nicht vorhanden ist, wurde dies durch Subtraktion einer bestimmten Anzahl Tage vom Entbindungsdatum geschätzt. Der Schwangerschaftsbeginn wurde bei Frühgeburten und bei Lebendgeburten ohne Hinweis auf eine Frühgeburt durch die von Margulis et al. validierte median length method bestimmt, indem vom Entbindungsdatum 245 bzw. 273 Tage subtrahiert wurden.^{22,23} Zur Schätzung des Schwangerschaftsbeginns wurden bei elektiven Aborten 49 Tage subtrahiert, bei Extrauterin graviditäten und Spontanaborten 42 Tage und bei Totgeburten 154 Tage.²¹

Wurden mehrere Elektivaborte innerhalb der definierten Spanne von 49 Tagen kodiert, wurde das früheste Datum als Eingriff gesehen und angenommen, dass die weiteren Elektivaborte im Rahmen der Nachsorge kodiert wurden. Wurden mehrere Extrauterin graviditäten innerhalb von 42 Tagen kodiert, wurde das früheste Datum als Outcome betrachtet. Sollten mehrere Extrauterin graviditäten ab 15.11.2019 und somit am Ende der Beobachtungszeit kodiert sein, wurden diese Fälle ausgeschlossen, da keine weitere Plausibilisierung erfolgen konnte.

Da die Frauen beider Gruppen im Selektionszeitraum (01.07.2013 bis 31.12.2019) mehrere Schwangerschaften haben und diese auch unterschiedlich verlaufen konnten, wurde der Vergleich der Zielgrößen nicht auf Basis der Frauen, sondern auf Basis der Schwangerschaften durchgeführt.

Statistische Analyse

Für Projektziel 4b.1 wurden in einer deskriptiven Analyse zunächst die Prävalenzen der Zielgrößen je Vergleichsgruppe betrachtet. Alle Zielgrößen wurden in der Deskription auf 1 Personenjahr (PJ) normiert, da die Kinder beider Gruppen unterschiedlich lange beobachtet wurden. Mittels Signifikanztests (metrische Variablen: Mann-Whitney-U-Test, nominal skalierte Variablen χ^2 -Test oder Fishers exakter Test) wurde geprüft, ob Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen bestehen. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt. Mithilfe von Cox-Regressionen wurde für die Zielgröße „Entwicklungsauffälligkeiten“ die Zeit bis zum ersten Auftreten der Diagnose modelliert. Für die Zielgrößen Antibiotikagaben und Krankenhausaufenthalte wurden zero-inflated Poisson-Modelle mit robusten Standardfehlern

genutzt, da viele Kinder erwartungsgemäß keine Antibiotikagabe oder keinen Krankenhausaufenthalt im Beobachtungszeitraum aufwiesen. Die Kontakte zum Gesundheitswesen aufgrund von Infektions- oder anderweitigen Erkrankungen wurden mithilfe eines Poisson-Modells untersucht. Ziel der Analysen war die Evaluation, inwiefern die MS-Erkrankung der Mutter und die Einnahme/Verabreichung von MS-Medikamenten oder Kortison während der Schwangerschaft einen Einfluss auf die Zielgröße haben. In allen Modellen wurden als Kovariate die folgenden Variablen aufgenommen, wobei bei kategorialen Variablen die jeweilige Referenzkategorie in Klammern benannt ist:

- Gruppenzugehörigkeit ([1: non-MS], 2: MS ohne DMT während der Schwangerschaft, 3: MS mit DMT während der Schwangerschaft)
- Behandlung mit Kortison während der Schwangerschaft² (Kein Kortison)
- Geschlecht des Kindes (weiblich)

In den Poisson-Modellen wurde zur Berücksichtigung der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten der Logarithmus der Personenjahre (= Zeit unter Beobachtung) integriert.²⁴

Der im Rahmen von Projektziel 4b.2 durchgeführte Vergleich wurde auf aggregierter Ebene durchgeführt. Insofern können die Zielgrößen lediglich deskriptiv nebeneinandergestellt werden, ohne weiterführende statistische Signifikanztests oder induktive Analysen.

6. Projektergebnisse

In das DMSKW wurden und werden kontinuierlich Schwangerschaften rekrutiert, eingeschlossen und nachverfolgt. Zusätzlich zu den bei Projektbeginn bereits eingeschlossenen ca. n= 2000 Schwangerschaften, wurden im Verlauf der Projektförderung weitere 750 neue Schwangerschaften rekrutiert und prospektiv nachverfolgt und mit dem Projektstart die Nachverfolgung auf das Kleinkinderalter ausgedehnt bzw. der Tele-EDSS als Marker der Behinderung hinzugefügt. Entsprechend den für die einzelnen Auswertungsziele vorhandenen Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurde aus o.g. Fällen die jeweilige Analysepopulation identifiziert:

Ergebnisse zu Ziel 1, Absetzen einer potentiell plazentagängigen und stärker wirksamen MS-Therapie vor oder mit Bekanntwerden einer Schwangerschaft – Natalizumab¹³

Aus einer zu dem Zeitpunkt bestehenden Grundgesamtheit von 2272 dokumentierten Schwangerschaften in der Registerdatenbank flossen in die finale Analyse für Ziel 1 (Natalizumab) 274 Schwangerschaften von 255 Frauen mit ein. Alle erforderlichen EDSS-Werte lagen für 227 Fälle vor, ausreichende Daten zum Stillverhalten von 260 (siehe Figure 1 - Anhang 3). Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Schwangerschaftseintritts betrug 31 Jahre. Eine Geheinschränkung lag in 23 Fällen vor, von denen 2 mindestens eine einseitige Gehhilfe benötigten. Klinische Merkmale der Patientinnen, stratifiziert nach Schubtyp, sind in Table 1 - Anhang 3, dargestellt. Während der Schwangerschaft und im Jahr nach der Geburt wurde in 183 (66,8%) Fällen mindestens ein Schub beobachtet, bei 16,05% (n = 44) mindestens ein schwerer. Ein Jahr nach der Geburt hatten 10,58% (n= 29) der Patientinnen eine signifikante, schubbedingte Behinderung beibehalten (siehe Figure 2 – Anhang 3). Während der Schwangerschaft wurde in 109 (39,78%) Fällen mindestens ein Schub beobachtet (Table 2 – Anhang 3). Die meisten Schübe (unabhängig vom Schweregrad) traten während des zweiten Trimesters der Schwangerschaft und in den ersten 3 Monaten nach der Geburt auf. Schwere Schübe traten häufiger während der Schwangerschaft als nach der Geburt auf. In der vorliegenden Kohorte beendete die Mehrheit die NTZ-Therapie im frühen ersten Trimester (n

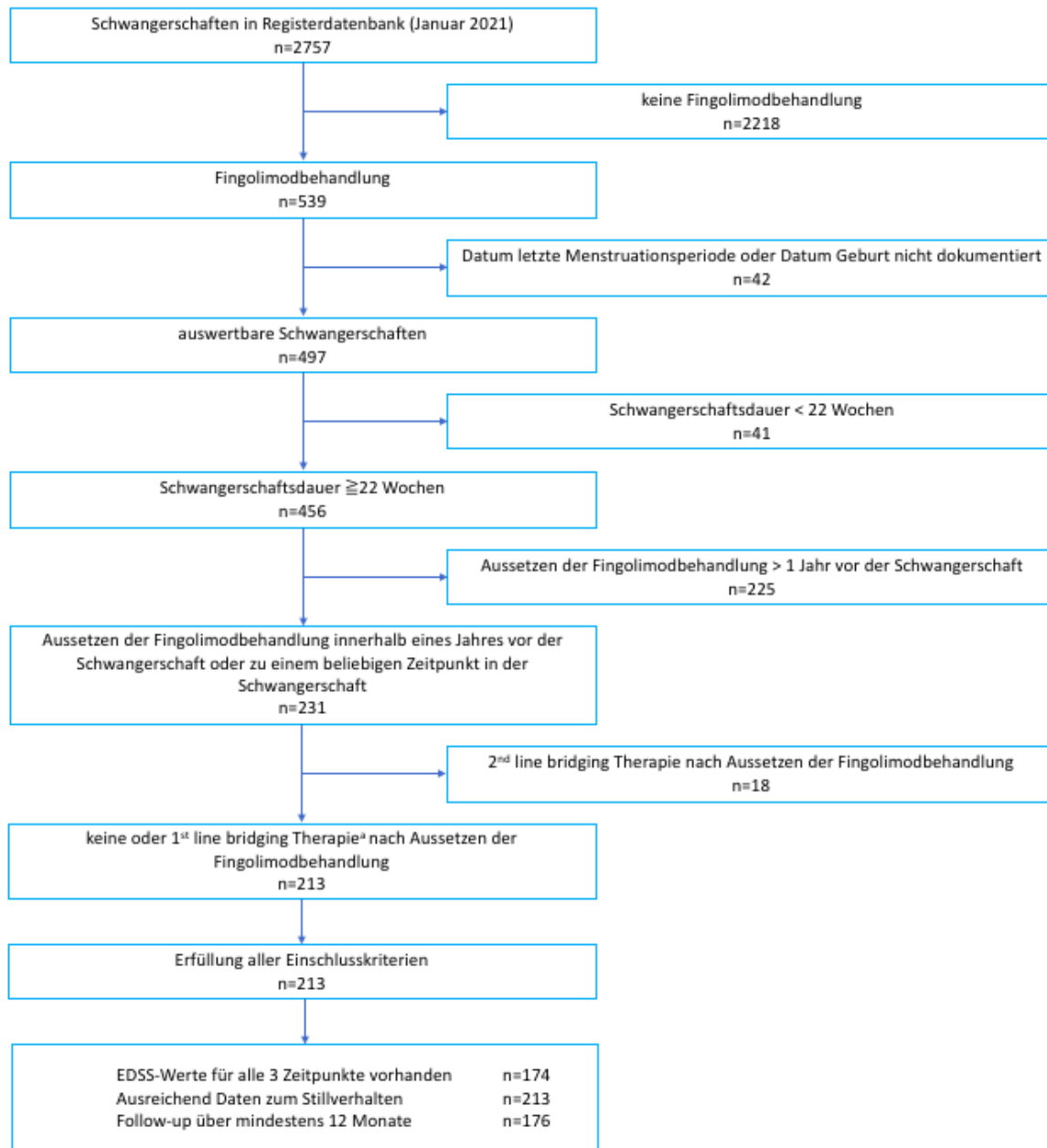
² Das Datum des Schwangerschaftsbeginns ist in den Routinedaten nicht vorhanden. Daher wurde dies durch Subtraktion einer bestimmten Anzahl Tage vom Entbindungsdatum geschätzt (vgl. Ausführungen zu „Zielgrößen Projektziel 4b.2“).

= 189, 68,97%), die restlichen 85 (31,02%) beendeten sie bereits vor der Schwangerschaft (im Median 14,3 Wochen vorher, IQR: 3,1–42,4; siehe Table 1 – Anhang 3). Eine überbrückende Behandlung mit einer 1st-line DMT fand nur in 13 (4,74%) Fällen statt (siehe Figure 1 – Anhang 3). Patientinnen, die schwere Schübe erlitten, wurden – im Vergleich zu denen, die schubfrei blieben oder nur nicht schwerwiegende Schübe hatten – zu einem späteren Zeitpunkt während der Schwangerschaft in die Studie aufgenommen (mediane Schwangerschaftswoche bei Einschluss 16,0 (IQR: 9,75 – 28,90) gegenüber 11,3 (IQR: 6,64 – 18,70). Schwere Schübe traten bei 11,31% (31/274) der Fälle während der Schwangerschaft auf, von denen 16 (51,61%) bis 12 Monate nach der Geburt eine anhaltende schubbedingte Behinderung aufwiesen und 15 (48,39%) sich im Vergleich besserten (Figure 2A – Anhang 3). In zwei Fällen, die schon während der Schwangerschaft einen schweren Schub verzeichneten, wurde nach der Geburt ein weiterer schwerer Schub beobachtet 13 weitere schwere Schübe wurden postpartum beobachtet (Table 2 & Figure 2A – Anhang 3). Das Risiko für schwere Schübe während der Schwangerschaft war im multivariablen logistischen Regressionsmodell nicht signifikant mit einer NTZ-Absetzgruppe assoziiert (Odds Ratio (OR), 0,58; 95% Konfidenzintervall (CI), 0,24 - 1,39; p = 0,20). Postpartal war die first-trimester-Gruppe mit einem signifikant niedrigeren Risiko für schwere Schübe assoziiert (OR, 0,35; 95% CI, 0,15–0,82; p = 0,02). Aus eTable 9 –Anhang 3, können Einzelheiten zu den 14 schwersten Schüben (EDSS-Anstieg ≥ 3 oder absoluter EDSS $\geq 7,5$) während der Schwangerschaft oder nach der Geburt Table 9 – Anhang 3 entnommen werden. Nur eine Frau, die bereits während der Schwangerschaft einen Schub erlitten hatte (EDSS-Anstieg von 2,0 auf 5,5), hatte *nach* der Geburt einen katastrophalen Schub (EDSS-Wert während des Schubs: 9,5, EDSS-Wert 12 Monate nach der Geburt: 8,0). Alle drei Frauen wurden aufgrund dieser Schübe bettlägerig, zwei von ihnen leben jetzt in Pflegeheimen. Frauen der first-trimester-Gruppe hatten im Vergleich zur prepregnancy-Gruppe während der gesamten Schwangerschaft ein signifikant niedrigeres Schubrisiko (RRR, 8,29; 95% CI, 3,06 – 22,51; p < 0,001). Dies galt insbesondere während des ersten Trimesters (siehe Figure 3 – Anhang 3). Die meisten postpartalen Schübe traten in den ersten drei Monaten nach der Geburt auf, unabhängig davon, ob NTZ vor der Schwangerschaft oder während des ersten Trimesters abgesetzt wurde (RRR, 1,11; 95 % CI 0,69–1,76; p = 0,68). Von 260 (94,89%) Schwangerschaften mit Angaben zum Stillverhalten, wurde in 157 (60,38%) Fällen gestillt, davon in 81 (31,15%) ausschließlich für mindestens zwei Monate (eTable 2 - Anhang 3). Die meisten Patientinnen, die sich gegen das Stillen entschieden, begannen wieder mit einer MS-Therapie: n= 78 NTZ (75,73%), n = 10 FTY; n = 3 Dimethylfumarat; n = 2 Glatirameracetat; n = 1 Daclizumab und n = 1 Interferon-beta. Weder ausschließliches Stillen (adjustierte HR, 1,34; 95% CI, 0,86–2,10; eFigure – Anhang 3) noch die Wiederaufnahme der NTZ-behandlung innerhalb von 4 Wochen nach der Geburt (adjustierte HR, 1,06; 95% CI, 0,48–2,36) waren mit einem reduzierten Risiko, bezogen auf die Zeit zum bis zum ersten Schub innerhalb der ersten 6 Monate postpartum, assoziiert.

Ergebnisse zu Ziel 1, Absetzen einer potentiell plazentagängigen und stärker wirksamen MS-Therapie vor oder mit Bekanntwerden einer Schwangerschaft – Fingolimod

Aus einer zu dem Zeitpunkt bestehenden Grundgesamtheit von 2757 dokumentierten Schwangerschaften in der Registerdatenbank wurden 213 Schwangerschaften von 201 Frauen in die Analysen zu Ziel 1 (Fingolimod) aufgenommen. Für alle Fälle lagen Daten zum Stillverhalten vor, für 174 waren alle EDSS Werte bekannt (siehe Abbildung 4). Klinische Charakteristika können Tabelle 1-Anhang 4 entnommen werden. Die Patientinnen waren zum Zeitpunkt des Schwangerschaftseintritts im Mittel 32,5 Jahre alt. 15 von ihnen waren zu diesem Zeitpunkt gehbeeinträchtigt, wobei 5 mindestens eine einseitige Gehhilfe benötigten. Der Großteil (n=148/ 69,5%; No-Washout-Gruppe) wurde entgegen der Empfehlung diese Therapie vor einer geplanten Schwangerschaft abzusetzen- unter FTY-Therapie schwanger – n=27 (12,7%) brachen die Behandlung innerhalb der letzten 2 Monate vor der LMP ab, n=114 (53,5%) während des 1. Trimesters und n=7 (3,3%) nahmen FTY zum letzten Mal im 2. Trimester ein. Die übrigen 65 Fälle (30,5%; Washout-Gruppe) setzten FTY im Median 141 Tage

(Tabelle 1–Anhang 4) vor der LMP ab, also im empfohlenen Zeitraum von min. 2 Monaten. In 33 Fällen (15,5%) wurde eine 1st-line bridging Therapie eingesetzt, wobei die meisten (28/84,8%) diese im ersten Trimester wieder abbrachen – nur 2 Patientinnen (6,1%) führten sie durch die gesamte Schwangerschaft hindurch fort. Während der Schwangerschaft erlitten 67 (31,5%) mindestens einen Schub, 23 (10,8%) mehr als einen (Tabelle 2-Anhang 4). Schwere Schübe traten häufiger in der Schwangerschaft (4,2%) als postpartal (1,4%) auf. 1 Jahr nach der Geburt hatten mindestens 11 (6,3%) Frauen eine signifikante, schubbedingte Behinderung beibehalten. Baselinecharakteristika und Krankheitsverlauf nach Absetzgruppe sind in Tabellen 3 und 4-Anhang 4 aufgeführt. Das Absetzen von FTY im empfohlenen Zeitraum von mindestens 2 Monaten vor der LMP war mit mehr Schüben in der Schwangerschaft (hauptsächlich im 2. Trimester) assoziiert. In 17 (9,8%) Fällen wurde zwischen Baseline und Ende der Schwangerschaft eine Krankheitsprogression beobachtet (7 davon erholten sich innerhalb des postpartalen Jahres wieder), in 9 (5,2%) zusätzlichen Fällen eine Progression zwischen Baseline und dem letzten postpartalen Interview. 9 Frauen erlebten während der Schwangerschaft einen schweren Schub, von denen 8 zwölf Monate postpartum noch eine darauf zurückzuführende Behinderung aufwiesen. Postpartum wurden 3 schwere Schübe dokumentiert. Im multivariablen logistischen Regressionsmodell war das Risiko während der



^a first line bridging Therapie mit Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Interferon-beta oder Teriflunomid (n=33)

Zeitpunkte der EDSS-Werterhebung: Baseline (innerhalb der letzten 3 Monate vor der LMP), drittes Schwangerschaftstrimester, 12 Monate postpartum \pm 6 Wochen; alle mindestens 30 Tage nach einem Schub und vom behandelnden Neurologen erhoben

Daten zum Stillverhalten: Angabe, ob ausschließlich gestillt wurde (innerhalb der ersten 2 Monate keine Mahlzeit vollständig ersetzt) sowie Datum der ersten Mahlzeit.

EDSS = Expanded Disability Status Scale, n = Anzahl

Abbildung 4 Flowchart Einschluss Fingolimodanalyse

Schwangerschaft oder postpartum schwere Schübe zu erleiden nicht signifikant mit der Washout-Gruppe assoziiert: Schwangerschaft OR, 0,6; 95% CI, 0,1 – 3,4; $p = 0,628$); postpartum OR, 1,1; 95% CI, 0,0 – 15,5; $p = 0,974$). Bei der Mehrheit (n=117, 67,6%) veränderte sich der MS-bedingte Behinderungsgrad während der Schwangerschaft oder postpartum nicht. Die Schubrate während der gesamten Schwangerschaft war bei Frauen in der Washout-Gruppe im Vergleich zur No-Washout-Gruppe nicht statistisch signifikant geringer (RRR 0,65, 95 % CI 0,39-1,07; $p = 0,09$). Am niedrigsten war die Schubrate während des dritten Trimesters und ähnlich zwischen den beiden Gruppen (RRR drittes Trimester 0,81, 95 % CI 0,3-2,1, $p = 0,7$) (Abbildung 1-Anhang 4). Unabhängig davon wann FTY abgesetzt wurde, wurden in den ersten 3 postpartalen Monaten die meisten Schübe verzeichnet (RRR 1,1, 95% CI 0,7-1,8, $p=0,68$). Die Mehrheit der Kohorte entschied sich nach der Geburt zu stillen (n=145/68,1%),

80 (37,6%) ausschließlich für mindestens 2 Monate (Tabelle 2-Anhang 4). Innerhalb der ersten 4 Wochen postpartum wurde die Behandlung mit folgenden DMTs wieder angesetzt: FTY (n=32), NTZ (n=7), Glatirameracetat n=6, Dimethylfumarat, Immunglobuline und Ocrelizumab je n=2 sowie Interferon-beta und Rituximab je n=1. Ausschließliches Stillen war nicht mit einem reduziertem Schubrisiko während der ersten 6 postpartalen Monate assoziiert (adjustierte HR 1,07, 95% CI 0,59 – 1,93, p= 0,872). Auch eine frühe Wiederaufnahme der FTY-Therapie war nicht mit einem reduzierten postpartalen Schubrisiko verbunden (adjustierte HR 0,8, 95% CI 0,3 – 2,2; p= 0,708).

Ergebnisse zu Ziel 2a, Hochdosis Steroide in der Schwangerschaft, speziell im 1. Trimenon

Aus einer zu dem Zeitpunkt bestehenden Grundgesamtheit von 2546 dokumentierten Schwangerschaften in der Registerdatenbank wurden 480 Schwangerschaften analysiert, 245 mit hochdosis-Kortisontherapie und 235 ohne Kortison-Exposition während der Schwangerschaft (Abbildung 5). Eine univariate logistische Regressionsanalyse zeigte keine Assoziation einer hochdosis-Kortisontherapie mit der primären Zielvariable "Fehlbildung", weder während der gesamten Schwangerschaft (OR 0.91, CI 0.48 - 1.70, p = 0.76) noch im ersten (OR 0.87, CI 0.34-1.91, p= 0.74) oder in den anderen Schwangerschaftstrimestern. Und auch für die Zielvariablen "Notfallkaiserschnitte" und "Schwangerschaftswoche bei Geburt" wurde ebenfalls keine Assoziation beobachtet.

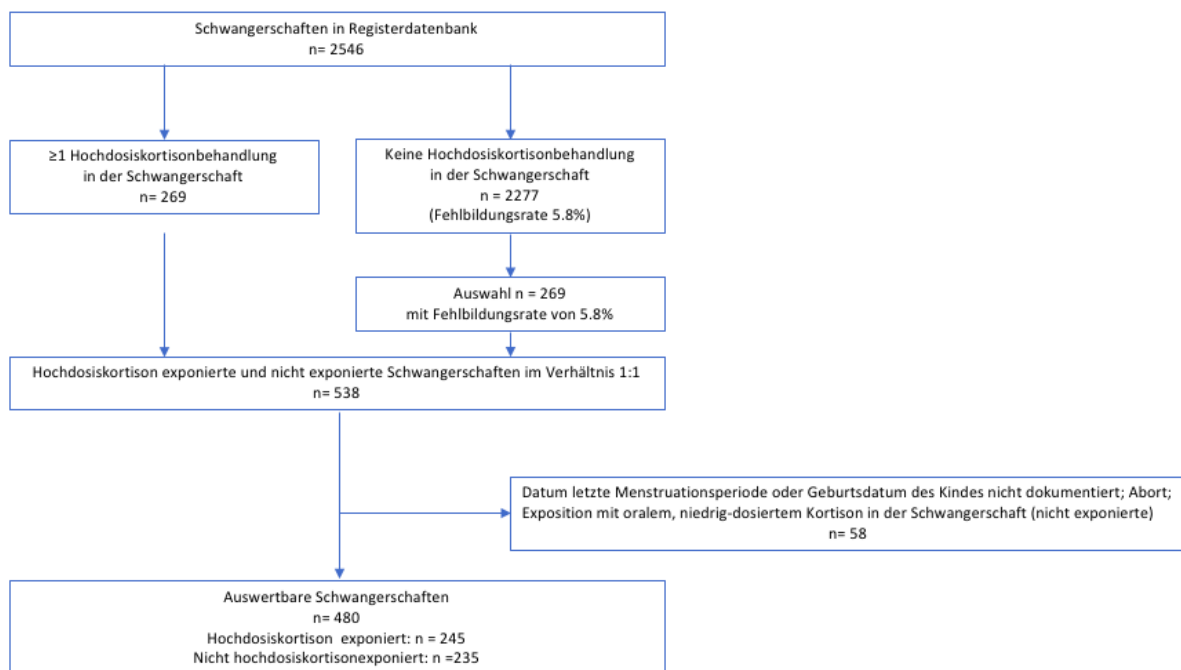


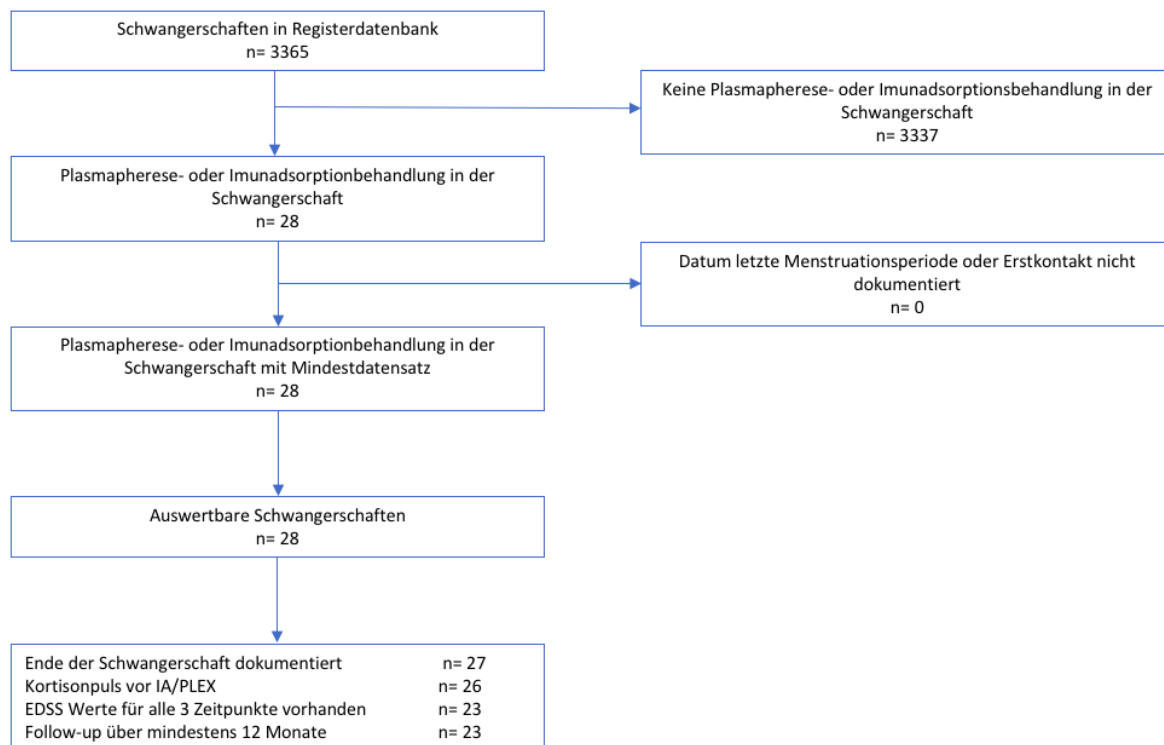
Abbildung 5 Flowchart Einschluss Kortisonanalyse

Eine Assoziation mit einer Hochdosis-Kortisontherapie während der Schwangerschaft wurde jedoch für die Zielvariablen Frühgeburt (OR 2.41, CI 1.41 - 4.55, p < 0.01) sowie für die gewichtsabhängigen Zielvariablen SGA-Neugeborenes (OR 2.01, CI 1.13 - 3.68, p = 0.02) und Geburtsgewicht nach Ausschluss der Frühgeburten beobachtet. Dabei war eine Kortisontherapie während der Schwangerschaft mit einer durchschnittlichen Reduktion des Geburtsgewichts um 170g assoziiert. Alle Ergebnisse der univariaten logistischen Regression sind in den Tabelle 1 bis 6 – Anhang 5 dargestellt.

Ergebnisse zu Ziel 2b, Vergleich Kortison/Immunadsorption in der Schwangerschaft

Aus einer zu dem Zeitpunkt bestehenden Grundgesamtheit von 3365 dokumentierten Schwangerschaften in der Registerdatenbank wurden entsprechend den Einschlusskriterien 28 Schwangerschaften mit therapeutischer Apherese während der Schwangerschaft sowie 139

Schwangerschaften mit dokumentierter Anzahl an hochdosis-Kortisontherapien während der Schwangerschaft identifiziert (Abbildung 6).



Zeitpunkte der EDSS-Werterhebung: Baseline (innerhalb der letzten 3 Monate vor der LMP), drittes Schwangerschaftstrimester, 12 Monate postpartum \pm 6 Wochen; alle mindestens 30 Tage nach einem Schub und vom behandelnden Neurologen erhoben
EDSS = Expanded Disability Status Scale, n = Anzahl, IA=Immunadsorption, PLEX= Plasmapherese

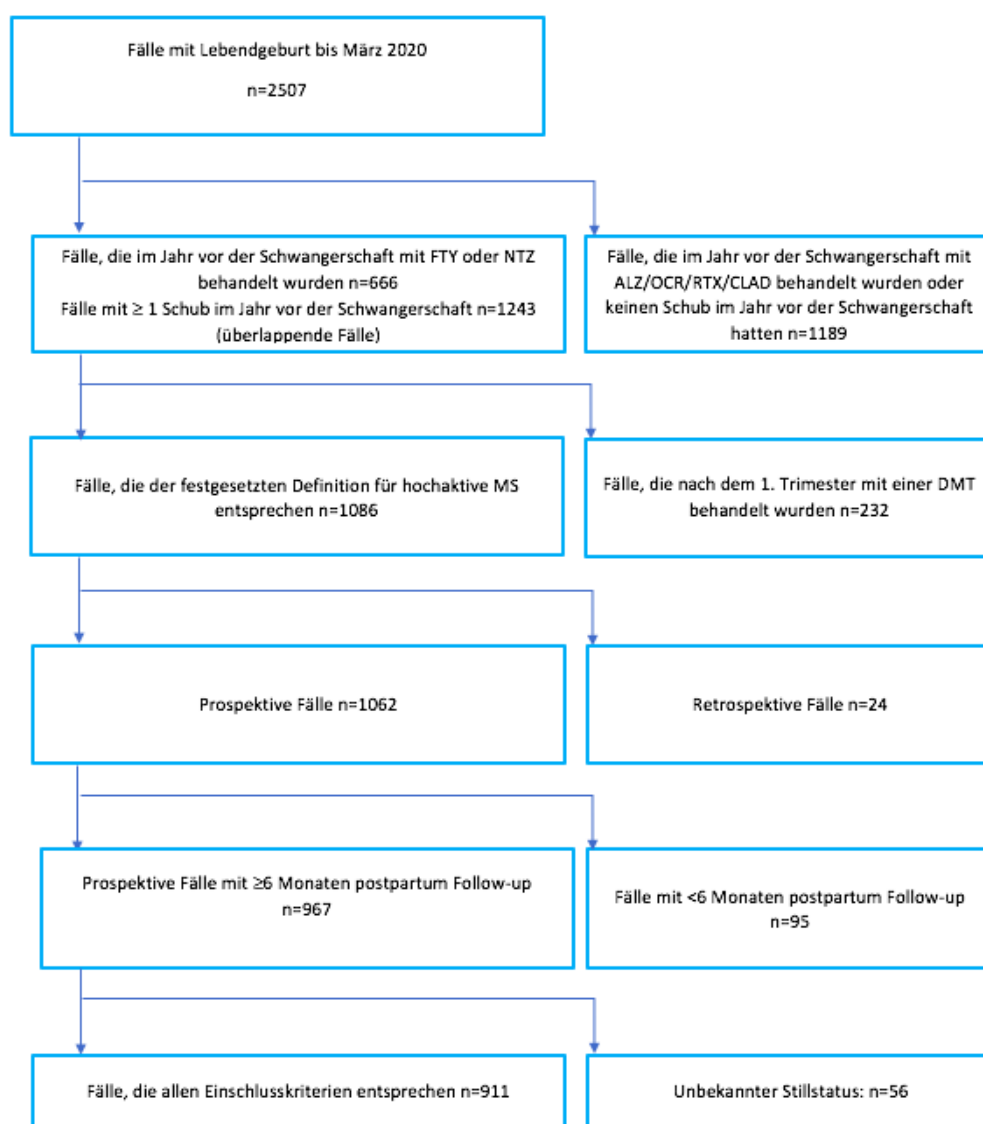
Abbildung 6 Flowchart Einschluss Immunadsorptionanalyse

Von den 28 Schwangerschaften mit Apherese, erhielten 26 zusätzlich mindestens einen hochdosis-Kortisonstoß während der Schwangerschaft. Die Baselinecharakteristika der beiden Gruppen weisen keine signifikanten Unterschiede auf und sind in Tabelle 1-Anhang 6 dargestellt. Die Frühgeburtenrate in der gesamten Kohorte liegt bei 17.3% und das durchschnittliche Geburtsgewicht, einschließlich Frühgeburten, bei 2987g. Im univariaten Vergleich unterschieden sich die Apherese exponierten Schwangerschaften von den Kortison-exponierten Schwangerschaften statistisch signifikant im Geburtsgewicht (Apherese: durchschnittlich 2694g (SD 778), Kortison: durchschnittlich 3047 (SD 621); $p = 0.03$). Die Schwangerschaftsverläufe und -ausgänge sind in den Tabellen 2 und 3-Anhang 6 dargestellt. In der multivariablen logistischen Regression konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Apherese Exposition sowie der maximalen Anzahl Kortisonstöße pro Schub in der Schwangerschaft und dem Risiko für eine Frühgeburt gefunden werden (Tabelle 4 – Anhang 6). In der multivariablen linearen Regression konnte weiterhin kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Apherese-Exposition sowie der maximalen Anzahl Kortisonstöße pro Schub in der Schwangerschaft und dem Geburtsgewicht festgestellt werden (Tabelle 5 Anhang 6). Jedoch weist die Richtung des Schätzers jeweils auf einen eher ungünstigen Einfluss einer therapeutischen Apherese während der Schwangerschaft hin und auch die Kombination von Kortisonstößen und einer Apherese zeigt sich als ungünstig.

Ergebnisse zu Ziel 3, Ausschließliches Stillen bei Patientinnen mit hochaktiver Erkrankung

Aus einer Grundgesamtheit von zu diesem Zeitpunkt 2507 dokumentierten Schwangerschaften in der Registerdatenbank mit einer Lebendgeburt bis März 2020 entsprachen insgesamt 911 Fälle entsprachen den Einschlusskriterien und wurden in die

Analyse aufgenommen (Abbildung 7, Tabelle 1– Anhang 7). 23 Frauen aus der ausschließlich-Stillen Gruppe stillten innerhalb der ersten 2 Monate nach der Geburt aufgrund eines Schubes ab.



Hochaktive MS: Behandlung mit FTY oder NTZ im Jahr vor der Schwangerschaft oder bis ins 1. Trimester oder Schub im Jahr vor der Schwangerschaft unabhängig von einer DMT-Behandlung in diesem Zeitraum;
ALZ = Alemtuzumab, CLAD = Cladribin, DMT = disease modifying therapy (krankheitsmodifizierende Therapie), FTY = Fingolimod, MS = Multiple Sklerose, n = Anzahl, NTZ = Natalizumab, OCR = Ocrelizumab, RTX = Rituximab

Abbildung 7 Flowchart Einschluss Ausschließliches Stillen Analyse

Zwischen den 5 Strategiegruppen war nur das Alter bei Schwangerschaftseintritt vergleichbar, sämtliche anderen Charakteristika wiesen statistisch signifikante Unterschiede auf. Während 98,6% bzw. 89,5% der Frauen in der NTZ- und FTY-Gruppe bereits vor der Schwangerschaft mit einem 2nd-line Medikament behandelt wurden, war dies in den anderen Gruppen viel seltener der Fall (37,5% ausschließliches Stillen, 15,1% andere DMT, 51,0% keine Strategie; $p < 0,001$). Ebenso erlitten mehr Frauen in den NTZ und FTY-Gruppen Schübe während der Schwangerschaft (51,4% bzw. 42,1% gegenüber 25,7% ausschließliches Stillen, 24,7% andere DMT, 30,0% keine Strategie; $p < 0,001$). Frauen, mit der Strategie ausschließlich zu stillen, ersetzten im Median 22 Wochen nach der Geburt regelmäßig eine Mahlzeit und stillten im Median nach 30 Wochen ab.

Der Anteil der Frauen, die in den fünf Strategieguppen innerhalb der ersten 6 postpartalen Monate einen Schub erlitten, unterschied sich ebenfalls statistisch signifikant (keine Strategie n=129 (44,5%), ausschließlich Stillen n=159 (38,2%), NTZ n=20 (27,0%), andere DMT n=22 (23,7%) und FTY n=7 (18,4%), $p < 0,001$; Tabelle 2 und Abbildung 1 – Anhang 7). Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 2 – Anhang 7 dargestellt. In der recurrent-time-to-event-Analyse wurde keine durchgehende statistisch signifikante Senkung des Schubhazards der einzelnen Strategien gegenüber "ausschließlich Stillen" beobachtet, außer für die NTZ-Gruppe für die Monate 3-4 (HR, 0,36, 95% CI, 0,14-0,94, $p = 0,032$, Abbildung 3- Anhang 7). Allerdings konnte beobachtet werden, dass in der NTZ- und FTY-Gruppe die Schätzer im ersten halben Jahr postpartum durchgehend niedriger waren. In den Analysen, in denen Patientinnen, die die Therapie zwar nach einem Schub aber dennoch in den ersten 6 Wochen postpartum ansetzten, zu der jeweiligen DMT-Gruppe zugeordnet wurden, war dieser Effekt noch stärker zu sehen (Abbildung 4 – Anhang 7).

Ergebnisse zu Ziel 4a, Entwicklung von Kleinkindern von Müttern mit MS – exponierte vs. nicht exponierte Schwangerschaft

Aus einer Grundgesamtheit von zu diesem Zeitpunkt 3126 dokumentierten Fällen in der Registerdatenbank wurden insgesamt 1033, 734 exponierte und 299 nicht exponierte, Fälle identifiziert, die den Einschlusskriterien entsprachen und in die Analyse aufgenommen wurden (Abbildung 8). In der exponierten Gruppe waren die häufigsten Expositionen bei Schwangerschaftseintritt 1st-line Therapien: Interferone n = 287 (39.1 %), Glatirameracetat n = 138 (18.80 %) sowie n = 133 (18.12 %) mit Dimethylfumarat. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen der exponierten und unexponierten Gruppe im Hinblick auf demographische/baseline Charakteristika (Tabelle 1 – Anhang 8) war bei der Bildung zu verzeichnen, n=289 (39.37 %) der exponierten Gruppe verfügte über einen Hochschulabschluss im Vergleich zu n = 96 (32.11 %) in der nicht exponierten Kontrollgruppe ($p = 0,003$). Obwohl prozentual höher (23,16% vs. 18,06%), gab es in der exponierten Gruppe nicht statistisch signifikant mehr Fälle mit Schwangerschaftskomplikationen. Im Stillverhalten ließ sich zwischen den beiden Gruppen ein Unterschied im Anteil der Stillenden feststellen (n=558 (76,02%) in der exponierten- und n=257 (85,95%) in der Kontrollgruppe, $p = 0,002$). Auch lag der Anteil an Frauen, die ausschließlich stillten in der Vergleichsgruppe höher (n=200 (66,89%) vs. n=382 (52,04%), $p = 0,001$). Hinsichtlich stationärer Krankenhausaufenthalte bzw. Entwicklungsverzögerungen in den ersten 6 Lebensjahren ließen sich deskriptiv zwischen exponierten und nicht-exponierten Kindern in den einzelnen Jahren keine Unterschiede feststellen; es zeigte sich auch kein Trend, dass die exponierte Gruppe prozentual höher betroffen wäre (siehe Tabellen 2 und 4 – Anhang 8). Auch in den Regressionsanalysen waren weder die unadjustierten noch die adjustierten Odds Ratios (OR) (Hospitalisierungen: 1.173, 95% CI 0,819 – 1,702, $p = 0,391$, Entwicklungsverzögerungen: 0,376, 95% CI 0,134 – 1,046, $p = 0,056$) statistisch auffällig (Tabellen 3 und 5 – Anhang 8). Bezogen auf die Antibiotikatherapien, wurden nur im 2. Lebensjahr signifikant mehr exponierte Kinder behandelt (n=117, 15,94% vs. n=29, 9,70%, $p = 0,017$), obgleich ein nicht signifikanter Trend auch in anderen Jahren zu sehen war. Auch in der Regressionsanalyse wurde eine entsprechende Assoziation beobachtet (adjustierte OR, 1,435, 95% CI 1,063 – 1,950, $p = 0,019$).

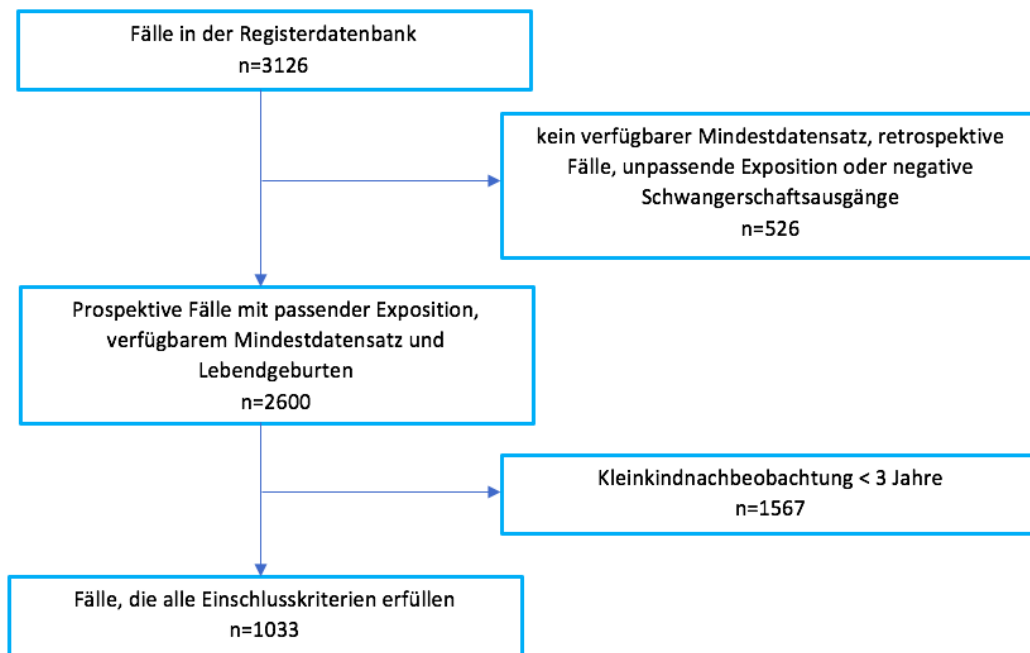


Abbildung 8 Flowchart Einschluss Kleinkindanalyse

Entsprechend hatten in der deskriptiven Analyse im 2. Lebensjahr auch statistisch signifikant mehr Kinder in der exponierten Gruppe einen Infekt zu verzeichnen ($n=188$, 25,61% vs. $n=55$, 18,39%, $p=0,025$; Tabellen 8 und 9 – Anhang 8). Im zweiten Lebensjahr waren die häufigsten Infekte Mittelohrentzündung ($n=19$, 10,1 % in der exponierten und $n=5$, 9,0 % in der nicht exponierten Gruppe), Gastroenteritis ($n=14$, 7,4 % in der exponierten und $n=2$, 3,6 % in der nicht exponierten Gruppe) und Influenza ($n=13$, 6,9 % in der exponierten und $n=3$, 5,4 % in der nicht exponierten Gruppe).

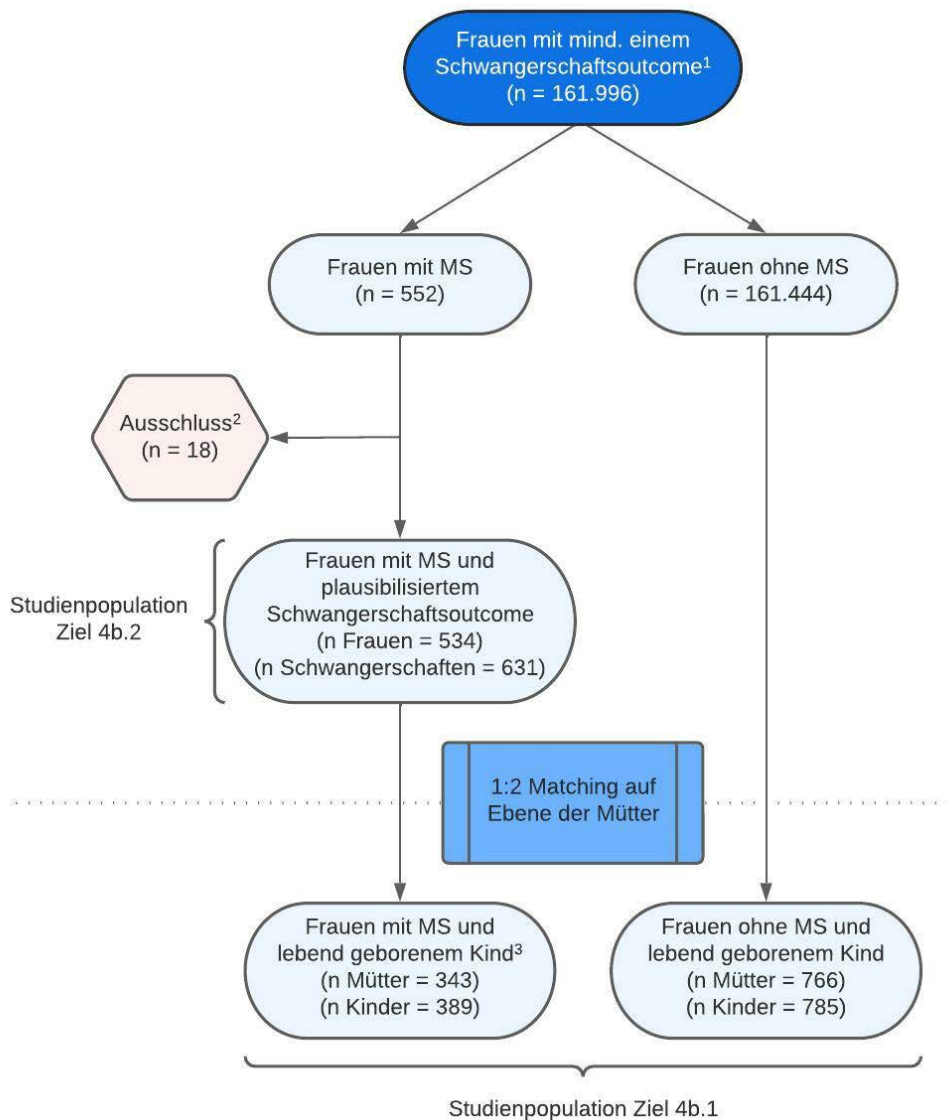
Ergebnisse zu Ziel 4b, Entwicklung von Kleinkindern von Müttern mit MS im Vergleich zu Kleinkindern von Müttern, die nicht an MS erkrankt sind

Projektziel 4b.1

In den Routinedaten konnten zwischen 2013 und 2019 insgesamt 161.996 Frauen mit einem Schwangerschaftsoutcome identifiziert werden (vgl. Abbildung 9). Davon waren 552 Frauen mit MS und 161.444 Frauen ohne MS. Nach Ausschluss von 18 Frauen mit MS aufgrund eines nicht plausiblen Schwangerschaftsoutcomes wurden 534 Frauen mit MS und insgesamt 631 Schwangerschaften in die Analyse von Ziel 4b.2 eingeschlossen. Nach dem Matching konnten 343 MS-Mütter mit 389 Kindern sowie 766 non-MS-Mütter mit 785 Kindern in die Analyse von Ziel 4b.1 inkludiert werden.

In der Routinedatenanalyse konnten die Daten von 1.174 Kindern von 1.109 Müttern analysiert werden. 343 Mütter (30,9 %) waren an MS erkrankt. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Entbindung lag in beiden Gruppen bei etwa 31 Jahren. 128 der 343 Mütter mit MS (37,3 %) haben vor oder während ihrer Schwangerschaft(en) ein Medikament zur Behandlung der MS verschrieben bekommen und in einer Apotheke erhalten. 68 (19,8 %) Mütter haben dies während der Schwangerschaft erhalten: 64 Mütter im 1. Trimester, 11 Mütter im 2. Trimester und 19 Mütter im 3. Trimester. Insgesamt waren in den Routinedaten 558 Abgaben von MS-Medikamenten verzeichnet. Die drei am häufigsten abgegebenen MS-Medikamente waren Interferon beta-1a, Glatirameracetat und Natalizumab. Während der Schwangerschaft ging der Anteil der Abgaben deutlich zurück. Auf das 2. Trimester entfielen lediglich 2,7 % der Abgaben. Im 3. Trimester waren mit 5,6 % wieder mehr

Medikationsabgaben zu verzeichnen. Eine Mutter wurde während des ersten Trimesters im Krankenhaus mit einem Immunmodulator behandelt.



¹ Als Schwangerschaftsoutcomes wurden Lebendgeburten (vaginal oder per Sectio), Frühgeburten, Spontanaborte, elektive Aborte, Extrauterin graviditäten sowie Totgeburten betrachtet.

² Ausschluss wegen fehlender Plausibilisierungsmöglichkeit des Schwangerschaftsoutcomes.

³ In der Kohorte der Frauen mit MS konnte in 488 Fällen die Entbindung eines lebend geborenen Kindes identifiziert werden. Bei den final eingeschlossenen 389 Kindern war das notwendige Kriterium der Versicherungszeit erfüllt.

Abbildung 9 Flowchart zur Selektion der Routinedaten

In den Abrechnungsdaten war nicht näher spezifiziert, welcher Wirkstoff verabreicht wurde. Weitere Abgaben von MS-spezifischen Medikamenten waren während dieser Schwangerschaft nicht kodiert.

67 der 343 Mütter mit MS (19,5 %) haben vor oder während ihrer Schwangerschaft(en) ein Kortisonpräparat erhalten. Bei 18 Müttern (5,2 %) war dies während der Schwangerschaft der Fall: 10 Mütter im 1. Trimester, 8 Mütter im 2. Trimester und 5 Mütter im 3. Trimester. Weiterhin wurde 5 Müttern im Rahmen eines stationären Aufenthaltes während ihrer Schwangerschaft ein Kortisonpräparat intravenös verabreicht. 2 Mütter haben das Kortison ausschließlich im Krankenhaus erhalten und keine weiteren Abgaben von Kortisonpräparaten im Arzneimittelbereich kodiert.

Von den in die Analyse eingeschlossenen 1.174 Kindern waren 1.049 (89,4 %) Einlinge ohne Geschwister in der Kohorte, 39 Geschwisterpaare (6,6 %) und 23 Mehrlingsgeburten (4,0 %).

Akronym: KuMS

Förderkennzeichen: 01VSF17022

389 Kinder hatten eine an MS erkrankte Mutter (im Folgenden MS-Gruppe), 785 eine nicht an MS erkrankte Mutter (im Folgenden non-MS-Gruppe).

Die Charakteristika der Mütter und Kinder sind Tabelle 1 und Tabelle 2 in Anhang 13 zu entnehmen.

Entwicklungsauffälligkeiten

Hinsichtlich der psychischen oder Verhaltensstörungen sowie der Heilmittelverordnungen zeigten sich in der Deskription keine statistisch signifikanten Unterschiede. Hinsichtlich der angeborenen Fehlbildungen, Deformitäten oder Chromosomenanomalien konnten deskriptiv signifikante Unterschiede zwischen der MS-Gruppe und der non-MS-Gruppe festgestellt werden, sowohl für alle Anomalien (MS: 0,18 pro PJ; non-MS: 0,11 pro PJ; $p = 0,008$) als auch für große Anomalien (MS: 0,12 pro PJ; non-MS: 0,08 pro PJ; $p = 0,016$).

Die Zielgröße „Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten oder Chromosomenanomalien“ wurde unter Kontrolle der in der Methodik genannten Variablen in Cox-Regressionsmodellen untersucht. Sowohl für alle Anomalien als auch nur für die großen Anomalien zeigte sich für die Kinder der MS-Gruppe, deren Mütter in der Schwangerschaft keine DMT erhalten haben, eine Assoziation zu einer angeborenen Fehlbildung, Deformität oder Chromosomenanomalie. Die Deskription der Entwicklungsauffälligkeiten (vgl. Tabelle 3) sowie die Kaplan-Meier-Kurven (vgl. Abbildung 1 und Abbildung 2) sind in Anhang 13 dargestellt.

Infektions- und anderweitige Krankheiten

In der Beobachtungszeit hatten 1.049 Kinder insgesamt 14.427 Kontakte zum Krankenhaus (stationär oder ambulant) oder zum niedergelassenen Arzt aufgrund einer Infektions- oder anderweitigen Krankheit.

Die durchschnittliche Kontaktzahl pro PJ lag in der MS-Gruppe mit 4,0 (SD: 6,8) etwas höher als in der non-MS-Gruppe bei 3,6 (SD: 3,1). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p = 0,862$). Die mediane Kontaktzahl pro PJ war zwischen den Gruppen vergleichbar und belief sich in der MS-Gruppe auf 3,0 (IQA: 1,4-5,0) und in der non-MS-Gruppe auf 2,9 (IQA: 1,5-5,0). Im Poisson-Modell zeigte sich, dass die Kinder der MS-Gruppe, deren Mütter während der Schwangerschaft keine DMT erhalten haben, im Vergleich zur non-MS-Gruppe signifikant mehr Kontakte zum Gesundheitswesen aufgrund von Infektions- und anderweitigen Krankheiten haben. Allerdings kann mit den im Modell befindlichen Variablen nur ein sehr kleiner Teil der Varianz erklärt werden (Pseudo R^2 von 0,01).

Antibiotikagaben

Im Beobachtungszeitraum waren bei 670 Kindern insgesamt 2.299 Abgaben von Antibiotika verzeichnet. In der deskriptiven Analyse war die durchschnittliche Anzahl der Abgaben in der non-MS-Gruppe mit 0,54 Abgaben pro PJ signifikant höher als in der MS-Gruppe mit 0,46 Abgaben pro PJ ($p = 0,018$).

Im Regressionsmodell zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt, dass die Zugehörigkeit zur MS-Gruppe (mit oder ohne Einnahme einer DMT während der Schwangerschaft) im Vergleich zur non-MS-Gruppe die Abgabe an Antibiotika beim Kind erhöht. Auch die Einnahme von Kortison während der Schwangerschaft zeigt keinen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der Antibiotikaabgaben.

Krankenhausaufenthalte

485 Kinder hatten im Beobachtungszeitraum mind. einen Krankenhausaufenthalt. Davon hatten 223 Kinder mind. einen Krankenhausaufenthalt in der Neugeborenenperiode. Die Anzahl der Krankenhausaufenthalte pro PJ beläuft sich auf 0,58 in der MS-Gruppe und 0,80 in der non-MS-Gruppe ($p = 0,116$).

Im Regressionsmodell zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt, dass die Zugehörigkeit zur MS-Gruppe mit oder ohne Einnahme/Verabreichung einer DMT während der Schwangerschaft im Vergleich zur non-MS-Gruppe das Risiko für einen Krankenhausaufenthalt beim Kind erhöht. Auch die Einnahme/Verabreichung eines Kortisonpräparats ist nicht mit einem höheren Risiko für einen Krankenhausaufenthalt beim Kind assoziiert.

Projektziel 4b.2

Für den Vergleich der schwanger gewesenen und an MS erkrankten Frauen (Routinedaten vs. DMSKW-daten) konnten 631 Schwangerschaften aus den Routinedaten der AOK Rheinland/Hamburg identifiziert werden. Diese wurden mit 1.855 Schwangerschaften aus dem DMSKW verglichen.

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Entbindung lag bei den Schwangerschaften aus dem DMSKW bei 32,4 Jahren (SD: 4,2), bei denen aus den Routinedaten bei 31,5 Jahren (SD: 5,4).

Schwangerschaftsoutcomes

Der Anteil der Frühgeburten liegt in den DMSKW-Daten mit 9,8 % etwas über dem Anteil in den Routinedaten mit 6,2 %. Der Anteil der Spontanaborte liegt in den DMSKW-Daten bei 7 % und in den Routinedaten bei 6 % (vgl. Tabelle 4 in Anhang 13). Ein deutlicher Unterschied ist bei den elektiven Aborten erkennbar, die in den DMSKW-Daten (0,7 %) deutlich seltener genannt sind als in den Routinedaten (12 %). Ähnlich verhält es sich mit Extrauterin graviditäten (DMSKW: 0 %, Routinedaten: 3,8 %). Eine Sectio wurde in beiden Gruppen bei etwa einem Drittel der Schwangerschaften durchgeführt.

Schwangerschaftskomplikationen

Die drei häufigsten Komplikationen bei den Schwangerschaften aus den DMSKW-Daten waren Blutungen, geburtshilfliche Komplikationen und gastrointestinale Komplikationen^[1] (vgl. Tabelle 5 in Anhang 13). Bei den Schwangerschaften aus den AOK Routinedaten waren kardiovaskuläre Komplikationen^[2], geburtshilfliche Komplikationen und Blutungen am häufigsten kodiert.

MS-Medikation in den 18 Monaten vor dem Schwangerschaftsausgang

Der Anteil an Schwangerschaften, bei denen die Frauen in den 18 Monaten vor dem Schwangerschaftsausgang mit einem MS-spezifischen Medikament behandelt wurden, ist in den DMSKW-Daten höher als in den Routinedaten (vgl. Tabelle 6 in Anhang 13). Die drei in den DMSKW-Daten am häufigsten genannten Medikamente waren Glatirameracetat, Natalizumab und Interferon beta-1a. Dies sind auch die Medikamente, die bei den Schwangerschaften aus den Routinedaten am häufigsten abgegeben wurden.

Im Beobachtungszeitraum (18 Monate vor Entbindungsdatum) haben 85,6 % der Schwangerschaften aus dem DMSKW mind. eine MS-Medikation erhalten (vgl. Tabelle 7 in Anhang 13). Die in den Routinedaten identifizierten Schwangerschaften haben in 25,0 % der Fälle mind. eine MS-Medikation erhalten. 2 Medikamente bekamen 8,8 % der Schwangeren im DMSKW und 1,3 % der Schwangeren aus den Routinedaten. 3 Medikamente wurden in 0,4 % der Fälle aus dem DMSKW und in 0 Fällen in den Routinedaten verabreicht.

^[1] Als gastrointestinale Komplikationen wurden Gestationsdiabetes und Hyperemesis gravidarum betrachtet.

^[2] Als kardiovaskuläre Komplikationen wurden Thromboembolie während der Gestationsperiode, Schwangerschafts- oder geburtskomplizierende Anämie und Gestationshypertonie betrachtet.

Tabelle 6 Zusammenfassung Projektergebnisse

Projektergebnisse - Key Messages
Nach Absetzen von Natalizumab oder Fingolimod aufgrund einer Schwangerschaft/eines Schwangerschaftswunsches erleidet ein Großteil der Patientinnen Schübe, die bei einem Teil zu anhaltender funktionell relevanter Behinderung führen. Die Schwangerschaft bietet keinen ausreichenden Schutz vor Schüben. In beiden Kohorten traten schwere Schübe gehäuft in der Schwangerschaft auf.
Die Gabe von hochdosiertem Cortison bzw. Aphereseverfahren in der Schwangerschaft zur Behandlung von Schüben kann zu einer Erhöhung der Frühgeburtlichkeit und Reduktion des Geburtsgewichts führen.
Bei Patientinnen mit hochaktivem Krankheitsverlauf scheint kein Schutz vor frühen postpartalen Schüben durch eine erst nach der Geburt angesetzte Therapiestrategie möglich zu sein. Das frühere Ansetzen von stärker effektiven Therapien führt zu einer Reduktion der Krankheitsaktivität im weiteren Verlauf des ersten Jahres postpartum. Die meisten Schübe erlitten die Frauen ohne klare Therapiestrategie (weder früher Beginn einer MS-Therapie, noch ausschließliches Stillen).
Bezüglich Entwicklungsauffälligkeiten und Hospitalisierungen scheint sich eine DMT-Exposition in der Schwangerschaft nicht negativ auf die Kindesentwicklung auszuwirken; die Prävalenz von Antibiotikabehandlungen und Infekten im zweiten Lebensjahr ist leicht erhöht, lässt sich aber vermutlich durch nicht beobachtete Confounder erklären (z.B. unterschiedliche Häufigkeit eines KiTa Besuches in den beiden Gruppen).
Auf Basis von Routinedaten schien eine MS-Erkrankung der Mutter in Hinblick auf psychische und Verhaltensstörungen, Heilmittelverordnungen, Antibiotikatherapien oder Krankenhausaufenthalte der Kinder nicht risikobehaftet zu sein.

7. Diskussion der Projektergebnisse

Bei der DMSKW Kohorte handelt es sich um eine der größten Kohorten weltweit von Frauen mit Multiple Sklerose und Kinderwunsch. Sie bietet für die von uns erstmalig untersuchten Forschungsfragen die bislang größte und meist einzige Datenbasis. Die meisten Frauen kontaktieren die Kohorte selbst, häufig auf Anraten ihres betreuenden Arztes, so dass es sich nicht um eine Populationskohorte handelt. Dies spiegelt sich unter anderem in dem hohen Bildungsgrad der Teilnehmerinnen und dadurch bedingt im sehr geringen Anteil der Patientinnen mit Alkohol- oder Nikotinkonsum während der Schwangerschaft wider. Auf der anderen Seite sind Frauen mit aggressiven Krankheitsverläufen, die medikamentös therapiert werden, überrepräsentiert.

Bei den adressierten Forschungsfragen handelt es sich um *zentrale* Aspekte bei der medikamentösen Versorgung von MS-Patientinnen, die bislang nicht geklärt waren und daher zu einem Versorgungsproblem geführt haben, welches sowohl der mütterlichen, als auch der kindlichen Gesundheit abträglich ist.

Die Ergebnisse der einzelnen Projekte werden im Folgenden noch im Einzelnen diskutiert, grundsätzlich sahen wir in der NTZ-kohorte, dass sich Frauen erst relativ spät (im Mittel zu Beginn des zweiten Schwangerschaftsdrittel) zum Teil nach dem (schwere) Schübe aufgetreten waren zur Teilnahme gemeldet haben. Dies sah in der FTY-Kohorte anders aus, hier traten Frauen grundsätzlich früher der Kohorte bei, außerdem gab es keinen Unterschied zwischen Frauen mit oder ohne Schübe.

Diskussion zu Ziel 1, Absetzen einer potentiell plazentagängigen und stärker wirksamen MS-Therapie vor oder mit Bekanntwerden einer Schwangerschaft – Natalizumab¹³

Nach Absetzen von NTZ aufgrund eines Kinderwunsches kam es bei ca. zwei Drittel (67%) der Betroffenen während oder nach der Schwangerschaft zu einem Schubereignis. Dabei waren die Schübe in 11% der Fälle so schwerwiegend, dass die Frauen auch ein Jahr nach der Geburt noch erhebliche Behinderungen aufwiesen. Bei 1 % der Kohorte traten sogar katastrophale Schübe auf, die bei den Patientinnen zur Bettlägerigkeit führten – einem Prozentsatz, der das Risiko für NTZ-assoziierte progressive multifokale Leukenzephalie übersteigt. Einen Schutz vor diesen Schüben bot weder die (eingetretene) Schwangerschaft, noch eine schnelle

Wiederaufnahme der NTZ-Therapie nach der Geburt oder ausschließliches Stillen. Die ARR im *gesamten* postpartalen Jahr konnte allerdings durch einen zügigen Wiederbeginn der NTZ-Therapie nach der Geburt reduziert werden. Aufgrund einzelner Berichte über schwere Krankheitsreaktivierungen nach dem Absetzen von NTZ²⁵⁻²⁷ (auch im Zusammenhang mit der Familienplanung)^{28,29} und der Schwierigkeiten mit gängigen MS-Endpunkten patientenrelevante Verschlechterungen der MS Symptomatik zu bewerten, wurde für diese Auswertung eine neue patientenzentrierte Definition erstellt – der SRDCS. Für Patientinnen scheint die Funktion der unteren Extremitäten einer der wichtigsten Punkte zu sein,³⁰ diese bzw. deren Verschlechterung ist aus den gängigen Studienendpunkten aber nicht vollständig ableitbar, sodass das für die Frau relevante Risiko nicht quantifizierbar ist. Auch andere, kleinere Studien zur Behinderungsprogression nach Absetzen von NTZ^{31,32} oder FTY³³ im Rahmen einer Schwangerschaft(splanung) beobachteten, unter Einbeziehung verschiedener Definitionen, einen ähnlichen^{31,33} oder geringfügig höheren (19%)³² Anteil an Frauen mit Behinderungsprogression. Unsere Ergebnisse stehen im Gegensatz zu größeren NTZ-Absetzstudien, die, bei nicht-schwangeren Patientenpopulationen, nicht von einer Krankheitsreaktivierung berichteten.³³⁻³⁶ Die wahrscheinlichste Erklärung hierfür liegt darin, dass diese Studien nicht das Risiko für eine klinisch relevante, schubbedingte Behinderung betrachteten, sondern lediglich Schübe gezählt und damit ARR,³⁴⁻³⁶ Schubhäufigkeitsrate, Anzahl an Patienten mit Schüben³⁴ berechnet oder MRT Aktivität³³ ausgewertet wurden. Auch lag diesen Studien der Vergleich zur Schub- und MRT-Aktivität von vor der NTZ-Behandlung zu Grunde. Hinzu kommt, dass sich Populationen klinischer Studien von denen im normalen klinischen Alltag unterscheiden, da letztere im Allgemeinen eine höhere Krankheitsaktivität aufweisen. Im Falle einer Schwangerschaft wird eine Natalizumab-Behandlung auch bei Patientinnen abgesetzt, die im Normalfall eine Ersatztherapie erhalten würden. Überraschenderweise gibt es nur wenige Studien, die überhaupt EDSS-Werte als Studienendpunkte einschlossen.^{33,36-39} In diesen wurde entweder der EDSS als kontinuierliche Skala aufgefasst und somit Mittelwerte³³ bzw. Mediane ohne Spannweite³⁸ berichtet oder die anhaltende Behinderungsprogression. Das in der vorliegenden Analyse ermittelte Risiko nach Absetzen von NTZ einen Schub in der Schwangerschaft zu erleiden, ist mit dem kleineren Studien zu dieser Fragestellung vergleichbar (39,8 % vs. 29–36,5 %).^{31,40} Wir beobachteten das höchste Schubrisiko während des zweiten Trimesters, auch dies ist mit einer anderen Studie vergleichbar,⁴¹ aber konträr zu verschiedenen Untersuchungen, die das höchste Schubrisiko im ersten Trimester berichten. Hintergrund dieser Diskrepanz wird sein, dass die Mehrheit in unserer Kohorte die Behandlung erst im ersten Trimester absetzte während sie in anderen Studien schon vor der Schwangerschaft beendet wurde.^{31,40} Ein weiteres, neues Ergebnis dieser Studie ist die Erkenntnis, dass die Schwangerschaft selbst das Schubrisiko nicht reduziert. So wie in anderen Untersuchungen auch,^{31,40-42} wurde in den ersten 3 Monaten postpartum ein erhöhtes Schubrisiko beobachtet, wobei der wichtigste Risikofaktor ein Schub in der Schwangerschaft darstellte. Neben einem vorangegangenen Schub in der Schwangerschaft assoziierten andere Studien auch eine höhere Krankheitsaktivität vor der Schwangerschaft mit einem erhöhten postpartalen Schubrisiko.^{31,40-42} Ausschließliches Stillen wirkte sich weder positiv noch negativ auf das Schubrisiko nach der Geburt aus, selbst wenn es bedeutete, auf eine frühe Wiederaufnahme der Therapie zu verzichten. Ein zügiger Wiederbeginn der NTZ-Behandlung nach der Geburt reduzierte das Schubrisiko in den ersten 6 Monaten nach der Geburt ebenfalls nicht. Aufgrund des immunologischen Hintergrunds dieser frühen Schübe, die durch einen Rückgang zirkulierender CD4+IFN-gamma produzierender Zellen hervorgerufen werden (wobei dieser Rückgang schon in der Spätschwangerschaft beginnt)⁴³ erscheint dieses Ergebnis plausibel. Ein früher Wiederbeginn der NTZ-Therapie war daher mit einer geringeren Schubrate im *gesamten* postpartalen Jahr assoziiert, wie es auch schon anderweitig^{31,41} berichtet wurde. Nichtsdestotrotz zeigt NTZ, was kontrastmittelanreichernde Läsionen angeht, einen schnellen Effekt auf.⁴⁴ Hier ist allerdings darauf hinzuweisen, dass einer dieser Fälle retrospektiv (d.h. erst nach Auftreten des Schubes) in das DMSKW eingeschlossen wurde. Ähnlich schwere Fälle nach Absetzen von NTZ und FTY

sind aus der Literatur bekannt,²⁵⁻²⁹ das absolute Risiko einen solch schweren Schub zu erleiden allerdings nicht. Bemerkenswerterweise traten solche schweren Schübe in der PRIMS-Studie⁵ nicht auf; der höchste aufgezeichnete EDSS-Wert lag nach der Geburt bei 6,0 und bei einer Frau am Ende der Schwangerschaft bei 5,0 (persönliche Kommunikation Vukusic). Ob solche schweren Schübe in anderen aktuelleren MS- und Schwangerschaftskohorten auftreten, ist unbekannt und sollte untersucht werden. Eine Weiterführung der NTZ-Therapie während der Schwangerschaft^{41,45,46} oder die Behandlung mit depletierenden Arzneimitteln liefern in ersten Studien positive Ergebnisse, was das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Mutter und Kind betrifft. Es müssen weiterführende Untersuchungen durchgeführt werden, auch um den besten Zeitpunkt für den Therapie-Stopp in der Schwangerschaft und den Wiederbeginn nach der Geburt zu ermitteln. Ebenso sollte die Wirkung des Stillens unter monoklonalen Antikörpern⁴⁷⁻⁴⁹ näher untersucht werden. Zu den Stärken dieser Untersuchung zählen die klinische Bedeutung der Fragestellung, die prospektive Nachverfolgung der betrachteten Fälle, eine hohe Stichprobengröße sowie die Entwicklung eines neuartigen, patientenorientierten Messverfahrens für schwere schubbedingte Behinderungen. Zu den Einschränkungen dieser Untersuchung zählen u.a. allgemeine Limitationen von Registerstudien (einschließlich der Abhängigkeit von medizinischen Routinedaten und potenziellem Selektionsbias). EDSS-Werte waren zwar für fast 80 % der Schwangerschaften vorhanden, es lagen allerdings keine Daten zur visuellen oder kognitiven Funktion vor, welche, nach der Gehfähigkeit, zu den wichtigsten Funktionen für MS-Patientinnen zählen.³⁰ Die Erhebung der EDSS-Werte erfolgte, im Gegensatz zu klinischen Studien, auch nicht standardisiert, was die Möglichkeit einschließt, dass Änderungen in EDSS-Werten auf Interrater-Reliabilität zurückzuführen sein könnten.⁵⁰ Frauen können dem DMSKW zu jedem Zeitpunkt in der Schwangerschaft beitreten. Ein potenzieller Selektionsbias (Einschluss von Frauen mit aggressiveren Verläufen, die erst nach dem ersten Trimester aufgenommen werden) könnte daher zu einer Überschätzung des Anteils an schweren Schüben führen. Soweit möglich wurde dieser Bias untersucht, mit dem Ergebnis, dass Frauen, die dem DMSKW später beitraten tatsächlich schwerere Schübe vor Aufnahme in die Studie erlitten, das postpartale Schubrisiko und die verbleibende Behinderung aber vergleichbar zu denen der Patientinnen waren, die in der Frühschwangerschaft in das DMSKW aufgenommen wurden.

Diskussion zu Ziel 1, Absetzen einer potentiell plazentagängigen und stärker wirksamen MS-Therapie vor oder mit Bekanntwerden einer Schwangerschaft – Fingolimod

Obwohl FTY 2 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden sollte, traten die meisten Schwangerschaften in unserer Kohorte unter der Therapie mit diesem Medikament auf und waren somit exponiert. Nach Absetzen von FTY aufgrund eines Kinderwunsches kam es, mit ca. zwei Drittel (57%) betroffener Fälle, häufig während oder nach der Schwangerschaft zu einem Schubereignis. Dabei waren die Schübe in ca. 6% der Fälle so schwerwiegend, dass die Frauen auch ein Jahr nach der Geburt noch erhebliche Behinderungen aufwiesen. Katastrophale Schübe (absolut erreichter EDSS >8) wurden in dieser Untersuchung nicht berichtet. Fast alle schweren Schübe wurden während der Schwangerschaft dokumentiert, das höchste Schubrisiko (unabhängig vom Schweregrad des Schubs) wurde allerdings postpartum beobachtet. Einen Schutz vor diesen Schüben bot weder eine schnelle Wiederaufnahme der FTY-Therapie nach der Geburt noch ausschließliches Stillen. Die ARR im *gesamten* postpartalen Jahr konnte allerdings durch einen zügigen Wiederbeginn der FTY-Therapie nach der Geburt reduziert werden. Ein Jahr postpartum wiesen in vorliegender Kohorte 6,3% der Frauen noch eine durch einen schweren Schub bedingte Behinderung auf, im Vergleich zu 12,8% in der NTZ-Kohorte, wobei die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist. Nach Absetzen von FTY aufgrund eines Kinderwunsches wurden, im Vergleich zur NTZ-Auswertung und obgleich aus der Literatur bekannt,^{51,52} keine katastrophalen oder lebensbedrohlichen Schubereignisse dokumentiert. Das absolute Risiko einen solch katastrophalen Schub zu erleiden, bleibt weiterhin unbekannt. Bezüglich des Reboundrisikos ist ein direkter Vergleich mit den kleineren Studien, die sich ebenfalls mit dem Szenario eines Schwangerschaftswunsches befassten, schwer, da diese keine EDSS-

Wertveränderungen oder die Krankheitsprogression betrachteten^{42,53,54} oder FTY- und NTZ-Patientinnen gemeinsam auswerteten.⁴⁰ In der größten Studie zum Absetzen von FTY aufgrund eines Kinderwunsches wurde bei 12% der Patientinnen über eine Krankheitsprogression berichtet.⁴¹ So wie in anderen Untersuchungen auch,^{40-42,53} wurde in den ersten 3 Monaten postpartum ein erhöhtes Schubrisiko beobachtet, wobei der wichtigste Risikofaktor ein Schub in der Schwangerschaft darstellte. Wie bei der Untersuchung zum Absetzen von NTZ, reduzierte der frühe FTY-Behandlungswiederbeginn nach der Geburt nicht das Risiko innerhalb der ersten 6 Monate einen Schub zu erleiden, allerdings reduzierte er die Schubrate im gesamten postpartalen Jahr.¹⁵ Aufgrund potentiell teratogener Wirkungen, stellt die Weiterführung einer Behandlung mit Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren innerhalb zweier Monate vor Schwangerschaftseintritt oder darüber hinaus keine Therapieoption dar. Auch das Stillen unter diesen Therapien ist kontraindiziert. Neben den bereits unter „Diskussion zu Ziel 1 - Natalizumab“ aufgeführten Limitationen, wurden in dieser Analyse nur FTY-Therapien betrachtet. Aufgrund unterschiedlicher Halbwertszeiten der verschiedenen Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich das Ausmaß der Risiken bei den verschiedenen Arzneimitteln unterscheidet. Darüber hinaus könnte das Risiko für (schwere) Schübe vor Schwangerschaftseintritt unterschätzt worden sein, da nur schwangere Patientinnen in das DMSKW aufgenommen werden, aber die Möglichkeit besteht, dass nach Absetzen der Therapie vor der Schwangerschaft so schwere Schübe auftreten, dass die Schwangerschaftsplanung abgebrochen und die Therapie wieder gestartet werden muss.

Diskussion zu Ziel 2a, Hochdosis Steroide in der Schwangerschaft, speziell im 1. Trimenon

In der vorliegenden Analyse konnte eine Kortisonexposition in der Schwangerschaft nicht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit an Fehlbildungen in Zusammenhang gebracht werden, weder bei einer Gabe im ersten Trimenon, noch zu einem späteren Zeitpunkt in der Schwangerschaft. Tierexperimentelle Studien zeigten einen deutlichen Zusammenhang zwischen einer Kortison-Ersttrimesterexposition und dem Auftreten von Spaltbildungen^{55,56} und auch in Studien am Menschen wurde bereits ein dreifach höheres Risiko im Vergleich zu unexponierten Schwangerschaften beobachtet.^{57,58} Andere Beobachtungen zeigten wiederum ebenfalls keine eindeutige Assoziation.^{59,60} Daher sollten Schübe nur nach intensiver Nutzen-Risiko-Abwägung im ersten Trimenon mit hochdosiertem Kortison behandelt werden.

In der Analyse der weiteren Zielvariablen zeigte eine Hochdosis Kortison Exposition während der Schwangerschaft einen deutlichen Einfluss auf das Geburtsgewicht und das Risiko für Frühgeburten. Das vermehrte Auftreten von SGA-Neugeborenen, Frühgeburten und eine signifikante Geburtsgewichtsreduktion nach Kortison Exposition wurde in der Literatur bereits beschrieben.⁶¹⁻⁶³ Die Beobachtungen variieren jedoch stark in ihrer Population in Bezug auf die Grunderkrankung sowie Indikation, Dosierung und Intervall der Kortison Administration während der Schwangerschaft. Diese Einflussfaktoren, sowie der Einfluss eines Schubereignisses auf diese Zielvariablen, müssen in weiterführenden Untersuchungen analysiert werden.

Diskussion zu Ziel 2b, Vergleich Kortison/Immunadsorption in der Schwangerschaft

In der univariaten Analyse konnte eine therapeutische Apherese mit einer statistisch signifikanten Geburtsgewichtsreduktion im Vergleich zu einer Kortison Exposition während der Schwangerschaft in Zusammenhang gebracht werden. Da eine therapeutische Apherese während der Schwangerschaft ein seltenes Ereignis darstellt, existieren nur wenige Fallberichte und Fallserien zum Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang, in denen das Geburtsgewicht nicht hinreichend untersucht wurde.^{64,65} Allerdings konnten wir in dieser Kohorte auch einen vermehrten Gebrauch von Tabak und Alkohol während der Schwangerschaft gegenüber der allgemeinen Registerpopulation beobachten.⁶⁶ Diese deutliche Diskrepanz, was das Rauchen und den Alkoholkonsum angeht, wirkt sich möglicherweise mit einem verzerrenden Effekt auf die Schwangerschaftsausgänge, vielleicht

aber auch auf die Krankheitsaktivität in dieser Kohorte aus, insbesondere in Bezug auf das Geburtsgewicht und Anzahl an Frühgeburten.⁶⁷⁻⁶⁹

Die Frühgeburtenrate lag mit 17% deutlich über der zu erwartenden Rate von 10% in unserer allgemeinen Registerkohorte.⁶⁶ Ob dies mit Störfaktoren wie Rauchen, dem Schubereignis selbst, Kortisontherapie oder der Apherese selbst zusammenhängt, bedarf weiterer Untersuchungen.

In den multivariaten Regressionenmodellen konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen einer therapeutischen Apherese während der Schwangerschaft und Frühgeburten bzw. dem Geburtsgewicht – allerdings im Vergleich hochdosis Kortisontherapie - festgestellt werden. Allerdings deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass eine Kombination aus hochdosis Kortisontherapie und therapeutischer Apherese einen ungünstigen Effekt auf die Zielvariablen haben könnte. Ob dies wirklich durch eine Kombination beider Therapiemöglichkeiten oder nur durch die Kortison bzw. Apherese Exposition bedingt ist, lässt sich aufgrund der geringen Fallzahl in unserer Kohorte leider nicht weiter untersuchen. Weiterführende Untersuchungen an größeren Kohorten sind daher unerlässlich, um den separaten Einfluss einer Apherese während der Schwangerschaft und der hochdosis Kortisontherapie auf den Schwangerschaftsausgang zu separieren und eventuelle Störfaktoren wie Alkohol und Tabak Gebrauch aber auch das Schubereignis selbst, weiter zu untersuchen.

Diskussion zu Ziel 3, Ausschließliches Stillen bei Patientinnen mit hochaktiver Erkrankung

Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse lassen darauf schließen, dass ausschließliches Stillen zwar nicht die schlechteste Strategie nach der Geburt darstellt, allerdings auch keinen ausreichenden Schutz vor Schüben bietet, wie dies für weniger stark erkrankte Frauen bereits gezeigt werden konnte.⁷⁰⁻⁷⁶ Frühe postpartale Schübe lassen sich wahrscheinlich durch keine der betrachteten Strategien verhindern, wobei ein früher Therapiebeginn mit z.B. NTZ das Schubrisiko im Verlauf senkt. Aufgrund der Latenz zwischen Therapiestart und Wirkungsbeginn i.S.v. Schubratenreduktion,^{44,77-85} sowie des bekannten immunologischen Hintergrunds dieser frühen Schübe (der bereits im letzten Schwangerschaftsdrittel ansetzt)⁴³ erscheinen die Ergebnisse auch biologisch plausibel. Aufgrund der speziellen Patientenpopulation und Auswertungsmethode lassen sich unsere Ergebnisse kaum mit denen anderer Untersuchungen zum ausschließlichen Stillen vergleichen. Zwar wurden bereits Studien veröffentlicht, die keinen (statistisch) signifikanten Nutzen des ausschließlichen Stillens auf die Schubaktivität berichteten. Da es sich um ein unterschiedliches Patientenkollektiv handelt, kann aber nicht von einer Reproduktion dieser Ergebnisse in der vorliegenden Analyse ausgegangen werden. Die fehlende Auswertung von MRT-Daten, zur Beurteilung subklinischer Krankheitsaktivität, oder Marker für Schubschwere stellen Limitationen unserer Studie dar. Ebenso lässt sich durch die ausgewählten Einschlusskriterien keine Aussage zu hochaktiven Patientinnen treffen, die auch während der Schwangerschaft mit NTZ oder vor/zu Beginn der Schwangerschaft mit Therapien mit langanhaltendem Effekt behandelt wurden. Dieses Patientenkollektiv wird sich wahrscheinlich in der postpartalen Schubaktivität unterscheiden und bedarf ebenfalls weiterer Forschung. Bislang wurden, die Schubaktivität betreffend, vielversprechende Daten veröffentlicht, die Auswertung größerer Kohorten und die der Sicherheit in Bezug auf (längerfristigen) Schwangerschaftsausgang stehen noch aus. Durch die Auswertung nach dem intention to breastfeed Ansatz und der Berücksichtigung der Erkrankungsschwere als möglichen Confounder wurde versucht die mögliche Verzerrung der Ergebnisse zu verringern. Aufgrund der fehlenden Randomisierung ist allerdings ein Bias durch unbekannte bzw. nicht erhobene Confounder möglich.

Diskussion zu Ziel 4a, Entwicklung von Kleinkindern von Müttern mit MS – exponierte vs. nicht exponierte Schwangerschaft

In der Primärdatenanalyse zur Auswirkung einer DMT-Exposition auf verschiedene Kleinkindoutcomes in den ersten 6 Lebensjahren wurden 1033 Fälle eingeschlossen, wobei nicht nach einzelnen DMTs stratifiziert wurde. Insgesamt zeigten sich bezüglich

Hospitalisierungen und Entwicklungsverzögerungen keine negativen Einflüsse, sowohl Infekte als auch Antibiotikagaben schienen im 2. Lebensjahr allerdings auffällig. Bislang gibt es fast keine Untersuchungen zur längerfristigen Kleinkindentwicklung nach (exponierten) MS-Schwangerschaften mit denen die vorliegenden Ergebnisse verglichen werden könnten, da sich die im Vergleich wenigen Studien meist auf die Geburtsausgänge oder das erste Lebensjahr beziehen und auch nicht alle verschiedenen DMTs abdecken. Eine kleinere Studie mit Daten zur Entwicklung von 63 Kleinkindern (mediane Nachbeobachtung 7 Jahre (Spannweite 3-10 Jahre)) nach Natalizumab-Exposition im 1. Trimester zeigte allerdings ebenfalls keine negativen Auswirkungen im Hinblick auf Entwicklungsverzögerungen, schulische Leistungen oder Verhaltensauffälligkeiten.⁸⁶ Eine größere Untersuchung zur Schwangerschaftsexposition mit anderen ins Immunsystem eingreifenden Therapien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (n=436), entdeckte keine negativen Assoziationen unter anderem bezüglich antibiotika- oder hospitalisierungspflichtigen Infektionen innerhalb der ersten 5 Lebensjahre.⁸⁷ Obwohl eine spezifische immunmodulierende/immunsupprimierende Therapie womöglich einen Effekt haben könnte, lassen die o.g. Studien darauf schließen, dass zumindest nicht von einem generellen Effekt ausgegangen werden muss. Auch in unseren Auswertungen fielen nur die Werte im 2. Lebensjahr auf, was biologisch nicht plausibel erscheint und wahrscheinlich aufgrund fehlender Randomisierung durch Confounder und/oder einen Bias bedingt ist. Hier fiel auf, dass in der exponierten Gruppe statistisch signifikant mehr Akademikerinnen vertreten waren, wodurch vermutet werden könnte, dass die Kinder dieser Gruppe früher in der Kindertagesstätte betreut wurden und somit einem höheren Infektionsrisiko ausgesetzt waren. Auch kann spekuliert werden, ob die eigene proaktive Einnahme von medikamentösen Therapien (Weiterführung von für die Schwangerschaft (noch) nicht zugelassenen Arzneimitteln) sich in der bereitwilligeren Arzneimittelbehandlung (Antibiotika) des Kindes widerspiegelt. Obwohl die vorliegende Untersuchung die bislang größte Kohorte zu diesen Fragestellungen darstellt, sank die Fallzahl ab dem 4. Lebensjahr, aufgrund von noch nicht abgeschlossenem Follow-up und zum Teil Drop-Outs oder Lost-to-Follow-ups, deutlich. Da alle DMT-Expositionen zusammen betrachtet wurden, konnte zudem nicht beurteilt werden, ob die Ergebnisse sich in allen einzelnen Therapie(klassen) gleichen. Dies sollte in weiterführenden Studien untersucht werden.

Diskussion zu Ziel 4b, Entwicklung von Kleinkindern von Müttern mit MS im Vergleich zu Kleinkindern von Müttern, die nicht an MS erkrankt sind

Die Studienpopulation wurde in einem mit allen Projektpartnern entwickelten, strukturierten, mehrstufigen Prozess in den Routinedaten identifiziert. Dabei war – wie im methodischen Vorgehen beschrieben – die einmalige Kodierung einer MS-Diagnose (ICD-10-Code G35.-) im stationären Leistungsbereich, in der ambulanten Krankenhausversorgung oder im ambulanten Leistungsbereich ausreichend zur Einordnung in die Gruppe der MS-erkrankten Frauen. Andere Autoren formulieren striktere Einschlusskriterien. Zur Identifizierung einer MS muss demnach mind. ein Krankenhausaufenthalt mit der MS-Diagnose als Hauptdiagnose vorliegen (dies entspricht auch dem Kriterium unserer Analyse) oder mind. zwei MS-Diagnosen im selben oder zwei aufeinanderfolgenden Quartalen in der ambulanten Krankenhausversorgung oder im ambulanten Leistungsbereich kodiert sein.^{88,89} Von den 343 für Ziel 4b.1 selektierten Frauen mit MS erfüllten 275 (80,2 %) auch die strikteren Einschlusskriterien. Im Folgenden werden die Ergebnisse aus Projektziel 4b.1 und 4b.2 spezifisch diskutiert und Limitationen der Untersuchung aufgezeigt.

Spezifische Diskussion Projektziel 4b.1

Für Projektziel 4b.1 konnten die Routinedaten von insgesamt 1.174 Kindern analysiert werden. Die meisten Kinder waren Einzelkinder derart, dass wir in den Routinedaten keinen Hinweis auf Geschwisterkinder identifizieren konnten. Dies liegt in den Selektionsschritten und dem zeitlich begrenzten Selektionszeitraum begründet. Somit kann nicht davon ausgegangen werden, dass es sich tatsächlich um Einzelkinder handelt, sondern die Geschwisterkinder lediglich nicht im Selektionszeitraum erfasst wurden. Zur Identifizierung

eines Mutter-Kind-Paares in den Routinedaten bedurfte es bestimmter Voraussetzungen. Die Frau selbst musste bei der AOK Rheinland/Hamburg versichert oder über ihren Ehepartner familienversichert sein. Die Entbindung der Frau musste bei der AOK Rheinland/Hamburg registriert sein und das Entbindungsdatum dem Geburtsdatum des Kindes entsprechen. Dabei ist die lange Vorversicherungszeit zu beachten, die insbesondere bei älteren Kindern notwendig ist. Beispielsweise müsste die Mutter eines dreijährigen Kindes bereits über 4 Jahre zuvor bei der AOK Rheinland/Hamburg versichert/familienversichert gewesen sein, um den genannten Zusammenhang herzustellen und das Gruppierungskriterium der MS-Erkrankung überprüfen zu können. Aufgrund dieser Voraussetzungen dürfte die Zahl der erfassten Kinder im Vergleich zu den tatsächlich im beobachteten Zeitraum lebenden Kindern von Frauen mit MS, die bei der AOK Rheinland/Hamburg versichert sind, unterschätzt sein. Insgesamt zeigen die Kinder von an MS-erkrankten Müttern keine höhere Prävalenz bzw. kein erhöhtes Risiko für psychische und Verhaltensstörungen, Heilmittelverordnungen, Antibiotikagaben und Krankenhausaufenthalte. Bei den angeborenen Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien deuten die Regressionsergebnisse darauf hin, dass Kinder von an MS erkrankten Frauen, die während der Schwangerschaft keine DMT erhalten haben, im Vergleich zu Kindern von nicht an MS erkrankten Frauen ein höheres Risiko haben könnten, eine Fehlbildung, Deformität oder Chromosomenanomalie zu erleiden. Kinder von an MS erkrankten Frauen, die während der Schwangerschaft eine DMT erhalten haben, haben im Vergleich zu Kindern von nicht an MS erkrankten Frauen kein erhöhtes Risiko. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe eines Kortisonpräparats in der Schwangerschaft und dem Auftreten einer Fehlbildung, Deformität oder Chromosomenanomalie konnte nicht identifiziert werden. Aufgrund der geringen Modellgüte ist davon auszugehen, dass ein Confounding vorliegt, das mit der hier zur Verfügung stehenden Datengrundlage nicht adäquat untersucht werden kann. Da als Matching-Kriterium die MS-Erkrankung gewählt wurde, an dieser Stelle jedoch nicht unterschieden wurde, ob die Frau mit einer DMT behandelt wurde oder nicht, können auch Imbalancen zwischen den exponierten und den nicht exponierten MS-Frauen diesem Effekt zugrunde liegen. Insgesamt reduziert dies die Validität der getroffenen Aussagen. Eine weitere Limitation liegt in der Verwendung von Routinedaten. Grundsätzlich bilden Routinedaten eine etablierte Datenquelle,^{90,91} wenngleich die Qualität der Dokumentation in den Routinedaten kritisch diskutiert wird.⁹² In der vorliegenden Untersuchung zu Projektziel 4b waren die Routinedaten die alleinige Datengrundlage, sodass es – ohne Linkage zu Primärdaten – keine Möglichkeit gab, die im Datensatz kodierte Diagnosen anhand z. B. der medizinischen Dokumentation in der Patientenakte zu validieren. Bei der Identifizierung von psychischen und Verhaltensstörungen sowie von angeborenen Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien wurde zur Validierung zwar auf publizierte Algorithmen zurückgegriffen,^{16,19} allerdings ist hinsichtlich der Anomalien berichtet, dass der positive prädiktive Wert in Abrechnungsdaten bei etwa 80 % liegt.⁹³ Eine japanische Studie zu Abrechnungsdaten beziffert den positiven prädiktiven Wert für große Anomalien mit 88,5 %.²⁰ In Deutschland werden die Fehlbildungen regional in Mainz und Sachsen-Anhalt erfasst und an die EUROCAT weitergeleitet. Diese ermittelte für 2019 über alle Anomalien eine Prävalenz von 264,95 pro 10.000 Geburten.⁹⁴ Vor diesem Hintergrund dürfte es trotz Validierungsmechanismen in der vorliegenden Analyse zu einer Überschätzung der Fehlbildungen gekommen sein. Für die im Studienteam als relevant erarbeiteten Infektions- und anderweitigen Erkrankungen im Kindesalter konnten keine Validierungsalgorithmen für Routinedatenanalysen identifiziert werden. Dadurch war im Falle einer Mehrfachkodierung einer Diagnose auch keine valide Abgrenzung möglich, ob es sich um einen neuen Fall oder eine noch bestehende Erkrankung handelt, die weiterhin einer Behandlung oder Nachsorge bedarf. Um diesem Umstand gerecht zu werden, wurde die Zielgröße angepasst, die fortan nicht auf die Häufigkeit einer Diagnose sondern auf die Anzahl der Kontakte zum Gesundheitswesen (Krankenhaus ambulant und stationär sowie ambulant-ärztliche Versorgung) zielte.

Spezifische Diskussion Projektziel 4b.2

Im Vergleich der Schwangerschaftsoutcomes zwischen DMSKW- und Routinedaten zeigten sich teils deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, insbesondere hinsichtlich der elektiven Aborte und der Extrauteringraviditäten. Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass sich die Schwangerschaften der Frauen, die sich für das DMSKW vorstellen, bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befinden und vorangegangene negative Outcomes möglicherweise nicht berichtet werden. In den Routinedaten hingegen werden die mit einem elektiven Abort oder einer Extrauteringravidität einhergehenden diagnostischen und therapeutischen Methoden kodiert und konnten so identifiziert werden. Die Differenz hinsichtlich der elektiven Aborte zwischen DMSKW - und Routinedaten dürfte zum Teil auch dadurch erklärt werden, dass die Frauen nicht geplant abtreiben, die Kodierung der auch nach einem Spontanabort ggf. notwendigen Maßnahmen jedoch aufgrund der definierten Aufgreifkriterien zur Kodierung eines elektiven Aborts in den Routinedaten führten. Da vielfach mehrere, sich auch teilweise ausschließende Kodierungen für Schwangerschaftsoutcomes in den Routinedaten vorlagen, mussten Annahmen getroffen werden, welche Schwangerschaftsoutcomes zu einem Fall gehören. Hier ist – obwohl das Vorgehen hierfür anhand publizierter Literatur ausgewählt wurde – eine Unter- bzw. Überschätzung einzelner Schwangerschaftsoutcomes durchaus möglich. Hinsichtlich der Schwangerschaftskomplikationen waren die Häufigkeiten in den Routinedaten deutlich höher als in den DMSKW-Daten. In den Routinedaten erfolgte keine Validierung der Diagnosen, sodass auch einmalige Kodierungen in einem der Leistungsbereiche stationäre Versorgung, ambulante Krankenhausversorgung und ambulanzärztliche Versorgung berücksichtigt wurden. Insgesamt ist davon auszugehen, dass der Anteil an Schwangerschaftskomplikationen in den Routinedaten überschätzt wird. Gleichzeitig kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Angaben der Schwangerschaftskomplikationen in den DMSKW-Daten ggf. unterschätzt werden, da sich die Frauen möglicherweise nicht alle Komplikationen, insbesondere leichter verlaufende, berichten. Auch hinsichtlich der DMT-Verordnungen sind deutliche Unterschiede zwischen den DMSKW- und Routinedaten zu sehen. So macht der Anteil der Schwangeren, die kein Medikament erhalten haben, in der Routinedaten-Kohorte 75,2 % aus, während er in den DMSKW-Daten bei 14,4 % liegt. Dies könnte ein Indiz dafür sein, dass im DMSKW schwerer erkrankte Frauen gemeldet sind. Zudem wird im DMSKW – je nach individueller Situation der Schwangeren – genauer untersucht, inwiefern eine MS-Therapie auch während der Schwangerschaft indiziert ist. Interferon beta und Glatirameracetat gelten während einer Schwangerschaft als zu präferierende Behandlungsoptionen.⁹⁵ Dies sind auch in den beiden dieser Analyse zugrunde liegenden Datensätzen die häufigsten Medikamente, die angewandt werden.

8. Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Es ist geplant, die DMSKW Kohorte auch in Zukunft bei einer geeigneten Finanzierung fortzuführen, um auch zukünftig neue Fragestellungen zu den bisherigen sowie neuen Medikamenten schnell im Sinne der Sicherheit für Mutter und Kind beantworten zu können. Zusätzlich wollen wir weiterhin neben den wissenschaftlichen Publikationen und Beiträgen auch in Form von Patientenveranstaltungen Öffentlichkeitsarbeit leisten - insbesondere in Form einer Zusammenarbeit mit der DMSG sowie durch die bundesweit beratende Tätigkeit des DMSKW bzw. von Prof. Hellwig zu diesen Themen.

Da im DMSKW Patientinnen aus dem gesamten Bundesgebiet vertreten sind, lassen sich unsere Ergebnisse regionsübergreifend übertragen. Auch wenn sie den zuvor genannten Limitationen unterliegen und sie idealerweise in noch größeren bzw. randomisierten Studien reproduziert werden sollten, lassen sich schon jetzt einige versorgungsrelevante Schlussfolgerungen daraus ziehen:

- Neurolog:innen sollten über das Risiko, welches mit dem Absetzen von Natalizumab und Fingolimod im Rahmen einer Schwangerschaft verbunden ist, Kenntnis haben, um ihre Patientinnen entsprechend der evidenzbasierten Medizin hinsichtlich Risiken und Nutzen beraten zu können.
- Die hohe Anzahl an Frauen, die unter Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren schwanger wurden – Medikamente für die ein teratogenes Risiko nicht ausgeschlossen werden konnte und die in der Schwangerschaft kontraindiziert sind – verdeutlicht, dass diese spezialisierten Informationen in der jetzigen Versorgungssituation nicht effektiv kommuniziert wurden. Eine entsprechende kontinuierliche Fortbildung der behandelnden Ärzt:innen zu der aktuellsten Datenlage sollte angestrebt werden.
- Es sollte kommuniziert werden, dass bei hochaktiven Patientinnen ein zügiger Medikamentenwiederbeginn nach der Geburt scheinbar die beste Alternative darstellt, das Schubrisiko zumindest ab dem zweiten Halbjahr postpartum deutlich zu senken. Allerdings sind die allgemeinen Gesundheitsvorteile des Stillens sowohl für die Mutter als auch für das Kind nicht zu unterschätzen. Neuere Therapieoptionen auch für aktive Verläufe lassen sich gegebenenfalls mit dem Stillen kombinieren und müssen ebenfalls in weiteren Kohortenstudien untersucht werden. Wünschenswert für die Zukunft wäre es, dass Frauen mit einer chronischen Erkrankung wie der MS auch mit effektiven stillkompatiblen Therapien versorgt werden können.
- Obwohl der Einfluss der jeweiligen Grunderkrankung nicht ausgeschlossen werden kann, können die Erkenntnisse zu den Zielen 2 und 4a möglicherweise auf Patientinnen mit anderer Indikation, die vor bzw. während der Schwangerschaft den gleichen medikamentösen Therapien ausgesetzt sind (z.B. chronisch entzündliche Darm- oder rheumatische Erkrankungen), übertragen werden. Hier sollte eine Information der entsprechenden Fachgesellschaften erfolgen.

Zusammenfassend formulieren wir folgende Vorschläge:

- Verbesserung der Kenntnisse der behandelnden Neurolog:innen zu MS-Medikation und Schwangerschaft
- Verbesserung der Informationsmöglichkeiten für MS-Patientinnen mit Kinderwunsch
- Etablierung der Möglichkeit zur Einholung einer Zweitmeinung bei entsprechenden Expert:innen / spezialisierten Zentren auf dem Gebiet der MS und Schwangerschaft, z.B. via Telemedizin, idealerweise bereits vor Schwangerschaftseintritt.

Unsere Ergebnisse zeigen aber auch noch aktuelle Forschungsbedarfe auf:

- Da nach dem Absetzen von Natalizumab oder Fingolimod die Schwangerschaft keinen ausreichenden Schutz vor teilweise schweren Schüben bietet, besteht dringender Forschungsbedarf bezüglich Therapiealternativen, beispielsweise Weiterführung der Natalizumab-Therapie in der Schwangerschaft oder Behandlung mit depletierenden Therapien.
- Für die postpartale Therapie bei hochaktiven Verläufen wird mehr Forschung benötigt, da gängige Strategien frühe postpartale Schübe bei diesen Patientinnen wahrscheinlich nicht verhindern können. Neue Strategien, wie beispielsweise das Stillen unter Therapien oder Therapiewiederbeginn bereits während der Schwangerschaft, müssen hier evaluiert werden.

9. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Übergeordnet wurde das Projekt im Internet präsentiert:

- Auf der Internetseite des DMSKW unter: <https://www.ms-und-kinderwunsch.de>

Akronym: KuMS

Förderkennzeichen: 01VSF17022

- Auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) unter: <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/versorgungsforschung/kums-kinderwunsch-und-multiple-sklerose-ein-balanceakt-fuer-werdende-muetter-und-ihre-kinder.139>

Zu Ziel 1:

Hellwig K, Tokic M, Thiel S et al. Multiple Sclerosis Disease Activity and Disability Following Discontinuation of Natalizumab for Pregnancy. *JAMA Network Open*.¹⁷

Stand der Veröffentlichung: Open access Publikation; aufrufbar unter: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2788309>

Hellwig K, Tokic M, Thiel S et al. Multiple Sclerosis Disease Activity and Disability following Discontinuation of fingolimod for Pregnancy.

Stand der Veröffentlichung: Einreichung in Bearbeitung

Zu Ziel 2a und 2b:

Der Einfluss von hochdosiertem Kortison auf Schwangerschaftsausgänge von MS-Patientinnen. Lena Theis. 2020

Stand der Veröffentlichung: weitere in Planung/Bearbeitung

Zu Ziel 3:

Effects of exclusive breastfeeding on postpartum relapses in women with highly active multiple sclerosis.

Stand der Veröffentlichung: Einreichung in Bearbeitung

Zu Ziel 4a:

Stand der Veröffentlichung: in Planung/Bearbeitung

Zu Ziel 4b:

Impact of maternal MS disease on child development - a routine data analysis.

Stand der Veröffentlichung: in Planung/Bearbeitung

10. Literaturverzeichnis

1. 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.
2. Limmroth V, Sindern E. *Multiple sklerose - taschenatlas spezial*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004.
3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9313):1221-1231.
4. 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.
5. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004;127(Pt 6):1353-1360.

6. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovic-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.
7. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, Gold R. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5(5):247-253.
8. 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.
9. Nennstiel-Ratzel U, Lüders A, Arenz S, Wildner M, Michaelis R. Elternfragebögen zu Grenzsteinen der kindlichen Entwicklung im Alter von 1 bis 6 Jahren. *Kinderärztliche Praxis*. 2013;Heft 2:106-114.
10. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173.
11. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1452.
12. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014;14:58.
13. Boyd PA, Haeusler M, Barisic I, Loane M, Garne E, Dolk H. Paper 1: The EUROCAT network--organization and processes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91 Suppl 1:S2-15.
14. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, et al. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. 12. Mitteilung: Vorstellung engmaschiger Perzentilwerte (-kurven) für die Körpermaße Neugeborener. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2006;66:956-970.
15. Hellwig K, Tokic M, Thiel S, et al. Multiple Sclerosis Disease Activity and Disability Following Discontinuation of Natalizumab for Pregnancy. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2144750.
16. Straub L, Bateman BT, Hernandez-Diaz S, et al. Validity of claims-based algorithms to identify neurodevelopmental disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021;30(12):1635-1642.
17. Rasmussen SA, Olney RS, Holmes LB, Lin AE, Keppler-Noreuil KM, Moore CA. Guidelines for case classification for the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003;67(3):193-201.
18. DeSilva M, Munoz FM, McMillan M, et al. Congenital anomalies: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2016;34(49):6015-6026.
19. EUROCAT. *EUROCAT Guide 1.4: Instruction for the registration of congenital anomalies*. University of Ulster: EUROCAT Central Registry; 2013.

20. Ishikawa T, Oyanagi G, Obara T, et al. Validity of congenital malformation diagnoses in healthcare claims from a university hospital in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30(7):975-978.
21. Wentzell N, Schink T, Haug U, Ulrich S, Niemeyer M, Mikolajczyk R. Optimizing an algorithm for the identification and classification of pregnancy outcomes in German claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(9):1005-1010.
22. Margulis AV, Palmsten K, Andrade SE, et al. Beginning and duration of pregnancy in automated health care databases: review of estimation methods and validation results. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(4):335-342.
23. Schink T, Wentzell N, Dathe K, Onken M, Haug U. Estimating the Beginning of Pregnancy in German Claims Data: Development of an Algorithm With a Focus on the Expected Delivery Date. *Front Public Health.* 2020;8:350.
24. Baetschmann G, Winkelmann R. Modeling zero-inflated count data when exposure varies: With an application to tumor counts. *Biom J.* 2013;55(5):679-686.
25. Larochelle C, Metz I, Lécuyer MA, et al. Immunological and pathological characterization of fatal rebound MS activity following natalizumab withdrawal. *Mult Scler.* 2017;23(1):72-81.
26. Serafini B, Scorsi E, Rosicarelli B, Rigau V, Thouvenot E, Aloisi F. Massive intracerebral Epstein-Barr virus reactivation in lethal multiple sclerosis relapse after natalizumab withdrawal. *J Neuroimmunol.* 2017;307:14-17.
27. Rigau V, Mania A, Befort P, et al. Lethal multiple sclerosis relapse after natalizumab withdrawal. *Neurology.* 2012;79(22):2214-2216.
28. Verhaeghe A, Deryck OM, Vanopdenbosch LJ. Pseudotumoral rebound of multiple sclerosis in a pregnant patient after stopping natalizumab. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(2):279-281.
29. Hellwig K, Gold R. Immune reconstitution inflammatory syndrome after withdrawal of natalizumab? *Neurology.* 2011;76(15):1362-1363; author reply 1363.
30. Heesen C, Böhm J, Reich C, Kasper J, Goebel M, Gold SM. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler.* 2008;14(7):988-991.
31. Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks. *Neurology.* 2018;90(10):e823-e831.
32. Vidal-Jordana A, Tintoré M, Tur C, et al. Significant clinical worsening after natalizumab withdrawal: Predictive factors. *Mult Scler.* 2015;21(6):780-785.
33. Kappos L, Radue EW, Comi G, et al. Switching from natalizumab to fingolimod: A randomized, placebo-controlled study in RRMS. *Neurology.* 2015;85(1):29-39.
34. Fox RJ, Cree BA, De Sèze J, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology.* 2014;82(17):1491-1498.
35. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2011;76(22):1858-1865.

36. Clerico M, Schiavetti I, De Mercanti SF, et al. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis after 24 doses of natalizumab: evidence from an Italian spontaneous, prospective, and observational study (the TY-STOP Study). *JAMA Neurol.* 2014;71(8):954-960.
37. Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, Iaffaldano P, Fantaccini S. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1756286419837809.
38. Melis M, Cocco E, Frau J, et al. Post-natalizumab clinical and radiological findings in a cohort of multiple sclerosis patients: 12-month follow-up. *Neurol Sci.* 2014;35(3):401-408.
39. Salhofer-Polanyi S, Baumgartner A, Kraus J, Maida E, Schmied M, Leutmezer F. What to expect after natalizumab cessation in a real-life setting. *Acta Neurol Scand.* 2014;130(2):97-102.
40. Bsteh G, Algrang L, Hegen H, et al. Pregnancy and multiple sclerosis in the DMT era: A cohort study in Western Austria. *Mult Scler.* 2018;1352458518816614.
41. Yeh WZ, Widyastuti PA, Van der Walt A, et al. Natalizumab, Fingolimod and Dimethyl Fumarate Use and Pregnancy-Related Relapse and Disability in Women With Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2021.
42. Alroughani R, Alowayesh MS, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Hashel J. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology.* 2018;90(10):e840-e846.
43. Langer-Gould A, Gupta R, Huang S, et al. Interferon-gamma-producing T cells, pregnancy, and postpartum relapses of multiple sclerosis. *Archives of neurology.* 2010;67(1):51-57.
44. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine.* 2003;348(1):15-23.
45. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol.* 2014;71(7):891-895.
46. Demortiere S, Rico A, Maarouf A, Boutiere C, Pelletier J, Audoin B. Maintenance of natalizumab during the first trimester of pregnancy in active multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020;1352458520912637.
47. Smith JB, Hellwig K, Fink K, Lyell DJ, Piehl F, Langer-Gould A. Rituximab, MS, and pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(4).
48. Kümpfel T, Thiel S, Meinl I, et al. Anti-CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunologic disorders: A cohort study from Germany. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(1).
49. 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.
50. Noseworthy JH, Vandervoort MK, Wong CJ, Ebers GC. Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a multiple

- sclerosis clinical trial. The Canadian Cooperation MS Study Group. *Neurology*. 1990;40(6):971-975.
51. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Feliu-Rey E. Rebound of disease activity during pregnancy after withdrawal of fingolimod. *Eur J Neurol*. 2013;20(8):e109-110.
 52. Novi G, Ghezzi A, Pizzorno M, et al. Dramatic rebounds of MS during pregnancy following fingolimod withdrawal. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(5):e377.
 53. Bianco A, Lucchini M, Totaro R, et al. Disease Reactivation after Fingolimod Discontinuation in Pregnant Multiple Sclerosis Patients. *Neurotherapeutics*. 2021;18(4):2598-2607.
 54. Berenguer-Ruiz L, Gimenez-Martinez J, Palazón-Bru A, Sempere AP. Relapses and obstetric outcomes in women with multiple sclerosis planning pregnancy. *J Neurol*. 2019;266(10):2512-2517.
 55. Walker BE. Induction of cleft palate in rabbits by several glucocorticoids. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1967;125(4):1281-1284.
 56. Pinsky L, Digeorge AM. CLEFT PALATE IN THE MOUSE: A TERATOGENIC INDEX OF GLUCOCORTICOID POTENCY. *Science*. 1965;147(3656):402-403.
 57. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000;62(6):385-392.
 58. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003;67(12):968-970.
 59. Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *Cmaj*. 2011;183(7):796-804.
 60. Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C, et al. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100(6):499-506.
 61. Lam PM, Yuen PM, Lau TK, Leung TN. Relationship between birthweight and repeated courses of antenatal corticosteroids. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2001;41(3):281-284.
 62. Khan AA, Rodriguez A, Kaakinen M, Pouta A, Hartikainen AL, Jarvelin MR. Does in utero exposure to synthetic glucocorticoids influence birthweight, head circumference and birth length? A systematic review of current evidence in humans. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011;25(1):20-36.
 63. Palmsten K, Bandoli G, Watkins J, Vazquez-Benitez G, Gilmer TP, Chambers CD. Oral Corticosteroids and Risk of Preterm Birth in the California Medicaid Program. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):375-384.e375.
 64. Wind M, Gaasbeek AGA, Oosten LEM, et al. Therapeutic plasma exchange in pregnancy: A literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;260:29-36.
 65. Hoffmann F, Kraft A, Heigl F, et al. Tryptophan immunoadsorption during pregnancy and breastfeeding in patients with acute relapse of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418774973.

66. Thiel S, Ciplea AI, Gold R, Hellwig K. The German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry: rationale, objective, design, and first results. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211054956.
67. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Alcohol consumption during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:79.
68. Hayes C, Kearney M, O'Carroll H, Zgaga L, Geary M, Kelleher C. Patterns of Smoking Behaviour in Low-Income Pregnant Women: A Cohort Study of Differential Effects on Infant Birth Weight. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(11).
69. Wehby GL, Prater K, McCarthy AM, Castilla EE, Murray JC. The Impact of Maternal Smoking during Pregnancy on Early Child Neurodevelopment. *J Hum Cap*. 2011;5(2):207-254.
70. 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.
71. Hellwig K, Haghikia A, Agne H, Beste C, Gold R. Protective effect of breastfeeding in postpartum relapse rate of mothers with multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 2009;66(12):1580-1581; author reply 1581.
72. Langer-Gould A, Smith JB, Albers KB, et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology*. 2020;94(18):e1939-e1949.
73. Krysko KM, Rutatangwa A, Graves J, Lazar A, Waubant E. Association Between Breastfeeding and Postpartum Multiple Sclerosis Relapses: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;77(3):327-338.
74. Pakpoor J, Disanto G, Lacey MV, Hellwig K, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *J Neurol*. 2012;259(10):2246-2248.
75. 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.
76. Gulick EE, Halper J. Influence of Infant Feeding Method on Postpartum Relapse of Mothers With MS. *International Journal of MS care*. 2002;4(4):183-191.
77. Davis MD, Ashtamker N, Steinerman JR, Knappertz V. Time course of glatiramer acetate efficacy in patients with RRMS in the GALA study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(2):e327.
78. Miller DH, Molyneux PD, Barker GJ, MacManus DG, Moseley IF, Wagner K. Effect of interferon-beta1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. European Study Group on Interferon-beta1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1999;46(6):850-859.
79. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2012;367(12):1098-1107.

80. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2008;359(17):1786-1801.
81. Barkhof F, Kappos L, Wolinsky JS, et al. Onset of clinical and MRI efficacy of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*. 2019;93(19):e1778-e1786.
82. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2006;354(9):899-910.
83. Kappos L, Radue EW, Chin P, Ritter S, Tomic D, Lublin F. Onset of clinical and MRI efficacy occurs early after fingolimod treatment initiation in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016;263(2):354-360.
84. Selmaj K, Li DK, Hartung HP, et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):756-767.
85. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2020;383(6):546-557.
86. Portaccio E, Pastò L, Razzolini L, et al. Natalizumab treatment and pregnancy in multiple sclerosis: A reappraisal of maternal and infant outcomes after 6 years. *Mult Scler*. 2022:13524585221079598.
87. Kanis SL, Modderman S, Escher JC, et al. Health outcomes of 1000 children born to mothers with inflammatory bowel disease in their first 5 years of life. *Gut*. 2021;70(7):1266-1274.
88. Schmedt N, Khil L, Berger K, Riedel O. Incidence of Multiple Sclerosis in Germany: A Cohort Study Applying Different Case Definitions Based on Claims Data. *Neuroepidemiology*. 2017;49(3-4):91-98.
89. Ohlmeier C, Gothe H, Haas J, et al. Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity: Real world evidence based on German claims data. *PLoS One*. 2020;15(5):e0231846.
90. Schubert I, Koster I, Kupper-Nybelen J, Ihle P. [Health services research based on routine data generated by the SHI. Potential uses of health insurance fund data in health services research]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2008;51(10):1095-1105.
91. Gansen FM. Health economic evaluations based on routine data in Germany: a systematic review. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):268.
92. Munch C, Gottschall M, Hubsch G, et al. [Quality of documented diagnosis in primary care - An analysis using the example of thyroid disorders]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2016;115-116:56-62.
93. Blais L, Berard A, Kettani FZ, Forget A. Validity of congenital malformation diagnostic codes recorded in Quebec's administrative databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(8):881-889.

Akronym: KuMS

Förderkennzeichen: 01VSF17022

94. European Commission. Prevalence charts and tables. https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en. Published 2022. Accessed 08.04.2022.
95. Varytė G, Arlauskienė A, Ramašauskaitė D. Pregnancy and multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2021;33(5):378-383.

11. Anhänge

Anhang 1: DMSKW-Fragebogen

Anhang 2: Kleinkindauswertung schwere Infekte

Anhang 3: Natalizumabauswertung

Anhang 4: Fingolimodauswertung

Anhang 5: Kortisonauswertung

Anhang 6: Immunadsorptionauswertung

Anhang 7: Ausschließliches Stillen Auswertung

Anhang 8: Kleinkindauswertung

Anhang 9: Identifizierung einer Schwangerschaft in den Routinedaten

Anhang 10: Operationalisierung der Schwangerschaftsoutcomes in den Routinedaten

Anhang 11: Operationalisierung von Schwangerschaftskomplikationen in den Routinedaten

Anhang 12: Operationalisierung der Zielgrößen in den Routinedaten

Anhang 13: Detaillierergebnisse der Routinedatenanalyse

12. Anlagen

Nicht zutreffend.

MS und Schwangerschaft mit Kleinkindnachbeobachtung Follow up 6 Jahre

Kontaktdaten

Name:	ID Nummer:
Straße:	Telefon privat:
PLZ/Stadt:	Telefon mobil:
Geburtsdatum:	E-Mail:
Datum Erstkontakt:	Datum Unterschrift EV:
Datum 1. Interview:	Datum 2. Interview:
Datum 3. Interview:	Datum 4. Interview:
Datum 5. Interview:	Datum 6. Interview:
Datum 7. Interview:	Datum 8. Interview:
Datum 9. Interview:	Datum 10. Interview:
Datum 11. Interview:	Datum 12. Interview:
Datum 13. Interview:	
mündliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
mündliches Einverständnis zur Kontaktaufnahme mit behandelnden Ärzten:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

	Niedergelassener Neurologe	MS Zentrum
Name		
Straße		
PLZ/Stadt		
Telefonnummer		
Gynäkologe	Hausarzt	
Name		
Straße		
PLZ/Stadt		
Telefonnummer		
Geburtsklinik	Kinderarzt	
Name		
Straße		
PLZ/Stadt		
Telefonnummer		

Um welche Uhrzeit können Sie gut erreicht werden? _____

Baseline Characteristics

Sind Sie in Deutschland geboren und aufgewachsen (bis 15. LJ)? ja nein

Wenn nein, wo sind Sie aufgewachsen und wann sind Sie nach Deutschland gekommen?

Familienstand: verheiratet feste Partnerschaft ohne Partner geschieden verwitwet

Höchster Schulabschluss: ohne Schulabschluss Hauptschule Realschule Fachabitur Abitur

Ausbildung: keine abgeschl. Ausbildung abgeschl. Ausbildung Auszubildende

abgeschl. FH Studium abgeschl. Hochschulstudium Student

Haben Sie vor der Schwangerschaft gearbeitet? ja nein

Wenn ja: voll Teilzeit _____ Stunden/Woche, wegen MS Kinder Sonstiges _____

Wenn nein: Kinder berentet wegen MS arbeitslos Sonstiges _____

Einkommen (nur für Lemtrada, Aubagio)

niedriges Einkommen, bis zu oder unter der Grenze von 130 % des Existenzminimums (< 1.358,56 € netto)

hohes Einkommen, über der Grenze von 130 % des Existenzminimums (> 1.358,56 € netto)

Höchster Schulabschluss des Kindsvaters: ohne Schulabschluss Hauptschule Realschule

Fachabitur Abitur

Ausbildung des Kindsvaters: keine abgeschl. Ausbildung abgeschl. Ausbildung Auszubildender

abgeschl. FH Studium abgeschl. Hochschulstudium Student

Berufstätigkeit des Kindsvater ja nein

Wenn ja: voll Teilzeit _____ Stunden/Woche

Rauchen Sie oder haben Sie mal geraucht?

Nie früher

aufgehört im 1 Trimenon (Datum) _____ Anzahl Zigaretten pro Tag: 1-10 10-20 > 20

raucht aktuell, Anzahl Zigaretten pro Tag: 1-10 10-20 > 20 E-Zigarette

Trinken Sie aktuell Alkohol? Ja, wie häufig? _____ Nein

Nehmen Sie Drogen? ja nein

Wenn ja, welche? _____

Datum des letzten Konsums: _____

Körpergröße _____ m und Körpergewicht _____ kg vor der Schwangerschaft

Allgemeine Schwangerschaftsfragen

Schwangerschaftswoche bei Erstkontakt _____ prospektiver Follow up retrospektiver Follow up

Haben Sie sich wegen Komplikationen in der Schwangerschaft beim DMSKW gemeldet? ja nein

Wenn ja: Schwangerschaftskomplikationen Schub in der Schwangerschaft Sonstiges _____

(retrospektiv wenn bereits entbunden, Schwangerschaft nicht mehr intakt, Schwangerschaftsoutcome schon bekannt oder wegen einer Komplikation beim Register gemeldet)

Datum der letzten Menstruation:

Errechneter Geburtstermin:

War die Schwangerschaft geplant? ja nein

Wenn ja, wie lange haben Sie versucht schwanger zu werden?

1 Monat 3 Monate 6 Monate 6-12 Monate länger als 12 Monate

Sind Sie Spontan schwanger geworden mit einer Kinderwunschbehandlung?

(Falls diese Schwangerschaft mit einer Kinderwunschbehandlung eingetreten ist, um Zusendung des Stimulationsprotokolls bitten)

Hatten Sie jemals zuvor eine Kinderwunschbehandlung? ja nein

Wenn ja, war die Kinderwunschbehandlung vor oder nach der MS Diagnose?

Haben Sie in den **letzten 8 Wochen** vor der letzten Menstruation Medikamente eingenommen? ja nein

Medikament	Dosierung	Datum Begin	Datum Ende	Grund

Haben oder hatten Sie andere Erkrankungen außer MS? ja nein

(Autoimmunerkrankungen, Depressionen, Angst- / Panikstörungen, Restless-Legs, schwere Infektionen, Allergien, hämatologische Erkrankungen, Lunge, Herz-Kreislauf, Niere, Hormonerkrankungen, Infektionen, gynäkologische Erkrankungen, andere chronische Erkrankungen mit oder ohne Medikamenteneinnahme)

Erkrankung	Beginn	Ende	Behandlung/ Medikamente

Hat oder hatte der Kindsvater Erkrankungen? ja nein

(Allergien, hämatologische Erkrankungen, Lunge, Herz-Kreislauf, Niere, Hormonerkrankungen, Infektionen, andere chronische Erkrankungen mit oder ohne Medikamenteneinnahme)

Erkrankung	Beginn	Ende	Behandlung/ Medikamente

Fragen zur MS

Hatten Sie mutmaßliche erste neurologische Ausfallerscheinungen mindestens 6 Monate vor der eigentlichen Diagnosestellung?

nein ja (Monat/Jahr): _____

Welche Symptome hatten Sie damals?

- Verschwommensehen Doppelsehen andere Sehstörungen Gefühlsstörungen Taubheit
 Lähmungen Spastik Schwindel Koordinationsstörungen Gangstörungen Blasenstörungen
 Müdigkeit Konzentrationsstörungen Kopfschmerzen Schmerzen Lhermitte-Zeichen
 Sonstiges _____

Wann wurde die Erstdiagnose gestellt? (Monat/Jahr): _____

Welche Symptome hatten Sie bei der Erstdiagnose?

- Verschwommensehen Doppelsehen andere Sehstörungen Gefühlsstörungen Taubheit
 Lähmungen Spastik Schwindel Koordinationsstörungen Gangstörungen Blasenstörungen
 Müdigkeit Konzentrationsstörungen Kopfschmerzen Schmerzen Lhermitte-Zeichen
 Sonstiges _____

Wurde die Diagnose in einer Schwangerschaft gestellt? In den ersten 6 Monaten nach einer Geburt?

In den ersten 3 Monaten nach einer Hormontherapie? Unabhängig von hormonellen Veränderungen?

Wurde eine Lumbalpunktion durchgeführt? ja nein

Waren die oligoklonalen Banden positiv? ja nein ich weiß nicht

Hatten Sie mindestens 2 Schübe (Schub bei Diagnose gilt als 1. Schub)? ja (dann schubförmige MS) nein

Wenn ja, wann ist der 2. Schub aufgetreten? (Monat/Jahr): _____

Wenn Nein, wurde nach dem ersten Schub ein weiteres MRT durchgeführt? ja nein

Sah man neue Läsionen ja nein oder Kontrastmittelanreicherung ja nein?

Typ: RIS (nur MRT Veränderungen ohne Schub) CIS (nur ein Schub ohne Folge MRT mit neuen Läsionen)

Schubförmig (nach revidierten MC Donald Kriterien) sekundär chronisch progredient primär chr. prog.

Wie viele MRTs hatten Sie seit der Diagnosestellung? Anzahl: _____ ich weiß nicht

Wenn die genaue Anzahl der MRTs nicht bekannt ist: mehr als 5 mehr als 10 mehr als 20

Wie viele Schübe hatten Sie seit der Diagnosestellung? Anzahl: _____ ich weiß nicht

Wenn die genaue Anzahl der Schübe nicht bekannt ist: mehr als 5 mehr als 10 mehr als 20

Wann hatten Sie Schübe in den letzten 2 Jahren vor dieser Schwangerschaft?

(Speziell nach Schüben unter Tysabri, Gilenya und Lemtrada und im Jahr vor Tysabri, Gilenya und Lemtrada fragen)

Datum (Monat/Jahr)	Symptome (s. Liste Diagnosestellung)	Rückbildung Schubsymptome? 1 ja, vollständig, 2 nein, 3 teilweise	Kortison?/IA?/ PLEX? 1 iv hochdosiert, 2 oral, 3 intrathekal, 4 IA, 5 PLEX, 6 keine Therapie	Wurden die Schübe vom Arzt bestätigt? 1 ja, 2 nein

Wann wurde vor der Schwangerschaft das letzte MRT durchgeführt?

Datum (Monat/Jahr)	Mit Kontrastmittelgabe? 1 ja, 2 nein, 3 ich weiß nicht	neue Läsionen? 1 ja, 2 nein, 3 ich weiß nicht	Mit Kontrastmittelanreicherung? 1 ja, 2 nein, 3 ich weiß nicht

Wurde jemals eine Blutwäsche durchgeführt? Ja Nein

Immunadsorption Datum _____ Anzahl Zyklen _____

Plasmapherese Datum _____ Anzahl Zyklen _____

Sind Sie **unter** einer MS Therapie schwanger geworden? Ja Nein

(letzte Dosis nach der LMP oder am Tag der LMP für Interferone, Copaxone, Tecfidera und Imurek; letzte Dosis weniger als 14 Tage vor der LMP für Plegridy; letzte Dosis weniger als 2 Monate vor der LMP für Gilenya; letzte Dosis weniger als 3 Monate vor der LMP für Tysabri, Aubagio und Zinbryta; letzte Dosis weniger als 4 Monate vor der LMP für Lemtrada; letzte Dosis weniger als 6 Monate vor der LMP für Mavenclad und Mitoxantron; letzte Dosis weniger als 12 Monate vor der LMP für Rituximab und Ocrevus)

Präparat	Dosierung	Datum Beginn	GENAUES ENDDATUM

Wurde die Therapie nach Bekanntwerden der Schwangerschaft weitergeführt? Ja Nein

Wenn Sie nicht unter einer MS Therapie schwanger geworden sind, hatten Sie einen Schub zwischen Absetzen der MS Medikation und der Schwangerschaft? Ja Nein

Mit welchen MS Therapien wurden Sie seit der Diagnosestellung behandelt? **Keine MS Therapie bis jetzt**

Präparat	Dosierung	Datum Beginn	Datum Ende	Warum abgesetzt 1 Kinderwunsch, 2 Schwangerschaft, 3 nicht vertragen, 4 weiterhin Schübe, 5 neue Herde, 6 Sonstige

Haben Sie oder nehmen Sie Präparate zur symptomatischen Therapie bei MS (Depression, Blasenstörungen, Schmerzen, Gangstörungen, Spastik etc.) ein? ja nein

Präparat	Dosierung	Datum Beginn	Datum Ende	Grund	Warum abgesetzt 1 Kinderwunsch, 2 Schwangerschaft, 3 NW, 4 keine Wirkung, 5 nicht mehr benötigt

Bestimmung EDSS-Wert Erstkontakt

<p>1. Sind Sie in der Lage, ohne Hilfe zu laufen?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ja <i>weiter mit Frage 3a</i> <input type="radio"/> Nein <i>weiter mit Frage 4</i> 	
<p>3a. Wie weit können Sie ohne Hilfe und ohne Pause laufen?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> unbegrenzt (mehr als 8-10km bzw. 2-3 Stunden) <input type="radio"/> mehr als 4 km <input type="radio"/> deutlich mehr als 500m <input type="radio"/> ca. 500m <p><i>wenn eine dieser drei Antwortmöglichkeiten angegeben wurde, benutze Frage 10 (Funktionsscore) zur genauen Bestimmung des EDSS-Score!</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 300m <input type="radio"/> 200m <input type="radio"/> 100m <p><i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> weniger als 100m <i>weiter mit Frage 4</i> <input type="radio"/> zwischen 100 und 300m, aber keine verlässlichen Daten <i>weiter mit Frage 3b</i> <p><i>wenn eine der 5 letzten Antwortmöglichkeiten angegeben wurde, muss Frage 10 nicht mehr zur genauen Bestimmung des EDSS-Score herangezogen werden!</i></p>	<p>(EDSS 0,0 - 3,5) (EDSS 1,0 - 3,5) (EDSS 2,0 - 3,5) (EDSS ≥4,0)</p> <p>EDSS=4,5 EDSS=5,0 EDSS=5,5</p>
<p>3b. Können Sie Ihre normalen, täglichen Aktivitäten verrichten?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> ja, keine Beeinträchtigung (aber Gehstrecke < 300m) <input type="radio"/> unfähig, ganztägig zu arbeiten ohne besondere Vorkehrungen <input type="radio"/> nein, normale tägliche Aktivität unmöglich <p><i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i></p>	<p>EDSS=4,5 EDSS=5,0 EDSS=5,5</p>
<p>4. Können Sie mit einseitiger oder beidseitiger Gehhilfe gehen?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> nur einseitiges Hilfsmittel (Krücke, Stock) erforderlich <i>weiter mit Frage 4a</i> <input type="radio"/> beidseits Hilfsmittel erforderlich <i>weiter mit Frage 4b</i> <input type="radio"/> unfähig, mehr als einen Schritt mit beidseitiger Unterstützung zu machen <i>weiter mit Frage 5</i> 	
<p>4a. Wie viele Meter können Sie ohne Rast gehen, wenn Sie ein einseitiges Hilfsmittel (Krücke, Stock) konstant oder intermittierend benutzen?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> mehr als 50m <input type="radio"/> weniger als 50m <p><i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i></p> <p><i>weiter mit Frage 4b</i></p>	<p>EDSS=6</p> <p>(EDSS≥6)</p>
<p>4b. Wie viele Meter können Sie ohne Rast gehen, wenn Sie beidseits Hilfsmittel benutzen?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Mehr als 100m..... <input type="radio"/> Mehr als 10m, aber weniger als 100m..... <input type="radio"/> Weniger als 5m <p><i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i></p> <p><i>weiter mit Frage 5</i></p>	<p>EDSS=6,0 EDSS=6,5</p> <p>(EDSS≥7,0)</p>
<p>5. Benötigen Sie einen Rollstuhl?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Nein <i>Neubewertung! Zurück zu Frage 3 und 4</i> <input type="radio"/> Ja <i>weiter mit Frage 5a bis 5c</i> 	<p>(EDSS≥7,0)</p>
<p>5a. Bewegen Sie den Rollstuhl weitgehend selbst?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein 	<p>(EDSS≥7,0) (EDSS≥7,5)</p>

5b. Transferieren Sie ohne Hilfe (z.B. vom/ins Bett, zur Toilette)? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	(EDSS \geq 7,0) (EDSS \geq 7,5)
5c. Sitzen Sie weniger als 8 Stunden am Tag in Ihrem Rollstuhl? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	(EDSS \geq 7,0) (EDSS \geq 7,5)
Zusammenfassung Fragen 5a bis 5c: <input type="radio"/> Alle Ja <input type="radio"/> Eine oder zwei Nein <i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i> <input type="radio"/> Alle drei Nein <i>weiter mit Frage 6</i>	EDSS=7,0 EDSS=7,5 (EDSS \geq 7,5)
6. Sind Sie wenigstens zeitweise tagsüber ans Bett gebunden? <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> weniger als 3-4 Stunden am Tag <i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i> <input type="radio"/> mehr als 4 Stunden am Tag im Bett <i>weiter mit Frage 7</i>	EDSS=7,5 EDSS=8,0 (EDSS \geq 8,0)
7. Können Sie mit ein wenig Hilfe durch andere Personen folgende Tätigkeiten mit Ihren Armen ausführen?	
7a. Essen <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	
7b. Gesicht waschen <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	
7c. Zähneputzen <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	
Zusammenfassung Fragen 7a bis 7c: <input type="radio"/> Alle drei oder zwei Tätigkeiten ausführbar <input type="radio"/> Nur eine Tätigkeit ausführbar <i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i> <input type="radio"/> keine Tätigkeit ausführbar <i>weiter mit Frage 8</i>	
WENN DAS GESPRÄCH MIT EINER BETREUUNGSPERSON ODER ARZT GEFÜHRT WIRD:	
8. Ist der Patient in der Lage, das Bett zu verlassen? <input type="radio"/> Ja <i>weiter mit Frage 7</i> <input type="radio"/> Nein <i>weiter mit Frage 8a und 8b</i>	(EDSS \leq 8,5) (EDSS \geq 9,0)
8a. Können Sie den Patienten verstehen, wenn er spricht (bezogen auf Sprechproblemen)? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	
8b. Kann der Patient essen und schlucken? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein (Magensonde)	
Zusammenfassung Fragen 8a und 8b: <input type="radio"/> Eine oder zwei Ja <input type="radio"/> Beide Nein <i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i>	EDSS=9,0 EDSS=9,5
1. Lebt der Patient? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein <i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i> <i>Wenn der Patient verstorben ist, notiere Todestag:</i> <i>Wenn möglich, notiere Todesursache</i> <i>Wenn möglich, notiere mögliche Beziehung des Todes mit MS:</i>	EDSS=10,0

10. FUNKTIONSSCORE
Sehfunktion
10a. Ist die Sehfunktion in irgendeiner Weise bei Ihnen eingeschränkt (ausgenommen optische Korrekturen wie Brille oder Kontaktlinsen)?
0-1 Nein 2 = Reduziertes Sehvermögen auf einem Auge, Korrekturgläser helfen nicht (das Sehvermögen des anderen Auges ist deutlich besser, beim Blick mit beiden Augen fällt eingeschränktes Sehvermögen kaum auf) 3 = Deutlich eingeschränktes Sehvermögen, auch dann, wenn beide Augen benutzt werden. Es kann jedoch mit Vergrößerungsgläsern gelesen werden, bzw. großgedruckte Buchstaben werden auch ohne Sehhilfe noch gelesen 4 = Sehvermögen beinahe verloren, auch wenn beide Augen benutzt werden bzw. Vergrößerungsgläser verwendet werden
Bitte den höchsten Wert aus Frage 10a angeben: _____

Hirnstammfunktion
10b. Sehen Sie Doppelbilder, wenn sie etwas betrachten?
0-1 = nein 2 = ja, beim Blick in bestimmte Richtungen, teilweise als störend empfunden 3 = fast immer, als sehr störend empfunden, ein Auge muss zugehalten werden 4 = keine adäquaten Augenbewegungen möglich
10c. Wenn Sie Ihr Gesicht berühren, fühlt sich dies wie immer an?
0-1 = ja, normales Gefühl 2 = leicht vermindertes Gefühl in einigen Teilen des Gesichts 3 = deutlich vermindertes Gefühl in Teilen des Gesichts oder Schmerzattacken 4 = Berührung wird nicht wahrgenommen im kompletten Gesicht oder in der linken oder rechten Gesichtshälfte
10d. Ist ihr Gesicht symmetrisch? Ist Ihr Gesicht symmetrisch, wenn Sie lachen oder die Augenbrauen zusammenziehen? Können Sie Ihre Augen komplett schließen?
0-1 = ja 2 = leichte Asymmetrie beim Lachen oder Zusammenziehen der Augenbrauen 3 = Asymmetrie des Gesichts in Ruhe, Lidschluss eines Auges eingeschränkt 4 = Lidschluss eines oder beider Augen unmöglich
10e. Haben Sie Probleme beim Sprechen?
<i>Im Falle von Kommunikationsschwierigkeiten muss das Gespräch mit einem Angehörigen oder Arzt weitergeführt werden</i>
0-1 = nein, keine Sprechprobleme 2 = einige Schwierigkeiten beim Sprechen 3 = offensichtliche Dysarthrie, Verständlichkeit nicht eingeschränkt 4 = deutliche Sprechschwierigkeit, Verständlichkeit ist eingeschränkt 5 = Konversation nicht möglich aufgrund schwerer Dysarthrie
10f. Haben Sie Schluckprobleme?
0-1 = nein, normales Schluckverhalten 2 = gelegentliche Schluckprobleme 3 = Schluckschwierigkeiten bei fester Nahrung, nicht aber bei Flüssigkeiten 4 = Schluckschwierigkeiten auch bei flüssiger Nahrungsaufnahme 5 = Notwendigkeit einer Nahrungssonde
Bitte den höchsten Wert aus Fragen 10b bis 10f angeben: _____

Motorische Funktionen
10g. Haben Sie Probleme, einen oder beide Arme zu bewegen (keine Probleme mit den Beinen)?
0-1 = nein 2 = ein Arm kann nicht über die Horizontale hinaus angehoben werden 3 = ein Arm ist beinahe gelähmt 4 = komplette Lähmung eines Arms
10h. Haben Sie Probleme, einen oder beide Beine zu bewegen?
0-1 = nein 2 = ein Bein kann in Rückenlage nicht angehoben werden 3 = beinahe kompletter Funktionsverlust eines Beins oder leichte bis moderate inkomplette Lähmung beider Beine 4 = kompletter Funktionsverlust eines Beins oder deutliche inkomplette Lähmung beider Beine

5 = komplette Lähmung beider Beine
10i. Haben Sie Probleme, sowohl ihre Beine als auch Arme zu bewegen?
0-2= nein 3 = leichte Schwäche einer Körperhälfte 4 = beinahe keine Funktion einer Körperhälfte oder moderate inkomplette Lähmung beider Arme und Beine 5 = kompletter Funktionsverlust einer Körperhälfte oder deutliche inkomplette Lähmung beider Arme und Beine 6 = komplette Lähmung beider Arme und Beine
Bitte den höchsten Wert aus Fragen 10g bis 10i angeben: _____

Kleinhirnfunktionen
10j. Haben Sie eine Zitterigkeit oder ungeschickte Körperbewegungen an Ihrem Körper bemerkt?
0-1= nein 2 = Zittern oder ungeschickte Bewegungen sichtbar, aber Bewegungsabläufe adäquat (Handschrift, Schneiden von Fleisch, Zuknöpfen der Kleidung...) 3 = Zittern oder ungeschickte Bewegungen wirken sich negativ auf Bewegungsabläufe aus (Handschrift...) 4 = die meisten Bewegungsabläufe sind sehr schwer durchzuführen aufgrund des Zitterns oder der ungeschickten Körperbewegungen 5 = keine koordinierten Bewegungen möglich
10k. Haben Sie Gleichgewichtsprobleme beim Gehen oder Sitzen?
0-1= nein 2 = Gleichgewichtsprobleme beim Zehen- oder Fersengang oder beim Laufen auf einer Linie 3 = Gleichgewichtsprobleme beim normalen Gehen oder Sitzen 4 = Unfähigkeit zu Laufen oder Benötigen von Hilfe anderer Personen oder Hilfsgegenständen aufgrund der Ataxie 5 = Unfähigkeit zu sitzen oder zu gehen auch mit Hilfe
Bitte den höchsten Wert aus Fragen 10j und 10k angeben: _____

Sensibilität
10l. Wenn Sie Ihren Körper berühren, fühlt sich dies normal an?
0-1 = normales Gefühl 2 = leicht abgeschwächtes Gefühl bei Berührung einer oder zweier Extremitäten 3 = stark abgeschwächtes Gefühl an einer oder zwei Extremitäten oder leicht abgeschwächtes Gefühl an vielen Teilen des Körpers unterhalb des Kopfes 4 = auch stärkere Berührung wird nicht wahrgenommen an einer oder zwei Extremitäten oder eindeutig abgeschwächtes Gefühl an mehr als zwei Extremitäten 5 = kompletter Gefühlsverlust an einer oder zwei Extremitäten oder moderat abgeschwächtes Gefühl an fast allen Teilen des Körpers 6 = kompletter Gefühlsverlust an allen Teilen des Körpers unterhalb des Kopfes
Bitte den höchsten Wert aus Frage 10l angeben: _____

Blasen- und Darmfunktion
10m. Haben Sie irgendwelche Probleme beim Wasserlassen oder bei der Stuhlkontrolle?
0-1= nein 2 = mäßig ausgeprägter Harn-/oder Stuhlverhalt; mäßig ausgeprägter Harn- oder Stuhldrang; seltene Harninkontinenz (<1/Woche), Vorlage nötig 3 = häufige Harninkontinenz, aber spontanes Wasserlassen generell möglich 4 = beinahe konstante Katheterisierung (Harn oder Stuhlgang) erforderlich 5 = konstante Harn-Katheterisierung erforderlich, kompletter Blasenfunktionsverlust 6 = kompletter Blasen- und Darmfunktionsverlust
Bitte den höchsten Wert aus Frage 10m angeben: _____

Geistige Funktionen
10n. Haben Sie irgendwelche Konzentrations- oder Gedächtnisprobleme?
0-1 = nein, oder Stimmungsschwankungen 2 = leichte Wesensänderung, insbesondere unter Stress deutlich oder erhöhte Ermüdbarkeit 3 = mäßige Wesensänderung während des Interviews bemerkbar 4 = auffällige Gedächtnisprobleme während des Interviews bemerkbar 5 = schwere Demenz, komplette Desorientierung
Bitte den höchsten Wert aus Frage 10n angeben: _____

ZUSAMMENFASSUNG FRAGE 10		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Alle „0-1“ 	<ul style="list-style-type: none"> ○ ohne Gehstreckenbeeinträchtigung ○ mit Gehstreckenbeeinträchtigung, aber mehr als 4km 	EDSS=0,0 EDSS=1,0
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ein „2“ ○ Zwei „2“ ○ Drei oder vier „2“ ○ Fünf „2“ 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Und kein „≥3“ ○ Und kein „≥3“ ○ Und kein „≥3“ ○ Und kein „≥3“ 	EDSS=2,0 EDSS=2,5 EDSS=3,0 EDSS=3,5
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ein „3“ ○ Ein „3“ und ein oder zwei „2“ ○ Zwei „3“ 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Und kein „2“ noch „≥4“ ○ Und kein „≥4“ ○ Und kein „2“ noch „≥4“ 	EDSS=3,0 EDSS=3,5 EDSS=3,5
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ein „≥4“ ○ Mehr als fünf „2“ ○ Mehr als zwei „3“ 	<i>Weiter mit Frage 3b und 4</i> <i>Weiter mit Frage 3b und 4</i> <i>Weiter mit Frage 3b und 4</i>	(EDSS≥4,0) (EDSS≥4,0) (EDSS≥4,0)
<ul style="list-style-type: none"> ○ Zwei „≥4“ ○ Mehr als zwei „≥4“ 	<i>Weiter mit Frage 5 zur Kontrolle</i> <i>Weiter mit Frage 6 zur Kontrolle</i>	(EDSS≥6,0) (EDSS≥7,0)

EDSS-Score:

Bestimmt am:

Hat sich Ihre Krankheitsaktivität mit Eintritt der Schwangerschaft verändert? Ja Nein

Wenn ja, EDSS-Score vor der Schwangerschaft bestimmen

EDSS-Score vor der Schwangerschaft:

Bestimmt am:

Frühere Schwangerschaften/Familie

Gibt es Geburtsdefekte in Ihrer Familie? (Bis 3. Verwandtheitsgrad [Eltern, Geschwister, Großeltern, Urgroßeltern, Onkel/Tante, Nichte/Neffen] auch des Kindsvaters) Ja Nein

Geburtsdefekt	Familienmitglied

Wie häufig waren Sie schwanger? G (Gravida) _____ P (Para) _____

	Datum	SSW	Geburtsgewicht	Geburtsgröße	Outcome ggf. Gründe 1 Lebendgeburt, 2 Frühgeburt, 3 Spontanabort, 4 extrauterine Gravidität, 5 elektiver Abort soziale Indikation, 6 elektiver Abort medizinische Indikation, 7 Totgeburt
G1					
G2					
G3					
G4					
G5					

Hat eines Ihrer Kinder schwerwiegende oder chronische Erkrankungen, Entwicklungsstörungen, ADHS, Autismus oder Behinderungen? Ja Nein

Wenn ja, welches Kind und welche Auffälligkeit? Genau Beschreiben

Hat eines Ihrer Kinder eine Fehlbildung? Ja Nein

Wenn ja, welches Kind und welche Fehlbildung? Genau Beschreiben

Sind alle Schwangerschaften mit demselben Partner aufgetreten? Ja Nein

Wenn nein, welche Schwangerschaft Bsp. G1-P1, G2_P2 _____

Während der Schwangerschaft

Wird bei jedem Telefonat in der Schwangerschaft sukzessive weiter ausgefüllt

Schwangerschaftsverlauf

Ist die Schwangerschaft noch intakt? Datum _____ Ja Nein

Ist die Schwangerschaft noch intakt? Datum _____ Ja Nein

Ist die Schwangerschaft noch intakt? Datum _____ Ja Nein

Wenn Nein, welches Outcome?

Spontanabort, am _____ in der _____ SSW (Woche Tag)

Wurde eine pathologische Untersuchung durchgeführt? Ja Nein

Grund für den Spontanabort _____

Extrauterine Gravidität in der _____ SSW (Woche Tag)

Elektiver Abort, am _____ in der _____ SSW (Woche Tag)

soziale Indikation medizinische Indikation, welche? _____

Totgeburt, am _____ in der _____ SSW (Woche Tag)

Grund für die Totgeburt _____

Frühgeburt, am _____ in der _____ SSW (Woche Tag)

Grund für die Frühgeburt _____

Wann wurden Ultraschalluntersuchungen durchgeführt? Mindestens eine pro Trimenon, die im Mutterpass (Seite 10-11) vorgeschrieben sind:

Datum	SSW	Auffälligkeiten	Ggf. welche Auffälligkeiten
		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	

Wurden weitere Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt? Ja Nein

Untersuchung	Datum	SSW	Auffälligkeiten	Ggf. welche Auffälligkeiten?
Nackenfaltenmessung <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
Tripel Test o. Ä. <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
Feindiagnostik <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
Amniocentese <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
Choriozottenbiopsie <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
Zuckerbelastungstest <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	

Hatten Sie gynäkologische Komplikationen? Ja Nein

(Diabetes, Preeklampsie, Eklampsie, Oligohydramnion, Polyhydramnion, Zervixinsuffizienz, vorzeitige Wehen, Rh-Inkompatibilität, Plazenta previa, Lösung der Plazenta, Plazentainsuffizienz, Blutungen, ...)

Komplikation	Datum	SSW	Maßnahme

Hatten Sie während der Schwangerschaft irgendein anderes unerwünschtes Ereignis? Ja Nein

(Anämie, Harnwegsinfektion, Ödeme, Hypertonus, Restless Legs Syndrom, bakterielle Infektionen [Chlamydia, B-Streptokokken, Listerien, Lues, ...], virale Infektionen [Cytomegalievirus, Herpes, Masern, Parvovirus B 19, Röteln, ...], Toxoplasmose, ...)

Unerwünschtes Ereignis	Datum	SSW	Maßnahme

Mussten Sie während der Schwangerschaft ins Krankenhaus? Ja Nein

Komplikation	Datum Aufnahme	Datum Entlassung	Maßnahme

Haben Sie während der Schwangerschaft Medikamente eingenommen? Ja Nein

Medikament	Dosierung	Datum Begin	Datum Ende	Grund

Haben Sie während der Schwangerschaft Vitamine oder Nahrungsergänzungsmittel eingenommen? Ja Nein

Präparat	Dosierung	Datum Begin	Datum Ende	Grund

Haben Sie in der Schwangerschaft geraucht? Ja, Zigaretten/_____Tag E-Zigarette Nein

Haben Sie in der Schwangerschaft Alkohol getrunken? Ja, wie häufig? _____ Nein

Haben Sie in der Schwangerschaft Drogen genommen? Ja, welche? _____ Datum: _____ Nein

Wie viel haben Sie insgesamt bis zur Geburt zugenommen? _____ kg

Wurden Serologische Untersuchungen durchgeführt (nur für Lemtrada,/Aubagio erheben)? Ja Nein

Untersuchung	Datum	Ergebnis
Rhesusfaktor <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		
Toxoplasmose <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		
Cytomegalievirus <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		
Röteln <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		

MS Verlauf in der Schwangerschaft

Hat sich seit dem letzten Telefonat die Krankheitsaktivität verändert? Ja Nein (Wenn ja, EDSS bestimmen)

Ist während der Schwangerschaft ein Schub aufgetreten? Ja Nein (Neue neurologische Symptome > 24 Stunden anhaltend nicht Infekt oder Fieberbedingt; Wenn ja, EDSS bestimmen und genaues Datum Kortison und evtl. Begleittherapien mit Heparin, Pantoprazol... unter „Medikamente in der Schwangerschaft“ eintragen)

Datum der ersten Symptome	SSW	Symptome Sehstörungen, Taubheit, Gefühlsstörungen, Schwindel, Lähmungen, Gangstörungen ...	Therapie 1 iv hochdosiert, 2 oral, 3 intrathekal, 4 IA, 5 PLEX, 6 keine Therapie	Wurden die Schübe vom Arzt bestätigt? 1 ja, 2 nein	Grund, falls nicht behandelt 1 leichte Symptome, 2 Furcht vor Komplikationen, 3 Sonstiges

Haben Sie in der Schwangerschaft eine MS Therapie erhalten? Ja Nein

(Bitte genaues Datum der Infusionen/Einnahme notieren für Tysabri, Lemtrada, Mavenclad, Rituximab, Mitoxantron, Ocrevus und Zinbryta)

Präparat	Dosierung	Datum Beginn	GENAUES ENDDATUM

Wenn die MS Therapie mit Bekanntwerden der Schwangerschaft unterbrochen wurde, warum haben Sie wieder begonnen? Schub in der Schwangerschaft Neue Läsionen im MRT

Sonstiges _____

Haben Sie in der Schwangerschaft eine hochdosierte intravenöse Kortisontherapie erhalten? Ja Nein

Präparat	Dosierung	Datum Beginn	Datum Ende	Anzahl Infusionen

Haben Sie in der Schwangerschaft eine intrathekale Kortisontherapie erhalten? Ja Nein

Präparat	Dosierung	Datum Beginn	Datum Ende	Anzahl Injektionen

Wurde während der Schwangerschaft eine Blutwäsche durchgeführt? Ja Nein

Verfahren	Datum Beginn	Datum Ende	Anzahl Zyklen
1 Immunabsorption, 2 Plasmapherese			

Wurde während der Schwangerschaft ein MRT durchgeführt? Ja Nein

Datum	Mit Kontrastmittelgabe? 1 ja, 2 nein, 3 ich weiß nicht	neue Läsionen? 1 ja, 2 nein, 3 ich weiß nicht	Mit Kontrastmittelanreicherung? 1 ja, 2 nein, 3 ich weiß nicht

Bestimmung EDSS-Wert während der Schwangerschaft

Einmal im 3. Trimenon und nach jedem aufgetretenen Schub in der Schwangerschaft

<p>1. Sind Sie in der Lage, ohne Hilfe zu laufen?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ja <i>weiter mit Frage 3a</i> <input type="radio"/> Nein <i>weiter mit Frage 4</i> 	
<p>3a. Wie weit können Sie ohne Hilfe und ohne Pause laufen?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> unbegrenzt (mehr als 8-10km bzw. 2-3 Stunden) <input type="radio"/> mehr als 4 km <input type="radio"/> deutlich mehr als 500m <input type="radio"/> ca. 500m <p><i>wenn eine dieser drei Antwortmöglichkeiten angegeben wurde, benutze Frage 10 (Funktionsscore) zur genauen Bestimmung des EDSS-Score!</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 300m <input type="radio"/> 200m <input type="radio"/> 100m <p><i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> weniger als 100m <i>weiter mit Frage 4</i> <input type="radio"/> zwischen 100 und 300m , aber keine verlässlichen Daten <i>weiter mit Frage 3b</i> <p><i>wenn eine der 5 letzten Antwortmöglichkeiten angegeben wurde, muss Frage 10 nicht mehr zur genauen Bestimmung des EDSS-Score herangezogen werden!</i></p>	<p>(EDSS 0,0 - 3,5) (EDSS 1,0 - 3,5) (EDSS 2,0 - 3,5) (EDSS ≥4,0)</p> <p>EDSS=4,5 EDSS=5,0 EDSS=5,5</p>
<p>3b. Können Sie Ihre normalen, täglichen Aktivitäten verrichten?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> ja, keine Beeinträchtigung (aber Gehstrecke < 300m) <input type="radio"/> unfähig, ganztägig zu arbeiten ohne besondere Vorkehrungen <input type="radio"/> nein, normale tägliche Aktivität unmöglich <p><i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i></p>	<p>EDSS=4,5 EDSS=5,0 EDSS=5,5</p>
<p>4. Können Sie mit einseitiger oder beidseitiger Gehhilfe gehen?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> nur einseitiges Hilfsmittel (Krücke, Stock) erforderlich <i>weiter mit Frage 4a</i> <input type="radio"/> beidseits Hilfsmittel erforderlich <i>weiter mit Frage 4b</i> <input type="radio"/> unfähig, mehr als einen Schritt mit beidseitiger Unterstützung zu machen <i>weiter mit Frage 5</i> 	
<p>4a. Wie viele Meter können Sie ohne Rast gehen, wenn Sie ein einseitiges Hilfsmittel (Krücke, Stock) konstant oder intermittierend benutzen?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> mehr als 50m <input type="radio"/> weniger als 50m <p><i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i> <i>weiter mit Frage 4b</i></p>	<p>EDSS=6 (EDSS≥6)</p>
<p>4b. Wie viele Meter können Sie ohne Rast gehen, wenn Sie beidseits Hilfsmittel benutzen?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Mehr als 100m..... <input type="radio"/> Mehr als 10m, aber weniger als 100m..... <input type="radio"/> Weniger als 5m <p><i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i> <i>weiter mit Frage 5</i></p>	<p>EDSS=6,0 EDSS=6,5 (EDSS≥7,0)</p>
<p>5. Benötigen Sie einen Rollstuhl?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Nein <i>Neubewertung! Zurück zu Frage 3 und 4</i> <input type="radio"/> Ja <i>weiter mit Frage 5a bis 5c</i> 	<p>(EDSS≥7,0)</p>
<p>5a. Bewegen Sie den Rollstuhl weitgehend selbst?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein 	<p>(EDSS≥7,0) (EDSS≥7,5)</p>

5b. Transferieren Sie ohne Hilfe (z.B. vom/ins Bett, zur Toilette)? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	(EDSS≥7,0) (EDSS≥7,5)
5c. Sitzen Sie weniger als 8 Stunden am Tag in Ihrem Rollstuhl? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	(EDSS≥7,0) (EDSS≥7,5)
Zusammenfassung Fragen 5a bis 5c: <input type="radio"/> Alle Ja <input type="radio"/> Eine oder zwei Nein <i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i> <input type="radio"/> Alle drei Nein <i>weiter mit Frage 6</i>	EDSS=7,0 EDSS=7,5 (EDSS≥7,5)
6. Sind Sie wenigstens zeitweise tagsüber ans Bett gebunden? <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> weniger als 3-4 Stunden am Tag <i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i> <input type="radio"/> mehr als 4 Stunden am Tag im Bett <i>weiter mit Frage 7</i>	EDSS=7,5 EDSS=8,0 (EDSS≥8,0)
7. Können Sie mit ein wenig Hilfe durch andere Personen folgende Tätigkeiten mit Ihren Armen ausführen?	
7a. Essen <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	
7b. Gesicht waschen <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	
7c. Zähneputzen <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	
Zusammenfassung Fragen 7a bis 7c: <input type="radio"/> Alle drei oder zwei Tätigkeiten ausführbar <input type="radio"/> Nur eine Tätigkeit ausführbar <i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i> <input type="radio"/> keine Tätigkeit ausführbar <i>weiter mit Frage 8</i>	
WENN DAS GESPRÄCH MIT EINER BETREUUNGSPERSON ODER ARZT GEFÜHRT WIRD:	
8. Ist der Patient in der Lage, das Bett zu verlassen? <input type="radio"/> Ja <i>weiter mit Frage 7</i> <input type="radio"/> Nein <i>weiter mit Frage 8a und 8b</i>	(EDSS≤8,5) (EDSS≥9,0)
8a. Können Sie den Patienten verstehen, wenn er spricht (bezogen auf Sprechproblemen)? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	
8b. Kann der Patient essen und schlucken? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein (Magensonde)	
Zusammenfassung Fragen 8a und 8b: <input type="radio"/> Eine oder zwei Ja <input type="radio"/> Beide Nein <i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i>	EDSS=9,0 EDSS=9,5
2. Lebt der Patient? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein <i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i> <i>Wenn der Patient verstorben ist, notiere Todestag:</i> <i>Wenn möglich, notiere Todesursache</i> <i>Wenn möglich, notiere mögliche Beziehung des Todes mit MS:</i>	EDSS=10,0

10. FUNKTIONSSCORE
Sehfunktion
10a. Ist die Sehfunktion in irgendeiner Weise bei Ihnen eingeschränkt (ausgenommen optische Korrekturen wie Brille oder Kontaktlinsen)?
0-2 Nein 2 = Reduziertes Sehvermögen auf einem Auge, Korrekturgläser helfen nicht (das Sehvermögen des anderen Auges ist deutlich besser, beim Blick mit beiden Augen fällt eingeschränktes Sehvermögen kaum auf) 3 = Deutlich eingeschränktes Sehvermögen, auch dann, wenn beide Augen benutzt werden. Es kann jedoch mit Vergrößerungsgläsern gelesen werden, bzw. großgedruckte Buchstaben werden auch ohne Sehhilfe noch gelesen 4 = Sehvermögen beinahe verloren, auch wenn beide Augen benutzt werden bzw. Vergrößerungsgläser verwendet werden
Bitte den höchsten Wert aus Frage 10a angeben: _____

Hirnstammfunktion
10b. Sehen Sie Doppelbilder, wenn sie etwas betrachten?
0-2 = nein 2 = ja, beim Blick in bestimmte Richtungen, teilweise als störend empfunden 3 = fast immer, als sehr störend empfunden, ein Auge muss zugehalten werden 4 = keine adäquaten Augenbewegungen möglich
10c. Wenn Sie Ihr Gesicht berühren, fühlt sich dies wie immer an?
0-1 = ja, normales Gefühl 2 = leicht vermindertes Gefühl in einigen Teilen des Gesichts 3 = deutlich vermindertes Gefühl in Teilen des Gesichts oder Schmerzattacken 4 = Berührung wird nicht wahrgenommen im kompletten Gesicht oder in der linken oder rechten Gesichtshälfte
10d. Ist ihr Gesicht symmetrisch? Ist Ihr Gesicht symmetrisch, wenn Sie lachen oder die Augenbrauen zusammenziehen? Können Sie Ihre Augen komplett schließen?
0-2 = ja 2 = leichte Asymmetrie beim Lachen oder Zusammenziehen der Augenbrauen 3 = Asymmetrie des Gesichts in Ruhe, Lidschluss eines Auges eingeschränkt 4 = Lidschluss eines oder beider Augen unmöglich
10e. Haben Sie Probleme beim Sprechen?
<i>Im Falle von Kommunikationsschwierigkeiten muss das Gespräch mit einem Angehörigen oder Arzt weitergeführt werden</i>
0-2 = nein, keine Sprechprobleme 2 = einige Schwierigkeiten beim Sprechen 3 = offensichtliche Dysarthrie, Verständlichkeit nicht eingeschränkt 4 = deutliche Sprechschwierigkeit, Verständlichkeit ist eingeschränkt 5 = Konversation nicht möglich aufgrund schwerer Dysarthrie
10f. Haben Sie Schluckprobleme?
0-1 = nein, normales Schluckverhalten 2 = gelegentliche Schluckprobleme 3 = Schluckschwierigkeiten bei fester Nahrung, nicht aber bei Flüssigkeiten 4 = Schluckschwierigkeiten auch bei flüssiger Nahrungsaufnahme 5 = Notwendigkeit einer Nahrungssonde
Bitte den höchsten Wert aus Fragen 10b bis 10f angeben: _____

Motorische Funktionen
10g. Haben Sie Probleme, einen oder beide Arme zu bewegen (keine Probleme mit den Beinen)?
0-1 = nein 2 = ein Arm kann nicht über die Horizontale hinaus angehoben werden 3 = ein Arm ist beinahe gelähmt 4 = komplette Lähmung eines Arms
10h. Haben Sie Probleme, einen oder beide Beine zu bewegen?
0-1 = nein 2 = ein Bein kann in Rückenlage nicht angehoben werden 3 = beinahe kompletter Funktionsverlust eines Beins oder leichte bis moderate inkomplette Lähmung beider Beine 4 = kompletter Funktionsverlust eines Beins oder deutliche inkomplette Lähmung beider Beine

5 = komplette Lähmung beider Beine
10i. Haben Sie Probleme, sowohl ihre Beine als auch Arme zu bewegen?
0-2= nein 3 = leichte Schwäche einer Körperhälfte 4 = beinahe keine Funktion einer Körperhälfte oder moderate inkomplette Lähmung beider Arme und Beine 5 = kompletter Funktionsverlust einer Körperhälfte oder deutliche inkomplette Lähmung beider Arme und Beine 6 = komplette Lähmung beider Arme und Beine
Bitte den höchsten Wert aus Fragen 10g bis 10i angeben: _____

Kleinhirnfunktionen
10j. Haben Sie eine Zitterigkeit oder ungeschickte Körperbewegungen an Ihrem Körper bemerkt?
0-1= nein 2 = Zittern oder ungeschickte Bewegungen sichtbar, aber Bewegungsabläufe adäquat (Handschrift, Schneiden von Fleisch, Zuknöpfen der Kleidung...) 3 = Zittern oder ungeschickte Bewegungen wirken sich negativ auf Bewegungsabläufe aus (Handschrift...) 4 = die meisten Bewegungsabläufe sind sehr schwer durchzuführen aufgrund des Zitterns oder der ungeschickten Körperbewegungen 5 = keine koordinierten Bewegungen möglich
10k. Haben Sie Gleichgewichtsprobleme beim Gehen oder Sitzen?
0-1= nein 2 = Gleichgewichtsprobleme beim Zehen- oder Fersengang oder beim Laufen auf einer Linie 3 = Gleichgewichtsprobleme beim normalen Gehen oder Sitzen 4 = Unfähigkeit zu Laufen oder Benötigen von Hilfe anderer Personen oder Hilfsgegenständen aufgrund der Ataxie 5 = Unfähigkeit zu sitzen oder zu gehen auch mit Hilfe
Bitte den höchsten Wert aus Fragen 10j und 10k angeben: _____

Sensibilität
10l. Wenn Sie Ihren Körper berühren, fühlt sich dies normal an?
0-1 = normales Gefühl 2 = leicht abgeschwächtes Gefühl bei Berührung einer oder zweier Extremitäten 3 = stark abgeschwächtes Gefühl an einer oder zwei Extremitäten oder leicht abgeschwächtes Gefühl an vielen Teilen des Körpers unterhalb des Kopfes 4 = auch stärkere Berührung wird nicht wahrgenommen an einer oder zwei Extremitäten oder eindeutig abgeschwächtes Gefühl an mehr als zwei Extremitäten 5 = kompletter Gefühlsverlust an einer oder zwei Extremitäten oder moderat abgeschwächtes Gefühl an fast allen Teilen des Körpers 6 = kompletter Gefühlsverlust an allen Teilen des Körpers unterhalb des Kopfes
Bitte den höchsten Wert aus Frage 10l angeben: _____

Blasen- und Darmfunktion
10m. Haben Sie irgendwelche Probleme beim Wasserlassen oder bei der Stuhlkontrolle?
0-1= nein 2 = mäßig ausgeprägter Harn-/oder Stuhlverhalt; mäßig ausgeprägter Harn- oder Stuhldrang; seltene Harninkontinenz (<1/Woche), Vorlage nötig 3 = häufige Harninkontinenz, aber spontanes Wasserlassen generell möglich 4 = beinahe konstante Katheterisierung (Harn oder Stuhlgang) erforderlich 5 = konstante Harn-Katheterisierung erforderlich, kompletter Blasenfunktionsverlust 6 = kompletter Blasen- und Darmfunktionsverlust
Bitte den höchsten Wert aus Frage 10m angeben: _____

Geistige Funktionen
10n. Haben Sie irgendwelche Konzentrations- oder Gedächtnisprobleme?
0-1 = nein, oder Stimmungsschwankungen 2 = leichte Wesensänderung, insbesondere unter Stress deutlich oder erhöhte Ermüdbarkeit 3 = mäßige Wesensänderung während des Interviews bemerkbar 4 = auffällige Gedächtnisprobleme während des Interviews bemerkbar 5 = schwere Demenz, komplette Desorientierung
Bitte den höchsten Wert aus Frage 10n angeben: _____

ZUSAMMENFASSUNG FRAGE 10		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Alle „0-1“ 	<ul style="list-style-type: none"> ○ ohne Gehstreckenbeeinträchtigung ○ mit Gehstreckenbeeinträchtigung, aber mehr als 4km 	EDSS=0,0 EDSS=1,0
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ein „2“ ○ Zwei „2“ ○ Drei oder vier „2“ ○ Fünf „2“ 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Und kein „≥3“ ○ Und kein „≥3“ ○ Und kein „≥3“ ○ Und kein „≥3“ 	EDSS=2,0 EDSS=2,5 EDSS=3,0 EDSS=3,5
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ein „3“ ○ Ein „3“ und ein oder zwei „2“ ○ Zwei „3“ 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Und kein „2“ noch „≥4“ ○ Und kein „≥4“ ○ Und kein „2“ noch „≥4“ 	EDSS=3,0 EDSS=3,5 EDSS=3,5
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ein „≥4“ ○ Mehr als fünf „2“ ○ Mehr als zwei „3“ 	<i>Weiter mit Frage 3b und 4</i> <i>Weiter mit Frage 3b und 4</i> <i>Weiter mit Frage 3b und 4</i>	(EDSS≥4,0) (EDSS≥4,0) (EDSS≥4,0)
<ul style="list-style-type: none"> ○ Zwei „≥4“ ○ Mehr als zwei „≥4“ 	<i>Weiter mit Frage 5 zur Kontrolle</i> <i>Weiter mit Frage 6 zur Kontrolle</i>	(EDSS≥6,0) (EDSS≥7,0)

EDSS-Score:

Bestimmt am:

EDSS-Score:

Bestimmt am:

EDSS-Score:

Bestimmt am:

Fragebogen postpartum

Postpartum follow up 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre, 3 Jahre, 4 Jahre, 5 Jahre und 6 Jahre nach der Geburt

Geburt

Geburtsdatum: _____ SSW (Woche + Tage): _____ Name des Kindes: _____

Vaginale Entbindung Spontan Eingeleitet PDA Saugglocke Zange

Kaiserschnitt geplant eilig Notfall

Wenn Notfallkaiserschnitt warum? Abfall kindlicher Herztöne Geburtsstillstand Eklampsie

vorzeitige Plazentalösung sonstige Gründe _____

Anästhesie beim Kaiserschnitt: PDA Spinalanästhesie Vollnarkose

Geschlecht: weiblich männlich Einling Mehrlinge, wie viele? _____

Geburtsgewicht _____ g Geburtsgröße _____ cm Kopfumfang _____ cm

Apgar Werte: _____ nach 1 Minute _____ nach 5 Minuten _____ nach 10 Minuten

pH-Wert Nabelarterie: _____

Sind bei dem Kind in den ersten 4 Lebenswochen nach der Geburt Probleme aufgetreten?

Probleme	Datum Beginn	Datum Ende	Stationäre Behandlung?	Maßnahme
Infektion <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
Gelbsucht <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
Untergewicht <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
Anpassungsstörung <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	

Wurde eine Fehlbildung diagnostiziert? Ja Nein

Wenn ja, genau beschreiben welche Fehlbildung und Kinderarzt kontaktieren

Musste das Kind in den ersten 4 Lebenswochen Medikamente einnehmen? Ja Nein

Medikament	Dosierung	Datum Beginn	Datum Ende	Grund

Wurde das Kind in den ersten 4 Lebenswochen hospitalisiert? Ja Nein

Grund	Datum Beginn	Datum Ende	Maßnahme

Stillen und postpartale Medikamentengabe

Stillen Sie? Ja Nein

Stillen Sie ausschließlich? (Keine Mahlzeit wird regelmäßig komplett durch Zusatznahrung ersetzt)

Ja, voll ohne Flasche Ja, zuerst stillen, dann Flasche direkt nach dem Stillen Nein

Wann wurde die erste Mahlzeit vollständig ersetzt? Datum _____ Flasche Brei

Wann haben sie abgestillt? Datum: _____

Warum haben Sie abgestillt? Schub Aufnahme MS Therapie

Kind wollte nicht mehr Sonstige Gründe _____

Wann hatten Sie die erste Menstruation nach der Geburt? Datum: _____

Ich habe keine Menstruation bekommen, Grund: _____

Haben Sie während der Stillzeit orale Kontrazeptiva / „Stillpille“ eingenommen? Ja Nein

Präparat	Datum Beginn	Datum Ende

Hatten Sie während der Stillzeit einen Schub? Ja Nein

Wurde dieser Schub mit Kortison behandelt? Ja Nein

Haben Sie unter Kortison weitergestillt? Ja Nein

Wenn ja: mit Karenzzeit _____ h ohne Karenz

Haben Sie während der Stillzeit eine MS-Therapie (auch IVIG) erhalten? Ja Nein

(Bitte genaues Datum der Infusionen/Einnahme notieren für Tysabri, Lemtrada, Mavenclad, Rituximab, Mitoxantron, Ocrevus und Zinbryta)

Präparat	Dosierung	Datum Beginn	Datum Ende

Wurde die MS-Therapie in der gesamten Stillzeit weitergeführt? Ja Nein

Wenn ja: mit Karenzzeit _____ h ohne Karenz

Haben Sie in der Stillzeit Medikamente/Vitamine/Nahrungsergänzungsmittel eingenommen? Ja Nein

Medikament	Dosierung	Datum Begin	Datum Ende	Grund

Sonstige Komplikationen postpartum

Hatten Sie nach der Geburt schwerwiegende Erkrankungen/ Infektionen/operative Eingriffe/Komplikationen/
postpartale Depressionen? Ja Nein

Unerwünschtes Ereignis	Datum Beginn	Datum Ende	Maßnahme

Mussten Sie nach der Geburt ins Krankenhaus? Ja Nein

Unerwünschtes Ereignis	Datum Beginn	Datum Ende	Maßnahme

MS Verlauf postpartum

Wird bei jedem Telefonat postpartum sukzessive weiter ausgefüllt

Ist nach der Schwangerschaft bis 6 Jahre postpartum ein Schub aufgetreten? Ja Nein

Im 1. Jahr postpartum EDSS bestimmen

Datum der ersten Symptome	Symptome Sehstörungen, Taubheit Gefühlsstörungen, Schwindel, Lähmungen, Müdigkeit, Koordinationsstörungen, Gangstörungen, Schmerzen	Therapie 1 iv hochdosiert, 2 intrathekal, 3 IA, 4 PLEX, 6 keine Therapie	Dosis Kortison	Wurden die Schübe vom Arzt bestätigt? 1 ja, 2 nein	Grund, falls nicht behandelt 1 leichte Symptome, 2 Furcht vor Komplikationen, 3 Sonstiges

Wann wurden bis 6 Jahre postpartum MRTs durchgeführt?

Datum (Monat/Jahr)	Mit Kontrastmittelgabe? 1 ja, 2 nein, 3 ich weiß nicht	neue Läsionen? 1 ja, 2 nein, 3 ich weiß nicht	Mit Kontrastmittelanreicherung? 1 ja, 2 nein, 3 ich weiß nicht

Haben Sie eine MS-Therapie nach der Geburt erhalten? Ja Nein

Präparat	Dosierung	Datum Beginn	Datum Ende	Warum abgesetzt 1 Kinderwunsch, 2 Schwangerschaft, 3 nicht vertragen, 4 weiterhin Schübe, 5 neue Herde, 6 Sonstige

Nehmen Sie nach der Geburt Präparate zur symptomatischen Therapie bei MS (Depression, Blasenstörungen, Schmerzen, Gangstörungen, Spastik etc.) ein? ja nein

Präparat	Dosierung	Datum Beginn	Datum Ende	Grund	Warum abgesetzt 1 Kinderwunsch, 2 Schwangerschaft, 3 NW, 4 keine Wirkung, 5 nicht mehr benötigt

Bestimmung EDSS-Wert 1- 6 Jahre postpartum

Bei jedem aufgetretenen Schub im 1. Jahr postpartum und einmal pro Jahr

<p>1. Sind Sie in der Lage, ohne Hilfe zu laufen?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ja <i>weiter mit Frage 3a</i> <input type="radio"/> Nein <i>weiter mit Frage 4</i> 	
<p>3a. Wie weit können Sie ohne Hilfe und ohne Pause laufen?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> unbegrenzt (mehr als 8-10km bzw. 2-3 Stunden) <input type="radio"/> mehr als 4 km <input type="radio"/> deutlich mehr als 500m <input type="radio"/> ca. 500m <p><i>wenn eine dieser drei Antwortmöglichkeiten angegeben wurde, benutze Frage 10 (Funktionsscore) zur genauen Bestimmung des EDSS-Score!</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 300m <input type="radio"/> 200m <input type="radio"/> 100m <p><i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> weniger als 100m <i>weiter mit Frage 4</i> <input type="radio"/> zwischen 100 und 300m, aber keine verlässlichen Daten <i>weiter mit Frage 3b</i> <p><i>wenn eine der 5 letzten Antwortmöglichkeiten angegeben wurde, muss Frage 10 nicht mehr zur genauen Bestimmung des EDSS-Score herangezogen werden!</i></p>	<p>(EDSS 0,0 - 3,5) (EDSS 1,0 - 3,5) (EDSS 2,0 - 3,5) (EDSS ≥4,0)</p> <p>EDSS=4,5 EDSS=5,0 EDSS=5,5</p>
<p>3b. Können Sie Ihre normalen, täglichen Aktivitäten verrichten?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> ja, keine Beeinträchtigung (aber Gehstrecke < 300m) <input type="radio"/> unfähig, ganztägig zu arbeiten ohne besondere Vorkehrungen <input type="radio"/> nein, normale tägliche Aktivität unmöglich <p><i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i></p>	<p>EDSS=4,5 EDSS=5,0 EDSS=5,5</p>
<p>4. Können Sie mit einseitiger oder beidseitiger Gehhilfe gehen?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> nur einseitiges Hilfsmittel (Krücke, Stock) erforderlich <i>weiter mit Frage 4a</i> <input type="radio"/> beidseits Hilfsmittel erforderlich <i>weiter mit Frage 4b</i> <input type="radio"/> unfähig, mehr als einen Schritt mit beidseitiger Unterstützung zu machen <i>weiter mit Frage 5</i> 	
<p>4a. Wie viele Meter können Sie ohne Rast gehen, wenn Sie ein einseitiges Hilfsmittel (Krücke, Stock) konstant oder intermittierend benutzen?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> mehr als 50m <input type="radio"/> weniger als 50m <p><i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i> <i>weiter mit Frage 4b</i></p>	<p>EDSS=6 (EDSS≥6)</p>
<p>4b. Wie viele Meter können Sie ohne Rast gehen, wenn Sie beidseits Hilfsmittel benutzen?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Mehr als 100m..... <input type="radio"/> Mehr als 10m, aber weniger als 100m..... <input type="radio"/> Weniger als 5m <p><i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i> <i>weiter mit Frage 5</i></p>	<p>EDSS=6,0 EDSS=6,5 (EDSS≥7,0)</p>
<p>5. Benötigen Sie einen Rollstuhl?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Nein <i>Neubewertung! Zurück zu Frage 3 und 4</i> <input type="radio"/> Ja <i>weiter mit Frage 5a bis 5c</i> 	<p>(EDSS≥7,0)</p>
<p>5a. Bewegen Sie den Rollstuhl weitgehend selbst?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein 	<p>(EDSS≥7,0) (EDSS≥7,5)</p>

5b. Transferieren Sie ohne Hilfe (z.B. vom/ins Bett, zur Toilette)? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	(EDSS \geq 7,0) (EDSS \geq 7,5)
5c. Sitzen Sie weniger als 8 Stunden am Tag in Ihrem Rollstuhl? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	(EDSS \geq 7,0) (EDSS \geq 7,5)
Zusammenfassung Fragen 5a bis 5c: <input type="radio"/> Alle Ja <input type="radio"/> Eine oder zwei Nein <i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i> <input type="radio"/> Alle drei Nein <i>weiter mit Frage 6</i>	EDSS=7,0 EDSS=7,5 (EDSS \geq 7,5)
6. Sind Sie wenigstens zeitweise tagsüber ans Bett gebunden? <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> weniger als 3-4 Stunden am Tag <i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i> <input type="radio"/> mehr als 4 Stunden am Tag im Bett <i>weiter mit Frage 7</i>	EDSS=7,5 EDSS=8,0 (EDSS \geq 8,0)
7. Können Sie mit ein wenig Hilfe durch andere Personen folgende Tätigkeiten mit Ihren Armen ausführen?	
7a. Essen <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	
7b. Gesicht waschen <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	
7c. Zähneputzen <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	
Zusammenfassung Fragen 7a bis 7c: <input type="radio"/> Alle drei oder zwei Tätigkeiten ausführbar <input type="radio"/> Nur eine Tätigkeit ausführbar <i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i> <input type="radio"/> keine Tätigkeit ausführbar <i>weiter mit Frage 8</i>	
WENN DAS GESPRÄCH MIT EINER BETREUUNGSPERSON ODER ARZT GEFÜHRT WIRD:	
8. Ist der Patient in der Lage, das Bett zu verlassen? <input type="radio"/> Ja <i>weiter mit Frage 7</i> <input type="radio"/> Nein <i>weiter mit Frage 8a und 8b</i>	(EDSS \leq 8,5) (EDSS \geq 9,0)
8a. Können Sie den Patienten verstehen, wenn er spricht (bezogen auf Sprechproblemen)? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	
8b. Kann der Patient essen und schlucken? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein (Magensonde)	
Zusammenfassung Fragen 8a und 8b: <input type="radio"/> Eine oder zwei Ja <input type="radio"/> Beide Nein <i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i>	EDSS=9,0 EDSS=9,5
3. Lebt der Patient? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein <i>Bitte notiere den EDSS-Score am Ende der letzten Seite!</i> <i>Wenn der Patient verstorben ist, notiere Todestag:</i> <i>Wenn möglich, notiere Todesursache</i> <i>Wenn möglich, notiere mögliche Beziehung des Todes mit MS:</i>	EDSS=10,0

10. FUNKTIONSSCORE
Sehfunktion
10a. Ist die Sehfunktion in irgendeiner Weise bei Ihnen eingeschränkt (ausgenommen optische Korrekturen wie Brille oder Kontaktlinsen)?
0-3 Nein 2 = Reduziertes Sehvermögen auf einem Auge, Korrekturgläser helfen nicht (das Sehvermögen des anderen Auges ist deutlich besser, beim Blick mit beiden Augen fällt eingeschränktes Sehvermögen kaum auf) 3 = Deutlich eingeschränktes Sehvermögen, auch dann, wenn beide Augen benutzt werden. Es kann jedoch mit Vergrößerungsgläsern gelesen werden, bzw. großgedruckte Buchstaben werden auch ohne Sehhilfe noch gelesen 4 = Sehvermögen beinahe verloren, auch wenn beide Augen benutzt werden bzw. Vergrößerungsgläser verwendet werden
Bitte den höchsten Wert aus Frage 10a angeben: _____

Hirnstammfunktion
10b. Sehen Sie Doppelbilder, wenn sie etwas betrachten?
0-3 = nein 2 = ja, beim Blick in bestimmte Richtungen, teilweise als störend empfunden 3 = fast immer, als sehr störend empfunden, ein Auge muss zugehalten werden 4 = keine adäquaten Augenbewegungen möglich
10c. Wenn Sie Ihr Gesicht berühren, fühlt sich dies wie immer an?
0-1 = ja, normales Gefühl 2 = leicht vermindertes Gefühl in einigen Teilen des Gesichts 3 = deutlich vermindertes Gefühl in Teilen des Gesichts oder Schmerzattacken 4 = Berührung wird nicht wahrgenommen im kompletten Gesicht oder in der linken oder rechten Gesichtshälfte
10d. Ist ihr Gesicht symmetrisch? Ist Ihr Gesicht symmetrisch, wenn Sie lachen oder die Augenbrauen zusammenziehen? Können Sie Ihre Augen komplett schließen?
0-3 = ja 2 = leichte Asymmetrie beim Lachen oder Zusammenziehen der Augenbrauen 3 = Asymmetrie des Gesichts in Ruhe, Lidschluss eines Auges eingeschränkt 4 = Lidschluss eines oder beider Augen unmöglich
10e. Haben Sie Probleme beim Sprechen?
<i>Im Falle von Kommunikationsschwierigkeiten muss das Gespräch mit einem Angehörigen oder Arzt weitergeführt werden</i>
0-3 = nein, keine Sprechprobleme 2 = einige Schwierigkeiten beim Sprechen 3 = offensichtliche Dysarthrie, Verständlichkeit nicht eingeschränkt 4 = deutliche Sprechschwierigkeit, Verständlichkeit ist eingeschränkt 5 = Konversation nicht möglich aufgrund schwerer Dysarthrie
10f. Haben Sie Schluckprobleme?
0-1 = nein, normales Schluckverhalten 2 = gelegentliche Schluckprobleme 3 = Schluckschwierigkeiten bei fester Nahrung, nicht aber bei Flüssigkeiten 4 = Schluckschwierigkeiten auch bei flüssiger Nahrungsaufnahme 5 = Notwendigkeit einer Nahrungssonde
Bitte den höchsten Wert aus Fragen 10b bis 10f angeben: _____

Motorische Funktionen
10g. Haben Sie Probleme, einen oder beide Arme zu bewegen (keine Probleme mit den Beinen)?
0-1 = nein 2 = ein Arm kann nicht über die Horizontale hinaus angehoben werden 3 = ein Arm ist beinahe gelähmt 4 = komplette Lähmung eines Arms
10h. Haben Sie Probleme, einen oder beide Beine zu bewegen?
0-1 = nein 2 = ein Bein kann in Rückenlage nicht angehoben werden 3 = beinahe kompletter Funktionsverlust eines Beins oder leichte bis moderate inkomplette Lähmung beider Beine 4 = kompletter Funktionsverlust eines Beins oder deutliche inkomplette Lähmung beider Beine

5 = komplette Lähmung beider Beine
10i. Haben Sie Probleme, sowohl ihre Beine als auch Arme zu bewegen?
0-2= nein 3 = leichte Schwäche einer Körperhälfte 4 = beinahe keine Funktion einer Körperhälfte oder moderate inkomplette Lähmung beider Arme und Beine 5 = kompletter Funktionsverlust einer Körperhälfte oder deutliche inkomplette Lähmung beider Arme und Beine 6 = komplette Lähmung beider Arme und Beine
Bitte den höchsten Wert aus Fragen 10g bis 10i angeben: _____

Kleinhirnfunktionen
10j. Haben Sie eine Zitterigkeit oder ungeschickte Körperbewegungen an Ihrem Körper bemerkt?
0-1= nein 2 = Zittern oder ungeschickte Bewegungen sichtbar, aber Bewegungsabläufe adäquat (Handschrift, Schneiden von Fleisch, Zuknöpfen der Kleidung...) 3 = Zittern oder ungeschickte Bewegungen wirken sich negativ auf Bewegungsabläufe aus (Handschrift...) 4 = die meisten Bewegungsabläufe sind sehr schwer durchzuführen aufgrund des Zitterns oder der ungeschickten Körperbewegungen 5 = keine koordinierten Bewegungen möglich
10k. Haben Sie Gleichgewichtsprobleme beim Gehen oder Sitzen?
0-1= nein 2 = Gleichgewichtsprobleme beim Zehen- oder Fersengang oder beim Laufen auf einer Linie 3 = Gleichgewichtsprobleme beim normalen Gehen oder Sitzen 4 = Unfähigkeit zu Laufen oder Benötigen von Hilfe anderer Personen oder Hilfsgegenständen aufgrund der Ataxie 5 = Unfähigkeit zu sitzen oder zu gehen auch mit Hilfe
Bitte den höchsten Wert aus Fragen 10j und 10k angeben: _____

Sensibilität
10l. Wenn Sie Ihren Körper berühren, fühlt sich dies normal an?
0-1 = normales Gefühl 2 = leicht abgeschwächtes Gefühl bei Berührung einer oder zweier Extremitäten 3 = stark abgeschwächtes Gefühl an einer oder zwei Extremitäten oder leicht abgeschwächtes Gefühl an vielen Teilen des Körpers unterhalb des Kopfes 4 = auch stärkere Berührung wird nicht wahrgenommen an einer oder zwei Extremitäten oder eindeutig abgeschwächtes Gefühl an mehr als zwei Extremitäten 5 = kompletter Gefühlsverlust an einer oder zwei Extremitäten oder moderat abgeschwächtes Gefühl an fast allen Teilen des Körpers 6 = kompletter Gefühlsverlust an allen Teilen des Körpers unterhalb des Kopfes
Bitte den höchsten Wert aus Frage 10l angeben: _____

Blasen- und Darmfunktion
10m. Haben Sie irgendwelche Probleme beim Wasserlassen oder bei der Stuhlkontrolle?
0-1= nein 2 = mäßig ausgeprägter Harn-/oder Stuhlverhalt; mäßig ausgeprägter Harn- oder Stuhldrang; seltene Harninkontinenz (<1/Woche), Vorlage nötig 3 = häufige Harninkontinenz, aber spontanes Wasserlassen generell möglich 4 = beinahe konstante Katheterisierung (Harn oder Stuhlgang) erforderlich 5 = konstante Harn-Katheterisierung erforderlich, kompletter Blasenfunktionsverlust 6 = kompletter Blasen- und Darmfunktionsverlust
Bitte den höchsten Wert aus Frage 10m angeben: _____

Geistige Funktionen
10n. Haben Sie irgendwelche Konzentrations- oder Gedächtnisprobleme?
0-1 = nein, oder Stimmungsschwankungen 2 = leichte Wesensänderung, insbesondere unter Stress deutlich oder erhöhte Ermüdbarkeit 3 = mäßige Wesensänderung während des Interviews bemerkbar 4 = auffällige Gedächtnisprobleme während des Interviews bemerkbar 5 = schwere Demenz, komplette Desorientierung
Bitte den höchsten Wert aus Frage 10n angeben: _____

ZUSAMMENFASSUNG FRAGE 10		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Alle „0-1“ 	<ul style="list-style-type: none"> ○ ohne Gehstreckenbeeinträchtigung ○ mit Gehstreckenbeeinträchtigung, aber mehr als 4km 	EDSS=0,0 EDSS=1,0
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ein „2“ ○ Zwei „2“ ○ Drei oder vier „2“ ○ Fünf „2“ 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Und kein „≥3“ ○ Und kein „≥3“ ○ Und kein „≥3“ ○ Und kein „≥3“ 	EDSS=2,0 EDSS=2,5 EDSS=3,0 EDSS=3,5
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ein „3“ ○ Ein „3“ und ein oder zwei „2“ ○ Zwei „3“ 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Und kein „2“ noch „≥4“ ○ Und kein „≥4“ ○ Und kein „2“ noch „≥4“ 	EDSS=3,0 EDSS=3,5 EDSS=3,5
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ein „≥4“ ○ Mehr als fünf „2“ ○ Mehr als zwei „3“ 	<i>Weiter mit Frage 3b und 4</i> <i>Weiter mit Frage 3b und 4</i> <i>Weiter mit Frage 3b und 4</i>	(EDSS≥4,0) (EDSS≥4,0) (EDSS≥4,0)
<ul style="list-style-type: none"> ○ Zwei „≥4“ ○ Mehr als zwei „≥4“ 	<i>Weiter mit Frage 5 zur Kontrolle</i> <i>Weiter mit Frage 6 zur Kontrolle</i>	(EDSS≥6,0) (EDSS≥7,0)

EDSS-Score: **Bestimmt am:**
EDSS-Score: **Bestimmt am:**
EDSS-Score: **Bestimmt am:**
EDSS-Score: **Bestimmt am:**
EDSS-Score: **Bestimmt am:**
EDSS-Score: **Bestimmt am:**
EDSS-Score: **Bestimmt am:**
EDSS-Score: **Bestimmt am:**
EDSS-Score: **Bestimmt am:**
EDSS-Score: **Bestimmt am:**

Follow up Kind

Wird bei jedem Telefonat postpartum sukzessive weiter ausgefüllt

Hatte ihr Kind seit dem letzten Telefonat Erkrankungen? Ja Nein

(Windpocken, Röteln, Masern, Mumps, Scharlach, Bronchitis, Lungenentzündung, Mittelohrentzündung, Bindehautentzündung, Mandelentzündung, Fieberkrämpfe, sonstige Krampfanfälle, Keuchhusten, Pseudokrupp, Pfeiffersches Drüsenfieber, chronische Atemwegs- oder Lungenerkrankungen, Herzerkrankungen, Nierenerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Neurodermitis, Schuppenflechte, andere Hauterkrankungen, Heuschnupfen, allergische Kontaktekzeme, andere Allergien, Herpes, Salmonellen, Hepatitis [nicht Neugeborenenengelbsucht], Sonstige [welche?])

Erkrankung	Datum Beginn	Datum Ende	Maßnahme

Wie viele Nächte war das Kind seit dem letzten Telefonat zur stationären Behandlung in einem Krankenhaus?

Grund	Anzahl Nächte	Maßnahme

Musste das Kind seit dem letzten Telefonat Medikamente einnehmen? Ja Nein

(speziell nach Vitamin D und Antibiosen fragen)

Medikament	Dosierung	Datum Begin	Datum Ende	Grund

Gibt es Hinweise auf Fehlbildungen? Ja Nein

Wenn ja, genau beschreiben welche:

Hat das Kind eine amtlich anerkannte Behinderung? Ja Nein

Seit wann ist die Behinderung anerkannt? Datum: _____

Wie viel Prozent beträgt der Grad der Behinderung? _____

Welche Behinderung hat das Kind?

Hatte das Kind jemals eine Fehlsichtigkeit? Ja Nein

Fehlsichtigkeit	Datum Beginn	Datum Ende	Sehhilfe (Brille)?
Kurzsichtigkeit <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Weitsichtigkeit <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Hornhautverkrümmung <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Schielen <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

Ist das Kind dauerhaft schwerhörig? Ja Nein

Wenn ja, hat das Kind ein Hörgerät? Ja Nein

Hat das Kind eine diagnostizierte Aufmerksamkeitsstörung/Hyperaktivität? Ja Nein

Wenn ja, diagnostiziert durch Kinderarzt Psychologe Sonstige _____

Wann diagnostiziert? Datum: _____

Hat das Kind besondere Förderungen erhalten? Ja Nein

	Datum Beginn	Datum Ende	Grund
Krankengymnastik			
Osteopathie			
Ergotherapie			
Logopädie			
Frühförderung			

Gibt es Hinweise für Entwicklungsverzögerungen? Ja Nein

Wann konnten Sie bei dem Kind die folgenden Entwicklungsfortschritte beobachten?

Meilenstein	Alter (Monate)	Erreicht am
Wendet sich Stimmen/Geräusche zu		
Versucht gezielt nach Objekten zu greifen		
Dreht sich von Bauch auf Rücken und von Rücken auf Bauch		
Setzt sich alleine hin / Freies Sitzen		
Steht frei		
Läuft ohne Hilfe		
Spricht die ersten Worte mit Bedeutung (Ball, Auto, Teddy, ...)		
Trinkt alleine aus einer Tasse/Glas		
Tagsüber „trocken“		
Nachts „trocken“		

Wurde das Kind geimpft? Ja Nein

Impfung	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum
Tetanus						
Diphtherie						
Pertussis						
Haemophilus (Hib)						
Poliomyelitis						
Hepatitis B						
Pneumokokken						
Meningokokken B						
Meningokokken C						
Masern						
Mumps						
Röteln						
Varizellen						
Rotaviren						
Influenza						
FSME						

Wurden alle U-Untersuchungen durchgeführt? Ja Nein

U -Untersuchung	Datum	Größe	Gewicht	Kopf- umfang	Auffälligkeiten
U 1 (nach Geburt)					
U 2 (3.-10.-Tag)					
U 3 (4.-5.Woche)					
U 4 (4.-5. Monat)					
U 5 (6.-7. Monat)					
U 6 (10.-12. Monat)					
U 7 (21.-24. Monat)					
U7a (3 Jahre)					
U8 (4 Jahre)					
U9 (5-6 Jahre)					

Allgemeine Fragen postpartum

1 Jahr

Waren Sie nach der Schwangerschaft in Elternzeit? ja nein

Arbeiten Sie wieder nach der Schwangerschaft? ja nein Wenn ja, seit wann? _____

voll Teilzeit _____ %, wegen MS Kinder Sonstiges _____

Wenn nein wegen Kinder berentet wegen MS arbeitslos Sonstiges _____

Familienstand: verheiratet feste Partnerschaft ohne Partner geschieden verwitwet

Sind Sie verheiratet / in einer festen Beziehung mit dem Kindsvater? ja nein

Falls geschieden / getrennt, seit wann? _____

Rauchen Sie?

Nie früher raucht aktuell, Anzahl Zigaretten pro Tag: 1-10 10-20 > 20 E-Zigarette

Wird in der Gegenwart des Kindes geraucht? ja nein

Wird das Kind ausschließlich innerhalb der Familie betreut? ja nein

Wenn nein: Kinderkrippe, Kindergarten, Kindertagesstätte Tagesmutter Großtagespflege

Sonstige _____

Wie alt war das Kind zu Beginn der Betreuung außerhalb der Familie? Jahre: _____ Monate: _____

Wie viele Stunden pro Woche wird das Kind außerhalb der Familie betreut? _____

Wer ist die Bezugsperson des Kindes nach der Betreuung? _____

Wie viele Stunden schläft das Kind durchschnittlich? Insgesamt _____ Stunden am Tag und in der Nacht

Leidet das Kind unter Schlafschwierigkeiten? ja nein

Wenn ja, Das Kind kann schlecht einschlafen Das Kind kann schlecht durchschlafen

Wie oft wacht das Kind nachts auf? Gar nicht 1-2 mal 3-4 mal 5 mal oder häufiger

Grenzsteine der Entwicklung

1 Jahr

Datum der Befragung:

	ja	nein
Wenn ich mein Kind hinsetze, kann es alleine sitzen		
Mein Kind sitzt sicher und frei		
Mein Kind sitzt ohne fremde Unterstützung und ohne sich mit den Händen abzustützen		
Beim Sitzen kann es angebotene Gegenstände annehmen, ohne umzufallen		
Mein Kind kann sich auf allen Vieren fortbewegen (krabbeln oder rutschen)		
Mein Kind zieht sich zum Stehen hoch		
Mein Kind steht mit Festhalten an Wand und Möbeln		
Mein Kind sagt häufig verständliche oder unverständliche Silben		
Mein Kind bildet Doppelsilben wie baba, mama, gaga		
Mein Kind kann zwischen fremden und bekannten Personen unterscheiden		
Mein Kind untersucht kleinere Gegenstände mit den Händen		
Mein Kind schaut diese Gegenstände dabei konzentriert an		
Mein Kind ergreift und hält kleinere Gegenstände zwischen Daumen und Zeigefinger		
Mein Kind findet Spielzeug, das vor seinen Augen unter einem Tuch versteckt wurde		
Mein Kind winkt zum Abschied		
Mein Kind freut sich über andere Kinder		

Summe „Ja“ _____

Grenzwert ≥ 14

Auffällig Ja Nein

Allgemeine Fragen postpartum

2 Jahr

Arbeiten Sie derzeit? ja nein Wenn ja und beim letzten Telefonat noch nicht, seit wann? _____

voll Teilzeit _____ %, wegen MS Kinder Sonstiges _____

Wenn nein wegen Kinder berentet wegen MS arbeitslos Sonstiges _____

Familienstand: verheiratet feste Partnerschaft ohne Partner geschieden verwitwet

Sind Sie verheiratet / in einer festen Beziehung mit dem Kindsvater? ja nein

Falls geschieden / getrennt, seit wann? _____

Rauchen Sie?

Nie früher raucht aktuell, Anzahl Zigaretten pro Tag: 1-10 10-20 > 20 E-Zigarette

Wird in der Gegenwart des Kindes in der Wohnung geraucht? ja nein

Wird das Kind ausschließlich innerhalb der Familie betreut? ja nein

Wenn nein: Kinderkrippe, Kindergarten, Kindertagesstätte Tagesmutter

Sonstige _____

Wie alt war das Kind zu Beginn der Betreuung außerhalb der Familie? Jahre: _____ Monate: _____

Wie viele Stunden pro Woche wird das Kind außerhalb der Familie betreut? _____

Wer ist die Bezugsperson des Kindes nach der Kita / dem Kindergarten? _____

Wie viele Stunden schläft das Kind durchschnittlich? Insgesamt _____ Stunden am Tag und in der Nacht

Leidet das Kind unter Schlafschwierigkeiten? ja nein

Wenn ja, Das Kind kann schlecht einschlafen Das Kind kann schlecht durchschlafen

Wie oft wacht das Kind nachts auf? Gar nicht 1-2 mal 3-4 mal 5 mal oder häufiger

Ist seit dem letzten Telefonat eine erneute Schwangerschaft eingetreten? ja nein

Unter welcher MS-Medikation sind Sie schwanger geworden? _____

Wenn ja, erneute Schwangerschaft ins Schwangerschaftsregister aufnehmen

Grenzsteine der Entwicklung

2 Jahre

Datum der Befragung:

	ja	nein
Mein Kind kann über längere Zeit frei und sicher gehen		
Mein Kind kann im Stehen Gegenstände vom Boden aufheben		
Mein Kind kann ohne Festhalten an Möbeln oder Abstützen mit den Händen Gegenstände vom Boden aufheben		
Mein Kind kann ohne Hinsetzen oder Hinknien Gegenstände vom Boden aufheben		
Mein Kind kann rennen		
Mein Kind weicht beim Rennen Hindernissen aus		
Mein Kind spricht mindestens 10 richtige Worte außer Mama und Papa		
Mein Kind sagt z.B. „Wau-Wau“ zu einem Hund oder anderen Vierbeinern		
Mein Kind spricht 2-Wort-Sätze, z.B. „Mama da“		
Mein Kind kann 3 Bauklötzchen oder Becher aufeinander setzen		
Mein Kind räumt etwa 10 Minuten lang konzentriert kleine Gegenstände aus und ein und beschäftigt sich selbst damit		
Mein Kind gibt Gegenstände auf Verlangen		
Mein Kind kann eingewickelte Bonbons oder andere kleine Gegenstände auspacken		
Mein Kind kritzelt mit dem Stift (wird in der Faust gehalten)		
Mein Kind zeigt im Bilderbuch auf bekannte Gegenstände		
Und blättert die Seiten um (Pappbilderbuch)		
Mein Kind bleibt oder spielt etwa 15 min alleine, auch wenn ich nicht im Zimmer bin		
Mein Kind freut sich über andere Kinder		
Mein Kind winkt zum Abschied		

Summe „Ja“ _____

Grenzwert ≥ 17

Auffällig Ja Nein

Allgemeine Fragen postpartum

3 Jahr

Arbeiten Sie derzeit? ja nein Wenn ja und beim letzten Telefonat noch nicht, seit wann? _____

voll Teilzeit _____ %, wegen MS Kinder Sonstiges _____

Wenn nein wegen Kinder berentet wegen MS arbeitslos Sonstiges _____

Familienstand: verheiratet feste Partnerschaft ohne Partner geschieden verwitwet

Sind Sie verheiratet / in einer festen Beziehung mit dem Kindsvater? ja nein

Falls geschieden / getrennt, seit wann? _____

Rauchen Sie?

Nie früher raucht aktuell, Anzahl Zigaretten pro Tag: 1-10 10-20 > 20 E-Zigarette

Wird in der Gegenwart des Kindes in der Wohnung geraucht? ja nein

Wird das Kind ausschließlich innerhalb der Familie betreut? ja nein

Wenn nein: Kinderkrippe, Kindergarten, Kindertagesstätte Tagesmutter

Sonstige _____

Wie alt war das Kind zu Beginn der Betreuung außerhalb der Familie? Jahre: _____ Monate: _____

Wie viele Stunden pro Woche wird das Kind außerhalb der Familie betreut? _____

Wer ist die Bezugsperson des Kindes nach der Kita / dem Kindergarten? _____

Wie viele Stunden schläft das Kind durchschnittlich? Insgesamt _____ Stunden am Tag und in der Nacht

Leidet das Kind unter Schlafschwierigkeiten? ja nein

Wenn ja, Das Kind kann schlecht einschlafen Das Kind kann schlecht durchschlafen

Wie oft wacht das Kind nachts auf? Gar nicht 1-2 mal 3-4 mal 5 mal oder häufiger

Ist seit dem letzten Telefonat eine erneute Schwangerschaft eingetreten? ja nein

Unter welcher MS-Medikation sind Sie schwanger geworden? _____

Wenn ja, erneute Schwangerschaft ins Schwangerschaftsregister aufnehmen

Grenzsteine der Entwicklung

3 Jahre

Datum der Befragung:

	Ja	Nein
Mein Kind hüpfert sicher mit beiden Beinen von der untersten Treppenstufe		
Mein Kind kann beim Rennen Hindernisse umgehen und plötzlich anhalten		
Mein Kind kann im Wechselschritt Treppen steigen		
Beim Greifen von kleinen Gegenständen benutzt mein Kind die Fingerspitzen der ersten drei Finger		
Mein Kind benutzt einen Löffel mit wenig Kleckern		
Mein Kind kann eingewickelte Bonbons oder andere kleine Gegenstände auspacken		
Mein Kind blättert Buch-, Heft-, oder Katalogseiten einzeln um		
Mein Kind kritzelt mit dem Stift (wird in der Faust gehalten)		
Mein Kind spricht Sätze aus 3 bis 5 Wörtern		
Mein Kind verwendet den eigenen Vornamen richtig		
Mein Kind möchte im Haushalt mithelfen		
Mein Kind ahmt die Tätigkeiten Erwachsener im Rollenspiel mit anderen Kinder nach		
Mein Kind spielt intensive „Als-ob-Spiele“ (z.B. Stock wird zum Schwert, Puppen werden gefüttert)		
Mein Kind spielt über 5-10 min mit anderen Kindern, spricht dabei, gibt und nimmt Gegenstände		

Summe „Ja“ _____

Grenzwert ≥ 12

Auffällig Ja Nein

Allgemeine Fragen postpartum

4 Jahr

Arbeiten Sie derzeit? ja nein Wenn ja und beim letzten Telefonat noch nicht, seit wann? _____

voll Teilzeit _____ %, wegen MS Kinder Sonstiges _____

Wenn nein wegen Kinder berentet wegen MS arbeitslos Sonstiges _____

Familienstand: verheiratet feste Partnerschaft ohne Partner geschieden verwitwet

Sind Sie verheiratet / in einer festen Beziehung mit dem Kindsvater? ja nein

Falls geschieden / getrennt, seit wann? _____

Rauchen Sie?

Nie früher raucht aktuell, Anzahl Zigaretten pro Tag: 1-10 10-20 > 20 E-Zigarette

Wird in der Gegenwart des Kindes in der Wohnung geraucht? ja nein

Wird das Kind ausschließlich innerhalb der Familie betreut? ja nein

Wenn nein: Kinderkrippe, Kindergarten, Kindertagesstätte Tagesmutter

Sonstige _____

Wie alt war das Kind zu Beginn der Betreuung außerhalb der Familie? Jahre: _____ Monate: _____

Wie viele Stunden pro Woche wird das Kind außerhalb der Familie betreut? _____

Wer ist die Bezugsperson des Kindes nach der Kita / dem Kindergarten? _____

Wie viele Stunden schläft das Kind durchschnittlich? Insgesamt _____ Stunden am Tag und in der Nacht

Leidet das Kind unter Schlafschwierigkeiten? ja nein

Wenn ja, Das Kind kann schlecht einschlafen Das Kind kann schlecht durchschlafen

Wie oft wacht das Kind nachts auf? Gar nicht 1-2 mal 3-4 mal 5 mal oder häufiger

Ist seit dem letzten Telefonat eine erneute Schwangerschaft eingetreten? ja nein

Unter welcher MS-Medikation sind Sie schwanger geworden? _____

Wenn ja, erneute Schwangerschaft ins Schwangerschaftsregister aufnehmen

Grenzsteine der Entwicklung

4 Jahre

Datum der Befragung:

	Ja	Nein
Mein Kind kann im Wechselschritt Treppen steigen		
Mein Kind hüft sicher mit beiden Beinen gleichzeitig eine kurze Strecke (30-50cm) nach vorne		
Mein Kind kann beim Hüpfen das Gleichgewicht gut halten		
Mein Kind fährt mit dem Dreirad oder Laufrad (oder einem ähnlichen Fahrzeug) um Hindernisse herum		
Es tritt und lenkt gleichzeitig		
Mein Kind hält den Stift richtig zwischen den ersten drei Fingern		
Mein Kind zieht sich alleine an		
Mein Kind verwendet das Wort „Ich“ richtig		
Mein Kind fragt „Warum – Wie – Wo – Wieso – Woher“		
Mein Kind möchte im Haushalt mithelfen		
Mein Kind ahmt die Tätigkeiten Erwachsener im Rollenspiel mit anderen Kindern nach		
Mein Kind hört beim Vorlesen genau zu		
Mein Kind verwendet den eigenen Vornamen richtig		
Mein Kind spielt intensive „Als-ob-Spiele“ (z.B. Stock wird zum Schwert, Puppen werden gefüttert)		
Mein Kind versteht Spielregeln und dass beim Spielen auch andere an der Reihe sind		
Mein Kind ist bereit zu teilen		

Summe „Ja“ _____

Grenzwert ≥ 13

Auffällig Ja Nein

Allgemeine Fragen postpartum

5 Jahr

Arbeiten Sie derzeit? ja nein Wenn ja und beim letzten Telefonat noch nicht, seit wann? _____

voll Teilzeit _____ %, wegen MS Kinder Sonstiges _____

Wenn nein wegen Kinder berentet wegen MS arbeitslos Sonstiges _____

Familienstand: verheiratet feste Partnerschaft ohne Partner geschieden verwitwet

Sind Sie verheiratet / in einer festen Beziehung mit dem Kindsvater? ja nein

Falls geschieden / getrennt, seit wann? _____

Rauchen Sie?

Nie früher raucht aktuell, Anzahl Zigaretten pro Tag: 1-10 10-20 > 20 E-Zigarette

Wird in der Gegenwart des Kindes in der Wohnung geraucht? ja nein

Wird das Kind ausschließlich innerhalb der Familie betreut? ja nein

Wenn nein: Kinderkrippe, Kindergarten, Kindertagesstätte Tagesmutter

Sonstige _____

Wie alt war das Kind zu Beginn der Betreuung außerhalb der Familie? Jahre: _____ Monate: _____

Wie viele Stunden pro Woche wird das Kind außerhalb der Familie betreut? _____

Wer ist die Bezugsperson des Kindes nach der Kita / dem Kindergarten? _____

Wie viele Stunden schläft das Kind durchschnittlich? Insgesamt _____ Stunden am Tag und in der Nacht

Leidet das Kind unter Schlafschwierigkeiten? ja nein

Wenn ja, Das Kind kann schlecht einschlafen Das Kind kann schlecht durchschlafen

Wie oft wacht das Kind nachts auf? Gar nicht 1-2 mal 3-4 mal 5 mal oder häufiger

Ist seit dem letzten Telefonat eine erneute Schwangerschaft eingetreten? ja nein

Unter welcher MS-Medikation sind Sie schwanger geworden? _____

Wenn ja, erneute Schwangerschaft ins Schwangerschaftsregister aufnehmen

Grenzsteine der Entwicklung

5 Jahre

Datum der Befragung:

	Ja	nein
Mein Kind kann im Wechselschritt Treppen vorwärts rauf und runter steigen, ohne sich am Geländer festzuhalten		
Mein Kind hüpfst sicher mit beiden Beinen gleichzeitig eine kurze Strecke nach vorne		
Mein Kind kann beim Hüpfen das Gleichgewicht gut halten		
Mein Kind kann 10 Sekunden auf einem Bein stehen		
Mein Kind kann 10 Mal auf einem Bein hüpfen		
Mein Kind kann größere Bälle (z.B. einen Fußball) werfen		
Und aus etwa 2m Entfernung mit den Händen und dem Körper fangen		
Mein Kind kann Gegenstände genauer malen (z.B. ein Haus, Baum, Männchen, Auto)		
Mein Kind kann die gemalten Gegenstände genauer erklären		
Mein Kind malt ein Malbuch einigermaßen genau aus		
Mein Kind kann kleben und einfache Dinge basteln		
Mein Kind kann mit der Kinderschere an einer geraden Linie entlang schneiden		
Mein Kind erkennt die Farben Rot, Gelb, Grün, Blau, Schwarz und Weiß		
Mein Kind erzählt Ereignisse und Geschichten in richtiger zeitlicher und logischer Reihenfolge		
Es benutzt dabei einfache, jedoch korrekte Sätze		
Mein Kind spricht alle Buchstaben richtig aus (Bitte hier auch „ja“ ankreuzen, wenn Ihr Kind <u>nur</u> das „s“ nicht richtig ausspricht/ lispelt)		
Mein Kind zieht sich alleine an		
Mein Kind hört beim Vorlesen genau zu		
Mein Kind baut erkennbare Häuser, Autos, Flugzeuge usw. aus Lego, Duplo oder anderen Bauelementen mit oder ohne Vorlage		
Mein Kind spielt mit anderen Kinder Rollenspiele (z.B. Räuber und Polizist)		
Mein Kind versteht Spielregeln und dass beim Spielen auch andere an der Reihe sind		
Mein Kind stellt sich automatisch von selbst und ohne zu zögern in eine Reihe (z.B. an der Rutschbahn)		
Mein Kind ist bereit zu teilen		
Mein Kind lädt andere Kinder zu sich ein und wird auch eingeladen		

Summe „Ja“ _____

Grenzwert ≥ 20

Auffällig Ja Nein

Allgemeine Fragen postpartum

6 Jahr

Arbeiten Sie derzeit? ja nein Wenn ja und beim letzten Telefonat noch nicht, seit wann? _____

voll Teilzeit _____ %, wegen MS Kinder Sonstiges _____

Wenn nein wegen Kinder berentet wegen MS arbeitslos Sonstiges _____

Familienstand: verheiratet feste Partnerschaft ohne Partner geschieden verwitwet

Sind Sie verheiratet / in einer festen Beziehung mit dem Kindsvater? ja nein

Falls geschieden / getrennt, seit wann? _____

Rauchen Sie?

Nie früher raucht aktuell, Anzahl Zigaretten pro Tag: 1-10 10-20 > 20 E-Zigarette

Wird in der Gegenwart des Kindes in der Wohnung geraucht? ja nein

Wird das Kind ausschließlich innerhalb der Familie betreut? ja nein

Wenn nein: Kinderkrippe, Kindergarten, Kindertagesstätte Tagesmutter

Sonstige _____

Wie alt war das Kind zu Beginn der Betreuung außerhalb der Familie? Jahre: _____ Monate: _____

Wie viele Stunden pro Woche wird das Kind außerhalb der Familie betreut? _____

Wer ist die Bezugsperson des Kindes nach der Kita / dem Kindergarten? _____

Wie viele Stunden schläft das Kind durchschnittlich? Insgesamt _____ Stunden am Tag und in der Nacht

Leidet das Kind unter Schlafschwierigkeiten? ja nein

Wenn ja, Das Kind kann schlecht einschlafen Das Kind kann schlecht durchschlafen

Wie oft wacht das Kind nachts auf? Gar nicht 1-2 mal 3-4 mal 5 mal oder häufiger

Ist seit dem letzten Telefonat eine erneute Schwangerschaft eingetreten? ja nein

Unter welcher MS-Medikation sind Sie schwanger geworden? _____

Wenn ja, erneute Schwangerschaft ins Schwangerschaftsregister aufnehmen

Grenzsteine der Entwicklung

6 Jahre

Datum der Befragung:

	ja	nein
Mein Kind kann 10 Sekunden auf einem Bein stehen		
Mein Kind kann 10 Mal auf einem Bein hüpfen		
Mein Kind kann einen Ball fangen und werfen (z.B. einen Fußball)		
Mein Kind kann Gegenstände genauer malen (z.B. ein Haus, Baum, Männchen, Auto)		
Mein Kind kann die gemalten Gegenstände genauer erklären		
Mein Kind malt ein Malbuch einigermaßen genau aus		
Mein Kind kann ein Dreieck zeichnen		
Mein Kind kann kleben und einfache Dinge basteln		
Mein Kind kann mit der Kinderschere an einer geraden Linie entlang schneiden		
Mein Kind erkennt einige Buchstaben und Symbole (z.B. Verkehrszeichen)		
Mein Kind erkennt die Farben Rot, Gelb, Grün, Blau, Schwarz und Weiß		
Mein Kind kennt räumliche und zeitliche Begriffe wie oben, unten, gestern		
Mein Kind unterscheidet ähnlich klingende Wörter (z.B. Raum – Baum)		
Mein Kind erzählt Ereignisse und Geschichten in richtiger zeitlicher und logischer Reihenfolge		
Es benutzt dabei einfache, jedoch korrekte Sätze		
Mein Kind spricht alle Buchstaben richtig aus (Bitte hier auch „ja“ ankreuzen, wenn Ihr Kind <u>nur</u> das „s“ nicht richtig ausspricht/ lispelt)		
Mein Kind kennt Zahlen und weiß, was mehr oder weniger ist		
Mein Kind hört beim Vorlesen genau zu		
Mein Kind zieht sich alleine an und die Schuhe richtig herum		
Mein Kind baut erkennbare Häuser, Autos, Flugzeuge usw. aus Lego, Duplo oder anderen Bauelementen mit oder ohne Vorlage		
Mein Kind spielt mit anderen Kinder Rollenspiele (z.B. Räuber und Polizist)		
Mein Kind hat Spaß an Wett- und Rennspielen		
Mein Kind freut sich auf die Schule und möchte lernen		

Summe „Ja“ _____

Grenzwert männlich ≥ 19 ; weiblich ≥ 21

Auffällig Ja Nein

Anhang 2: Kleinkindauswertung schwere Infekte

Infektionen
Bronchitis
Mittelohrentzündung
Bindehautentzündung
Hand-Mund-Fuß
Scharlach
Norovirus, Gastroenteritis
Krupp, Pseudokrupp
Influenza
Angina
RSV
Andere (unklare virale Infekte, MRSA)
Bakterielle Hautinfektion, Hautpilz
Konjunktivitis
Harnwegsinfekt
Bronchiopneumonie, Pneumonie
Röteln
Fieberhafter Infekt/Fieberkrampf
Infekte des Genitalbereichs
Atemwegsinfekt
Neugeboreneninfektion
Covid-19
Infekt mit Paukenerguß
Herpes
Windpocken
Pfeiffersches Drüsenfieber

MRSA= Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus, RSV= Respiratorisches-Synzytial-Virus

Tabelle 1 Infekte

Anhang 3:

Hellwig, K., Tokic, M., Thiel, S., Esters, N., Spicher, C., Timmesfeld, N., ... & Langer-Gould, A. (2022). Multiple sclerosis disease activity and disability following discontinuation of natalizumab for pregnancy. JAMA Network Open, 5(1), e2144750-e2144750.

abrufbar unter: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2788309>

Supplemental Online Content

Hellwig K, Tokic M, Thiel S, et al. Multiple sclerosis disease activity and disability following discontinuation of natalizumab for pregnancy. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2144750. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.44750

eTable 1. GLMM Poisson model for relapses postpartum in 252 pregnancies with known timing of NTZ-restart

eTable 2. Results of the GLMM Poisson model from which the contrasts throughout the results are drawn

eTable 3. Recurrent event analysis using the Andersen-Gill extension of the cox proportional hazards model

eTable 4. Survival analysis using the cox proportional hazards model of time to first relapse in pregnancy

eTable 5. Survival analysis using cox proportional hazards model of time to first relapse from 2nd pregnancy trimester

eTable 6. Demographic and clinical characteristics of women in the prepregnancy and first-trimester group

eTable 7. Disease activity during pregnancy and the postpartum period in the prepregnancy and first-trimester group

eTable 8. Relapse risk and expanded disability status scale change during pregnancy and past-partum

eTable 9. Clinical characteristics of women with EDSS increase ≥ 3 or absolute EDSS ≥ 7.5 during pregnancy or the postpartum year

eFigure. Time to first relapse postpartum split by breastfeeding behavior

This supplemental material has been provided by the authors to give readers additional information about their work.

eTable 1: GLMM Poisson model for relapses postpartum in 252 pregnancies with known timing of NTZ-restart

	GLMM Poisson: year postpartum		
<i>Coefficient</i>	<i>Incidence Rate Ratios</i>	<i>CI (95%)</i>	<i>P-Value</i>
Pre-preg.-group	1.46	0.99 – 2.17	.06
1 st -Tri-group	1.33	0.95 – 1.87	.10
late NTZ restart	0.76	0.40 – 1.41	.38
early NTZ restart	0.42	0.19 – 0.93	.032
year post. Trim. 2	0.60	0.42 – 0.87	.006
year post. Trim. 3	0.45	0.30 – 0.67	<.001
year post. Trim. 4	0.22	0.13 – 0.37	<.001
Relapse in pregnancy	1.43	1.05 – 1.96	.025
late NTZ restart * 1 st -Tri-group	0.91	0.43 – 1.95	.81
early NTZ restart * 1 st -Tri-group	1.40	0.56 – 3.55	.47
Random Effects			
σ^2	1.89		
T ₀₀ ID	0.00		
N ID	252		
Observations	990		
Marginal R ² / Conditional R ²	0.169 / NA		

We analyzed an interaction term of NTZ cessation group and timing of the DMT restart, controlled for having had any relapse in pregnancy. No NTZ restart in one year postpartum was chosen as the reference category to display here.

GLMM, generalized linear mixed model; CI, Confidence Interval; LMP, date of last menstrual period; preg., pregnancy; Pre-preg – group, pregnancies, where NTZ was withdrawn prior to the LMP; 1st-Tri-Group, Pregnancies, where NTZ was withdrawn within the first trimester of pregnancy; NTZ, Natalizumab; year post Trim.1-4, quarter of 91.25 days of postpartum year; No NTZ restart, 99 pregnancies where no NTZ was reintroduced during the postpartum year; late NTZ restart, 83 pregnancies, where NTZ was reintroduced later than 4 weeks postpartum; early NTZ restart, 70 pregnancies, where NTZ was reintroduced up to 4 weeks postpartum

eTable 2: Results of the GLMM Poisson model from which the contrasts throughout the results are drawn

	GLMM Poisson: year prior to pregnancy - year postpartum		
<i>Coefficient</i>	<i>Incidence Rate Ratios</i>	<i>CI (95%)</i>	<i>P-Value</i>
Pre preg. group	0.96	0.35 – 2.61	.93
1 st Tri-group	1.16	0.49 – 2.76	.74
year pre. Trim. 2	1.10	0.47 – 2.58	.83
year pre. Trim. 3	1.20	0.52 – 2.77	.68
year pre. Trim. 4	1.31	0.57 – 2.99	.52
preg. Trim. 1	1.95	0.90 – 4.23	.09
preg. Trim. 2	1.95	0.93 – 4.08	.08
preg. Trim. 3	1.58	0.69 – 3.60	.28
year post. Trim. 1	2.82	1.37 – 5.80	.005
year post. Trim. 2	1.02	0.43 – 2.46	.96
year post. Trim. 3	1.65	0.75 – 3.65	.21
year post. Trim. 4	1.17	0.49 – 2.81	.73
Disease duration (years)	0.99	0.96 – 1.01	.33
Age at LMP (years)	0.98	0.95 – 1.00	.08
GW at entry into registry	1.01	1.00 – 1.01	.12
year pre. Trim. 2 * 1 st Tri-group	0.91	0.33 – 2.48	.85

year pre. Trim. 3 * 1 st Tri-group	0.60	0.22 – 1.65	.32
year pre. Trim. 4 * 1 st Tri-group	0.44	0.16 – 1.23	.12
preg. Trim. 1 * 1 st Tri-group	0.10	0.03 – 0.34	<.001
preg. Trim. 2 * 1 st Tri-group	0.76	0.32 – 1.81	.53
preg. Trim. 3 * 1 st Tri-group	0.85	0.32 – 2.25	.75
year post. Trim. 1 * 1 st Tri-group	0.74	0.32 – 1.74	.5
year post. Trim. 2 * 1 st Tri-group	1.32	0.48 – 3.61	.59
year post. Trim. 3 * 1 st Tri-group	0.40	0.15 – 1.07	.07
year post. Trim. 4 * 1 st Tri-group	0.21	0.06 – 0.74	.015
Random Effects			
σ^2	2.09		
T ₀₀ ID	0.18		
ICC	0.08		
N _{ID}	271		
Observations	2930		
Marginal R ² / Conditional R ²	0.159 / 0.226		

We analyzed an interaction term of NTZ cessation group and timeframe, controlled for disease duration at LMP, age at LMP, and gestational week at entry into the cohort. GLMM, generalized linear mixed model; CI, Confidence Interval; LMP, date of last menstrual period; preg., pregnancy; Pre preg – group, pregnancies, where NTZ was withdrawn prior to the LMP; 1st-Tri Group, Pregnancies, where NTZ was withdrawn within the first trimester of pregnancy; NTZ, Natalizumab; year pre Trim.1-4, quarter of 91.25 days of the year prior to LMP; preg Trim. 1-3, trimester of pregnancy; year post Trim.1-4, quarter of 91.25 days of postpartum year.

eTable 3: Recurrent event analysis using the Andersen-Gill extension of the cox proportional hazards model

Recurrent Event Analysis: From 100 days prior to NTZ cessation to DOD			
<i>Coefficient</i>	<i>Estimates</i>	<i>CI (95%)</i>	<i>P-Value</i>
1 st -Tri-group	0.68	0.31 – 1.48	.36
Trimester1	1.21	0.73 – 2.02	.40
Trimester2	0.78	0.48 – 1.27	.26
Trimester3	0.87	0.45 – 1.67	.66
Age at LMP (years)	0.96	0.93 – 1.00	.044
Disease duration at LMP (years)	1.02	0.98 – 1.05	.33
1 st -Tri-group * Trimester1	0.38	0.10 – 1.43	.16
1 st -Tri-group * Trimester2	1.14	0.45 – 2.88	.79
1 st -Tri-group * Trimester3	1.04	0.37 – 2.96	.94
Observations	1317		
R ² Nagelkerke	0.018		

T0 was chosen to be 100 days prior to NTZ cessation, censoring occurred at the day of the delivery. We modeled a time-dependent covariate for the pregnancy status (prior to pregnancy, trimester 1-3) and controlled for age at LMP and, disease duration at LMP. An interaction term was included for the NTZ cessation group and the pregnancy status.

CI, Confidence Interval; LMP, date of last menstrual period; Pre preg – group, pregnancies, where NTZ was withdrawn prior to the LMP; 1st Tri-Group, Pregnancies, where NTZ was withdrawn within the first trimester of pregnancy; NTZ, Natalizumab; Trimester 1-3, trimester of pregnancy; DOD, day of delivery.

eTable 4: Survival analysis using the cox proportional hazards model of time to first relapse in pregnancy

	Survival Analysis: t0= LMP, censored at day of delivery		
<i>Coefficient</i>	<i>Estimates</i>	<i>Conf. Int (95%)</i>	<i>P-Value</i>
1st Trim. group	0.60	0.40 – 0.88	.009
Observations	274		
R ² Nagelkerke	0.024		

T0 was chosen to be the LMP, censoring occurred at the day of delivery.

CI, Confidence Interval; LMP, date of last menstrual period; Pre preg – group, pregnancies, where NTZ was withdrawn prior to the LMP; 1st Tri-Group, Pregnancies, where NTZ was withdrawn within the first trimester of pregnancy; NTZ, Natalizumab

eTable 5: Survival analysis using cox proportional hazards model of time to first relapse from 2nd pregnancy trimester

Survival Analysis: t0= start of 2nd trimester, censored at day of delivery			
<i>Coefficient</i>	<i>Estimates</i>	<i>Conf. Int (95%)</i>	<i>P-Value</i>
Time since NTZ cessation (days)	1.00	1.00 – 1.00	.302
Observations	274		
R ² Nagelkerke	0.005		

T0 was chosen to be the start of the 2nd trimester of pregnancy, censoring occurred at the day of delivery.

CI, Confidence Interval; LMP, date of last menstrual period; Pre preg – group, pregnancies, where NTZ was withdrawn prior to the LMP; 1st Tri-Group, Pregnancies, where NTZ was withdrawn within the first trimester of pregnancy; NTZ, Natalizumab

eTable 6: Demographic and clinical characteristics of women in the prepregnancy and first-trimester group

	All N= 274	Pre-Preg-group N=85	1st-Tri-group N=189
	n (%)	n (%)	n (%)
Age at LMP (years), mean (SD)	31.25 (4.27)	31.50 (4.28)	31.14 (4.28)
Disease Duration (years), median [IQR]	5.98 [3.90;10.02]	5.97 [3.92;10.15]	5.98 [3.87;10.01]
Any relapse in year prior to pregnancy	96 (35.04)	35 (41.18)	61 (32.28)
MS related Disability at baseline (N=227 ^a)			
missing	47 (17.15)	28 (32.94)	19 (10.05)
no disability (EDSS 0-2.0)	95/227 (41.85)	25/57 (43.86)	70/170 (41.18)
some disability, (EDSS 2.5-3.5)	109/227 (48.02)	30/57 (52.63)	79/170 (46.47)
some ambulatory impairment, no assist device (EDSS 4.0-5.5)	21/227 (9.25)	2/57 (3.51)	19/170 (11.18)
cane required (EDSS 6.0-6.5)	1/227 (0.44)	0/57 (0.00)	1/170 (0.59)
wheelchair required (EDSS >=7.0)	1/227 (0.44)	0/57 (0.00)	1/170 (0.59)
Total duration NTZ treatment pre-pregnancy (years), median [IQR]	2.63 [1.91;3.90]	2.50 [1.43;3.12]	3.14 [2.09;4.05]
Any relapse under NTZ treatment	44 (16.06)	15 (17.65)	29 (15.34)
Any prior attempt to stop NTZ	14 (5.11)	3 (3.53)	11 (5.82)
Any relapses with prior stopping attempts	8 (2.92)	2 (2.35)	6 (3.17)
Gestational week at enrollment (weeks), median [IQR]	11.71 [7.14;21.14]	11.79 [6.43;21.14]	11.57 [7.57;21.14]

Pre-Preg-group, pregnancies with last NTZ infusion prior to LMP but within 2 years of conception; 1stTri-group, pregnancies with last NTZ infusion within 1st trimester of pregnancy; LMP, last menstrual period; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; n, number in group; MS, multiple sclerosis; baseline, within three months prior to conception; EDSS, expanded disability status scale; NTZ, natalizumab; N, denominator.

^aFor all disability related analysis pregnancies with less than 3 EDSS values are counted as missing. Denominator for this subgroup analysis is the number of pregnancies with 3 available EDSS values (N=227).

eTable 7: Disease activity during pregnancy and the postpartum period in the prepregnancy and first-trimester group

	All N= 274	Pre-Preg. N=85	1st Trim. N=189	P overall
	n (%)	n (%)	n (%)	
Pregnancy				
Any relapse in pregnancy	109 (39.78)	41 (48.24)	68 (35.98)	.07
More than one pregnancy relapse	42 (15.33)	17 (20.00)	25 (13.23)	.21
Any relapse in 1st trimester	24 (8.76)	19 (22.35)	5 (2.65)	<.001
Any relapse in 2nd trimester	75 (27.37)	23 (27.06)	52 (27.51)	>.99
Any relapse in 3rd trimester	44 (16.06)	13 (15.29)	31 (16.40)	.96
Any severe relapse in pregnancy ^a	31 (11.31)	10 (11.76)	21 (11.11)	<.001
Restarted NTZ in pregnancy	5 (1.82)	2 (2.35)	3 (1.59)	.65
Disability during pregnancy (N=227 ^b)				
<i>Information missing</i>	47 (17.2)	28 (32.9)	19 (10.1)	
Disability progression in pregnancy	40/227 (17.62)	12/57 (21.05)	28/170 (16.47)	<.001
Persistent severe Relapse related disability in pregnancy	31/227 (13.66)	10/57 (17.54)	21/170 (12.35)	<.001
Postpartum period				
Any relapse postpartum	135 (49.27)	45 (52.94)	90 (47.62)	.49
Lost to follow up postpartum ^c				
Up to 1 st trimester	4 (1.46)	1 (1.18)	3 (1.59)	
Up to 2 nd trimester	6 (2.19)	2 (2.35)	4 (2.12)	
Up to 3 rd trimester	13 (4.74)	5 (5.88)	8 (4.23)	
Up to 4 th trimester	36 (13.14)	13 (15.29)	23 (12.17)	
Timing of any relapse postpartum ^c				
<i>1st trimester postpartum</i>	86/270 (31.85)	28/84 (33.34)	58/186 (31.18)	.91
<i>2nd trimester postpartum</i>	48/268 (17.91)	10/83 (12.05)	38/185 (20.54)	.24
<i>3rd trimester postpartum</i>	35/261 (13.41)	16/80 (20.00)	19/181 (10.50)	.09
<i>4th trimester postpartum</i>	16/238 (6.72)	10/72 (13.89)	6/166 (3.61)	.016
Any severe relapse postpartum ^a	15 (5.47)	7 (8.24)	8 (4.23)	<.001
Disability postpartum (N=227 ^b)				
<i>Information missing</i>	47 (17.2)	28 (32.9)	19 (10.1)	
Disability progression postpartum	39/227 (17.18)	14/57 (24.56)	25/170 (14.71)	<.001
Persistent severe Relapse related disability postpartum	29/227 (12.78)	12/57 (21.05)	17/170 (10.00)	<.001

	All N= 274	Pre-Preg. N=85	1st Trim. N=189	P overall
Breastfeeding (N=260 ^d)				
<i>Information missing</i>	14 (5.11)	6 (7.06)	8 (4.23)	
Exclusively	81/260 (31.15)	25/79 (31.65)	56/181 (30.94)	.77
<i>No breastfeeding</i>	103/260 (39.62)	32/79 (40.51)	71/181 (39.23)	
<i>Some, but not exclusively</i>	76/260 (29.23)	22/79 (27.85)	54/181 (29.83)	
NTZ restart postpartum (N=252)				
<i>Missing due to LFU before NTZ restart</i>	22 (8.03)	11 (12.94)	11 (5.82)	
<i>no NTZ restart in one year pp</i>	99/252 (39.29)	40/74 (54.05)	59/178 (33.15)	
Resumed NTZ post-partum	153/252 (60.71)	34/74 (45.95)	119/178 (66.85)	.001
<i>> 4 weeks/later</i>	83/153 (54.25)	18/34 (52.94)	65/119 (54.62)	.004
<i>0-4 weeks/early</i>	70/153 (45.75)	16/34 (47.06)	54/119 (45.38)	
<i>Postpartum weeks of NTZ restart, mean (SD)</i>	9.37 (12.35)	7.77 (11.39)	9.82 (12.61)	.37

Pre-Preg-group, pregnancies with last NTZ infusion prior to LMP but within 2 years of conception; 1stTri-group, pregnancies with last NTZ infusion within 1st trimester of pregnancy; LMP, last menstrual period; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; n, number in group; MS, multiple sclerosis, baseline, within three months prior to conception; EDSS, expanded disability status scale; NTZ, natalizumab; n, number; N, denominator; LFU, lost to follow up

^a36 pregnancies with relapses in pregnancy or one-year post-partum and missing EDSS value were categorized as “non-severe”. 33 relapses in pregnancy and 43 relapses post-partum could not be rated for severity

^b For all disability related analysis pregnancies with less than 3 EDSS values are counted as missing. Denominator for this subgroup analysis is the number of pregnancies with 3 available EDSS values (n=227)

^c36 pregnancies are lost to follow up during the first year postpartum, 4 during the first trimester, 2 during the second trimester, 7 during the third trimester and 23 during the fourth trimester. Denominators for this subgroup analysis is the number of pregnancies with completed follow up per postpartum trimester (first trimester N=270, second trimester N=268, third trimester N=261, fourth trimester N=238)

^dBreastfeeding: Exclusively, pregnancies followed for at least 8 weeks without introduction of supplemental feedings; No breastfeeding, pregnancies without any breastfed meal after delivery; Breastfeeding: Some, but not exclusively, pregnancies with follow up < 8 weeks or with supplemental feeding during the first 2 months. Denominator for this subgroup analysis is the number of pregnancies with available breastfeeding data (n=260)

eTable 8: Relapse risk and expanded disability status scale change during pregnancy and past-partum

		All	Joined later in pregnancy	Joined in 1 st trimester	P value
		N=274	N=129	N=145	
		n (%)	n (%)	n (%)	
	Pregnancies with SRDCS at 3 rd trimester	31 (11.31)	20 (15.50)	11 (7.59)	.07
SRDCS^a at 3 rd trimester, one year pp and newly at one year pp, n (%)	Pregnancies with SRDCS at one year pp	29 (10.58)	18 (13.95)	11 (7.59)	.16
	Pregnancies newly with SRDCS at one year pp	13 (4.74)	6 (4.65)	7 (4.83)	>.99
Median (IQR) EDSS at 3 rd trimester and one year pp	EDSS 3 rd trimester, median (IQR)	2.00 [1.00;3.50]	3.00 [1.00;4.00]	2.00 [1.00;3.00]	.13
	EDSS at one year pp, median (IQR)	2.00 [1.00;3.50]	3.00 [1.00;3.50]	2.00 [1.00;3.00]	.13
Median (IQR) change EDSS at 3 rd trimester and one year pp	Delta EDSS between baseline and 3 rd trimester, median (IQR)	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.50]	0.00 [0.00;0.00]	.09
	Delta EDSS between baseline and one year pp, median (IQR)	0.00 [0.00;0.50]	0.00 [0.00;0.50]	0.00 [0.00;0.38]	.04
	missing	47 (17.15)	23 (17.83)	24 (16.55)	
Significant clinical worsening (N=227 ^b) at 3 rd trimester and one year pp, n (%)	Pregnancies with significant clinical worsening at 3 rd trimester	26/227 (11.45)	16/106 (15.09)	10/121 (8.26)	.21
	Pregnancies with significant clinical worsening at one year pp	23/227 (10.13)	15/106 (14.15)	8/121 (6.61)	.13
	missing	47 (17.15)	23 (17.83)	24 (16.55)	
Categorical EDSS (N=227 ^b) at 3 rd trimester and one year pp, n (%)	Pregnancies with EDSS >= 2 at 3 rd trimester	145/227 (63.88)	70/106 (66.04)	75/121 (61.98)	.60
	Pregnancies with EDSS >= 2 at one year pp	147/227 (64.76)	72/106 (67.92)	75/121 (61.98)	.45
	Pregnancies with EDSS >= 3 at 3 rd trimester	96/227 (42.29)	54/106 (50.94)	42/121 (34.71)	.03
	Pregnancies with EDSS >= 3 at one year pp	95/227 (41.85)	53/106 (50.00)	42/121 (34.71)	.04
	Pregnancies with EDSS >= 4 at 3 rd trimester	45/227 (19.82)	27/106 (25.47)	18/121 (14.88)	.1
	Pregnancies with EDSS >= 4 at one year pp	41/227 (18.10)	22/106 (20.75)	19/121 (15.70)	.48

		All	Joined later in pregnancy	Joined in 1 st trimester	P value
		N=274	N=129	N=145	
		n (%)	n (%)	n (%)	
	Pregnancies with EDSS >= 8 at 3 rd trimester	2/227 (0.88)	1/106 (0.94)	1/121 (0.83)	.82
	Pregnancies with EDSS >= 8 at one year pp	2/227 (0.88)	2/106 (1.89)	0/121 (0.00)	.28
	missing	47 (17.15)	23 (17.83)	24 (16.55)	
Categorical EDSS change (N=227 ^b) at 3 rd trimester and one year pp, n (%)	Pregnancies with delta EDSS >= 2 points between baseline and 3 rd trimester	25/227 (11.01)	16/106 (15.09)	9/121 (7.44)	.14
	Pregnancies with delta EDSS >= 2 points between baseline and one year pp	23/227 (10.13)	15/106 (14.15)	8/121 (6.61)	.13
	Pregnancies with delta EDSS >= 3 points between baseline and 3 rd trimester	11/227 (4.85)	9/106 (8.49)	2/121 (1.65)	.04
	Pregnancies with delta EDSS >= 3 points between baseline and one year pp	5/227 (2.20)	4/106 (3.77)	1/121 (0.83)	.26
	Pregnancies with delta EDSS >= 4 points between baseline and 3 rd trimester	3/227 (1.32)	3/106 (2.83)	0/121 (0.00)	.15
	Pregnancies with delta EDSS >= 4 points between baseline one year pp	3/227 (1.32)	2/106 (1.89)	1/121 (0.83)	.64
	missing	47 (17.15)	23 (17.83)	24 (16.55)	
Disability progression (N=227 ^b) at 3 rd trimester and one year pp, n (%)	Pregnancies with disability progression at 3 rd trimester	40/227 (17.62)	23/106 (21.70)	17/121 (14.05)	.24
	Pregnancies with disability progression at one year pp	39/227 (17.18)	24/106 (22.64)	15/121 (12.40)	.09
	missing	47 (17.15)	23 (17.83)	24 (16.55)	
Newly reaching EDSS (N=227 ^b) Milestones at 3 rd trimester and one year pp, n (%)	Pregnancies with new walking limitation (EDSS >= 4) at 3 rd trimester	22/227 (9.69)	15/106 (14.15)	7/121 (5.79)	.08
	Pregnancies with new walking limitation (EDSS >= 4) at one year pp	9/227 (3.96)	3/106 (2.83)	6/121 (4.96)	.62
	Pregnancies newly requiring walking aid (EDSS >= 6 during) at 3 rd trimester	7/227 (3.08)	5/106 (4.72)	2/121 (1.65)	.33
		All	Joined later in pregnancy	Joined in 1st trimester	P value

		N=274	N=129	N=145	
		n (%)	n (%)	n (%)	
	Pregnancies newly requiring walking aid (EDSS >= 6) at one year pp	2/227 (0.88)	1/106 (0.94)	1/121 (0.83)	.82
	Pregnancies newly bedbound (EDSS >= 8) at 3 rd trimester	2/227 (0.88)	1/106 (0.94)	1/121 (0.83)	.82
	Pregnancies newly bedbound (EDSS >= 8) at one year pp	1/227 (0.44)	1/106 (0.94)	0/121 (0.00)	.52
Relapses in pregnancy and pp year	Pregnancies with at least one relapse during pregnancy	109 (39.78)	59 (45.74)	50 (34.48)	.08
	Pregnancies with at least one relapse during 1 st trimester	24 (8.76)	9 (6.98)	15 (10.34)	.44
	Pregnancies with at least one relapse during 2 nd trimester	75 (27.37)	43 (33.33)	32 (22.07)	.05
	Pregnancies with at least one relapse during 3 rd trimester	44 (16.06)	24 (18.60)	20 (13.79)	.36
	Number relapses during pregnancy, median (IQR)	0.00 [0.00;1.00]	0.00 [0.00;1.00]	0.00 [0.00;1.00]	.06
	Number relapses during 1st Trim, median (IQR)	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	.36
	Number relapses during 2nd Trim, median (IQR)	0.00 [0.00;1.00]	0.00 [0.00;1.00]	0.00 [0.00;0.00]	.03
	Number relapses during 3rd Trim, median (IQR)	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	.27
	Lost to follow up postpartum ^c				
	Up to 2 nd trimester	6 (2.19)	5 (3.88)	1 (0.69)	
	Up to 4 th trimester	36 (13.14)	15 (11.63)	21 (14.48)	
	Pregnancies with at least one relapse during first 6 months pp (N=268 ^c)	115/268 (42.91)	62/124 (50.00)	53/144 (36.81)	.13
	Pregnancies with at least one relapse during first 12 months pp (N=238 ^c)	135/238 (56.72)	68/114 (59.65)	67/124 (54.03)	.34

Stratified in pregnancies that joined in 1st trimester (median gestation week of enrollment (IQR): 7.3 (1.9 - 11.9)) and in pregnancies that joined later in pregnancy (median gestation week of enrollment (IQR): 21.9 (12.0 – 37.9)). All *P*-values from univariate comparisons. N, denominator; n, number in group; SRDCS, Severe Relapse Disability Composite Score; pp, post-partum; EDSS, Expanded Disability Status Scale; baseline, 3 months prior to conception; IQR, interquartile range; Trim, trimester

^a36 pregnancies with relapses in pregnancy or one-year postpartum and missing EDSS value were categorized as “non-severe”. 33 relapses in pregnancy and 43 relapses postpartum could not be rated for severity.

^bFor all disability related analysis pregnancies with less than 3 EDSS values are counted as missing. Denominator for this subgroup analysis is the number of pregnancies with 3 available EDSS values (N=227).

^c36 pregnancies are lost to follow up during the first year postpartum, 4 during the first trimester, 2 during the second trimester, 7 during the third trimester and 23 during the fourth trimester. Denominators for this subgroup analysis is the number of pregnancies with completed follow up per postpartum trimester (first trimester N=270, second trimester N=268, third trimester N=261, fourth trimester N=238)

eTable 9: Clinical characteristics of women with EDSS increase ≥ 3 or absolute EDSS ≥ 7.5 during pregnancy or the postpartum year

No	BASELINE				DURING PREGNANCY					POSTPARTUM						
	Joined in 1st trimester	Disease duration, years	NTZ exposure duration, days	Baseline EDSS	No rel in preg	Time to first rel after last NTZ, months	Worst EDSS and relapse treatment	EDSS 3 rd trimester	Delta EDSS between baseline and 3 rd trimester	BF	DMT resumption	Time to pp DMT start, months	No rel up to 12 months pp	Time to first rel pp after last NTZ, days	EDSS at one year pp	Delta EDSS between baseline and one year pp
1	yes	13.65	-16	1	2	5.27 7.47	EDSS unk 3.000 mg CS i.v.	6.5	5.5	no	NTZ	0	1	2	1	0
2	no	7.29	17	0	3	3.67 6.54 7.54	EDSS 5.5 20.000 mg CS i.v. 7xIVIG	5.5	5.5	yes	NTZ	0.70	1	271	1	1
3	no	3.25	14	0	2	4.57 7.64	EDSS 5.5 10.000 mg CS i.v.	5.5	5.5	no	NTZ	0.54	0		0	0
4	no	1.95	31	4	2	3.07 4.20	EDSS 9.5 10.000 mg CS i.v. 3xPLEX NTZ 300 mg 3x10g IVIG mechanical ventilation	8.5	4.5	no	NTZ	0.64	0		9	5
5	no	13.01	-75	3.5	2	3.00 5.04	EDSS 8.5 13.000 mg CS i.v. 2x40 mg CS i.th. 5xPLEX 4xIA 5x300 mg NTZ	7.5	4	no	NTZ	0.17	0		6	2.5

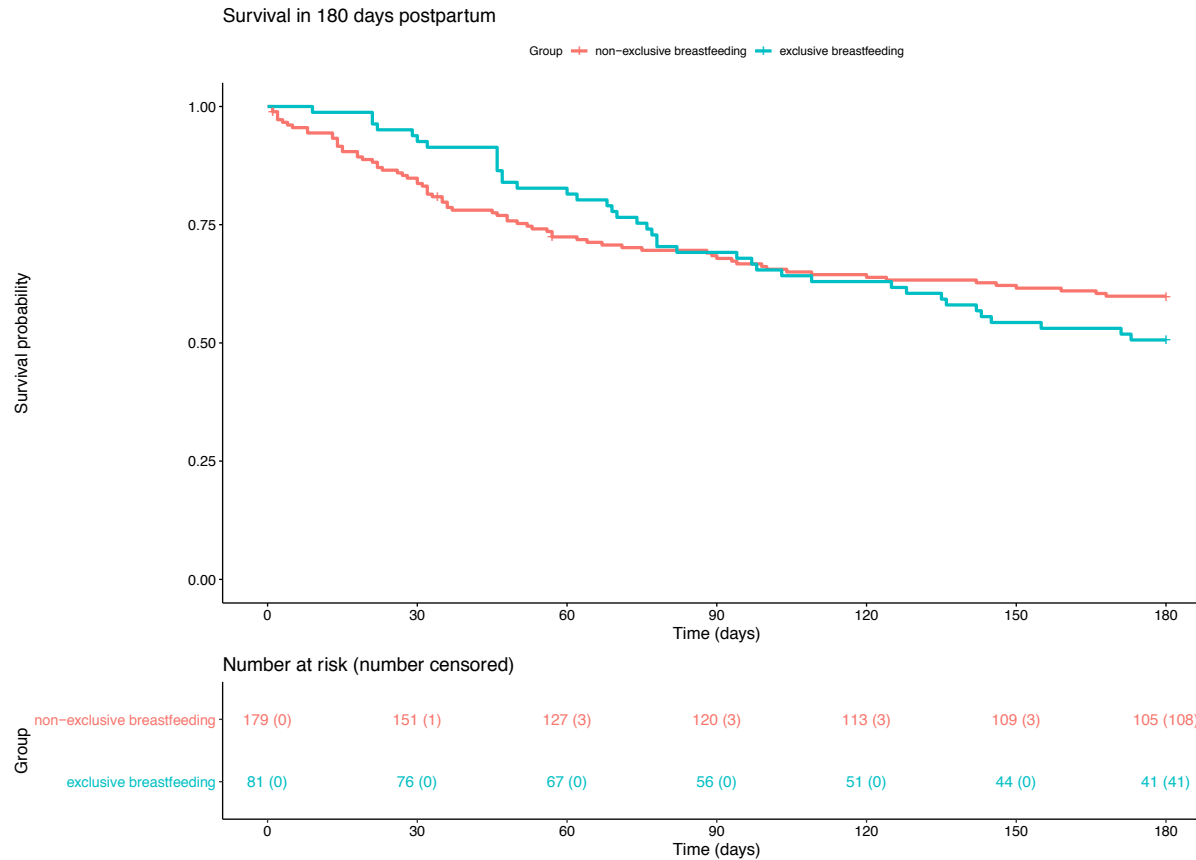
	BASELINE				DURING PREGNANCY					POSTPARTUM						
No	Joined in 1st trimester	Disease duration, years	NTZ exposure duration, days	Baseline EDSS	No rel in preg	Time to first rel after last NTZ, months	Worst EDSS and relapse treatment	EDSS 3 rd trimester	Delta EDSS between baseline and 3 rd trimester	BF	DMT resumption	Time to pp DMT start, months	No rel up to 12 months pp	Time to first rel pp after last NTZ, days	EDSS at one year pp	Delta EDSS between baseline and one year pp
6	no	6.88	16	2	3	5 6.17 7.17	EDSS 6 8.000 mg CS i.v. 4x25g IVIG 2x60 mg CS i.th.	6	4	no	NTZ	0.24	1	13	4	2
7	no	11.94	23	3	3	3.57 5.6 6.64	EDSS unk 13.000 mg CS i.v.	6.5	3.5	no	NTZ	0.24	1	118	6.5	3.5
8	no	3.56	21	2	3	3.07 5.10 6.80	EDSS 5.5 9.000 mg CS i.v. 5xIA/PLEX	5.5	3.5	no	unk	unk	minimum 3	unk	9.5/8	7.5
9	no	3.43	-295	1.5	4	12.17 14.20	EDSS 5.5 500 mg CS	5	3.5	no	DAC	5.24	1	748	3	1.5
10	yes	4.45	19	1	1	4.54	EDSS unk 3.000 mg CS i.v.	4	3	yes	NTZ	5.04	2	351	1	0
11	no	7.05	17	1	2	3.47 4.5	EDSS unk 8.000 mg CS i.v. 2x300mg NTZ	4	3	no	NTZ	0.27	2	265	1	0
12	yes	2.61	7	2	2	1.50 5.40	EDSS 7.0 8.000 mg CS 5xIA	4.5	2.5	no	NTZ	7.40	2	304	6.5	4.5
	BASELINE				DURING PREGNANCY					POSTPARTUM						

No	Joined in 1st trimester	Disease duration, years	NTZ exposure duration, days	Baseline EDSS	No rel in preg	Time to first rel after last NTZ, months	Worst EDSS and relapse treatment	EDSS 3 rd trimester	Delta EDSS between baseline and 3 rd trimester	BF	DMT resumption	Time to pp DMT start, months	No rel up to 12 months pp	Time to first rel pp after last NTZ, days	EDSS at one year pp	Delta EDSS between baseline and one year pp
13	yes	12.76	47	7.5	1	2.74	EDSS 9.5 10.000 mg CS i.v. 3x30 g IVIG 300 mg NTZ	8.5	2	no	NTZ	0.74	0		7.5	0
14	no	16.26	7	1	0			1	0	yes	NTZ	2.80	1	341	4	3

*Worst EDSS during relapse postpartum 9.5 recovered to 8 at the end of the postpartum year.

No, Number; NTZ, natalizumab; baseline, up to 3 months prior to conception; EDSS, expanded disability status scale; rel, relapse; preg, pregnancy; BF, breastfeeding; DMT, disease modifying therapy; pp, postpartum; unk, unknown; mg, milligrams; CS, corticosteroids; i.v., intravenous; IVIG, intravenous immunoglobulins; PLEX, plasma exchange; g, grams; i.th., intrathecal; IA, immunoadsorption; DAC, daclizumab.

eFigure: Time to first relapse postpartum split by breastfeeding behavior



The turquoise curve depicts the survival probability of the exclusive breastfeeding group in the first 180 days postpartum, the red curve the survival probability of the non-exclusive breastfeeding group. The light-colored contours indicate the respective confidence intervals. The red and turquoise numbers depict the number of cases at risk of suffering from a relapse in the respective group at the given timepoints. t_0 , date of delivery; exclusive breastfeeding, exclusive breastfeeding for at least 8 weeks after delivery with no supplemental feeding; non-exclusive breastfeeding, not breastfeeding or breastfeeding plus formula meals or early reintroduction of disease modifying therapies

Anhang 4: Fingolimodauswertung

	Alle N= 213	Kein Schub N=91	Kein schwerer Schub N=110 ^a	Schwerer Schub n=12 ^b
Alter bei LMP (Jahre), MW (SD)	32.47 (4.64)	33.41 (4.84)	31.33 (4.02)	35.76 (5.60)
Krankheitsdauer (Jahre), Median [IQR]	6.82 [0.53;20.36]	6.82 [0.53;20.36]	6.79 [0.78;17.13]	7.88 [2.97;15.76]
Schub im Jahr vor der Schwangerschaft, n (%)	82 (38.50%)	20 (21.98%)	54 (49.09%)	8 (66.67%)
MS-bedingte Behinderung kurz vor der Schwangerschaft (Baseline) (n=174) ^c , n (%)				
Unbekannt	39 (18.31%)	5 (5.49%)	34 (30.91%)	0 (0.00%)
Keine Behinderung (EDSS 0-2.0)	81/174 (46.55%)	38/86 (44.19%)	36/76 (47.37%)	7/12 (58.33%)
leichte Behinderung, (EDSS 2.5-3.5)	73/174 (41.95%)	39/86 (45.35%)	30/76 (39.47%)	4/12 (33.33%)
Eingeschränktes Gehvermögen, keine Gehhilfe erforderlich (EDSS 4.0-5.5)	15/174 (8.62%)	4/86 (4.65%)	10/76 (13.16%)	1/12 (8.33%)
Gehhilfe erforderlich (EDSS 6.0-6.5)	3/174 (1.72%)	3/86 (3.49%)	0/76 (0.00%)	0/12 (0.00%)
Rollstuhl erforderlich (EDSS ≥7.0)	2/174 (1.15%)	2/86 (2.33%)	0/76 (0.00%)	0/12 (0.00%)
Dauer FTY-Behandlung vor der Schwangerschaft (Jahre), Median [IQR]	2.68 [0.06; 12.5]	2.82 [0.16; 11.2]	2.52 [0.15; 3.12]	3.21 [0.06; 6.92]
Schub unter FTY-Behandlung	29/194 (14.95)	15/84(17.86)	13/100 (13.00)	1/10 (10.00)
Vorangegangener FTY-Absetzversuch, n (%)	31 (14.55%)	16 (17.58%)	11 (10.00%)	4 (33.33%)
Schub im Zusammenhang mit vorangegangenen FTY-Absetzversuchen, n (%)	17/31 (54.84%)	8/16 (50.00%)	8/11 (72.73%)	1/4 (25.00%)
FTY Absetzgruppe, n (%)				
No-Washout-Gruppe	148 (69.48%)	65 (71.43%)	74 (67.27%)	9 (75.00%)
Washout-Gruppe	65 (30.52%)	26 (28.57%)	36 (32.73%)	3 (25.00%)
Zeitpunkt des Absetzens von FTY				
Washout-Gruppe: Tage zwischen FTY-Stop und LMP, Median [IQR]	141.00 [89.00;223.00]	176.00 [116.75;254.50]	107.50 [85.50;202.25]	107.00 [84.50;227.00]
No-washout-Gruppe: Tage zwischen FTY-Stop und LMP Median [IQR]	-32.00 [-41.00;-19.50]	-30.00 [-39.00;-18.00]	-32.50 [-41.00;-25.25]	-41.00 [-46.00;-32.00]
Schwangerschaftswoche bei Einschluss, Median [IQR]	9.57 [6.14;17.14]	8.71 [5.57;17.43]	10.57 [6.43;16.93]	7.86 [6.61;21.00]

Tabelle 1 Baselinecharakteristika Schwangerschaften – Fingolimodauswertung

^a34 Schwangerschaften mit Schüben in der Schwangerschaft oder im Jahr postpartum bei denen keine EDSS-Werte vorhanden waren wurden als „nicht schwer“ klassifiziert. 25 Schübe in der Schwangerschaft und 25 postpartum konnten nicht nach Schwere klassifiziert werden

^b Mindestens 1 schwerer Schub wurde in 12 Schwangerschaften beobachtet. Ein Schub wurde als schwer klassifiziert, wenn er den Kriterien des severe relapse disability composite score entsprach.

^c Bei den Analysen zur Behinderung wurden Schwangerschaften mit weniger als 3 EDSS-Werten als fehlend gezählt. Als Nenner für diese Subgruppenanalyse wurde die Anzahl an Schwangerschaften mit mindestens 3 vorhandenen EDSS-Werten (=173) gewählt

kein schwerer Schub = Schub ohne neue oder verstärkte Geheinschränkung, schwerer Schub = Schub mit resultierender neuer oder verstärkter Geheinschränkung, Washout-Gruppe= letzte FTY zwischen 60 Tage und 1 Jahr vor der LMP, No-Washout-Gruppe = letzte FTY weniger als 60 Tage vor der LMP oder nach der LMP, EDSS = Expanded Disability Status Scale, FTY = Fingolimod, IQR = Interquartilsabstand, LMP = letzte Menstruationsperiode, MS = multiple Sklerose, MW = Mittelwert, n = Anzahl, SD = Standardabweichung

	Alle N= 213	Kein Schub N=91	Kein schwerer Schub N=110 ^a	Schwerer Schub N=12 ^b	Kein Schub vs. Schub	Schwerer Schub vs. kein oder kein schwerer Schub
	n (%)				p-Wert	
Schwangerschaft						
Schub in Schwangerschaft	67 (31.46%)	0 (0.00%)	57 (51.82%)	10 (83.33%)		<0.001
Mehr als ein Schub in Schwangerschaft	23 (10.80%)	0 (0.00%)	19 (17.27%)	4 (33.33%)		0.029
Schub im 1. Trimester	33 (15.49%)	0 (0.00%)	28 (25.45%)	5 (41.67%)		0.023
Schub im 2. Trimester	38 (17.84%)	0 (0.00%)	31 (28.18%)	7 (58.33%)		0.001
Schub im 3. Trimester	17 (7.98%)	0 (0.00%)	16 (14.55%)	1 (8.33%)		1.000
Schwerer Schub in Schwangerschaft ^a	9 (4.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	9 (75.00%)		
DMT-Wiederbeginn in Schwangerschaft						
Glatirameracetat	3 (1.41%)	1 (1.09%)	2 (1.82%)	0 (0.00%)	1.000	1.000
Immunglobuline	1 (0.47%)	0 (0.00%)	1 (0.91%)	0 (0.00%)		
Kein Wiederbeginn	209 (98.12%)	90 (98.90%)	107 (97.27%)	12 (100.00%)		
Behinderung in Schwangerschaft (n=174)^c						
Keine Angabe	39 (18.31%)	5 (5.49%)	34 (30.91%)	0 (0.00%)	<0.001	0.129
Krankheitsprogression in der Schwangerschaft	17/174 (9.77%)	1/86 (1.16%)	7/76 (9.21%)	9/12 (75.00%)	<0.001	<0.001
SRDCS in Schwangerschaft	9/174 (5.17)	0/86 (0.00)	0/76 (0.00)	9/12 (75.00)	0.003	<0.001
Postpartum						
Schub postpartum	95 (44.60%)	0 (0.00%)	88 (80.00%)	7 (58.33%)		0.493
Zeitpunkt Schub postpartum^d						
1. Trimester postpartum	55/204 (26.96%)	0/87 (0.00%)	48/105 (45.71%)	7/12 (58.33%)		0.018
2. Trimester postpartum	31/199 (15.58%)	0/84 (0.00%)	31/103 (30.10%)	0/12 (0.00%)		0.220
3. Trimester postpartum	29/187 (15.51%)	0/75 (0.00%)	27/100 (27.00%)	2/12 (16.67%)		1.000
4. Trimester postpartum	11/176 (6.25%)	0/67 (0.00%)	11/97 (11.34%)	0/12 (0.00%)		1.000
Schwerer Schub postpartum ^a	3 (1.41%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (25.00%)		
Behinderung postpartum (n=174)^c						

	Alle N= 213	Kein Schub N=91	Kein schwerer Schub N=110 ^a	Schwerer Schub N=12 ^b	Kein Schub vs. Schub	Schwerer Schub vs. kein oder kein schwerer Schub
Keine Angabe	39 (18.31%)	5 (5.49%)	34 (30.91%)	0 (0.00%)	<0.001	0.129
Behinderungsprogression postpartum	19/174 (10.92%)	2/86 (2.33%)	5/75 (6.58%)	12/12 (100.00%)	0.001	<0.001
SRDCS postpartum	11/174 (6.32)	0/86 (0.00)	0/76 (0.00)	11/12 (91.67)	0.002	<0.001
Stillen (n=213) ^e						
Daten zum Stillverhalten vorhanden	213 (100.00%)	91 (100.00%)	110 (100.00%)	12 (100.00%)		
Ausschließliches Stillen	80 (37.56%)	41 (45.05)	37 (33.64%)	2 (16.67%)	0.044	0.232
Kein Stillen	68 (31.92%)	30 (32.97%)	34 (30.91%)	4 (33.33%)		
Teilstillen	65 (30.52%)	20 (21.98%)	39 (35.45%)	6 (50.00%)		
FTY-Wiederbeginn postpartum (N=177)						
<i>Unbekannt, da lost to follow up vor FTY- Wiederbeginn</i>	75 (35.21)	31 (34.07)	38 (34.55)	6 (50.00)		
Kein FTY-Wiederbeginn innerhalb eines Jahres postpartum	28/138 (20.29)	18/60 (30.00)	10/72 (13.89)	0/6 (0.00)		
FTY-Wiederbeginn postpartum	110/138 (79.71)	42/60 (70.00)	62/72 (86.11)	6/6 (100.00)	0.213	1.000
Innerhalb von 0-4 Wochen/früh	78/110 (70.91)	25/42 (59.52)	49/62 (79.03)	4/6 (66.67)		
<i>Nach 4 Wochen postpartum/später</i>	32/110 (29.09)	17/42 (40.78)	13/62 (20.97)	2/6 (33.33)	0.015	0.551
FTY-Wiederbeginn postpartum (Tage), MW (SD)	37.40 (30.50)	29.7 (24.8)	64.80 (33.60)	15.30 (15.30)0	0.056	0.100

Tabelle 2 Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft und postpartum – Fingolimodauswertung

^a34 Schwangerschaften mit Schüben in der Schwangerschaft oder im Jahr postpartum bei denen keine EDSS-Werte vorhanden waren wurden als „nicht schwer“ klassifiziert. 25 Schübe in der Schwangerschaft und 25 postpartum konnten nicht nach Schwere klassifiziert werden

^b Ein Schub wurde als schwer klassifiziert, wenn er den Kriterien des severe relapse disability composite score entsprach.

^c Bei den Analysen zur Behinderung wurden Schwangerschaften mit weniger als 3 EDSS-Werten als fehlend gezählt. Als Nenner für diese Subgruppenanalyse wurde die Anzahl an Schwangerschaften mit mindestens 3 vorhandenen EDSS-Werten (n=174) gewählt

^d Während des ersten Jahres postpartum waren 38 Schwangerschaften lost to follow-up, 9 im ersten Trimester, 5 im zweiten Trimester, 13 im dritten Trimester und 11 im vierten Trimester. Als Nenner wurde für diese Subgruppenanalyse jeweils die Anzahl an Schwangerschaften mit für das jeweilige Trimester abgeschlossenem Follow-up (1.Trimester n=204, 2. Trimester n= 199, 3. Trimester n=186, 4. Trimester n=175)

°Ausschließliches Stillen: ausschließliches Stillen für mindestens 2 Monate ohne Ersetzen einer Mahlzeit, Teilstillen: Ersetzen mindestens einer Mahlzeit innerhalb der ersten 2 Monate postpartum oder Follow-up von weniger als 2 Monaten. Nenner N=213 für die Daten vorlagen.

Washout-Gruppe= letzte FTY zwischen 60 Tage und 1 Jahr vor der LMP, No-Washout-Gruppe= letzte FTY weniger als 60 Tage vor der LMP oder nach der LMP, kein schwerer Schub = Schub ohne neue oder verstärkte Geheinschränkung, schwerer Schub = Schub mit resultierender neuer oder verstärkter Geheinschränkung, EDSS = Expanded Disability Status Scale, FTY = Fingolimod, IQR = Interquartilsabstand, LMP = letzte Menstruationsperiode, MS = multiple Sklerose, MW = Mittelwert, n = Anzahl, SD = Standardabweichung, SRDCS = des severe relapse disability composite score

	Alle N= 213	No-washout- Gruppe N=148	Washout- Gruppe N=65	P
Alter bei LMP (Jahre), MW (SD)	32.47 (4.64)	32.48 (4.95)	32.45 (3.87)	0.962
Krankheitsdauer (Jahre), Median [IQR]	6.82 [4.18;10.59]	7.40 [4.45;10.91]	6.29 [3.65;9.82]	0.125
Schub im Jahr vor der Schwangerschaft, n (%)	82 (38.50%)	54 (36.49%)	28 (43.08%)	0.449
MS-bedingte Behinderung kurz vor der Schwangerschaft (Baseline) (n=174) ^c , n (%)				
Unbekannt	39 (18.31%)	26 (17.57%)	13 (20.00%)	0.818
Keine Behinderung (EDSS 0-2.0)	81/174 (46.55%)	52/122 (42.62%)	29/52 (55.77%)	0.354
leichte Behinderung, (EDSS 2.5-3.5)	73/174 (41.95%)	53/122 (43.44%)	20/52 (38.46%)	
Eingeschränktes Gehvermögen, keine Gehhilfe erforderlich (EDSS 4.0-5.5)	15/174 (8.62%)	13/122 (10.66%)	2/52 (3.85%)	
Gehhilfe erforderlich (EDSS 6.0-6.5)	3/174 (1.72%)	2/122 (1.64%)	1/52 (1.92%)	
Rollstuhl erforderlich (EDSS ≥7.0)	2/174 (1.15%)	2/122 (1.64%)	0/52 (0.00%)	
Dauer FTY-Behandlung vor der Schwangerschaft (Jahre), Median [IQR]	2.68 [0.06;12.5]	2.37 [0.06;9.58]	3.60 [0.15;12.5]	<0.001
Schub unter FTY-Behandlung	29 (14.9)	4 (3.08)	25 (39.1)	<0.001
Vorangegangener FTY-Absetzversuch, n (%)	31 (14.55%)	26 (17.57%)	5 (7.69%)	0.095
Schub im Zusammenhang mit vorangegangenen FTY-Absetzversuchen, n (%)	17/31 (54.84%)	14/26 (53.85%)	3/5 (60.00%)	
Schwangerschaftswoche bei Einschluss, Median [IQR]	9.57 [6.14;17.14]	10.14 [6.00;18.75]	9.00 [6.43;13.29]	0.494

Tabelle 3 Baselinecharakteristika stratifiziert nach Abesetzgruppe - Fingolimodauswertung

Washout-Gruppe= letzte FTY zwischen 60 Tage und 1 Jahr vor der LMP, No-Washout-Gruppe = letzte FTY weniger als 60 Tage vor der LMP oder nach der LMP, EDSS = Expanded Disability Status Scale, FTY = Fingolimod, IQR = Interquartilsabstand, LMP = letzte Menstruationsperiode, MS = multiple Sklerose, MW = Mittelwert, n = Anzahl, SD = Standardabweichung

^aBei den Analysen zur Behinderung wurden Schwangerschaften mit weniger als 3 EDSS-Werten als fehlend gezählt. Als Nenner für diese Subgruppenanalyse wurde die Anzahl an Schwangerschaften mit mindestens 3 vorhandenen EDSS-Werten (=174) gewählt

	Alle N= 213	No-washout- Gruppe N=148	Washout- Gruppe N=65	P
	n (%)			
Schwangerschaft				
Schub in Schwangerschaft	67 (31.46%)	40 (27.03%)	27 (41.54%)	0.052
Mehr als ein Schub in Schwangerschaft	23 (10.80%)	14 (9.46%)	9 (13.85%)	0.478
Schub im 1. Trimester	33 (15.49%)	20 (13.51%)	13 (20.00%)	0.318
Schub im 2. Trimester	38 (17.84%)	21 (14.19%)	17 (26.15%)	0.057
Schub im 3. Trimester	17 (7.98%)	10 (6.76%)	7 (10.77%)	0.471
Schwerer Schub in Schwangerschaft ^a	9 (4.23%)	7 (4.73%)	2 (3.08%)	
DMT-Wiederbeginn in Schwangerschaft				
Glatirameracetat	3 (1.41%)	2 (1.35%)	1 (1.54%)	0.460
Immunglobuline	1 (0.47%)	0 (0.00%)	1 (1.54%)	
Kein Wiederbeginn	209 (98.12%)	146 (98.65%)	63 (96.92%)	
Behinderung in Schwangerschaft (n=174) ^b				
Keine Angabe	39 (18.31%)	26 (17.57%)	13 (20.00%)	0.818
Krankheitsprogression in der Schwangerschaft	17/174 (9.77%)	12/122 (9.84%)	5/52 (9.62%)	1.000
SRDCS in Schwangerschaft	9/174 (5.17%)	7/122 (5.74%)	2/52 (3.85%)	0.726
Postpartum				
Schub postpartum	95 (44.60%)	69 (46.62%)	26 (40.00%)	0.456
Zeitpunkt Schub postpartum ^c				
1. Trimester postpartum	55/204 (26.96%)	36/143 (25.17%)	19/61 (31.15%)	0.479
2. Trimester postpartum	31/199 (15.58%)	20/140 (14.29%)	11/59 (18.64%)	0.575
3. Trimester postpartum	29/187 (15.51%)	24/132 (18.18%)	5/55 (9.09%)	0.179
4. Trimester postpartum	11/176 (6.25%)	9/123 (7.32%)	2/53 (3.77%)	0.509
Schwerer Schub postpartum ^a	3 (1.41%)	2 (1.35%)	1 (1.54%)	3 (1.41%)
Behinderung postpartum (n=174) ^b				
Keine Angabe	39 (18.31%)	26 (17.57%)	13 (20.00%)	0.818
Behinderungsprogression postpartum	19/174 (10.92%)	13/122 (10.66%)	6/52 (11.54%)	1.000
SRDCS postpartum	11/174 (6.32%)	8/122 (6.56%)	3/52 (5.77%)	1.000
Stillen (n=213) ^d				
Daten zum Stillverhalten vorhanden	213 (100.00%)	148 (100.00%)	65 (100.00%)	
Ausschließliches Stillen	80 (37.56%)	49 (33.11%)	31 (47.69%)	0.086
Kein Stillen	68 (31.92%)	53 (35.81%)	15 (23.08%)	

Teilstillen	65 (30.52%)	46 (31.08%)	19 (29.23%)	
FTY Wiederbeginn postpartum (N=138)				
<i>Unbekannt, da lost to follow up vor FTY-Wiederbeginn</i>	75 (35.21%)	47 (31.76%)	28 (43.08%)	
Kein FTY-Wiederbeginn innerhalb eines Jahres postpartum	28 (13.15%)	16 (10.81%)	12 (18.46%)	
FTY-Wiederbeginn postpartum	110 (51.64%)	85 (57.43%)	25 (38.46%)	0.016
Innerhalb von 0-4 Wochen/früh	32/110 (29.09%)	26/85 (30.59%)	6/25 (24.0%)	.068
Nach 4 Wochen postpartum/später	78/110 (70.91%)	59/85 (69.41%)	19/25 (76%)	
FTY Wiederbeginn postpartum (Tage), MW (SD)	9.37 (12.35)	7.77 (11.39)	9.82 (12.61)	.37

Tabelle 4 Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft und postpartum stratifiziert nach Absetzgruppe – Fingolimodauswertung

Washout-Gruppe= letzte FTY zwischen 60 Tage und 1 Jahr vor der LMP, No-Washout-Gruppe= letzte FTY weniger als 60 Tage vor der LMP oder nach der LMP, kein schwerer Schub = Schub ohne neue oder verstärkte Geheinschränkung, schwerer Schub = Schub mit resultierender neuer oder verstärkter Geheinschränkung, EDSS = Expanded Disability Status Scale, FTY = Fingolimod, IQR = Interquartilsabstand, LMP = letzte Menstruationsperiode, MS = multiple Sklerose, MW = Mittelwert, n = Anzahl, SD = Standardabweichung, SRDCS = des severe relapse disability composite score

^a34 Schwangerschaften mit Schüben in der Schwangerschaft oder im Jahr postpartum bei denen keine EDSS-Werte vorhanden waren wurden als „nicht schwer“ klassifiziert. 25 Schübe in der Schwangerschaft und 25 postpartum konnten nicht nach Schwere klassifiziert werden

^bBei den Analysen zur Behinderung wurden Schwangerschaften mit weniger als 3 EDSS-Werten als fehlend gezählt. Als Nenner für diese Subgruppenanalyse wurde die Anzahl an Schwangerschaften mit mindestens 3 vorhandenen EDSS-Werten (n=174) gewählt

^cWährend des ersten Jahres postpartum waren 38 Schwangerschaften lost to follow-up, 9 im ersten Trimester, 5 im zweiten Trimester, 13 im dritten Trimester und 11 im vierten Trimester. Als Nenner wurde für diese Subgruppenanalyse jeweils die Anzahl an Schwangerschaften mit für das jeweilige Trimester abgeschlossenem Follow-up (1.Trimester n=204, 2. Trimester n= 199, 3. Trimester n=186, 4. Trimester n=175)

^dAusschließliches Stillen: ausschließliches Stillen für mindestens 2 Monate ohne Ersetzen einer Mahlzeit, Teilstillen: Ersetzen mindestens einer Mahlzeit innerhalb der ersten 2 Monate postpartum oder Follow-up von weniger als 2 Monaten. Nenner N=213 für die Daten vorlagen.

		Alle N=213	No- washout- Gruppe N=148	Washout- Gruppe N=65	P
		<i>n (%)</i>			
	Schwangerschaften mit SRDCS im 3. Trimester	9 (4.23%)	7 (4.73%)	2 (3.08%)	0.725
SRDCS^a im 3. Trimester, ein Jahr pp und neu im ersten Jahr pp, n (%)	Schwangerschaften mit SRDCS ein Jahr pp	11 (5.16%)	8 (5.41%)	3 (4.62%)	1.000
	Schwangerschaften mit neu SRDCS ein Jahr pp	3 (1.41%)	2 (1.35%)	1 (1.54%)	1.000
Median (IQR) EDSS im 3. Trimester und ein Jahr pp	EDSS im 3. Trimester	2.00 [1.00;3.00]	2.00 [1.00;3.38]	1.75 [0.00;3.00]	0.078
	EDSS ein Jahr pp	2.00 [0.00;3.00]	2.00 [0.00;3.00]	1.50 [0.00;2.12]	0.177
Median (IQR) EDSS-Veränderung im 3. Trimester und ein Jahr pp	Delta EDSS zwischen Baseline und 3. Trimester	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.993
	Delta EDSS zwischen Baseline ein Jahr pp	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.00 [0.00;0.00]	0.650
Signifikante klinische Verschlechterung (N=174 ^b) zum 3. Trimester und ein Jahr pp, n (%)	Unbekannt	39 (18.31%)	26 (17.57%)	13 (20.00%)	0.818
	Schwangerschaften mit signifikanter klinischer Verschlechterung 3. Trimester	10/174 (5.75%)	8/122 (6.56%)	2/52 (3.85%)	0.725
	Schwangerschaften mit signifikanter klinischer Verschlechterung ein Jahr pp	10/174 (5.75%)	6/122 (4.92%)	4/52 (7.69%)	0.488
EDSS, kategorisch, (N=174 ^b) im 3. Trimester und ein Jahr pp, n (%)	Unbekannt	39 (18.31%)	26 (17.57%)	13 (20.00%)	0.818
	Schwangerschaften mit EDSS ≥2 im 3. Trimester	103/174 (59.2%)	77/122 (63.1%)	26/52 (50.0%)	0.149
	Schwangerschaften mit EDSS ≥ 2 ein Jahr pp	96/174 (55.2%)	72/122 (59.0%)	24/52 (46.2%)	0.163
	Schwangerschaften mit EDSS ≥ 3 im 3. Trimester	57/174 (32.8%)	43/122 (35.2%)	14/52 (26.9%)	0.371

		Alle N=213	No- washout- Gruppe N=148	Washout- Gruppe N=65	P
		<i>n (%)</i>			
	Schwangerschaften mit EDSS \geq 3 ein Jahr pp	48/174 (27.6%)	37/122 (30.3%)	11/52 (21.2%)	0.292
	Schwangerschaften mit EDSS \geq 4 im 3. Trimester	26/174 (14.9%)	22/122 (18.0%)	4/52 (7.69%)	0.129
	Schwangerschaften mit EDSS \geq 4 ein Jahr pp	24/174 (13.8%)	20/122 (16.4%)	4/52 (7.69%)	0.199
	Schwangerschaften mit EDSS \geq 6 im 3. Trimester	4/174 (2.30%)	3/122 (2.46%)	1/52 (1.92%)	1.000
	Schwangerschaften mit EDSS \geq 6 ein Jahr	6/174 (3.45%)	5/122 (4.10%)	1/52 (1.92%)	0.670
EDSS-Veränderung, kategorisch, (N=174^b) zum 3. Trimester und ein Jahr pp n (%)	Unbekannt	39 (18.31%)	26 (17.57%)	13 (20.00%)	0.818
	Schwangerschaften mit delta EDSS \geq 2 Punkten zwischen Baseline und 3. Trimester	10/174 (5.75%)	8/122 (6.56%)	2/52 (3.85%)	0.725
	Schwangerschaften mit delta EDSS \geq 2 Punkten zwischen Baseline und ein Jahr pp	10/174 (5.75%)	6/122 (4.92%)	4/52 (7.69%)	0.488
	Schwangerschaften mit delta EDSS \geq 3 Punkten zwischen Baseline und 3. Trimester	5/174 (2.87%)	4/122 (3.28%)	1/52 (1.92%)	1.000
	Schwangerschaften mit delta EDSS \geq 3 Punkten zwischen Baseline und ein Jahr pp	3/174 (1.72%)	2/122 (1.64%)	1/52 (1.92%)	1.000
	Schwangerschaften mit delta EDSS \geq 4 Punkten zwischen Baseline und 3. Trimester	1/174 (0.57%)	1/122 (0.82%)	0/52 (0.00%)	1.000
	Schwangerschaften mit delta EDSS \geq 4 Punkten zwischen Baseline und ein Jahr pp	0/174 (0.00%)	0/122 (0.00%)	0/52 (0.00%)	

		Alle N=213	No- washout- Gruppe N=148	Washout- Gruppe N=65	P
		<i>n (%)</i>			
Krankheitsprogression (N=174 ^b) zum 3 rd Trimester und ein Jahr pp, n (%)	Unbekannt	39 (18.31%)	26 (17.57%)	13 (20.00%)	0.818
	Schwangerschaften mit Krankheitsprogression zum 3. Trimester	17/174 (9.77%)	12/122 (9.84%)	5/52 (9.62%)	1.000
	Schwangerschaften mit Krankheitsprogression ein Jahr pp	19/174 (10.9%)	13/122 (10.7%)	6/52 (11.5%)	1.000
Erreichen neuer EDSS- Meilensteine (N=174 ^b) zum 3. Trimester und ein Jahr pp, n (%)	Unbekannt	39 (18.31%)	26 (17.57%)	13 (20.00%)	0.818
	Schwangerschaften mit neu erreichtem EDSS \geq 3 im 3. Trimester	13/174 (7.47%)	8/122 (6.56%)	5/52 (9.62%)	0.533
	Schwangerschaften mit neu erreichtem EDSS \geq 3 ein Jahr pp	4/174 (2.30%)	3/122 (2.46%)	1/52 (1.92%)	1.000
	Schwangerschaften mit neuer Gehstreckeneinschränkung (EDSS \geq 4) im 3. Trimester	8/174 (4.60%)	7/122 (5.74%)	1/52 (1.92%)	0.438
	Schwangerschaften mit neuer Gehstreckeneinschränkung (EDSS \geq 4) ein Jahr pp	2/174 (1.15%)	1/122 (0.82%)	1/52 (1.92%)	0.510
	Schwangerschaften mit neu benötigter Gehhilfe (EDSS \geq 6 during) im 3. Trimester	0/174 (0.00%)	0/122 (0.00%)	0/52 (0.00%)	
	Schwangerschaften mit neu benötigter Gehhilfe (EDSS \geq 6) ein Jahr pp	2/174 (1.15%)	2/122 (1.64%)	0/52 (0.00%)	1.000
	Schwangerschaften mit neuer Bettlägerigkeit (EDSS \geq 8) im 3. Trimester	0/174 (0.00%)	0/122 (0.00%)	0/52 (0.00%)	
	Schwangerschaften mit neuer Bettlägerigkeit (EDSS \geq 8) ein Jahr pp	0/174 (0.00%)	0/122 (0.00%)	0/52 (0.00%)	
Schübe in der Schwangerschaft und dem postpartalen Jahr	Schwangerschaften mit min. einem Schub während der Schwangerschaft	67 (31.5%)	40 (27.0%)	27 (41.5%)	0.052
	Schwangerschaften mit min. einem Schub während des 1. Trimesters	33 (15.5%)	20 (13.5%)	13 (20.0%)	0.318

		Alle N=213	No- washout- Gruppe N=148	Washout- Gruppe N=65	P
		<i>n (%)</i>			
	Schwangerschaften mit min. einem Schub während des 2. Trimesters	38 (17.8%)	21 (14.2%)	17 (26.2%)	0.057
	Schwangerschaften mit min. einem Schub während des 3. Trimesters	17 (7.98%)	10 (6.76%)	7 (10.8%)	0.471
	Anzahl Schübe während der Schwangerschaft, Median (IQR)	0.00 [0.00;1.00]	0.00 [0.00;1.00]	0.00 [0.00;1.00]	0.042

Tabelle 5 Schubrisiko und EDSS-Wert Änderungen während der Schwangerschaft und postpartum - Fingolimodauswertung

Washout-Gruppe= letzte FTY zwischen 60 Tage und 1 Jahr vor der LMP, No-Washout-Gruppe= letzte FTY weniger als 60 Tage vor der LMP oder nach der LMP, N = Nenner, n = Anzahl, pp = postpartum, EDSS = Expanded Disability Status Scale, SRDCS = des severe relapse disability composite score, IQR = Interquartilsabstand, Trim = Trimester, Baseline = 3 Monate vor der LMP

^a34 Schwangerschaften mit Schüben in der Schwangerschaft oder im Jahr postpartum bei denen keine EDSS-Werte vorhanden waren wurden als „nicht schwer“ klassifiziert. 25 Schübe in der Schwangerschaft und 25 postpartum konnten nicht nach Schwere klassifiziert werden

^bBei den Analysen zur Behinderung wurden Schwangerschaften mit weniger als 3 EDSS-Werten als fehlend gezählt. Als Nenner für diese Subgruppenanalyse wurde die Anzahl an Schwangerschaften mit mindestens 3 vorhandenen EDSS-Werten (n=174) gewählt

^cWährend des ersten Jahres postpartum waren 38 Schwangerschaften lost to follow-up, 9 im ersten Trimester, 5 im zweiten Trimester, 13 im dritten Trimester und 11 im vierten Trimester. Als Nenner wurde für diese Subgruppenanalyse jeweils die Anzahl an Schwangerschaften mit für das jeweilige Trimester abgeschlossenem Follow-up (1.Trimester n=204, 2. Trimester n= 199, 3. Trimester n=186, 4. Trimester n=175)

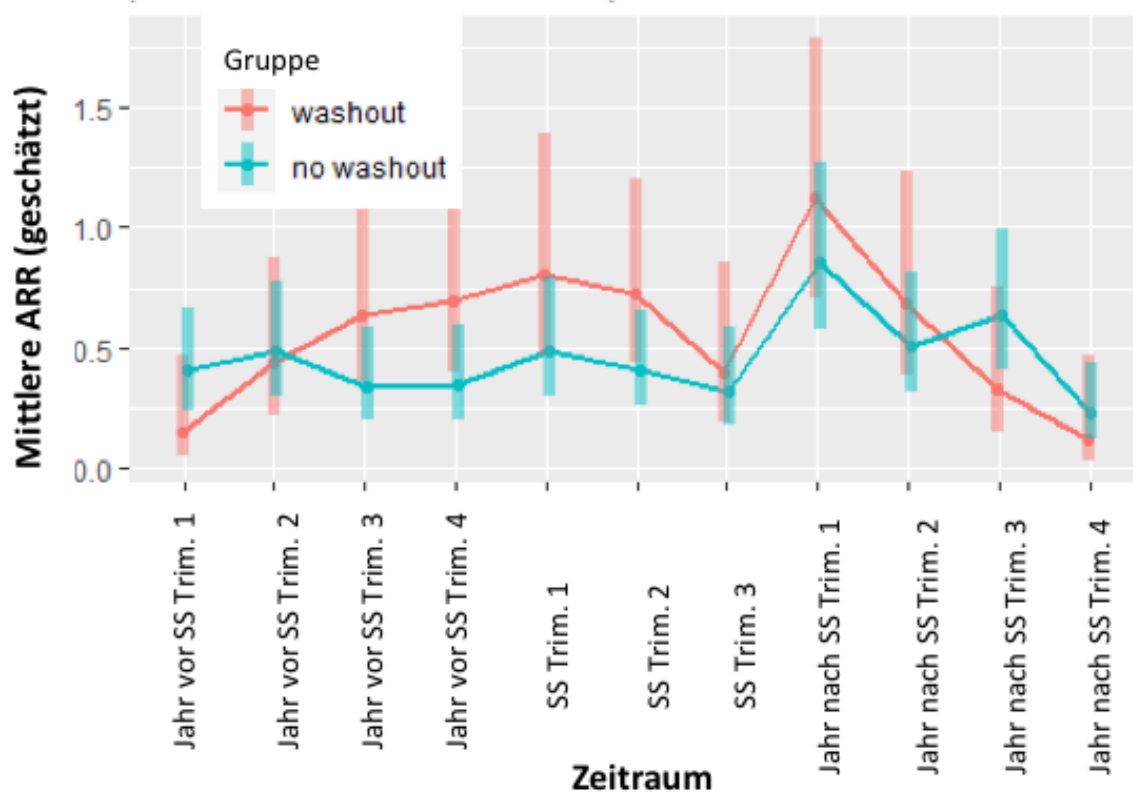


Abbildung 1 Mittlere annualisierte Schubrate im Beobachtungszeitraum stratifiziert nach Absetzgruppe – Fingolimodauswertung

ARR = annualisierte Schubrate, CI = 95% Konfidenzintervall, SS = Schwangerschaft, Trim. = Trimester, Washout-Gruppe= letzte FTY zwischen 60 Tage und 1 Jahr vor der LMP, No-Washout-Gruppe= letzte FTY weniger als 60 Tage vor der LMP oder nach der LMP,

Rote Linie = Verlauf der ARR der Washout-Gruppe, blaue Linie = Verlauf der ARR der No-Washout-Gruppe

Anhang 5: Kortisonauswertung

Kovariable	OR	Konfidenzintervall	p-Wert
Alter bei LMP	1.03	[0.96;1.11]	0.40
BMI	0.95	[0.88;1.02]	0.18
Schwangerschaftswoche bei Erstkontakt	1.01	[1.00;1.01]	0.16
Rauchen			
bis ins 1. Trimester	0.57	[0.13;1.65]	0.36
in der Schwangerschaft	0.66	[0.10;2.33]	0.58
DMT			
Schwangerschaftseintritt DMT-exponiert	0.93	[0.47;1.99]	0.85
Durch die Schwangerschaft DMT-therapiert	0.64	[0.10;2.22]	0.55
DMT in der Schwangerschaft			
Alemtuzumab	10.27	[1.14;92.28]	0.03
Beta-Interferone	1.05	[0.42;2.59]	0.92
Dimethylfumarat	0.40	[0.02;2.17]	0.38
Fingolimod	1.58	[0.41;5.04]	0.46
Glatirameracetat	0.84	[0.26;2.43]	0.76
Natalizumab	0.96	[0.39; 2.37]	0.93
<i>Immunglobuline</i>	0	-	0.99
Schub			
in der Schwangerschaft	0.92	[0.48;1.77]	0.80
im 1. Trimester	0.98	[0.43;2.03]	0.96
im 2. Trimester	1.19	[0.59;2.29]	0.61
im 3. Trimester	0.46	[0.15;1.09]	0.11
Anzahl Schübe in der Schwangerschaft	0.87	[0.60;1.20]	0.42
Kortison			
in der Schwangerschaft	0.91	[0.48;1.70]	0.76
im 1. Trimester	0.87	[0.34;1.91]	0.74
im 2. Trimester	1.15	[0.55;2.26]	0.69
im 3. Trimester	0.62	[0.21;1.48]	0.32
Anzahl Kortisongaben in der Schwangerschaft	0.88	[0.58;1.28]	0.54

Tabelle 1 Univariates logistisches Regressionsmodell Fehlbildungen – Kortisonauswertung¹
 BMI = Body Mass Index, DMT = disease modifying therapy (krankheitsmodifizierende Therapie), LMP = letzte Menstruationsperiode

¹Der Einfluss von hochdosiertem Kortison auf Schwangerschaftsausgänge von MS-Patientinnen. 2020. Lena Theis. Technische Universität Dortmund

Kovariable	OR	Konfidenzintervall	p-Wert
Alter bei LMP	1.00	[0.93;1.06]	0.89
BMI	1.01	[0.96;1.06]	0.68
Schwangerschaftswoche bei Erstkontakt	0.99	[0.97;1.01]	0.47
Rauchen			
bis ins 1. Trimester	1.33	[0.55;2.88]	0.49
in der Schwangerschaft	1.10	[0.31;2.99]	0.86
Para	0.82	[0.48;1.01]	0.43
DMT			
Schwangerschaftseintritt DMT-exponiert	1.7	[0.87;3.68]	0.14
Durch die Schwangerschaft DMT-therapiert	0.96	[0.28;2.54]	0.93
DMT in der Schwangerschaft			
Alemtuzumab	0	-	0.99
Beta-Interferone	1.15	[0.46;2.92]	0.76
Dimethylfumarat	0.94	[0.14;3.87]	0.94
Fingolimod	3.44	[1.15;9.93]	0.02
Glatirameracetat	1.78	[0.67;4.67]	0.23
Natalizumab	2.50	[1.15;5.78]	0.03
<i>Immunglobuline</i>	3.77	[0.18; 32.73]	0.27
Schub			
in der Schwangerschaft	2.30	[1.26;4.40]	0.01
im 1. Trimester	1.26	[0.65;2.33]	0.47
im 2. Trimester	2.06	[1.17;3.57]	0.01
im 3. Trimester	1.38	[0.72;2.52]	0.31
Anzahl Schübe in der Schwangerschaft	1.41	[1.09;1.81]	0.01
Kortison			
in der Schwangerschaft	2.41	[1.41;4.55]	0
im 1. Trimester	1.60	[0.82;2.96]	0.15
im 2. Trimester	1.86	[1.04;3.27]	0.03
im 3. Trimester	1.74	[0.89;3.24]	0.09
Anzahl Kortisongaben in der Schwangerschaft	1.49	[1.12;1.97]	0.01
Schwangerschaftskomplikationen			
Gestationsdiabetes	0.42	[0.02; 2.14]	0.41
Preeklampsie	4.76	[0.62;29.30]	0.09
Hypertonus	1.56	[0.23;6.25]	0.57
Oligohydramnion	0	-	0.99
Polyhydramnion	0	-	0.99
Zervixinsuffizienz	5.32	[1.53;17.26]	0.01
Vorzeitige Wehen	2.22	[0.61;6.53]	0.18
Plazenta praevia	7.16	[0.85;60.57]	0.05
Lösung der Plazenta	0	-	0.99
Plazentainsuffizienz	0	-	0.99
Blutungen	2.84	[1.37;5.62]	0
Nicht elektiver Kaiserschnitt	>100	-	0.99
Spontane Blasenruptur	>100	-	0.99

Tabelle 2 Univariates logistisches Regressionsmodell Frühgeburtlichkeit – Kortisonauswertung¹

BMI = Body Mass Index, DMT = disease modifying therapy (krankheitsmodifizierende Therapie), LMP = letzte Menstruationsperiode

¹Der Einfluss von hochdosiertem Kortison auf Schwangerschaftsausgänge von MS-Patientinnen. 2020. Lena Theis. Technische Universität Dortmund

Kovariable	β	Konfidenzintervall	p-Wert
Alter bei LMP	0.02	[-0.05;0.10]	0.50
BMI	0.02	[-0.04;0.08]	0.53
Schwangerschaftswoche bei Erstkontakt	0	[-0.02;0.01]	0.55
Rauchen			
bis ins 1. Trimester	-0.79	[-1.82;0.24]	0.13
in der Schwangerschaft	-0.52	[-1.83;0.79]	0.43
Para	0.01	[-0.05;0.07]	0.83
DMT			
Schwangerschaftseintritt DMT-exponiert	-0.38	[-1.11;0.35]	0.31
Durch die Schwangerschaft DMT-therapiert	-0.45	[-1.66;0.77]	0.47
DMT in der Schwangerschaft			
Glatirameracetat	-0.22	[-1.24;0.80]	0.67
Fingolimod	-1.10	[-2.46;0.26]	0.11
Immunglobuline	0.17	[-3.23;3.58]	0.92
β Interferone	0.22	[-0.66;1.11]	0.62
Alemtuzumab	0.71	[-2.69;4.11]	0.68
Dimethylfumarate	-1.55	[-2.99;-0.10]	0.04
Natalizumab	-0.71	[-1.57;0.16]	0.11
Schub			
in der Schwangerschaft	-0.34	[-0.98;0.30]	0.29
im 1. Trimester	-0.23	[-0.98;0.52]	0.55
im 2. Trimester	-0.28	[-0.96;0.40]	0.42
im 3. Trimester	-0.03	[-0.78;0.72]	0.94
Anzahl Schübe in der Schwangerschaft	-0.19	[-0.51;0.13]	0.24
Kortison			
in der Schwangerschaft	-0.39	[-1.00;0.23]	0.22
im 1. Trimester	-0.42	[-1.22;0.38]	0.30
im 2. Trimester	-0.25	[-0.96;0.46]	0.49
im 3. Trimester	-0.31	[-1.12;0.51]	0.46
Anzahl Kortisongaben in der Schwangerschaft	-0.25	[-0.62;0.11]	0.17
Schwangerschaftskomplikationen			
Gestationsdiabetes	-0.02	[-1.68;1.64]	0.98
Preeklampsie	-2.29	[-5.31;0.73]	0.14
Hypertonus	-0.36	[-2.41;1.69]	0.73
Oligohydramnion	-0.42	[-3.80;2.96]	0.81
Polyhydramnion	0.30	[-3.08;3.68]	0.86
Zervixinsuffizienz	-2.10	[-4.06;-0.14]	0.04
Vorzeitige Wehen	-0.53	[-2.19;1.13]	0.53
Plazenta praevia	-0.74	[-4.12;2.63]	0.67
Lösung der Plazenta	2.47	[-4.26;9.12]	0.47
Plazentainsuffizienz	-1.53	[-8.27;5.20]	0.65
Blutungen	-0.91	[-1.91; 0.09]	0.08
Nicht elektiver Kaiserschnitt	-12.69	[-19.32;-6.05]	0
Spontane Blasenruptur	-14.99	[-21.59;-8.39]	0

Tabelle 3 Univariates lineares Regressionsmodell Schwangerschaftswoche bei Geburt – Kortisonauswertung¹

BMI = Body Mass Index, DMT = disease modifying therapy (krankheitsmodifizierende Therapie), LMP = letzte Menstruationsperiode

¹Der Einfluss von hochdosiertem Kortison auf Schwangerschaftsausgänge von MS-Patientinnen. 2020. Lena Theis. Technische Universität Dortmund

Kovariable	OR	Konfidenzintervall	p-Wert
Alter bei LMP	0.98	[0.92;1.05]	0.56
BMI	0.97	[0.91;1.02]	0.27
Schwangerschaftswoche bei Erstkontakt	1.02	[1.01;1.04]	0.02
Rauchen			
bis ins 1. Trimester	1.23	[0.48;2.77]	0.63
in der Schwangerschaft	2.82	[1.12;6.54]	0.02
Schwangerschaftseintritt DMT-exponiert	1.74	[0.86;3.91]	0.15
Durch die Schwangerschaft DMT-therapiert	1.78	[0.64;4.30]	0.23
DMT in der Schwangerschaft			
Alemtuzumab	0	-	0.99
Beta-Interferone	1.27	[0.53;3.06]	0.59
Dimethylfumarat	0.84	[0.12;3.40]	0.83
Fingolimod	5.07	[1.88;1.37]	0
Glatirameracetat	1.27	[0.45;3.42]	0.64
Natalizumab	1.29	[0.55;3.07]	0.55
<i>Immunglobuline</i>	3.21	[0.15;27.76]	0.33
Schub			
in der Schwangerschaft	1.90	[1.04;3.61]	0.04
im 1. Trimester	2.30	[1.25;4.16]	0.01
im 2. Trimester	1.09	[0.58;1.98]	0.78
im 3. Trimester	1.49	[0.77;2.74]	0.22
Anzahl Schübe in der Schwangerschaft	1.42	[1.09;1.83]	0.01
Kortison			
in der Schwangerschaft	2.01	[1.13;3.68]	0.02
im 1. Trimester	2.41	[1.27;4.44]	0.01
im 2. Trimester	1.34	[0.71;2.45]	0.35
im 3. Trimester	1.48	[0.73;2.84]	0.25
Anzahl Kortisongaben in der Schwangerschaft	1.56	[1.17;2.08]	0
Schwangerschaftskomplikationen			
Gestationsdiabetes	0.43	[0.02;2.18]	0.42
Preeklampsie	0	-	0.98
Hypertonus	0	-	0.98
Oligohydramnion	0	-	0.99
Polyhydramnion	0	-	0.99
Zervixinsuffizienz	1.43	[0.22;5.61]	0.65
Vorzeitige Wehen	1.67	[0.37;5.38]	0.44
Plazenta praevia	0	-	0.99
Lösung der Plazenta	0	-	0.99
Plazentainsuffizienz	0	-	0.99
Blutungen	1.75	[0.76;3.71]	0.16
Nicht elektiver Kaiserschnitt	>100	-	0.99
Spontane Blasenruptur	>100	-	0.99
Geschlecht	0.86	[0.49;1.50]	0.59

Tabelle 4 Univariates logistisches Regressionsmodell small for gestational age (SGA) – Kortisonauswertung¹

BMI = Body Mass Index, DMT = disease modifying therapy (krankheitsmodifizierende Therapie), LMP = letzte Menstruationsperiode

¹Der Einfluss von hochdosiertem Kortison auf Schwangerschaftsausgänge von MS-Patientinnen. 2020. Lena Theis. Technische Universität Dortmund

Kovariable	mit Frühgeburten			ohne Frühgeburten		
	β	KI	p-Wert	β	KI	p-Wert
Alter bei LMP	0.01	[0;0.02]	0.22	0.01	[0;0.02]	0.18
BMI	0.01	[0;0.02]	0.07	0.01	[0;0.02]	0.01
Schwangerschaftswoche bei Erstkontakt	0	[0;0]	0.28	0	[0;0]	0.09
Rauchen						
bis ins 1. Trimester	-0.10	[-0.28;0.08]	0.27	0.06	[-0.09;0.21]	0.44
in der Schwangerschaft	-0.33	[-0.56;-0.1]	0	-0.22	[-0.41;-0.03]	0.02
Schwangerschaftseintritt DMT-exponiert	-0.13	[-0.26;-0.01]	0.04	-0.06	[-0.17;0.04]	0.23
Durch die Schwangerschaft DMT-therapiert	-0.26	[-0.48;-0.05]	0.02	-0.19	[-0.39;-0.01]	0.04
DMT in der Schwangerschaft						
Glatirameracetat	-0.04	[-0.22;0.14]	0.66	0.01	[-0.14;0.16]	0.90
Fingolimod	-0.55	[-0.79;-0.32]	0	-0.35	[-0.55;-0.14]	0
Immunglobuline	-0.09	[-0.69;0.50]	0.75	0.07	[-0.46;0.6]	0.8
β Interferone	-0.03	[-0.19;0.12]	0.66	0	[-0.13;0.12]	0.98
Alemtuzumab	0.24	[-0.35;0.83]	0.43	0.17	[-0.29;0.63]	0.47
Dimethylfumarate	0.04	[-0.22;0.29]	0.77	0.02	[-0.19;0.22]	0.87
Natalizumab	-0.20	[-0.35;-0.05]	0.01	-0.09	[-0.22;0.03]	0.15
Schub						
in der Schwangerschaft	-0.27	[-0.37;-0.16]	0	-0.17	[-0.26;-0.07]	0
im 1. Trimester	-0.23	[-0.36;-0.10]	0	-0.16	[-0.27;-0.05]	0
im 2. Trimester	-0.16	[-0.28;-0.04]	0.01	-0.09	[-0.19;0.01]	0.08
im 3. Trimester	-0.14	[-0.27;0.0]	0.04	-0.13	[-0.24;-0.02]	0.02
Anzahl Schübe in der Schwangerschaft	-0.15	[-0.20;-0.09]	0	-0.10	[-0.14;-0.05]	0
Kortison						
in der Schwangerschaft	-0.27	[-0.38;-0.16]	0	-0.17	[-0.26;-0.08]	0
im 1. Trimester	-0.26	[-0.4;-0.12]	0	-0.16	[-0.28;-0.05]	0.01
im 2. Trimester	-0.19	[-0.32;-0.07]	0	-0.12	[-0.23;-0.02]	0.02
im 3. Trimester	-0.16	[-0.31;-0.02]	0.03	-0.13	[-0.26;-0.01]	0.03
Anzahl Kortisongaben in der Schwangerschaft	-0.18	[-0.24;-0.11]	0	-0.12	[-0.17;-0.07]	0
Schwangerschaftskomplikatione						
Gestationsdiabetes	0.14	[-0.16;0.44]	0.35	0.03	[-0.2;0.27]	0.77
Preeklampsie	-0.33	[-0.87;0.20]	0.22	0.17	[-0.37;0.70]	0.54
Hypertonus	-0.02	[-0.38;-0.35]	0.93	0.10	[-0.20;0.41]	0.51
Oligohydramnion	0.14	[-0.46;0.74]	0.64	0.01	[-0.45;0.47]	0.96
Polyhydramnion	0.30	[-0.30;0.90]	0.33	0.16	[-0.3;0.63]	0.48
Zervixinsuffizienz	-0.57	[-0.92;-0.23]	0	-0.17	[-0.52;0.18]	0.34
Vorzeitige Wehen	-0.18	[-0.48;0.11]	0.22	-0.11	[-0.36;0.15]	0.42
Plazenta praevia	-0.14	[-0.74;0.46]	0.64	0.05	[-0.6;0.7]	0.87
Lösung der Plazenta	-0.09	[-1.29;1.11]	0.88	-0.22	[-1.14;0.7]	0.63
Plazentainsuffizienz	-0.21	[-1.41;0.99]	0.73	-0.34	[-1.26;0.58]	0.46
Blutungen	-0.25	[-0.43;-0.07]	0.01	-0.06	[-0.21;0.1]	0.49
Nicht elektiver Kaiserschnitt	-2.93	[-4.10;-1.76]	0	3.34	-	0
Spontane Blasenruptur	-2.73	[-3.90;-1.55]	0	3.34	-	0
Geschlecht	0.11	[0;0.22]	0.06	0.16	[0.07;0.25]	0

Tabelle 5 Univariates lineares Regressionsmodell Geburtsgewicht – Kortisonauswertung¹
BMI = Body Mass Index, DMT = disease modifying therapy (krankheitsmodifizierende Therapie), LMP = letzte Menstruationsperiode

¹Der Einfluss von hochdosiertem Kortison auf Schwangerschaftsausgänge von MS-Patientinnen. 2020. Lena Theis. Technische Universität Dortmund

Kovariable	OR	Konfidenzintervall	p-Wert
Alter bei LMP	1.00	[0.93;1.06]	0.88
BMI	0.99	[0.93;1.04]	0.63
Schwangerschaftswoche bei Erstkontakt	1.00	[0.98;1.01]	0.68
Rauchen			
bis ins 1. Trimester	1.59	[0.69;3.35]	0.25
in der Schwangerschaft	2.76	[1.09;6.37]	0.02
Schwangerschaftseintritt DMT-exponiert	1.22	[0.65;2.43]	0.55
Durch die Schwangerschaft DMT-therapiert	1.55	[0.56;3.69]	0.35
DMT in der Schwangerschaft			
Glatirameracetat	1.24	[0.49;3.01]	0.64
Fingolimod	1.57	[0.47;4.54]	0.42
Immunglobuline	2.62	[0.12;22.11]	0.42
β Interferone	1.27	[0.58;2.79]	0.55
Alemtuzumab	0	-	0.99
Dimethylfumarate	0	-	0.98
Natalizumab	1.43	[0.68;3.07]	0.35
Schub			
in der Schwangerschaft	1.33	[0.77;2.36]	0.31
im 1. Trimester	0.87	[0.43;1.66]	0.70
im 2. Trimester	1.18	[0.66;2.07]	0.57
im 3. Trimester	1.32	[0.70;2.41]	0.37
Anzahl Schübe in der Schwangerschaft	1.07	[0.81;1.39]	0.60
Kortison			
in der Schwangerschaft	1.61	[0.94;2.82]	0.09
im 1. Trimester	1.1	[0.54;2.10]	0.79
im 2. Trimester	1.35	[0.74;2.39]	0.31
im 3. Trimester	1.19	[0.58;2.29]	0.61
Anzahl Kortisongaben in der Schwangerschaft	1.14	[0.83;1.52]	0.39
Schwangerschaftskomplikationen			
Gestationsdiabetes	1.47	[0.33;4.66]	0.56
Preeklampsie	0	-	0.98
Hypertonus	2.61	[0.56;9.29]	0.17
Oligohydramnion	0	-	0.99
Polyhydramnion	0	-	0.99
Zervixinsuffizienz	3.53	[0.92;11.60]	0.04
Vorzeitige Wehen	0.90	[0.14;3.28]	0.89
Plazenta praevia	0	-	0.98
Lösung der Plazenta	0	-	0.99
Plazentainsuffizienz	0	-	0.99
Blutungen	1.52	[0.66;3.17]	0.29
Nicht elektiver Kaiserschnitt	-	-	0.99
Spontane Blasenruptur	0	-	0.99
Geschlecht	1.24	[0.72;2.16]	0.45
Anzahl vorangegangener Geburten	0.84	[0.50;1.02]	0.46
Geburtsgewicht	0.55	[0.37;0.83]	0

Tabelle 6 Univariates logistisches Regressionsmodell Notfallkaiserschnitt – Kortisonauswertung¹

BMI = Body Mass Index, DMT = disease modifying therapy (krankheitsmodifizierende Therapie), LMP = letzte Menstruationsperiode

¹Der Einfluss von hochdosiertem Kortison auf Schwangerschaftsausgänge von MS-Patientinnen. 2020. Lena Theis. Technische Universität Dortmund

Anhang 6: Immunadsorptionsauswertung

	Gesamte Kohorte	Kortison Gruppe	Apherese Gruppe ^a	p-Wert
	N=167	N=139	N=28	
Maternales Alter bei LMP, mean (SD)	31.1 (4.09)	30.9 (4.00)	31.9 (4.52)	0.293
BMI der Mutter, mean (SD)	24.9 (5.45)	24.9 (5.59)	25.1 (4.86)	0.830
Substanzgebrauch der Mutter, n (%)	14 (8.38%)	11 (7.91%)	3 (10.7%)	0.707
Alter der Mutter bei LMP > 35 Jahre, n (%)	28 (16.8%)	21 (15.1%)	7 (25.0%)	0.264
Vorhergehende Schwangerschaft weniger als 365 Tage zurückliegend, n (%) ^b	24 (14.4%)	22 (15.8%)	2 (7.14%)	0.375
Mehr als 4 vorhergehende Schwangerschaften bekannt, n (%)	4 (2.40%)	4 (2.88%)	0 (0.00%)	1.000
Vorhergehende Stillgeburt bekannt, n (%)	1 (0.60%)	1 (0.72%)	0 (0.00%)	1.000

Tabelle 1 Baselinecharakteristika der Kohorte, aufgeteilt nach vorhanden sein von therapeutischer Apherese (Immunabsorption/Plasmapherese) in der Schwangerschaft (Apherese Gruppe) oder hochdosis Kortisonstößen während der Schwangerschaft (Kortison Gruppe) bezogen auf die Schwangerschaften

^a 26 Schwangerschaften waren zusätzlich mit mindestens einem hochdosis Kortisonstoß exponiert

^b wenn keine vorhergehende Schwangerschaft bekannt, als nein gewertet

Abkürzungen: SD = Standardabweichung, n = Anzahl der Fälle, BMI = Body-Mass-Index.

	Gesamte Kohorte	Kortison Gruppe	Apherese Gruppe^a	p-Wert
	N=167	N=139	N=28	
Schwangerschaft exponiert mit secondline DMT, n (%)	50 (29.9%)	43 (30.9%)	7 (25.0%)	0.690
Schwangerschaftsdauer in Tagen, mean (SD)	268 (25.0)	269 (24.5)	262 (26.9)	0.221
SSW bei Schwangerschaftsausgang, mean (SD)	38.2 (3.57)	38.4 (3.50)	37.4 (3.85)	0.221
Frühgeburt, n (%)	28 (16.8%)	21 (15.1%)	7 (25.0%)	0.264
Mehrlings Schwangerschaft, n (%)	1 (0.60%)	1 (0.72%)	0 (0.00%)	0.659
2 oder mehr Kortisonstöße bei einem Schub in der Schwangerschaft angewandt, n (%)	45 (26.9%)	36 (25.9%)	9 (32.1%)	0.656
Maximale Anzahl der Kortisonstöße welche bei einem Schub in der Schwangerschaft genutzt wurden, n (%)				0.020
0	2 (1.20%)	0 (0.00%)	2 (7.14%)	
1	120 (71.9%)	103 (74.1%)	17 (60.7%)	
>=2	45 (26.9%)	36 (25.9%)	9 (32.1%)	

Tabelle 2 Schwangerschaftsverläufe der Kohorte, aufgeteilt nach vorhanden sein von therapeutischer Apherese (Immunabsorption/Plasmapherese) in der Schwangerschaft (Apherese Gruppe) oder hochdosis Kortisonstößen während der Schwangerschaft (Kortison Gruppe) bezogen auf die Schwangerschaften

^a 26 Schwangerschaften waren zusätzlich mit mindestens einem hochdosis Kortisonstoß exponiert

Abkürzungen: DMT = disease modifying therapy, SD = Standardabweichung, n = Anzahl der Fälle, SSW = Schwangerschaftswoche.

	Gesamte Kohorte	Kortison Gruppe	Apherese Gruppe^a	p-Wert
	N=168	N=140	N=28	
Schwangerschafts Outcome, n (%)				0.269
Abort	2 (1.19%)	2 (1.43%)	0 (0.00%)	
Fruehgeburt	29 (17.3%)	22 (15.7%)	7 (25.0%)	
Geburt	139 (82.7%)	118 (84.3%)	21 (75.0%)	
Geschlecht, n (%)				0.477
weiblich	80 (47.6%)	64 (45.7%)	16 (57.1%)	
männlich	83 (49.4%)	71 (50.7%)	12 (42.9%)	
unbekannt	5 (2.98%)	5 (3.57%)	0 (0.00%)	
Geburtsgewicht in g, mean (SD)	2987 (661)	3047 (621)	2694 (778)	0.030
Geburtsgrösse in cm, mean (SD)	49.4 (4.13)	49.8 (3.57)	47.5 (6.01)	0.066
Kopfumfang in cm, mean (SD)	34.4 (2.99)	34.7 (2.92)	33.2 (2.99)	0.022
Apgar1, mean (SD)	8.74 (1.47)	8.84 (1.38)	8.37 (1.77)	0.295
Apgar5, mean (SD)	9.64 (0.94)	9.72 (0.74)	9.33 (1.44)	0.186
Apgar10, mean (SD)	9.82 (0.59)	9.88 (0.45)	9.62 (0.90)	0.163

Tabelle 3 Schwangerschaftsausgänge aufgeteilt nach vorhanden sein von therapeutischer Apherese (Immunabsorption/Plasmapherese) in der Schwangerschaft (Apherese Gruppe) oder hochdosis Kortisonstößen während der Schwangerschaft (Kortison Gruppe) bezogen auf die Feten/Neugeborenen

^a 26 Schwangerschaften waren zusätzlich mit mindestens einem hochdosis Kortisonstoß exponiert

cm = Zentimeter, g = Gramm, SD = Standardabweichung, n = Anzahl, Apgar1-5= APGAR-Score bei Minute, 1, 5, 10, APGAR = Aussehen, Plus, Grundtonus, Atmung, Reflexe

Characteristic	OR	95% CI	p-Wert
Plex			
FALS	—	—	
TRUE	1.04	0.71, 1.51	0.8
N max. Kort.	0.94	0.81, 1.08	0.4
Substanzgebrauch in der SS.			
FALS	—	—	
TRUE	1.13	0.92, 1.39	0.2
Maternales Alter > 35			
FALS	—	—	
TRUE	1.09	0.93, 1.27	0.3
BMI Kategorie			
<18	—	—	
>30	0.80	0.56, 1.13	0.2
18-30	0.78	0.56, 1.09	0.15
Vorhergehende SS. < 365 Tage zurück			
FALS	—	—	
TRUE	1.01	0.86, 1.20	0.9
Second Line exponiert			
FALS	—	—	
TRUE	1.10	0.97, 1.24	0.2
>4 vorherige SS.			
FALS	—	—	
TRUE	0.88	0.57, 1.35	0.6
Plex * N max. Kort.	1.06	0.81, 1.40	0.7

Tabelle 4: Assoziation des Risikos auf Frühgeburt mit Immunabsorption/Plasmapherese in der Schwangerschaft und der maximalen Anzahl der Kortisonstöße welche bei einem Schub in der Schwangerschaft (Ergebnisse der logistischen Regression)

Abkürzungen: OR= Odds ratio, Plex. = Immunabsorption/Plasmapherese in der Schwangerschaft, BMI = Body mass index, SS. = Schwangerschaft, N max. Kort. = Maximale Anzahl der Kortisonstöße welche bei einem Schub in der Schwangerschaft genutzt wurden (0, 1, >=2)

Characteristic	OR	95% CI	p-Wert
Plex			
FALS	—	—	
TRUE	-11	-456, 434	>0.9
N max. Kort.	-93	-265, 79	0.3
SSW	162	137, 188	<0.001
Maternales Alter > 35			
FALS	—	—	
TRUE	26	-158, 211	0.8
BMI Kategorie			
<18	—	—	
>30	134	-286, 554	0.5
18-30	91	-302, 484	0.6
Vorhergehende SS. < 365 Tage zurück			
FALS	—	—	
TRUE	-154	-352, 43	0.12
Second Line exponiert			
FALS	—	—	
TRUE	-3.1	-152, 146	>0.9
>4 vorherige SS.			
FALS	—	—	
TRUE	321	-189, 830	0.2
PLEX * N max. Kort.	-129	-459, 201	0.4

Tabelle 5: Assoziation des Geburtsgewichts Immunabsorption/Plasmapherese in der Schwangerschaft und der maximalen Anzahl der Kortisonstöße welche bei einem Schub in der Schwangerschaft (Ergebnisse der linearen Regression)

Plex. = Immunabsorption/Plasmapherese in der Schwangerschaft, BMI = Body mass index, SS = Schwangerschaft, SSW = Schwangerschaftswoche, N max. Kort. = Maximale Anzahl der Kortisonstöße welche bei einem Schub in der Schwangerschaft genutzt wurden (0, 1, >=2)

Anhang 7: Ausschließliches Stillen – Auswertung

	Ausschließliches Stillen n=416	FTY n=38	NTZ n=74	Andere-DMT n=93	Keine Strategie n=290	p-Wert
Alter bei LMP, MW (SD), Jahre	31.6 (3.98)	33.1 (4.15)	32.1 (4.25)	31.5 (4.58)	31.5 (4.35)	0.225
Krankheitsdauer, Median (Spannweite), Jahre	4.25 [0.03;21.7]	8.90 [0.23;16.6]	7.57 [1.06;24.8]	3.70 [0.03;17.4]	5.00 [0.03;24.1]	<0.001
2 nd line Therapie im Jahr vor der LMP ^a , N (%)	156 (37.5%)	34 (89.5%)	73 (98.6%)	14 (15.1%)	148 (51.0%)	<0.001
Schub im Jahr vor der LMP, N (%)	51 (12.26%)	13 (34.21%)	28 (37.84%)	3 (3.23%)	51 (17.9%)	<0.001
Schub im Jahr vor der LMP unter 1 st line Therapie, N (%)	143 (34.4%)	3 (7.89%)	1 (1.35%)	36 (38.7%)	78 (26.9%)	<0.001
Schub im Jahr vor der LMP ohne Therapie, N (%)	117 (28.1%)	1 (2.63%)	0 (0.00%)	43 (46.2%)	64 (22.1%)	<0.001
Letzte Therapie vor/um die LMP, N (%)						
keine	52 (12.5%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (3.23%)	25 (8.62%)	
Natalizumab	92 (22.1%)	4 (10.5%)	68 (91.9%)	5 (5.38%)	84 (29.0%)	
Fingolimod	53 (12.7%)	27 (71.1%)	4 (5.41%)	6 (6.45%)	52 (17.9%)	
Interferon-beta	106 (25.5%)	4 (10.5%)	0 (0.00%)	42 (45.2%)	64 (22.1%)	
Glatirameracetat	77 (18.5%)	2 (5.26%)	2 (2.70%)	27 (29.0%)	41 (14.1%)	
Dimethylfumarat	35 (8.41%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	8 (8.60%)	18 (6.21%)	
Teriflunomid	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.15%)	5 (1.72%)	.
Daclizumab	1 (0.24%)	1 (2.63%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.34%)	

Tabelle 1 Baselinecharakteristika – Auswertung ausschließliches Stillen

^a mit oder ohne Schub im Jahr vor der Schwangerschaft

DMT= disease modifying therapy/krankheitsmodifizierende Therapie, FTY= Fingolimod, LMP = letzte Menstruationsperiode, MW= Mittelwert, N= Anzahl, NTZ= Natalizumab, SD= standard deviation/Standardabweichung

	Ausschließliches Stillen n=416	FTY n=38	NTZ n=74	Andere-DMT n=93	Keine Strategie n=290	p-Wert
Schwangerschaft DMT-exponiert, N (%)	293 (70.4%)	35 (92.1%)	72 (97.3%)	81 (87.1%)	227 (78.3%)	<0.001
Schwangerschaft 2 nd - line exponiert, N (%)	111 (26.7%)	28 (73.7%)	70 (94.6%)	8 (8.60%)	120 (41.4%)	<0.001
Fälle mit ≥ 1 Schub während der Schwangerschaft, N (%)	107 (25.7%)	16 (42.1%)	38 (51.4%)	23 (24.7%)	87 (30.0%)	<0.001
1. Trimester	40 (9.62%)	8 (21.1%)	13 (17.6%)	8 (8.60%)	26 (8.97%)	0.053
2. Trimester	54 (13.0%)	8 (21.1%)	24 (32.4%)	10 (10.8%)	34 (11.7%)	<0.001
3. Trimester	35 (8.41%)	9 (23.7%)	21 (28.4%)	11 (11.8%)	49 (16.9%)	<0.001
Zeit bis DMT-Beginn innerhalb der erste 6 Monate pp in Tagen	119 [21.0;182]	16.5 [1.00;45.0]	15.5 [0.00;45.0]	18.0 [0.00;168]	76.0 [5.00;179]	<0.001
Cladribin	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (1.03%)	0.255
Daclizumab	2 (0.48%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.08%)	1 (0.34%)	0.752
Dimethylfumarat	18 (4.33%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	10 (10.8%)	18 (6.21%)	0.008
Fingolimod	16 (3.85%)	38 (100%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	47 (16.2%)	.
Glatirameracetat	18 (4.33%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	31 (33.3%)	21 (7.24%)	<0.001
Interfero- beta	14 (3.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	46 (49.5%)	28 (9.66%)	.
Alemtuzumab	3 (0.72%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.34%)	0.873
Ocrelizumab	3 (0.72%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (4.30%)	6 (2.07%)	0.079
Teriflunomid	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.08%)	2 (0.69%)	0.223
Natalizumab	25 (6.01%)	0 (0.00%)	74 (100%)	0 (0.00%)	54 (18.6%)	<0.001

Schwangerschaften mit Schub im ersten halben Jahr postpartum, N (%)	159 (38.2%)	7 (18.4%)	20 (27.0%)	22 (23.7%)	129 (44.5%)	<0.001
1. Monat pp	29 (6.97%)	2 (5.26%)	6 (8.11%)	3 (3.23%)	44 (15.2%)	0.001
2. Monat pp	35 (8.41%)	3 (7.89%)	6 (8.11%)	4 (4.30%)	28 (9.66%)	0.618
3. Monat pp	32 (7.69%)	1 (2.63%)	3 (4.05%)	6 (6.45%)	32 (11.0%)	0.187
4. Monat pp	37 (8.89%)	1 (2.63%)	4 (5.41%)	4 (4.30%)	20 (6.90%)	0.444
5. Monat pp	34 (8.17%)	1 (2.63%)	3 (4.05%)	8 (8.60%)	22 (7.59%)	0.633
6. Monat pp	29 (6.97%)	0 (0.00%)	1 (1.35%)	4 (4.30%)	23 (7.93%)	0.092

Tabelle 2 Charakteristika Schwangerschaft und Postpartum - Auswertung ausschließliches Stillen
DMT= disease modifying therapy/krankheitsmodifizierende Therapie, FTY= Fingolimod, N= Anzahl, NTZ= Natalizumab,

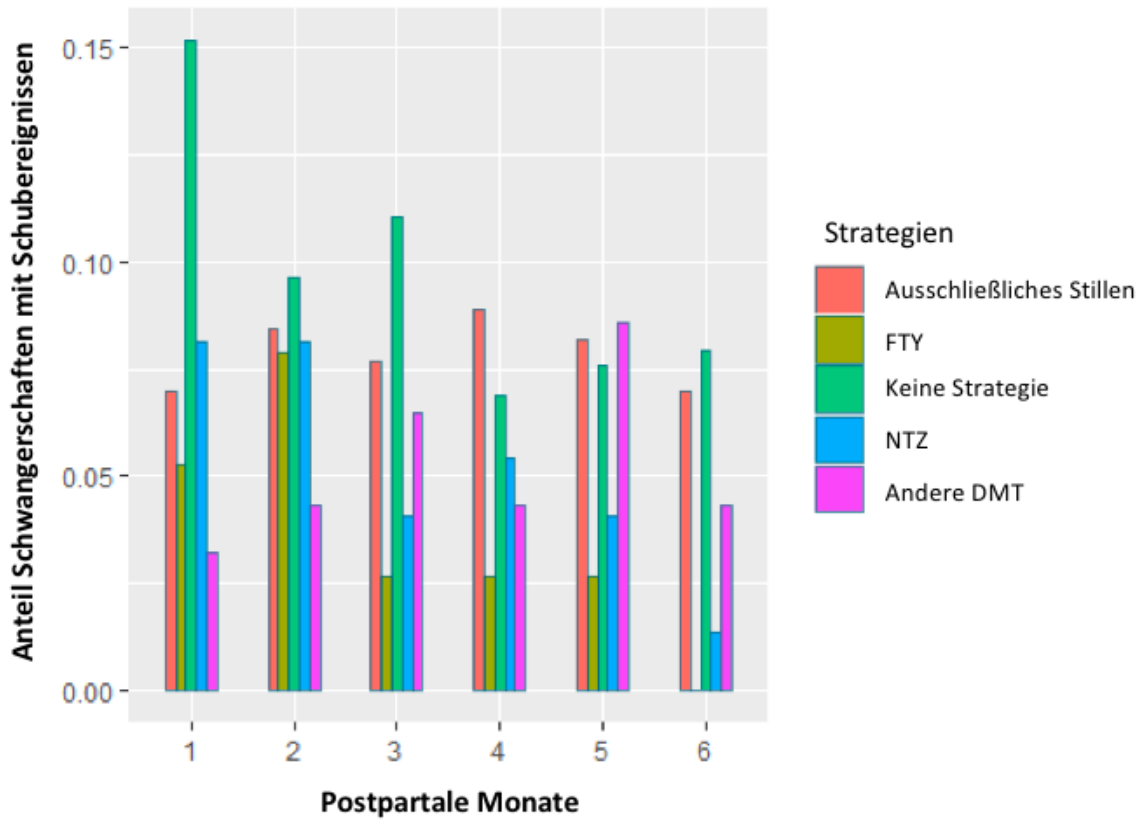


Abbildung 1 Anteil der Schwangerschaften mit Schubereignissen in den 5 Strategiegruppen in den ersten 6 Monaten nach der Geburt
 DMT= disease modifying therapy/krankheitsmodifizierende Therapie, FTY= Fingolimod, NTZ= Natalizumab

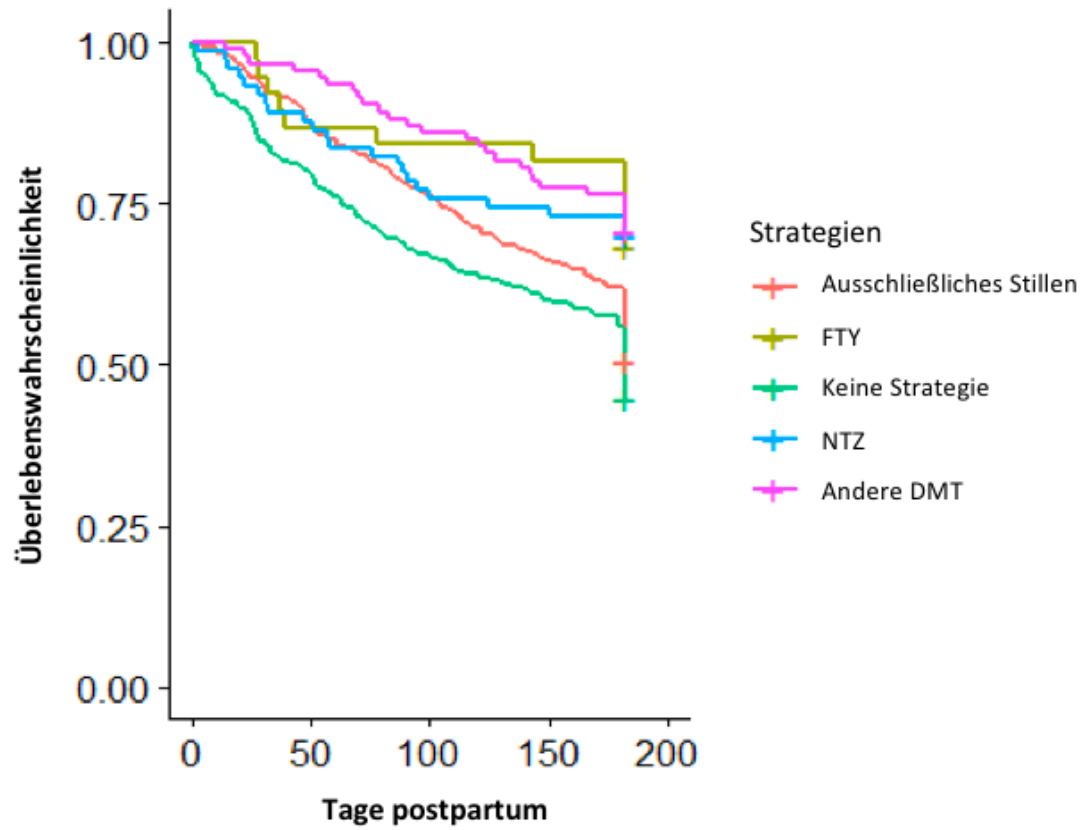


Abbildung 2 Überlebenskurve Schübe postpartum - Auswertung ausschließliches Stillen
 DMT= disease modifying therapy/krankheitsmodifizierende Therapie, FTY= Fingolimod, NTZ= Natalizumab

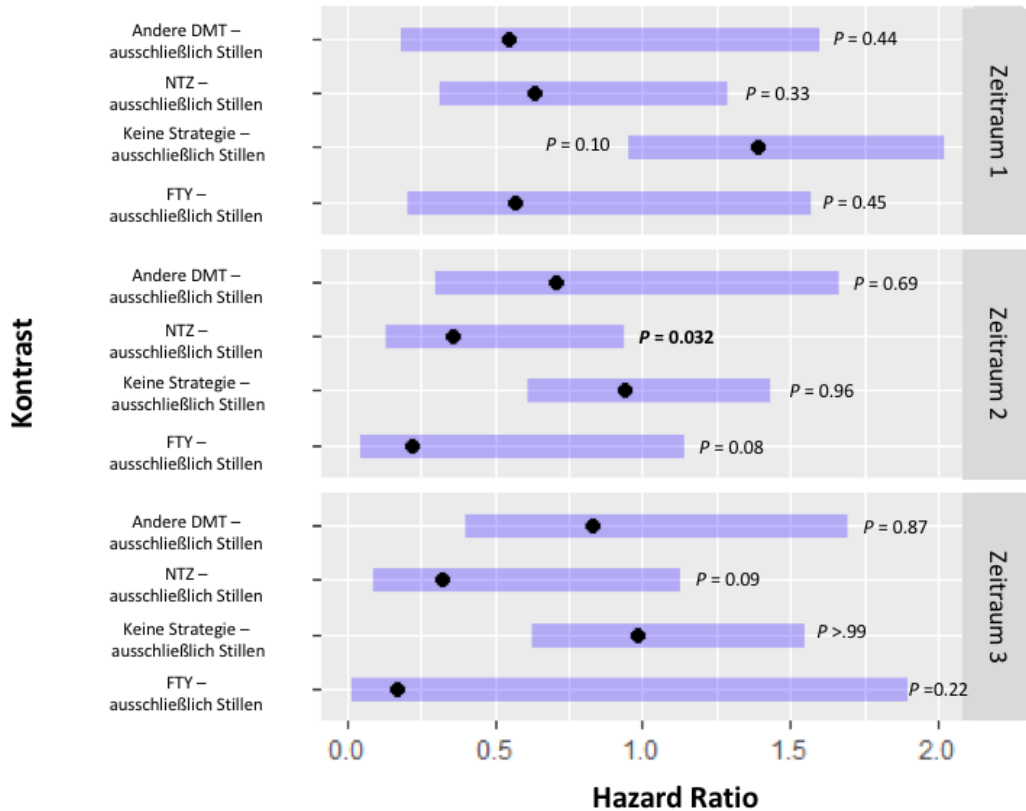


Abbildung 3 Hazard Ratios im jeweiligen Zeitraum postpartum - Auswertung ausschließliches Stillen

Zeitraum 1: Monate 1-2 pp, Zeitraum 2: Monate 3-4 pp Zeitraum 3: Monate 5-6 pp.

Hazard ratios adjustiert für: Alter, Krankheitsdauer, Schübe unter 2nd-line Therapie vor der Schwangerschaft und Schub in der Schwangerschaft

DMT= disease modifying therapy/krankheitsmodifizierende Therapie, FTY= Fingolimod, NTZ= Natalizumab

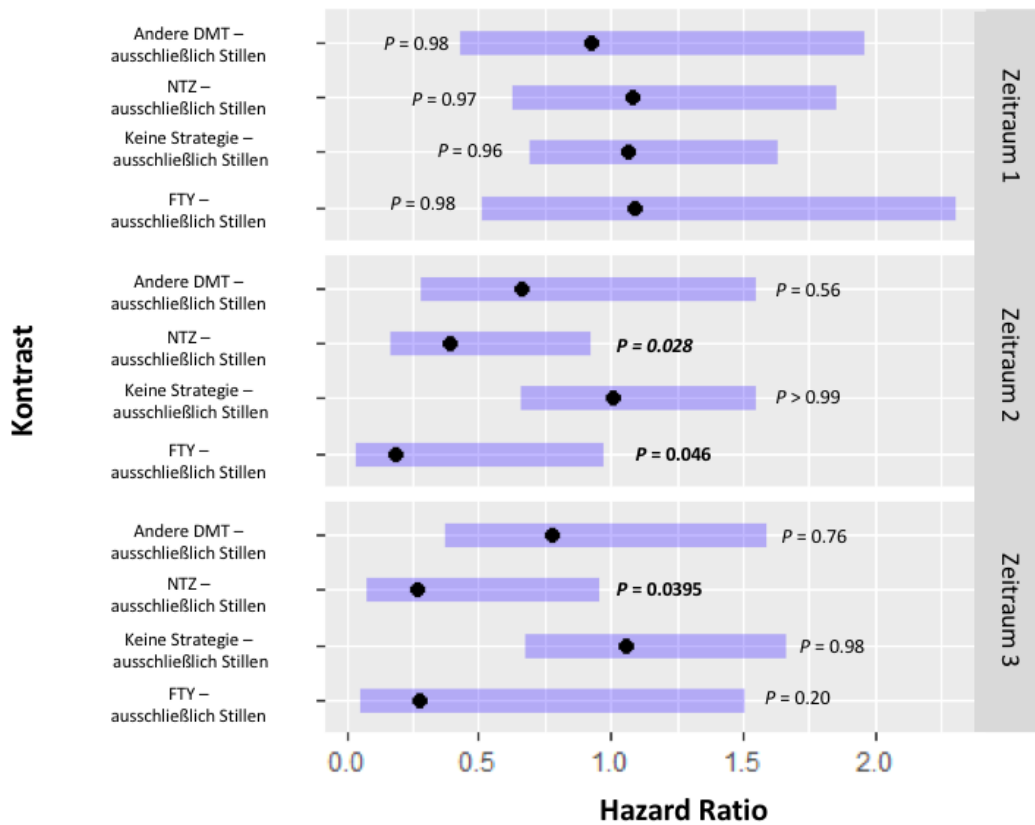


Abbildung 4 Hazard Ratios im jeweiligen Zeitraum postpartum - Auswertung ausschließliches Stillen alternative Gruppenzuordnung

Zeitraum 1: Monate 1-2 pp, Zeitraum 2: Monate 3-4 pp Zeitraum 3: Monate 5-6 pp.

Hazard ratios adjustiert für: Alter, Krankheitsdauer, Schübe unter 2nd-line Therapie vor der Schwangerschaft und Schub in der Schwangerschaft

DMT= disease modifying therapy/krankheitsmodifizierende Therapie, FTY= Fingolimod, NTZ= Natalizumab

Anhang 8: Kleinkindauswertung

	Gesamte Kohorte (n=1033)	Exponiert (n=734)	Nicht exponiert (n=299)	p-Wert exponierte vs. nicht exponierte Gruppe
Alter bei Schwangerschaftseintritt, Median (range), Jahr	32.91 [19.09-48.21]	32.89 [19.09-48.21]	33.05 [23.04-45.68]	0.745
Psychische Erkrankungen während der Schwangerschaft, n (%)	48 (4.65)	36 (4.90)	12 (4.01)	0.626
Depression und Angststörung, n (%)	47 (4.55)	36 (4.90)	11 (3.68)	0.510
Borderline Persönlichkeitsstörung, n (%)	1 (0.10)	0 (0.00)	1 (0.33)	0.289
BMI in Kg/m ² , Median (range)	22.86 [16.26-44.92]	22.91 [16.26-41.79]	22.84 [17.26-44.92]	0.345
Höhere Bildung (%)				
Keine abgeschlossene Ausbildung, n (%)	34 (3.29)	22 (3.00)	12 (4.01)	0.442
Abgeschlossene Ausbildung, n (%)	539 (52.18)	381 (51.91)	158 (52.84)	0.836
Fachhochschulabschluss, n (%)	54 (5.23)	37 (5.04)	17 (5.69)	0.647
Hochschulabschluss, n (%)	385 (37.27)	289 (39.37)	96 (32.11)	0.033
Missings, n (%)	21 (2.03)	5 (0.68)	16 (5.35)	0.361
Rauchen, Alkohol – Drogenkonsum während der Schwangerschaft, n (%)	166 (16.07)	119 (16.21)	47 (15.72)	0.925
Schwangerschaften mit mind. einer Glukokortikosteroid Hochdosisbehandlung in der Schwangerschaft, n (%)	80 (7.74)	57 (7.77)	23 (7.69)	1.000
Anzahl Glukokortikosteroid Hochdosisbehandlung, median (range)	0 [0-5]	0 [0-5]	0 [1-3]	1.000
Kortisondosierung je Therapie (range)	[1000mg-4500mg]	[1000mg-4500mg]	[1000mg-2000mg]	
Schwangerschaften mit mind. einer Schwangerschaftskomplikation, n (%), median (range)	224 (21.68) 0 [0-4]	170 (23.16) 0 [1-4]	54 (18.06) 0 [1-3]	0.080 1.000
Schwangerschaftsausgänge				
Schwangerschaftswoche bei Geburt, median (range)	38.84 [22.00-42.14]	38.73 [22.00-43.14]	39.00 [24.16-42.14]	0.155
Frühgeburt, n (%), Schwangerschaftswoche (range)	92 (8.91) 35.46 [22.00 – 36.00]	72 (9.81) 36.00 [22.00-36.00]	20 (6.69) 35.00 [24.0 -35.00]	0.118
Schwangerschaftswoche bei der Geburt, ohne Frühgeburten, median (range)	39.86 [37.00-42.14]	39.57 [37.00-42.00]	39.92 [37.00-42.14]	1.000

	Gesamte Kohorte (n=1033)	Exponiert (n=734)	Nicht exponiert (n=299)	p-Wert exponierte vs. nicht exponierte Gruppe
Stilldaten				
Stillen insgesamt, n (%) ^a	815 (78.90)	558 (76.02)	257 (85.95)	0.002
Stildauer insgesamt, median (range), Tage	190.01 [1.00-954.04]	176.96 [1.00-514.95]	208.02 [2.00-954.04]	
Ausschließlich Stillen, mind. 60 Tage, n (%)	582 (56.34)	382 (52.04)	200 (66.89)	0.001
Dauer ausschließliches Stillen, median (range), Tage	154.02 [60.00-333.00]	152.00 [60.00-333.00]	157.06 [60.96-311.96]	
Postpartum Follow-up in Jahren, median (range)	4.89 [3.0-6.0]	4.77 [3.3-5.9]	5.06 [3.0-6.0]	

Tabelle 1 Baselinecharakteristika der Kohorte - Kleinkinderauswertung

^a missings (keine Daten zum Stillen vorhanden) n=41 (5.59 %) in der exponierten und n=11 (3.68 %) in der nicht exponierten Gruppe

BMI = Body-Mass-Index, n = Anzahl

Hospitalisierungen mind. 1	Gesamt (n=1033)	Exponiert (n = 734)	Nicht exponiert (n = 299)	p-Wert
1. Lebensjahr, n (%) ^a n = 1033 Kinder median (range)	218 (21.10) 1 [1-4]	163 (22.21) 1 [1-4]	55 (18.39) 1 [1-2]	0.201
2. Lebensjahr, n (%) ^b n = 1033 Kinder median (range)	57 (5.52) 1 [1-5]	40 (5.45) 1 [1-5]	17 (6.69) 1 [1-4]	0.932
3. Lebensjahr, n (%) ^c n = 1033 Kinder median (range)	19 (1.84) 1 [1-2]	14 (1.91) 1 [1-2]	5 (1.67) 1 [1-1]	1.000
4. Lebensjahr, n (%) ^d n = 312 Kinder median (range) exponiert n=251, nicht exponiert n=61	11 (3.53) 1 [1-1]	7 (2.79) 1 [1-1]	4 (6.56) 1 [1-1]	0.240
5. Lebensjahr, n (%) ^e n = 243 Kinder, median (range) exponiert n=199, nicht exponiert n=44	5 (2.06) 1 [1-2]	5 (2.51) 1 [1-2]	0 (0.00) 0 [0-0]	0.588
6. Lebensjahr, n (%) ^f n = 130 Kinder, median (range) exponiert n= 104, nicht exponiert n=26	5 (3.85) 1 [1-1]	4 (3.85) 1 [1-1]	1 (3.85) 1 [1-1]	1.000

Tabelle 2: Hospitalisierungen der Kleinkinder - Kleinkindauswertung
n= Anzahl der Fälle

Variable	unadjusted OR	p-Wert	adjusted OR	p-Wert
DMT - Exposition	1.210 [0.851-1.748]	0.298	1.173 [0.819-1.702]	0.391
Alter der Mutter	-	-	0.985 [0.946-1.025]	0.477
BMI	-	-	1.001 [0.965-1.036]	0.934
Rauchen/Alkohol/Drogen	-	-	0.943 [0.582-1.483]	0.807
Glukokortikosteroid Hochdosisbehandlung	-	-	0.594 [0.281-1.132]	0.139
Schwangerschaftskomplikationen	-	-	1.883 [1.319-2.670]	0.0004
Psychische Erkrankungen	-	-	0.976 [0.431-1.998]	0.950
Ausbildung	-	-	0.969 [0.693-1.354]	0.857
Ausschließliches Stillen ^a	-	-	0.947 [0.611-1.472]	0.810
Stilldauer insgesamt	-	-	0.998 [0.997-1.000]	0.104

Tabelle 3: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zu Hospitalisierungen - Kleinkindauswertung

^a ausschließlich Stillen ja/nein, mindestens 60 Tage

n = Anzahl der Fälle, DMT = Disease-Modifying Therapy; BMI= Body-Mass-Index

Entwicklungsverzögerungen	Gesamte Kohorte (n = 1033)	Exponiert (n = 734)	Nicht exponiert (n = 299)	p-Wert
1. Lebensjahr, n (%) n = 1033	23 (2.23)	12 (1.63)	11 (3.68)	0.459
Motorische Entwicklungsverzögerung, n (%)	13 (1.26)	5 (0.68)	8 (2.68)	0.118
Sprachentwicklungsverzögerung, n (%)	7 (0.68)	5 (0.68)	2 (0.67)	1.000
Allgemeine Entwicklungsverzögerung, n (%)	3 (0.29)	2 (0.27)	1 (0.33)	1.000
Michaelis, median (range), n (%)	16 [0-16]	16 [9-16]	16 [9-16]	1.000
Entwicklungsverzögerung < 16	6 (0.58)	4 (0.54)	2 (0.67)	0.977
2. Lebensjahr, n (%), n = 1033	9 (0.87)	8 (1.09)	1 (0.33)	0.459
Sprachentwicklungsverzögerung, n (%)	8 (0.77)	7 (0.95)	1 (0.33)	0.450
Motorische Entwicklungsverzögerung, n (%)	1 (0.10)	1 (0.14)	0 (0.00)	1.000
Michaelis, median (range), n (%)	19 [11-19]	19 [11-19]	19 [11-19]	0.790
Entwicklungsverzögerung < 19	17 (1.65)	13 (1.77)	4 (1.34)	0.787
3. Lebensjahr, n (%), n = 1033	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Michaelis, median (range), n (%)	14 [7-14]	14 [9-14]	14 [7-14]	0.487
Entwicklungsverzögerung < 14	10 (0.97)	6 (0.82)	4 (1.34)	
4. Lebensjahr, n (%) n = 314 exponiert n = 251, unexponiert n = 63	5 (1.59)	2 (0.80)	3 (4.76)	0.057
Sprachentwicklungsverzögerung, n (%)	5 (1.59)	2 (0.80)	3 (4.76)	0.056
Michaelis, median (range), n (%)	14 [5-14]	14 [9-14]	14 [5-14]	0.118
Entwicklungsverzögerung < 16	10 (3.18)	6 (2.39)	4 (6.35)	
5. Lebensjahr, n (%) n = 243 exponiert n = 199, unexponiert n = 44	1 (0.41)	1 (0.50)	0 (0.00)	1.000
Sprachentwicklungsverzögerung, n (%)	1 (0.41)	1 (0.50)	0 (0.00)	1.000
Michaelis, median (range), n (%)	24 [12-24]	24 [12-24]	24 [14-24]	
Entwicklungsverzögerung < 24	5 (2.06)	3 (1.51)	2 (4.55)	0.223
6. Lebensjahr, n (%) n = 137 exponiert n = 104, unexponiert n = 33	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Michaelis, median (range), 6. Lebensjahr, n (%)	23 [12-23]	23 [12-23]	23 [23-23]	1.000
Entwicklungsverzögerung < 23	2 (0.82)	2 (1.92)	0 (0.00)	

Tabelle 4: Entwicklungsverzögerungen der Kleinkinder - Kleinkindauswertung
n = Anzahl der Fälle, DMT = Disease-Modifying Therapy

Variable	unadjusted OR	p-Wert	adjusted OR	p-Wert
DMT - Exposition	0.401 [0.146-1.098]	0.071.	0.376 [0.134-1.046]	0.056.
Alter der Mutter	-	-	1.031 [0.911-1.162]	0.619
BMI	-	-	0.933 [0.814-1.053]	0.309
Rauchen/Alkohol/Drogen	-	-	2.073 [0.556-6.306]	0.227
Glukokortikosteroid Hochdosisbehandlung	-	-	0.686 [0.037-3.591]	0.721
Schwangerschaftskomplikationen	-	-	1.664 [0.505-4.786]	0.363
Psychische Erkrankungen	-	-	1.143 [0.059-6.509]	0.902
Ausbildung	-	-	0.796 [0.258-2.280]	0.675
Ausschließliches Stillen ^a	-	-	0.740 [0.185-2.932]	0.667
Stilldauer insgesamt	-	-	0.999 [0.994-1.003]	0.758
Fehlbildungen Kind	-	-	3.439 [0.520-13.362]	0.116

Tabelle 5: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zu Entwicklungsverzögerungen - Kleinkindauswertung

^a ausschließlich Stillen ja/nein, mindestens 60 Tage

n = Anzahl der Fälle, DMT = Disease-Modifying Therapy, BMI= Body-Mass-Index

Antibiotikatherapie mind. 1	Gesamt (n=1033)	Exponiert (n=734)	Nicht exponiert (n=299)	p - Wert
1. Lebensjahr, n (%) n = 1033, median (range)	165 (16.0) 0 [0-4]	126 (17.17) 0 [0-4]	39 (13.04) 0 [0-2]	0.122
2. Lebensjahr, n (%) n = 1033, median (range)	146 (14.10) 0 [0-5]	117 (15.94) 0 [0-5]	29 (9.70) 0 [0-4]	0.017
3. Lebensjahr, n (%) n = 1033 median (range)	59 (5.7) 0 [0-2]	47 (6.40) 0 [0-2]	12 (4.01) 0 [0-1]	0.387
4. Lebensjahr, n (%) n = 314 median (range) exponiert n=251 nicht exponiert n=63	38 (12.10) [0-2]	28 (11.16) [0-2]	10 (15.87) [0-1]	0.418
5. Lebensjahr, n (%) n = 243 median (range) exponiert n=199 nicht exponiert n=44	16 (6.58) 0 [0-1]	13 (6.53) 0 [0-1]	3 (6.82) 0 [0-1]	1.000
6. Lebensjahr, n (%) n = 137 median (range) exponiert n= 110 nicht exponiert n=27	7 (5.11) 0 [0-1]	6 (5.54) 0 [0-1]	1 (3.70) 0 [0-1]	1.000

Tabelle 6 Antibiotikatherapien der Kleinkinder

DMT = disease modifying therapy, n = Anzahl der Fälle

Variable	unadjusted OR	p-Wert	adjusted OR	p-Wert
DMT-Exposition	1.502 [1.120-2.028]	0.007	1.435 [1.063-1.950]	0.019
Alter der Mutter	-	-	1.031 [0.998-1.065]	0.062.
BMI	-	-	1.024 [0.996-1.054]	0.088.
Rauchen/Alkohol/Drogen	-	-	1.133 [0.779-1.635]	0.505
Glukokortikosteroid Hochdosisbehandlung	-	-	0.992 [0.601-1.604]	0.974
Schwangerschaftskomplikationen	-	-	1.368 [1.006-1.854]	0.044
Psychische Erkrankungen	-	-	0.745 [0.378-1.399]	0.376
Ausbildung	-	-	0.992 [0.755-1.301]	0.954
Ausschließliches Stillen ^a	-	-	0.958 [0.673-1.364]	0.813
Stilldauer insgesamt	-	-	0.999 [0.998-1.000]	0.503

Tabelle 7: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zu Antibiotikatherapien - Kleinkindauswertung

^a ausschließlich Stillen ja/nein, mindestens 60 Tage ohne regelmäßiges Ersetzen einer Mahlzeit
n= Anzahl der Fälle, DMT = Disease-Modifying Therapy; BMI=Body-Mass-Index

Infektionen mind. 1	Gesamt (n = 1033)	Exponiert (n = 734)	Nicht exponiert (n = 299)	p-Wert
1. Lebensjahr, n (%) n = 1033 median (range)	292 (28.27) 0 [0-4]	218 (29.70) 0 [0-4]	74 (24.75) 0 [0-2]	0.127
2. Lebensjahr, n (%) n = 1033 median (range)	243 (23.52) 0 [0-5]	188 (25.61) 0 [0-5]	55 (18.39) 0 [0-4]	0.025
3. Lebensjahr, n (%) n = 1033 median (range)	109 (10.55) 0 [0-2]	89 (12.13) 0 [0-2]	20 (6.69) 0 [0-1]	0.063
4. Lebensjahr, n (%) n = 314 median (range) exponiert n = 251 nicht exponiert n = 63	58 (18.47) 0 [0-2]	43 (17.13) 0 [0-2]	15 (23.81) 0 [0-1]	0.299
5. Lebensjahr, n (%) n = 243 median (range) exponiert n = 199 nicht exponiert n = 44	27 (11.11) 0 [0-1]	21 (10.55) 0 [0-1]	6 (13.64) 0 [0-1]	1.000
6. Lebensjahr, n (%) n = 137 median (range) exponiert n = 110 nicht exponiert n = 27	11 (8.03) 0 [0-1]	10 (9.09) 0 [0-1]	1 (3.70) 0 [0-1]	0.692

Table 8 Infekte - Kleinkindauswertung

DMT = disease modifying therapy, n = Anzahl der Fälle

Variable	unadjusted OR	p-Wert	adjusted OR	p-Wert
DMT - Exposition	1.672 [1.274-2.201]	0.0002	1.656 [1.255-2.195]	0.0004
Alter der Mutter	-	-	1.011 [0.979-1.038]	0.511
BMI	-	-	1.011 [0.983-1.038]	0.428
Rauchen/Alkohol/Drogen	-	-	1.002 [0.703-1.425]	0.991
Glukokortikosteroid Hochdosisbehandlung	-	-	1.222 [0.770-1.949]	0.394
Schwangerschaftskomplikationen	-	-	1.178 [0.877-1.583]	0.275
Psychische Erkrankungen	-	-	0.946 [0.519-1.721]	0.856
Ausbildung	-	-	1.152 [0.891-1.489]	0.277
Ausschließliches Stillen ^a	-	-	0.702 [0.502-0.979]	0.037
Stilldauer insgesamt	-	-	1.001 [0.999-1.002]	0.051

Tabelle 9: Ergebnisse der logistischen Regression zu der Infektanfälligkeit der Kleinkinder - Kleinkindauswertung

^a ausschließlich Stillen ja/nein, mindestens 60 Tage

n = Anzahl der Fälle, DMT = Disease-Modifying Therapy, BMI= Body-Mass-Index

Anhang 9: Identifizierung einer Schwangerschaft in den Routinedaten

Identifizierung einer Schwangerschaft in den Routinedaten

Zur Identifizierung einer Schwangerschaft anhand von Routinedaten wurden die in Tabelle 1 genannten EBM-Ziffern und die in Tabelle 2 genannten Positionsnummern der Hebammenleistungen herangezogen. Zusätzlich konnte aus der Kodierung eines ICD-10-Codes aus dem Bereich O00-O99 im ambulanten oder stationären Bereich auf eine andauernde oder beendete Schwangerschaft geschlossen werden (vgl. Tabelle 3). Die Kodierung einer dieser Ziffern war für die Identifikation einer Schwangerschaft ausreichend.

Tabelle 1: Gebührenordnungspositionen als Hinweis auf eine Schwangerschaft

GOP	Beschreibung
01701	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Transfusionsmedizin und ermächtigte Fachwissenschaftler der Medizin für die Erbringung von Laborleistungen gemäß den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien) und/oder der Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Empfängnisregelung
01701	Grundpauschale für Vertragsärzte aus nicht in der Gebührenordnungsposition 01700 aufgeführten Arztgruppen für die Erbringung von Laborleistungen gemäß der Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien) und/oder der Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Empfängnisregelung
01701V	Grundpauschale für Vertragsärzte aus nicht in der Gebührenordnungsposition 01700 aufgeführten Arztgruppen für die Erbringung von Laborleistungen gemäß der Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien) und/oder der Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Empfängnisregelung
01770	Betreuung einer Schwangeren gemäß den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien)
01771	Zuschlag im Zusammenhang mit der Gebührenordnungsposition 01770 bei der Ultraschalluntersuchung mit Biometrie und systematischer Untersuchung der fetalen Morphologie im 2. Trimenon gemäß Anlage 1a der Mutterschafts-Richtlinien
01772	Weiterführende sonographische Diagnostik I
01773	Weiterführende sonographische Diagnostik II
01774	Weiterführende sonographische Diagnostik des fetalen kardiovaskulären Systems bei Verdacht auf Fehlbildung oder Erkrankung des Fötus gemäß Anlage 1d der Mutterschafts-Richtlinien
01775	Weiterführende sonographische Diagnostik des fetomaternalen Gefäßsystems bei Verdacht auf Gefährdung oder Schädigung des Fötus durch die in Anlage 1d der Mutterschafts-Richtlinien aufgeführten Indikationen
01776	Vortest auf Gestationsdiabetes
01777	Oraler Glukosetoleranztest (oGTT)
01780	Planung der Geburtsleitung durch den betreuenden Arzt der Entbindungsklinik gemäß der Mutterschafts-Richtlinien
01781	Fruchtwasserentnahme durch Amniozentese unter Ultraschallsicht
01782	Transabdominale Blutentnahme aus der Nabelschnur unter Ultraschallsicht
01783	Quantitative Bestimmung von Alpha-1-Feto-Protein (AFP) im Fruchtwasser oder im Serum im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge
01784	Amnioskopie

01785	Tokographische Untersuchung vor der 28. Schwangerschaftswoche bei Verdacht auf vorzeitige Wehentätigkeit oder bei medikamentöser Wehenhemmung gemäß Abschnitt B 4b der Mutterschafts-Richtlinien
01786	Externe kardiotokographische Untersuchung (CTG) gemäß Abschnitt B 4c und Anlage 2 der Mutterschafts-Richtlinien
01787	Transzervikale Gewinnung von Chorionzotengewebe oder transabdominale Gewinnung von Plazentagewebe unter Ultraschallsicht
01793	Pränatale zytogenetische Untersuchung(en) im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge
01794	Ausführliche humangenetische Beurteilung wegen evidenten genetischen und/oder teratogenen Risikos von bis zu 20 Minuten Dauer gemäß Abschnitt A. 3. der Mutterschafts-Richtlinien
01795	Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 01794
01796	Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 01794 für eine wissenschaftlich begründete humangenetische Beurteilung bei Vorliegen eines Befundes aus einer weiterführenden sonographischen Diagnostik, aus einer Untersuchung von Nabelschnurblut, Fruchtwasser und/oder Chorionzotten- oder Plazentagewebe hinweisend auf eine genetisch bedingte Erkrankung des Fötus
01800	Treponemenantikörper-Nachweis mittels TPHA-Test (Lues-Suchreaktion) im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge
01802	Rötelnantikörper-Nachweis mittels HIG-Test oder Immunoassay bei niedrigem HAH-Titer (1:<32) im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge
01803	Untersuchung auf Rötelnantikörper der Klasse IgM mittels Immunoassay bei auffälliger Rötelnanamnese im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge
01804	Bestimmung der Blutgruppe (A, B, 0) und des Rh-Faktors D einschl. der Serumeigenschaften im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge
01805	Untersuchung auf Dweak im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge
01806	Bestimmung der Blutgruppenmerkmale C, c, E und e im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge
01807	Antikörper-Nachweis mittels indirekter Antiglobulintests gegen mindestens 2 Testerythrozyten-Präparationen (Antikörper-Suchtest) im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge
01808	Antikörper-Differenzierung mittels indirekter Antiglobulintests gegen mindestens 8 Testerythrozyten-Präparationen bei positivem Ausfall des Antikörper-Suchtests im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge
01809	Quantitativer Antikörpernachweis mittels indirektem Coombstest im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge
01810	Untersuchung auf Hepatitis B-Virus-Antigen (HBs-Ag) bei einer Schwangeren im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge
01811	Untersuchung auf HIV-Antikörper bei einer Schwangeren mittels Immunoassay im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge
01812	Glukosebestimmung (Screening zum Gestationsdiabetes)
01815	Untersuchung und Beratung der Wöchnerin gemäß Abschnitt F.1. oder F.2. der Mutterschafts-Richtlinien
01816	Chlamydia trachomatis - Nachweis im Urin gemäß Abschnitt A, Nr. 2 b der Mutterschaftsrichtlinie

Tabelle 2: Gebührenordnungspositionen für Hebammenleistungen

GPos-Nr.	Beschreibung
0100	Beratung der Schwangeren, auch mittels Kommunikationsmedium – amb. Hebammenleistung
0101	Beratung der Schwangeren, auch mittels Kommunikationsmedium – Beleghebammenleistung
0102	Beratung der Schwangeren, auch mittels Kommunikationsmedium – Beleghebammenleistung 1:1 Betreuung
0200	Individuelles Vorgespräch über Fragen der Schwangerschaft und Geburt, mind. 30 Min., je angef. 15 Min. – amb. Hebammenleistung
0300	Vorsorgeuntersuchung der Schwangeren – amb. Hebammenleistung
0400	Entnahme von Körpermaterial zur Durchführung notwendiger Laboruntersuchungen, je Entnahme – amb. Hebammenleistung
0401	Entnahme von Körpermaterial zur Durchführung notwendiger Laboruntersuchungen, je Entnahme – Beleghebammenleistung
0402	Entnahme von Körpermaterial zur Durchführung notwendiger Laboruntersuchungen, je Entnahme – Beleghebammenleistung 1:1 Betreuung
0500	Hilfe bei Schwangerschaftsbeschwerden oder bei Wehen, für jede angefangenen 30 Minuten – amb. Hebammenleistung
0501	Hilfe bei Schwangerschaftsbeschwerden oder bei Wehen, für jede angefangenen 30 Minuten – Beleghebammenleistung
0502	Hilfe bei Schwangerschaftsbeschwerden oder bei Wehen, für jede angefangenen 30 Minuten – Beleghebammenleistung 1:1 Betreuung
0510	Hilfe bei Schwangerschaftsbeschwerden oder bei Wehen zur Nachtzeit (20 - 8 Uhr), an Samstagen ab 12 Uhr sowie an Sonn- u. Feiertagen, je angef. 30 Minuten – amb. Hebammenleistung
0511	Hilfe bei Schwangerschaftsbeschwerden oder bei Wehen zur Nachtzeit (20 - 8 Uhr), an Samstagen ab 12 Uhr sowie an Sonn- u. Feiertagen, je angef. 30 Minuten – Beleghebammenleistung
0512	Hilfe bei Schwangerschaftsbeschwerden oder bei Wehen zur Nachtzeit (20 - 8 Uhr), an Samstagen ab 12 Uhr sowie an Sonn- u. Feiertagen, je angef. 30 Minuten – Beleghebammenleistung 1:1 Betreuung
0600	Cardiotokographische Überwachung – amb. Hebammenleistung
0601	Cardiotokographische Überwachung – Beleghebammenleistung
0602	Cardiotokographische Überwachung – Beleghebammenleistung 1:1 Betreuung
0700	Geburtsvorbereitung bei Unterweisung in der Gruppe je Unterrichtsstunde – amb. Hebammenleistung
0800	Geburtsvorbereitung bei Einzelunterweisung auf ärztliche Anordnung, höchstens 28 Unterrichtseinheiten à 15 Minuten, für jede Unterrichtseinheit

Tabelle 3: ICD-10-Codes aus dem Bereich O00-O99 als Hinweis auf eine Schwangerschaft

ICD-10-Code	Beschreibung
O03-O08	Schwangerschaft mit abortivem Ausgang
O09	Schwangerschaftsdauer
O10-O16	Ödeme, Proteinurie und Hypertonie während der Schwangerschaft, der Geburt und des Wochenbetts
O20-O29	Sonstige Krankheiten der Mutter, die vorwiegend mit der Schwangerschaft verbunden sind
O30-O48	Betreuung der Mutter im Hinblick auf den Fetus und die Amnionhöhle sowie mögliche Entbindungskomplikationen
O60-O75	Komplikationen bei Wehentätigkeit und Entbindung
O80-O82	Entbindung
O85-O92	Komplikationen, die vorwiegend im Wochenbett auftreten
O94-O99	Sonstige Krankheitszustände während der Gestationsperiode, die anderenorts nicht klassifiziert sind

Anhang 10: Operationalisierung der Schwangerschaftsoutcomes in den Routinedaten

Operationalisierung der Schwangerschaftsoutcomes in den Routinedaten

Als Schwangerschafts-Outcomes wurden Lebendgeburten (vaginal oder per Sectio), Frühgeburten, Spontanaborte, elektive Aborte, Extrauteringraviditäten sowie Totgeburten betrachtet.

Lebendgeburten (vaginal)

Eine Identifizierung einer vaginalen Lebendgeburt war anhand von Prozeduren im Krankenhaus (vgl. Tabelle 1), DRGs (vgl. Tabelle 2), ICD-10-Codes (vgl. Tabelle 3) oder abgerechneten Hebammenleistungen (vgl. Tabelle 4) möglich.

Tabelle 1: Prozeduren im Krankenhaus zur Identifikation einer vaginalen Geburt

OPS	Text
5-720	Zangenentbindung
5-720.0	Zangenentbindung: Aus Beckenausgang
5-720.1	Zangenentbindung: Aus Beckenmitte
5-720.x	Zangenentbindung: Sonstige
5-720.y	Zangenentbindung: Nicht näher bezeichnet
5-724	Drehung des kindlichen Kopfes mit Zange
5-725	Extraktion bei Beckenendlage
5-725.0	Extraktion bei Beckenendlage: Manuell
5-725.1	Extraktion bei Beckenendlage: Instrumentell
5-725.2	Extraktion bei Beckenendlage: Kombiniert manuell/instrumentell
5-725.x	Extraktion bei Beckenendlage: Sonstige
5-725.y	Extraktion bei Beckenendlage: Nicht näher bezeichnet
5-727	Spontane und vaginale operative Entbindung bei Beckenendlage
5-727.0	Spontane und vaginale operative Entbindung bei Beckenendlage: Spontane Entbindung ohne Komplikationen
5-727.1	Spontane und vaginale operative Entbindung bei Beckenendlage: Assistierte Entbindung mit Spezialhandgriffen
5-727.2	Spontane und vaginale operative Entbindung bei Beckenendlage: Assistierte Entbindung mit Instrumentenhilfe
5-727.3	Spontane und vaginale operative Entbindung bei Beckenendlage: Kombinierte Entbindung mit Spezialhandgriffen und Instrumentenhilfe
5-727.x	Spontane und vaginale operative Entbindung bei Beckenendlage: Sonstige
5-727.y	Spontane und vaginale operative Entbindung bei Beckenendlage: Nicht näher bezeichnet
5-728	Vakuumentbindung
5-728.0	Vakuumentbindung: Aus Beckenausgang
5-728.1	Vakuumentbindung: Aus Beckenmitte
5-728.x	Vakuumentbindung: Sonstige
5-728.y	Vakuumentbindung: Nicht näher bezeichnet
5-729	Andere instrumentelle Entbindung
5-730	Künstliche Fruchtblasensprengung [Amniotomie]
5-731	Andere operative Geburtseinleitung
5-732	Innere und kombinierte Wendung ohne und mit Extraktion
5-732.0	Innere und kombinierte Wendung ohne und mit Extraktion: Innere Wendung, ohne Extraktion
5-732.1	Innere und kombinierte Wendung ohne und mit Extraktion: Kombinierte Wendung, ohne Extraktion

OPS	Text
5-732.2	Innere und kombinierte Wendung ohne und mit Extraktion: Mit Extraktion, ohne weitere Komplikationen
5-732.3	Innere und kombinierte Wendung ohne und mit Extraktion: Mit Extraktion durch Zange am (nachfolgenden) Becken
5-732.4	Innere und kombinierte Wendung ohne und mit Extraktion: Mit Extraktion bei sonstiger Komplikation
5-732.5	Innere und kombinierte Wendung ohne und mit Extraktion: Am zweiten Zwilling
5-732.y	Innere und kombinierte Wendung ohne und mit Extraktion: Nicht näher bezeichnet
5-734	Operative Maßnahmen am Fetus zur Geburtserleichterung
5-734.0	Operative Maßnahmen am Fetus zur Geburtserleichterung: Punktion eines Hydrozephalus
5-734.1	Operative Maßnahmen am Fetus zur Geburtserleichterung: Aszitespunktion
5-734.x	Operative Maßnahmen am Fetus zur Geburtserleichterung: Sonstige
5-734.y	Operative Maßnahmen am Fetus zur Geburtserleichterung: Nicht näher bezeichnet
5-738	Episiotomie und Naht
5-738.0	Episiotomie und Naht: Episiotomie
5-738.2	Episiotomie und Naht: Naht einer Episiotomie als selbständige Maßnahme
5-738.x	Episiotomie und Naht: Sonstige
5-738.y	Episiotomie und Naht: Nicht näher bezeichnet
5-739	Andere Operationen zur Unterstützung der Geburt
5-739.0	Andere Operationen zur Unterstützung der Geburt: Inzision der Cervix uteri
5-739.1	Andere Operationen zur Unterstützung der Geburt: Symphyseotomie
5-739.2	Andere Operationen zur Unterstützung der Geburt: Rückverlagerung einer prolabierten Nabelschnur
5-739.x	Andere Operationen zur Unterstützung der Geburt: Sonstige
5-739.y	Andere Operationen zur Unterstützung der Geburt: Nicht näher bezeichnet

Tabelle 2: DRGs (dreistellig), die auf eine vaginale Entbindung hindeuten

DRG	Beschreibung
O02	Vaginale Entbindung mit komplizierender OR-Prozedur
O60	Vaginale Entbindung ohne komplizierende Diagnose oder mit (mäßig) schwerer komplizierender Diagnose oder mit mehreren komplizierenden Diagnosen, mind. eine schwer

Tabelle 3: ICD-10-Codes als Indikator einer vaginalen Entbindung

ICD-10-Code	Beschreibung
O80	Spontangeburt eines Einlings
O81	Geburt eines Einlings durch Zangen- oder Vakuumextraktion

Tabelle 4: Gebührenordnungspositionen für Hebammenleistungen

GPos-Nr.	Beschreibung
0901	Hilfe bei der Geburt eines Kindes in einem Krankenhaus – Beleghebammenleistung
0902	Hilfe bei der Geburt eines Kindes in einem Krankenhaus – Beleghebammenleistung 1:1 Betreuung
0911	Hilfe bei der Geburt eines Kindes in einem Krankenhaus zur Nachtzeit (20 - 8 Uhr), an Samstagen ab 12 Uhr sowie an Sonn- u. Feiertagen – Beleghebammenleistung
0912	Hilfe bei der Geburt eines Kindes in einem Krankenhaus zur Nachtzeit (20 - 8 Uhr), an Samstagen ab 12 Uhr sowie an Sonn- u. Feiertagen – Beleghebammenleistung 1:1 Betreuung
1000	Hilfe bei einer außerklin. Geburt in einer Einrichtung unter ärztlicher Leitung – amb. Hebammenleistung
1010	Hilfe bei einer außerklin. Geburt in einer Einrichtung unter ärztlicher Leitung zur Nachtzeit (20 - 8 Uhr), an Samstagen ab 12 Uhr sowie an Sonn- u. Feiertagen – amb. Hebammenleistung
1100	Hilfe bei einer außerklin. Geburt in einer von Hebammen geleiteten Einrichtung – amb. Hebammenleistung
1110	Hilfe bei einer außerklin. Geburt in einer von Hebammen geleiteten Einrichtung zur Nachtzeit (20 - 8 Uhr), an Samstagen ab 12 Uhr sowie an Sonn- u. Feiertagen – amb. Hebammenleistung
1200	Hilfe bei einer Hausgeburt – amb. Hebammenleistung
1210	Hilfe bei einer Hausgeburt zur Nachtzeit (20 - 8 Uhr), an Samstagen ab 12 Uhr sowie an Sonn- u. Feiertagen – amb. Hebammenleistung

Lebendgeburten (per Sectio)

Eine Identifizierung einer Lebendgeburt per Sectio war anhand von Prozeduren im Krankenhaus (vgl. Tabelle 5), DRGs (vgl. Tabelle 6) oder ICD-10-Codes (vgl. Tabelle 7) möglich.

Tabelle 5: Prozeduren im Krankenhaus zur Identifikation einer Sectio

OPS	Text
5-740	Klassische Sectio caesarea
5-740.0	Klassische Sectio caesarea: Primär
5-740.1	Klassische Sectio caesarea: Sekundär
5-740.y	Klassische Sectio caesarea: Nicht näher bezeichnet
5-741	Sectio caesarea, suprazervikal und korporal
5-741.0	Sectio caesarea, suprazervikal und korporal: Primär, suprazervikal
5-741.1	Sectio caesarea, suprazervikal und korporal: Sekundär, suprazervikal
5-741.2	Sectio caesarea, suprazervikal und korporal: Primär, korporal, T-Inzision
5-741.3	Sectio caesarea, suprazervikal und korporal: Sekundär, korporal, T-Inzision
5-741.4	Sectio caesarea, suprazervikal und korporal: Primär, korporal, Längsinzision
5-741.5	Sectio caesarea, suprazervikal und korporal: Sekundär, korporal, Längsinzision
5-741.x	Sectio caesarea, suprazervikal und korporal: Sonstige
5-741.y	Sectio caesarea, suprazervikal und korporal: Nicht näher bezeichnet
5-742	Sectio caesarea extraperitonealis
5-742.0	Sectio caesarea extraperitonealis: Primär
5-742.1	Sectio caesarea extraperitonealis: Sekundär
5-742.y	Sectio caesarea extraperitonealis: Nicht näher bezeichnet
5-749	Andere Sectio caesarea
5-749.0	Andere Sectio caesarea: Resectio
5-749.1	Andere Sectio caesarea: Misgav-Ladach-Sectio
5-749.10	Andere Sectio caesarea: Misgav-Ladach-Sectio: Primär
5-749.11	Andere Sectio caesarea: Misgav-Ladach-Sectio: Sekundär
5-749.x	Andere Sectio caesarea: Sonstige
5-749.y	Andere Sectio caesarea: Nicht näher bezeichnet

Tabelle 6: DRGs (dreistellig), die auf eine Entbindung per Sectio hindeuten

DRG	Beschreibung
O01A	(Primäre/sekundäre) Sectio caesarea
O01B	Sectio caesarea, Schwangerschaftsd. bis 25 vollend. W. (SSW), m. mehr. kompliz. Diag., m. intraut. Ther. od. kompliz. Konstell. od. Mehrlingsschw. od. bis 33 SSW od. m. kompl. Diag., m. od. oh. kompliz. Diag. m. best. Eingriff b. Sectio od. äuß. schw. CC
P05	Neugeborenes, Aufnahmegewicht 2.000 - 2.499 g mit signifikanter OR-Prozedur oder Beatmung
P06	Neugeborenes, Aufnahmegewicht > 2.499 g mit signifikanter OR-Prozedur oder Beatmung

Tabelle 7: ICD-10-Code als Indikator einer Entbindung per Sectio

ICD-10-Code	Beschreibung
O82	Geburt eines Einlings durch Schnittentbindung [Sectio caesarea]

Frühgeburten

Eine Frühgeburt wurde in den Routinedaten anhand von ICD-10-Codes, die bei der Mutter kodiert waren (vgl. Tabelle 8), sowie ICD-10-Codes (vgl. Tabelle 9) und DRGs (vgl. Tabelle 10), die beim Kind kodiert waren, ermittelt.

Tabelle 8: ICD-10-Codes einer Frühgeburt (bei der Mutter kodiert)

ICD-10-Code	Beschreibung
O09.-	Schwangerschaftsdauer
O09.0	Weniger als 5 vollendete Wochen
O09.1	5 bis 13 vollendete Wochen
O09.2	14. Woche bis 19 vollendete Wochen
O09.3	20. Woche bis 25 vollendete Wochen
O09.4	26. Woche bis 33 vollendete Wochen
O09.5	34. Woche bis 36 vollendete Wochen

Tabelle 9: ICD-10-Codes einer Frühgeburt (beim Kind kodiert)

ICD-10-Code	Beschreibung
P07.-	Störungen im Zusammenhang mit kurzer Schwangerschaftsdauer und niedrigem Geburtsgewicht, anderenorts nicht klassifiziert
P07.0-	Neugeborenes mit extrem niedrigem Geburtsgewicht
<i>P07.00</i>	<i>Neugeborenes: Geburtsgewicht unter 500 Gramm</i>
<i>P07.01</i>	<i>Neugeborenes: Geburtsgewicht 500 bis unter 750 Gramm</i>
<i>P07.02</i>	<i>Neugeborenes: Geburtsgewicht 750 bis unter 1.000 Gramm</i>
P07.1-	Neugeborenes mit sonstigem niedrigem Geburtsgewicht
<i>P07.10</i>	<i>Neugeborenes: Geburtsgewicht 1.000 bis unter 1.250 Gramm</i>
<i>P07.11</i>	<i>Neugeborenes: Geburtsgewicht 1.250 bis unter 1.500 Gramm</i>
<i>P07.12</i>	<i>Neugeborenes: Geburtsgewicht 1.500 bis unter 2.500 Gramm</i>
P07.2	Neugeborenes mit extremer Unreife
P07.3	Sonstige vor dem Termin Geborene

Tabelle 10: DRGs (dreistellig), die auf eine Frühgeburt hindeuten (beim Kind kodiert)

DRG	Beschreibung
P03	Neugeborenes, Aufnahmegegewicht 1.000 - 1.499 g mit signifikanter OR-Prozedur oder Beatmung
P04	Neugeborenes, Aufnahmegegewicht 1.500 - 1.999 g mit signifikanter OR-Prozedur oder Beatmung
P05	Neugeborenes, Aufnahmegegewicht 2.000 - 2.499 g mit signifikanter OR-Prozedur oder Beatmung
P61	Neugeborenes, Aufnahmegegewicht < 600 g
P62	Neugeborenes, Aufnahmegegewicht 750 - 999 g
P63	Neugeborenes, Aufnahmegegewicht 1.000 - 1.249 g
P64	Neugeborenes, Aufnahmegegewicht 1.250 - 1.499 g
P65	Neugeborenes, Aufnahmegegewicht 1.500 - 1.999 g
P66	Neugeborenes, Aufnahmegegewicht 2.000 - 2.499 g

Spontanaborte und elektive Aborte

Zur Identifizierung eines Spontanaborts in den Routinedaten wurden die in Tabelle 11 genannten ICD-10-Codes bzw. der dreistellige ICD-10-Code O03 herangezogen.

Tabelle 11: ICD-10-Codes zur Identifizierung eines Spontanaborts

ICD-10-Code	Beschreibung
O03.-	Spontanabortion
O03.0	Spontanabortion: Inkomplett, kompliziert durch Infektion des Genitaltraktes und des Beckens
O03.1	Spontanabortion: Inkomplett, kompliziert durch Spätblutung oder verstärkte Blutung
O03.2	Spontanabortion: Inkomplett, kompliziert durch Embolie
O03.3	Spontanabortion: Inkomplett, mit sonstigen und nicht näher bezeichneten Komplikationen
O03.4	Spontanabortion: Inkomplett, ohne Komplikation
O03.5	Spontanabortion: Komplett oder nicht näher bezeichnet, kompliziert durch Infektion des Genitaltraktes und des Beckens
O03.6	Spontanabortion: Komplett oder nicht näher bezeichnet, kompliziert durch Spätblutung oder verstärkte Blutung
O03.7	Spontanabortion: Komplett oder nicht näher bezeichnet, kompliziert durch Embolie
O03.8	Spontanabortion: Komplett oder nicht näher bezeichnet, mit sonstigen und nicht näher bezeichneten Komplikationen
O03.9	Spontanabortion: Komplett oder nicht näher bezeichnet, ohne Komplikation

Zur Identifizierung eines elektiven Aborts in den Routinedaten wurden die in Tabelle 12 genannten ICD-10-Codes bzw. der **dreistellige ICD-10-Code O04** herangezogen. Darüber hinaus wurden die in Tabelle 13 gelisteten und im Zusammenhang mit einem elektiven Abort stehenden Gebührenordnungspositionen betrachtet.

Tabelle 12: ICD-10-Codes zur Identifizierung eines elektiven Aborts

ICD-10-Code	Beschreibung
O04.-	Ärztlich eingeleiteter Abort
O04.0	Ärztlich eingeleiteter Abort: Inkomplett, kompliziert durch Infektion des Genitaltraktes und des Beckens
O04.1	Ärztlich eingeleiteter Abort: Inkomplett, kompliziert durch Spätblutung oder verstärkte Blutung
O04.2	Ärztlich eingeleiteter Abort: Inkomplett, kompliziert durch Embolie
O04.3	Ärztlich eingeleiteter Abort: Inkomplett, mit sonstigen und nicht näher bezeichneten Komplikationen
O04.4	Ärztlich eingeleiteter Abort: Inkomplett, ohne Komplikation
O04.5	Ärztlich eingeleiteter Abort: Komplett oder nicht näher bezeichnet, kompliziert durch Infektion des Genitaltraktes und des Beckens
O04.6	Ärztlich eingeleiteter Abort: Komplett oder nicht näher bezeichnet, kompliziert durch Spätblutung oder verstärkte Blutung
O04.7	Ärztlich eingeleiteter Abort: Komplett oder nicht näher bezeichnet, kompliziert durch Embolie
O04.8	Ärztlich eingeleiteter Abort: Komplett oder nicht näher bezeichnet, mit sonstigen und nicht näher bezeichneten Komplikationen
O04.9	Ärztlich eingeleiteter Abort: Komplett oder nicht näher bezeichnet, ohne Komplikation

Tabelle 13: Gebührenordnungspositionen als Hinweis auf einen Schwangerschaftsabbruch

GOP	Beschreibung
01904	Durchführung eines Schwangerschaftsabbruchs unter medizinischer oder kriminologischer Indikation bis zur vollendeten 12. Schwangerschaftswoche p. c. bzw. bis zur vollendeten 14. Schwangerschaftswoche p. m.
01905	Durchführung eines Schwangerschaftsabbruchs unter medizinischer Indikation ab der 13. Schwangerschaftswoche p. c. bzw. ab der 15. Schwangerschaftswoche p. m.
01906	Durchführung eines medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs unter medizinischer oder kriminologischer Indikation bis zum 49. Tag p.m.
01910	Beobachtung und Betreuung nach Durchführung eines Schwangerschaftsabbruchs, Dauer mehr als 2 Stunden
01911	Beobachtung und Betreuung nach Durchführung eines Schwangerschaftsabbruchs, Dauer mehr als 4 Stunden
01912	Kontrolluntersuchung(en) nach einem durchgeführten Schwangerschaftsabbruch nach den Gebührenordnungspositionen 01904, 01905 oder 01906 zwischen dem 7. und 14. Tag nach Abbruch
01913	Narkose im Zusammenhang mit einem Schwangerschaftsabbruch
40156	Kostenpauschale bei Durchführung eines medikamentös ausgelösten Schwangerschaftsabbruchs entsprechend der Leistung nach der Gebührenordnungsposition 01906 für den Bezug von Mifepriston
98221	Ambulanter Schwangerschaftsabbruch
98222	Ambulanter Schwangerschaftsabbruch
98224	Kontrolluntersuchung nach einem durchgeführten Schwangerschaftsabbruch
98227	Schwangerschaftsabbruch und Untersuchung; nur für Belegärzte
98234	Kontrolluntersuchung nach einem durchgeführten medikamentösen Schwangerschaftsabbruch
98236	Ambulanter medikamentös ausgelöster Schwangerschaftsabbruch
99538	Fallkennzeichnung: Schwangerschaftsabbruch

Extrauterin gravidität

Eine Extrauterin gravidität wurde in den Routinedaten anhand von ICD-10-Codes (vgl. Tabelle 14), DRGs (vgl. Tabelle 15) sowie Prozeduren im Krankenhaus (vgl. Tabelle 16) ermittelt.

Tabelle 14: ICD-10-Codes zur Identifizierung einer Extrauterin gravidität

ICD-10-Code	Beschreibung
O00.-	Extrauterin gravidität
O00.0	Abdominalgravidität
O00.1	Tubargravidität
O00.2	Ovarialgravidität
O00.8	Sonstige Extrauterin gravidität
O00.9	Extrauterin gravidität, nicht näher bezeichnet

Tabelle 15: DRGs (dreistellig), die auf eine Extrauterin gravidität hindeuten

DRG	Beschreibung
O03	Eingriffe bei Extrauterin gravidität

Tabelle 16: Prozeduren im Krankenhaus zur Identifikation einer Extrauterin gravidität

OPS	Text
5-744	Operationen bei Extrauterin gravidität
5-744.0	Operationen bei Extrauterin gravidität: Salpingotomie
5-744.00	Operationen bei Extrauterin gravidität: Salpingotomie: Offen chirurgisch (abdominal)
5-744.01	Operationen bei Extrauterin gravidität: Salpingotomie: Vaginal, laparoskopisch assistiert
5-744.02	Operationen bei Extrauterin gravidität: Salpingotomie: Endoskopisch (laparoskopisch)
5-744.03	Operationen bei Extrauterin gravidität: Salpingotomie: Umsteigen endoskopisch - offen chirurgisch
5-744.04	Operationen bei Extrauterin gravidität: Salpingotomie: Umsteigen vaginal - offen chirurgisch
5-744.05	Operationen bei Extrauterin gravidität: Salpingotomie: Vaginal
5-744.0x	Operationen bei Extrauterin gravidität: Salpingotomie: Sonstige
5-744.1	Operationen bei Extrauterin gravidität: Salpingotomie mit Rekonstruktion
5-744.10	Operationen bei Extrauterin gravidität: Salpingotomie mit Rekonstruktion: Offen chirurgisch (abdominal)
5-744.11	Operationen bei Extrauterin gravidität: Salpingotomie mit Rekonstruktion: Vaginal, laparoskopisch assistiert
5-744.12	Operationen bei Extrauterin gravidität: Salpingotomie mit Rekonstruktion: Endoskopisch (laparoskopisch)
5-744.13	Operationen bei Extrauterin gravidität: Salpingotomie mit Rekonstruktion: Umsteigen endoskopisch - offen chirurgisch
5-744.14	Operationen bei Extrauterin gravidität: Salpingotomie mit Rekonstruktion: Umsteigen vaginal - offen chirurgisch
5-744.15	Operationen bei Extrauterin gravidität: Salpingotomie mit Rekonstruktion: Vaginal
5-744.1x	Operationen bei Extrauterin gravidität: Salpingotomie mit Rekonstruktion: Sonstige
5-744.2	Operationen bei Extrauterin gravidität: Partielle Salpingektomie
5-744.20	Operationen bei Extrauterin gravidität: Partielle Salpingektomie: Offen chirurgisch (abdominal)
5-744.21	Operationen bei Extrauterin gravidität: Partielle Salpingektomie: Vaginal, laparoskopisch assistiert

OPS	Text
5-744.22	Operationen bei Extrauterin gravidität: Partielle Salpingektomie: Endoskopisch (laparoskopisch)
5-744.23	Operationen bei Extrauterin gravidität: Partielle Salpingektomie: Umsteigen endoskopisch - offen chirurgisch
5-744.24	Operationen bei Extrauterin gravidität: Partielle Salpingektomie: Umsteigen vaginal - offen chirurgisch
5-744.25	Operationen bei Extrauterin gravidität: Partielle Salpingektomie: Vaginal
5-744.2x	Operationen bei Extrauterin gravidität: Partielle Salpingektomie: Sonstige
5-744.3	Operationen bei Extrauterin gravidität: Partielle Salpingektomie mit Rekonstruktion
5-744.30	Operationen bei Extrauterin gravidität: Partielle Salpingektomie mit Rekonstruktion: Offen chirurgisch (abdominal)
5-744.31	Operationen bei Extrauterin gravidität: Partielle Salpingektomie mit Rekonstruktion: Vaginal, laparoskopisch assistiert
5-744.32	Operationen bei Extrauterin gravidität: Partielle Salpingektomie mit Rekonstruktion: Endoskopisch (laparoskopisch)
5-744.33	Operationen bei Extrauterin gravidität: Partielle Salpingektomie mit Rekonstruktion: Umsteigen endoskopisch - offen chirurgisch
5-744.34	Operationen bei Extrauterin gravidität: Partielle Salpingektomie mit Rekonstruktion: Umsteigen vaginal - offen chirurgisch
5-744.35	Operationen bei Extrauterin gravidität: Partielle Salpingektomie mit Rekonstruktion: Vaginal
5-744.3x	Operationen bei Extrauterin gravidität: Partielle Salpingektomie mit Rekonstruktion: Sonstige
5-744.4	Operationen bei Extrauterin gravidität: Totale Salpingektomie
5-744.40	Operationen bei Extrauterin gravidität: Totale Salpingektomie: Offen chirurgisch (abdominal)
5-744.41	Operationen bei Extrauterin gravidität: Totale Salpingektomie: Vaginal, laparoskopisch assistiert
5-744.42	Operationen bei Extrauterin gravidität: Totale Salpingektomie: Endoskopisch (laparoskopisch)
5-744.43	Operationen bei Extrauterin gravidität: Totale Salpingektomie: Umsteigen endoskopisch - offen chirurgisch
5-744.44	Operationen bei Extrauterin gravidität: Totale Salpingektomie: Umsteigen vaginal - offen chirurgisch
5-744.45	Operationen bei Extrauterin gravidität: Totale Salpingektomie: Vaginal
5-744.4x	Operationen bei Extrauterin gravidität: Totale Salpingektomie: Sonstige
5-744.5	Operationen bei Extrauterin gravidität: Behandlung lokal medikamentös bei Tubargravidität
5-744.50	Operationen bei Extrauterin gravidität: Behandlung lokal medikamentös bei Tubargravidität: Offen chirurgisch (abdominal)
5-744.51	Operationen bei Extrauterin gravidität: Behandlung lokal medikamentös bei Tubargravidität: Vaginal, laparoskopisch assistiert
5-744.52	Operationen bei Extrauterin gravidität: Behandlung lokal medikamentös bei Tubargravidität: Endoskopisch (laparoskopisch)
5-744.53	Operationen bei Extrauterin gravidität: Behandlung lokal medikamentös bei Tubargravidität: Umsteigen endoskopisch - offen chirurgisch
5-744.54	Operationen bei Extrauterin gravidität: Behandlung lokal medikamentös bei Tubargravidität: Umsteigen vaginal - offen chirurgisch
5-744.55	Operationen bei Extrauterin gravidität: Behandlung lokal medikamentös bei Tubargravidität: Vaginal
5-744.5x	Operationen bei Extrauterin gravidität: Behandlung lokal medikamentös bei Tubargravidität: Sonstige
5-744.x	Operationen bei Extrauterin gravidität: Sonstige
5-744.x0	Operationen bei Extrauterin gravidität: Sonstige: Offen chirurgisch (abdominal)
5-744.x1	Operationen bei Extrauterin gravidität: Sonstige: Vaginal, laparoskopisch assistiert
5-744.x2	Operationen bei Extrauterin gravidität: Sonstige: Endoskopisch (laparoskopisch)

OPS	Text
5-744.x3	Operationen bei Extrauterin gravidität: Sonstige: Umsteigen endoskopisch - offen chirurgisch
5-744.x4	Operationen bei Extrauterin gravidität: Sonstige: Umsteigen vaginal - offen chirurgisch
5-744.x5	Operationen bei Extrauterin gravidität: Sonstige: Vaginal
5-744.xx	Operationen bei Extrauterin gravidität: Sonstige: Sonstige
5-744.y	Operationen bei Extrauterin gravidität: N. n. bez.

Totgeburt

Eine Totgeburt wurde in den Routinedaten identifiziert, wenn in der medizinischen Dokumentation der Mutter das entsprechende Entbindungsergebnis (vgl. Tabelle 17) zusätzlich verschlüsselt wurde.

Tabelle 17: ICD-10-Codes zur Identifizierung einer Totgeburt

ICD-10-Code	Beschreibung
Z37.1!	Totgeborener Einling
Z37.3!	Zwillinge, ein Zwilling lebend-, der andere totgeboren
Z37.4!	Zwillinge, beide totgeboren
Z37.6!	Andere Mehrlinge, einige lebendgeboren
Z37.7!	Andere Mehrlinge, alle totgeboren

Anhang 11: Operationalisierung von Schwangerschaftskomplikationen in den Routinedaten

Operationalisierung von Schwangerschaftskomplikationen in den Routinedaten

Zur Identifizierung einer Schwangerschaftskomplikation in den Routinedaten wurden gesicherte Diagnosen im ambulanten Sektor, Haupt- oder Nebendiagnose im stationären und ambulanten Krankenhaussektor sowie gesicherte Diagnosen aus dem Bereich Arbeitsunfähigkeit herangezogen.

Relevante ICD-10-Codes werden in Tabelle 1 aufgeführt. Dort wird auch ersichtlich, welche Erkrankungen in einer Kategorie zusammengefasst wurden.

Tabelle 1: Schwangerschaftskomplikationen

ICD-10-Code	Beschreibung
Kardiovaskuläre Komplikationen	
O88.2	Thromboembolie während der Gestationsperiode
O99.0	Schwangerschafts- oder geburtskomplizierende Anämie
O13	Gestationshypertonie
Gastrointestinale Komplikationen	
O24.4	Gestationsdiabetes
O21.-	Hyperemesis gravidarum
Fruchtwasserstörungen	
O41.0	Oligohydramnion
O40	Polyhydramnion
Komplikationen der Plazenta	
O44.-	Plazenta praevia
O45.-	Vorzeitige Plazentalösung
O36.5	Plazentainsuffizienz
Blutungen in der Schwangerschaft	
O20.-	Blutung in der Frühschwangerschaft
O46.-	Präpartale Blutung
Spätgestosen	
O14.-	Präeklampsie
O15.-	Eklampsie
Gestationsödeme und Gestationsproteinurie	
O12.-	Gestationsödem und Gestationsproteinurie
Geburtshilfliche Komplikationen	
O60.-	Vorzeitige Wehen
O42.-	Vorzeitiger Blasensprung
O34.3	Zervixinsuffizienz
Infektionskrankheiten, die Schwangerschaft, Geburt oder Wochenbett komplizieren	
A32.-	Listeriose
O98.0	Tuberkulose
O98.1	Syphilis
O98.2	Gonorrhoe
O98.3	Sonstige Infektionen, hauptsächlich durch Geschlechtsverkehr übertragen
O98.4	Virushepatitis

O98.5	Sonstige Viruskrankheiten
O98.6	Protozoenkrankheiten
O98.7	HIV-Krankheit
O98.8	Sonstige infektiöse und parasitäre Krankheiten der Mutter
O98.9	Nicht näher bezeichnete infektiöse oder parasitäre Krankheit der Mutter
O23.-	Infektion des Urogenitaltrakts in der Schwangerschaft
O41.1	Infektion der Fruchtblase und der Eihäute; inkl. Chorioamnionitis
Sonstiges	
O36.0	Rhesus-Inkompatibilität
G25.81	Restless-Legs-Syndrom

Anhang 12: Operationalisierung der Zielgrößen in den Routinedaten

Operationalisierung der Zielgrößen in den Routinedaten

Entwicklungsauffälligkeiten

Tabelle 1: Kategorisierung und Algorithmus zur Identifizierung der betrachteten psychischen und Verhaltensstörungen

Kategorie	ICD-10-Codes	Bedingung
Intelligenzstörung	F70.- bis F79.-	Alter \geq 2 Jahre Mind. 2 Kodierungen (ICD-10-Code)
Entwicklungsstörung des Sprechens und der Sprache	F80.-	Alter \geq 1,5 Jahre Mind. 2 Kodierungen (ICD-10-Code)
Entwicklungsstörung schulischer Fertigkeiten	F81.-	Alter \geq 2 Jahre Mind. 1 Kodierung (ICD-10-Code)
Entwicklungsstörung der motorischen Funktion	F82.-	Keine Alterseingrenzung Mind. 2 Kodierungen (ICD-10-Code)
Kombinierte Entwicklungsstörung	F83	Alter \geq 2 Jahre Mind. 2 Kodierungen (ICD-10-Code)
Tief greifende Entwicklungsstörung	F84.-	Alter \geq 1 Jahr Mind. 2 Kodierungen (ICD-10-Code)
Andere oder nicht näher bezeichnete Entwicklungsstörung	F88, F89	Alter \geq 2 Jahre Mind. 2 Kodierungen (ICD-10-Code)
Hyperkinetische Störung	F90.-	Alter \geq 2 Jahre und entweder <ul style="list-style-type: none">mind. 2 Kodierungen (ICD-10-Code)mind. 2 Medikamentenabgaben von<ul style="list-style-type: none">Atomoxetin (ATC: N06BA09),Clonidin (ATC: C02AC01),Guanfacin (ATC: C02AC02),Dexamphetamin (ATC: N06BA02),Lisdexamphetamin (ATC: N06BA12)Methylphenidate (ATC: N06BA04)oder mind. 1 Kodierung (ICD-10-Code) und mind. 1 Medikamentenabgabe
Verhaltensstörung	F63.-, F91.-, F92.-, F93.-, F94.-, F98.-	Alter \geq 2 Jahre Mind. 2 Kodierungen (ICD-10-Code)
Ticstörungen	F95.-	Alter \geq 2 Jahre Mind. 2 Kodierungen (ICD-10-Code)

Kategorisierung in Anlehnung an Straub et al. (2021) sowie die internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (ICD).

Literatur

Straub L, Bateman BT, Hernandez-Diaz S et al. Validity of claims-based algorithms to identify neurodevelopmental disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2021; 30: 1635-1642

Tabelle 2: Kategorisierung von angeborenen Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien

Kategorie	ICD-10-Codes ¹	ICD-10-Codes für kleinere Anomalien
Alle Anomalien	Alle Q-Diagnosen, D18.10, D21.5, D82.1, P35.0, P35.1, P37.1	Alle in dieser Spalte genannten ICD-10-Codes
Nervensystem	Q00.- bis Q07.-	Q04.61, Q07.82
Auge	Q10.- bis Q15.-	Q10.1, Q10.2, Q10.3, Q10.5, Q13.5
Ohr, Gesicht und Hals	Q16.- bis Q18.-	Q17.0, Q17.1, Q17.2, Q17.3, Q17.4, Q17.5, Q17.9, Q18.0, Q18.1, Q18.2, Q18.4, Q18.5, Q18.6, Q18.7, Q18.80, Q18.9
Herz	Q20.- bis Q26.-	Q21.11, Q25.0 wenn Gestationsalter < 37 Wochen ² , Q25.41, Q25.6 wenn Gestationsalter < 37 Wochen, Q26.1
Atmungssystem	Q30.0, Q32.- bis Q34.- (Ausschluss: Q33.6)	Q32.0, Q33.1
Lippen-/Kiefer-/Gaumenspalte	Q35.- bis Q37.-	
Verdauungssystem	Q38.- bis Q45.-, Q79.0	Q38.1, Q38.2, Q38.50, Q40.0, Q40.1, Q40.21, Q43.0, Q43.20, Q43.81, Q43.82
Bauchdeckendefekte	Q79.2, Q79.3, Q79.5	
Harnsystem	Q60.- bis Q64.-, Q79.4	Q61.0, Q62.7, Q63.3
Genitalorgane	Q50.- bis Q52.-, Q54.- bis Q56.-	Q52.3, Q52.5, Q52.7, Q55.20, Q55.21
Gliedmaßen	Q65.- bis Q74.-	Q65.3, Q65.4, Q65.5, Q65.6, Q66.2, Q66.3, Q66.4, Q66.5, Q66.6, Q66.7, Q66.8, Q66.9, Q67.0, Q67.1, Q67.2, Q67.3, Q67.4, Q67.5, Q67.6, Q67.7, Q67.8, Q68.0, Q68.10, Q68.21, Q68.3, Q68.4, Q68.5, Q74.00
Andere Anomalien	Q77.-, Q80.- bis Q82.-, Q86.-, Q87.-, Q74.02, Q78.00, Q78.2, Q78.3, Q78.4, Q78.5, Q78.6, Q78.8, Q75.0, Q79.80, Q89.3, Q89.4, Q04.35, Q41.1, Q41.2, Q41.8, Q71.0, Q71.2, Q71.3, Q72.0, Q72.2, Q72.3, Q73.0, Q79.3, Q79.5, Q79.80, Q79.82, Q20.6, Q24.0, Q33.81, Q89.0, Q89.3, P35.0, P35.1, P37.1, Q44.71, Q61.90, Q74.84, Q75.1, Q75.4, Q75.81, Q93.6, D82.1	Q82.5, Q82.80
Chromosomenanomalien	Q90.- bis Q93.-, Q96.- bis Q99.- (Ausschluss: Q93.6)	

Kategorisierung in Anlehnung an den Leitfaden der EUROCAT.

¹ Die in dieser Spalte genannten ICD-10-Codes abzüglich der in der rechten Spalte genannten ICD-10-Codes kennzeichnen die ICD-10-Codes für größere Anomalien.

² Da das Gestationsalter in den Routinedaten nicht bestimmt werden kann, wird dieser ICD-10-Code bei allen Frühgeburten als kleinere Anomalie gewertet.

Literatur

European Surveillance of Congenital Anomalies. EUROCAT Guide 1.4 and Reference Documents. 2019

Tabelle 3: Heilmittelpositionsnummern als Indiz für Entwicklungsauffälligkeiten

a) Physikalische Therapie	
X03 – Bewegungstherapie / Übungsbehandlung, EB	
X0301	Bewegungsübungen / orthopädisches Turnen
X0302	Atemgymnastik
X0303	Atem- und Kreislaufgymnastik
X0304	Atemgymnastik mit Massage
X0305	Bewegungsbad
X0306	Chirogymnastik einschl. Nachruhe
X0307	Bewegungsübungen im Schlingentisch
X0308	Übungsbehandlung einschl. begleitender Kältetherapie
X05 – Krankengymnastik, normal, EB	
X0501	KG, auch Atemgymnastik, auch auf neurophysiologischer Grundlage
X0502	KG, auch Atemgymnastik einschl. erforderlicher Massage
X0503	KG, auch Atemgymnastik, auch auf neurophysiologischer Grundlage einschl. erforderlicher Massagen
X0504	Krankengymnastische Behandlung mit Eisanwendung einschl. erforderlicher Massagen
X0505	Krankengymnastik (Kinder)
X0506	Krankengymnastische Behandlung mit Reizstrom
X0507	Gerätegestützte Krankengymnastik (KG-Gerät), parallele Einzelbehandlung bis zu 3 Patienten
X06 – Krankengymnastik, normal, GB	
X0607	Krankengymnastik (Kinder)
X07 – Krankengymnastik, spezial, EB	
X0703	KG bei zentralen Bewegungsstörungen (Kinderbehandlung)
X0705	Systematische sensomotorische Entwicklungs- und Übungsbehandlung
X0706	Systematische sensomotorische Behandlung
X0707	Funktionelle Entwicklungstherapie
X0708	Krankengymnastik zur Behandlung von zentralen Bewegungsstörungen bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres nach Bobath
X0709	Krankengymnastik zur Behandlung von zentralen Bewegungsstörungen bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres nach Vojta
X08 – Krankengymnastik, spezial, GB	
X0805	KG bei zerebralen Dysfunktionen für Kinder bis 14 Jahre (2-4 Kinder)
X0807	KG bei MCD/Psychomotorik 2-4 Kinder
X0808	KG bei MCD/Psychomotorik 3-5 Kinder
X0810	KG in der Gruppe für Erwachsene und Kinder auf neurophysiologischer und funktionell vegetativer Grundlage (3-5 Personen)
X0811	Behandlung von sensomotorischen Wahrnehmungsstörungen (Kinder)
X11 – Traktionsbehandlung/-Extensionsbehandlung	
X1101	Einfaches Gerät (Glissonschl.)
X1102	Großes Gerät (Schrägbrett)
X1103	Extensionsbehandlung im Schlingentisch
X1104	Traktionsbehandlung mit Gerät

X12 – Manuelle Therapie	
X1201	Manuelle Therapie
X1202	Manuelle Therapie für Extremitäten
X1203	Manuelle Therapie für Wirbelsäule
X1204	Cyriax
X18 – Inhalationstherapie	
X1801	Einzelbehandlung
X1802	Rauminhalation
X1803	Einzelbehandlung mit Medikamentenzusatz
b) Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie	
X30 – Erstuntersuchung	
X3001 - X3009	Erstuntersuchung beim Logopäden/Sprachtherapeuten
X31 – Einzelbehandlung (Preis inkl. Vor- und Nachbereitung)	
X3101 - X3113	Einzelbehandlungen in Abhängigkeit der Therapiezeit
X32 – Gruppenbehandlung (Preis inkl. Vor- und Nachbereitung)	
X3207	Kinder, je Teilnehmer
X3209	Kinder, 2er Gruppe, mind. 60 Minuten, je Gruppe
X3210	Kinder, 3er Gruppe, mind. 60 Minuten, je Gruppe
X3211	Kinder, 4er Gruppe, mind. 60 Minuten je Gruppe
X3215	je Teilnehmer bei Stimmstörungen
X3216	je Teilnehmer bei Sprech- u./o. Stimmstörungen
X3217	je Teilnehmer bei Stimmstörungen, mind. 60 Minuten
X3218	je Teilnehmer bei Sprech- u./o. Sprachstörungen, mind. 60 Minuten
c) Ergotherapie	
X40 – Befunderhebung	
X4001	Befunderhebung
X4002	Funktionsanalyse und Anamnese
X41 – Einzelbehandlung	
X4101	Einzelbehandlung (45 Minuten)
X4102	bei motorischen Störungen
X4103	bei sensomotorischen/perzeptiven Störungen
X4104	Ergotherapeutisches Hirnleistungstraining
X4105	bei psychischen Störungen
X4106	Einzelbehandlung (60 Minuten)
X4107	Bei motorisch-funktionellen Störungen (bis zu 3 Einheiten an einem Tag) bei Beratung zur Integration in das häusliche und soziale Umfeld
X4108	Bei sensomotorisch-perzeptiven Störungen (bis zu 3 Einheiten an einem Tag) bei Beratung zur Integration in das häusliche und soziale Umfeld im Rahmen eines Hausbesuchs
X4109	Bei psychisch-funktionellen Störungen (bis zu 2 Einheiten an einem Tag) bei Beratung zur Integration in das häusliche und soziale Umfeld im Rahmen eines Hausbesuchs
X4110	Bei psychisch-funktionellen Störungen (soweit verordnete zusammenhängende Einheiten als Belastungserprobung abgegeben werden)
X4111	Beratung zur Integration in das häusliche und soziale Umfeld

X42 – Gruppenbehandlung	
X4201	60 Minuten, je Teilnehmer
X4202	3-5 Patienten, 45 Minuten, je Teilnehmer
X4203	bei psychischen Stör., 90 Minuten, je Teilnehmer
X4204	5-6 Patienten, 60 Minuten, je Teilnehmer
X4205	bei motorischen Störungen (2 Teilnehmer)
X4206	bei sensomotorischen/perzeptiven Störungen (2 Teilnehmer)
X4207	Ergotherapeutisches Hirnleistungstraining (2 Teilnehmer)
X4208	bei psychischen Störungen (2 Teilnehmer)
X4209	Bei motorisch-funktionellen Störungen
X4210	Bei sensomotorisch-perzeptiven Störungen
X4211	Hirnleistungstraining
X4212	Bei psychisch-funktionellen Störungen
X4213	Bei psychisch-funktionellen Störungen (soweit verordnete zusammenhängende Einheiten als Belastungserprobung abgegeben werden)

EB: Einzelbehandlung; GB: Gruppenbehandlung; KG: Krankengymnastik; MCD: Minimale Cerebrale Dysfunktion.

Betrachtete Infektions- und anderweitige Krankheiten

Tabelle 4: Infektions- oder anderweitige Krankheiten mit ICD-10-Code

a) Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten	
A00-A09 Infektiöse Darmkrankheiten	
A02.-	Sonstige Salmonelleninfektionen
A08.-	Virusbedingte und sonstige näher bezeichnete Darminfektionen (inkl. Rotaviren, Norovirus, Adenoviren)
A30-A49 Sonstige bakterielle Krankheiten	
A33	Tetanus neonatorum
A35	Sonstiger Tetanus
A36.-	Diphtherie
A37.-	Keuchhusten
A38	Scharlach
A39.-	Meningokokkeninfektion
A40.-	Streptokokkensepsis
A80-A89 Virusinfektionen des Zentralnervensystems	
A80.-	Akute Poliomyelitis
A81.-	Atypische Virusinfektionen des Zentralnervensystems
A81.1	<i>Subakute sklerosierende Panenzephalitis</i>
A85.-	Sonstige Virusenzephalitis
A85.0	<i>Enzephalitis durch Enteroviren</i>
A85.1	<i>Enzephalitis durch Adenoviren</i>
A85.2	<i>Virusenzephalitis, durch Arthropoden übertragen</i>
A87.-	Virusmeningitis

B00-B09	Virusinfektionen, die durch Haut- und Schleimhautläsionen gekennzeichnet sind
B08.-	Sonstige Virusinfektionen
B00.-	Infektionen durch Herpesviren [Herpes simplex]
B01.-	Varizellen (Windpocken)
B05.-	Masern
B06.-	Röteln
B08.-	Sonstige Virusinfektionen
B08.2	<i>Exanthema subitum (Dreitagefieber-Exanthem)</i>
B08.3	<i>Erythema infectiosum (Ringelröteln)</i>
B08.5	<i>Vesikuläre Pharyngitis durch Enteroviren (Herpangina)</i>
B15-B19	Virushepatitis
B15.-	Akute Virushepatitis A
B16.-	Akute Virushepatitis B
B17.-	Sonstige akute Virushepatitis
B25-B34	Sonstige Viruskrankheiten
B26.-	Mumps
B27.-	Infektiöse Mononukleose (inkl. Pfeiffer-Drüsenfieber)
b) Krankheiten des Nervensystems	
G00-G09	Entzündliche Krankheiten des Zentralnervensystems
G00.-	Bakterielle Meningitis, anderenorts nicht klassifiziert (inkl. Pneumokokken-, Streptokokken- und Staphylokokkenmeningitis)
G40-G47	Episodische und paroxysmale Krankheiten des Nervensystems
G40.-	Epilepsie
c) Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes	
H65-H75	Krankheiten des Mittelohres und des Warzenfortsatzes
H65.-	Nichteitrige Otitis media
H66.-	Eitrige und nicht näher bezeichnete Otitis media
H67.-*	Otitis media bei anderenorts klassifizierten Krankheiten (z. B. Scharlach, Masern)
d) Krankheiten des Atmungssystems	
J00-J06	Akute Infektionen der oberen Atemwege
J00	Akute Rhinopharyngitis [Erkältungsschnupfen]
J01.-	Akute Sinusitis
J02.-	Akute Pharyngitis
J03.-	Akute Tonsillitis
J04.-	Akute Laryngitis und Tracheitis
J05.-	Akute obstruktive Laryngitis (Krupp) und Epiglottitis
J06.-	Akute Infektionen an mehreren oder nicht näher bezeichneten Lokalisationen der oberen Atemwege
J09-J18	Grippe und Pneumonie
J09	Grippe durch zoonotische oder pandemische nachgewiesene Influenzaviren
J10.-	Grippe durch saisonale nachgewiesene Influenzaviren
J11.-	Grippe, Viren nicht nachgewiesen
J12.-	Viruspneumonie, anderenorts nicht klassifiziert (z. B. durch Adenoviren, Respiratory-Syncytial-Viren)
J13	Pneumonie durch <i>Streptococcus pneumoniae</i>
J14	Pneumonie durch <i>Haemophilus influenzae</i>
J15.-	Pneumonie durch Bakterien, anderenorts nicht klassifiziert
J16.-	Pneumonie durch sonstige Infektionserreger, anderenorts nicht klassifiziert

J17.-*	Pneumonie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten (z. B. Masern, Röteln)
J20-J22	Sonstige akute Infektionen der unteren Atemwege
J20.-	Akute Bronchitis
J21.-	Akute Bronchiolitis
J22	Akute Infektion der unteren Atemwege, nicht näher bezeichnet
J30-J39	Sonstige Krankheiten der oberen Atemwege
J30.1	<i>Allergische Rhinopathie durch Pollen (inkl. Heufieber und Heuschnupfen)</i>
J31.-	Chronische Rhinitis, Rhinopharyngitis und Pharyngitis
J32.-	Chronische Sinusitis
J38.5	<i>Laryngospasmus (inkl. Pseudokrupp)</i>
J40-J47	Chronische Krankheiten der unteren Atemwege
J41.-	Einfache und schleimig-eitrige chronische Bronchitis
J42	Nicht näher bezeichnete chronische Bronchitis
J43.-	Emphysem
J44.-	Sonstige chronische obstruktive Lungenerkrankung
J45.-	Asthma bronchiale
e) Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde	
H10-H13	Affektionen der Konjunktiva
H10.-	Konjunktivitis
f) Krankheiten der Haut und der Unterhaut	
L20-L30	Dermatitis und Ekzem
L20.8	<i>Sonstiges atopisches [endogenes] Ekzem (inkl. Neurodermitis)</i>
L23.-	Allergische Kontaktdermatitis
L40-L45	Papulosquamöse Hautkrankheiten
L40.-	Psoriasis
g) Symptome und abnorme klinische Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind	
R50-R69	Allgemeinsymptome
R56.0	<i>Fieberkrämpfe</i>

* Zusätzlich muss die jeweilige Erkrankung ebenfalls kodiert werden.

Antibiotikagaben

Tabelle 5: Antibiotika mit ATC-Code

Penicillin			
J01CA01	Ampicillin	J01CA12	Piperacillin
J01CA04	Amoxicillin	J01CA17	Temocillin
J01CA10	Mezlocillin		
J01CE01	Benzylpenicillin	J01CE08	Benzathine Benzylpenicillin
J01CE02	Phenoxymethylpenicillin	J01CE10	Benzathine Phenoxymethylp.
J01CF01	Dicloxacillin	J01CF05	Flucloxacillin
Cephalosporine			
J01DB01	Cefalexin	J01DB05	Cefadroxil
J01DB04	Cefazolin		
J01DC01	Cefoxitin	J01DC03	Cefamandole
J01DC02	Cefuroxime	J01DC04	Cefaclor
J01DD01	Cefotaxime	J01DD08	Cefixime
J01DD02	Ceftazidime	J01DD13	Cefpodoxime
J01DD04	Ceftriaxone	J01DD14	Ceftibuten
J01DE01	Cefepime		
Monobactame			
J01DF01	Aztreonam		
Carbapeneme			
J01DH02	Meropenem	J01DH51	Imipenem
J01DH03	Ertapenem		
Andere Cephalosporine und Peneme			
J01DI02	Ceftaroline fosamil		
Trimethoprim und Derivate			
J01EA01	Trimethoprim		
Sulfonamide			
J01EC02	Sulfadiazine		
Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim, inkl. Derivate			
J01EE01	Sulfamethoxazole + Trimethoprim		
Makrolide			
J01FA01	Erythromycin	J01FA07	Josamycin
J01FA02	Spiramycin	J01FA09	Clarithromycin
J01FA06	Roxithromycin	J01FA10	Azithromycin
Lincosamide			
J01FF01	Clindamycin		
Streptomycine			
J01GA01	Streptomycin		
Andere Aminoglykoside			
J01GB01	Tobramycin	J01GB06	Amikacin
J01GB03	Gentamicin		
Fluorchinolone			
J01MA02	Ciprofloxacin		

Glycopeptid-Antibiotika			
J01XA01	Vancomycin	J01XA02	Teicoplanin
Polymyxine			
J01XB01	Colistin		
Imidazol-Derivate			
J01XD01	Metronidazole	J01XD03	Ornidazole
J01XD02	Tinidazole		
Nitrofuran-Derivate			
J01XE01	Nitrofurantoin		
Andere Antibiotika			
J01XX09	Daptomycin		
J02AA01	Amphotericin B		
Intestinal wirksame Antiinfektiva			
A07AA02	Nystatin	A07AA08	Kanamycin
A07AA03	Natamycin	A07AA09	Vancomycin
A07AA07	Amphotericin B	A07AA10	Colistin
Zytotoxische Antibiotika			
L01DA01	Dactinomycin		
L01DB01	Doxorubicin	L01DB02	Daunorubicin
L01DC01	Bleomycin		
Antibiotika zur Behandlung der Tuberkulose			
J04AB01	Cycloserin	J04AB03	Rifamycin
J04AB02	Rifampicin	J04AB30	Capreomycin

Anhang 13: Detailliergebisse der Routinedatenanalyse

Detailliergebisse der Routinedatenanalyse

Projektziel 4b.1

Patientencharakteristika

Tabelle 1: Charakteristika der Mütter zum Zeitpunkt der Entbindung

	MS (n = 383)*	non-MS (n = 766)*	p-Wert
Alter [Ø (SD)]	31,0 (4,9)	31,0 (5,0)	0,934
Alter [min-max]	18 - 43	15 - 45	
Versicherungsgebiet [n (%)]			0,781
<i>Rheinland</i>	346 (90,3)	688 (89,8)	
<i>Hamburg</i>	37 (9,7)	78 (10,2)	
Versicherungsstatus [n (%)]			0,855
<i>Familienversichert</i>	86 (22,5)	191 (24,9)	
<i>ALG II</i>	70 (18,3)	134 (17,5)	
<i>AN freiwillig versichert</i>	2 (0,5)	2 (0,3)	
<i>AN pflichtversichert</i>	183 (47,8)	358 (46,7)	
<i>Sonstige</i>	42 (11,0)	81 (10,6)	

Ø: Mittelwert; ALG: Arbeitslosengeld; AN: Arbeitnehmer; SD: Standardabweichung.

Insgesamt wurden die Daten von 1.109 unterschiedlichen Müttern analysiert. Die Schwangerschaften von Müttern, die im Beobachtungszeitraum mehrere Lebendgeburten zu unterschiedlichen Zeitpunkten hatten, wurden einzeln einbezogen, während Mütter mit Mehrlingsgeburten nur einmalig berücksichtigt wurden, sodass die Summe der MS- und non-MS-Mütter mehr als 1.109 ergibt.

Tabelle 2: Charakteristika der Kinder

	Mutter mit MS (n = 389)	Mutter non-MS (n = 785)	p-Wert
Tage im Beobachtungszeitraum [Ø (SD)]	1.075,3 (696,3)	1.189,2 (676,7)	0,007
Alter in Jahren [Ø (SD)]	2,9 (1,9)	3,3 (1,9)	0,007
Geschlecht männlich	195 (50,1)	407 (51,9)	0,579
Verstorben im Beobachtungszeitraum	2 (0,5)	4 (0,5)	1,000
Frühgeburt	39 (10,0)	61 (7,8)	0,193
Sectio	154 (39,6)	336 (42,8)	0,293

Sofern nicht anders angegeben: n (%).

Ø: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Entwicklungsauffälligkeiten

Tabelle 3: Deskription der Entwicklungsauffälligkeiten

	Mutter mit MS (n = 389)	Mutter non-MS (n = 785)	p-Wert
Psychische oder Verhaltensstörungen pro PJ	0,07 (0,2)	0,07 (0,2)	0,438
Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten, Chromosomenanomalien pro PJ ¹	0,18 (0,6)	0,11 (0,6)	0,008
<i>Große Anomalien pro PJ¹</i>	0,12 (0,5)	0,08 (0,6)	0,016
Heilmittelverordnung pro PJ	1,95 (5,6)	1,89 (5,6)	0,386
<i>Krankengymnastik pro PJ</i>	1,41 (5,2)	1,27 (4,7)	0,330
<i>Logopädie pro PJ</i>	0,44 (1,8)	0,55 (2,4)	0,997
<i>Ergotherapie pro PJ</i>	0,10 (0,7)	0,06 (0,5)	0,563

Angaben in \bar{x} (SD).

SD: Standardabweichung.

¹: Diese Parameter wurden nur im 1. Jahr nach Geburt beobachtet.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten Diagnose einer Anomalie mit 95 % Konfidenzintervallen

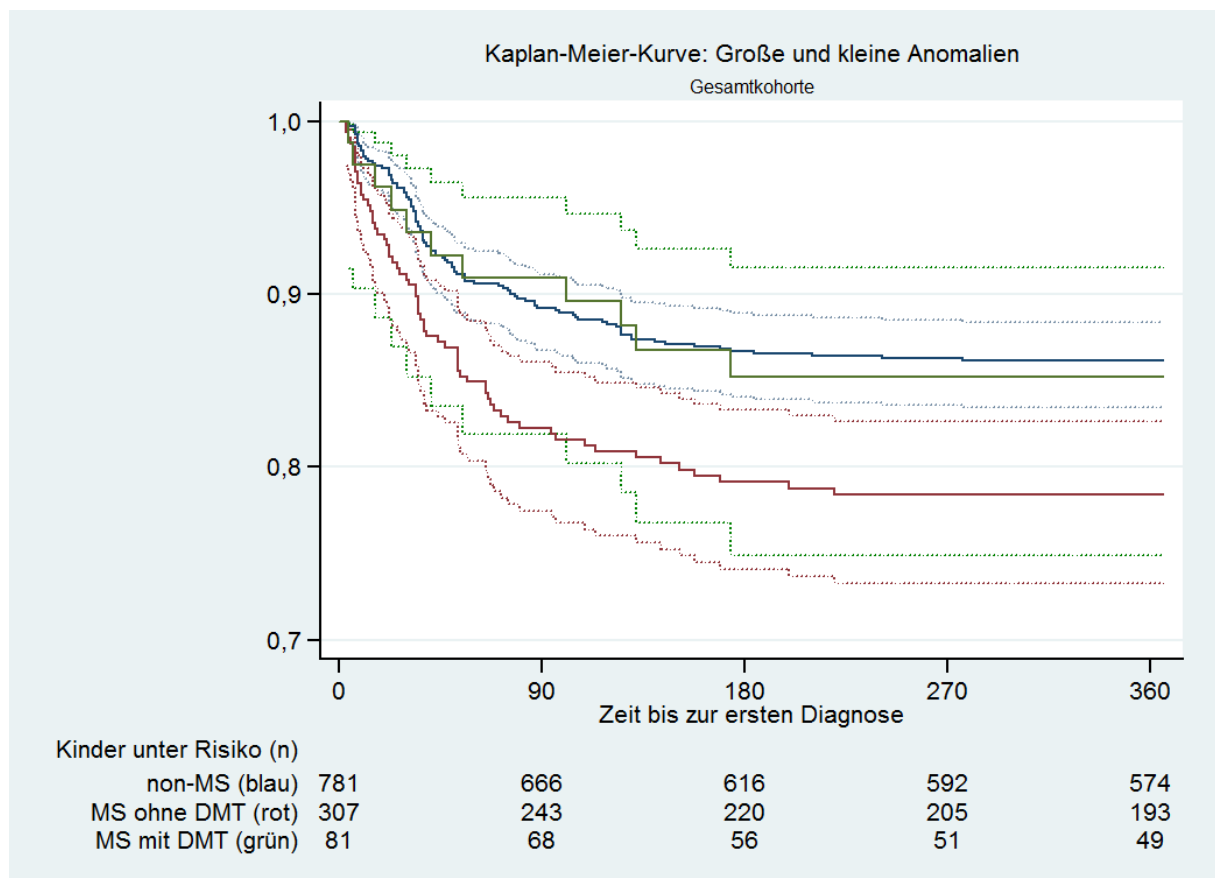
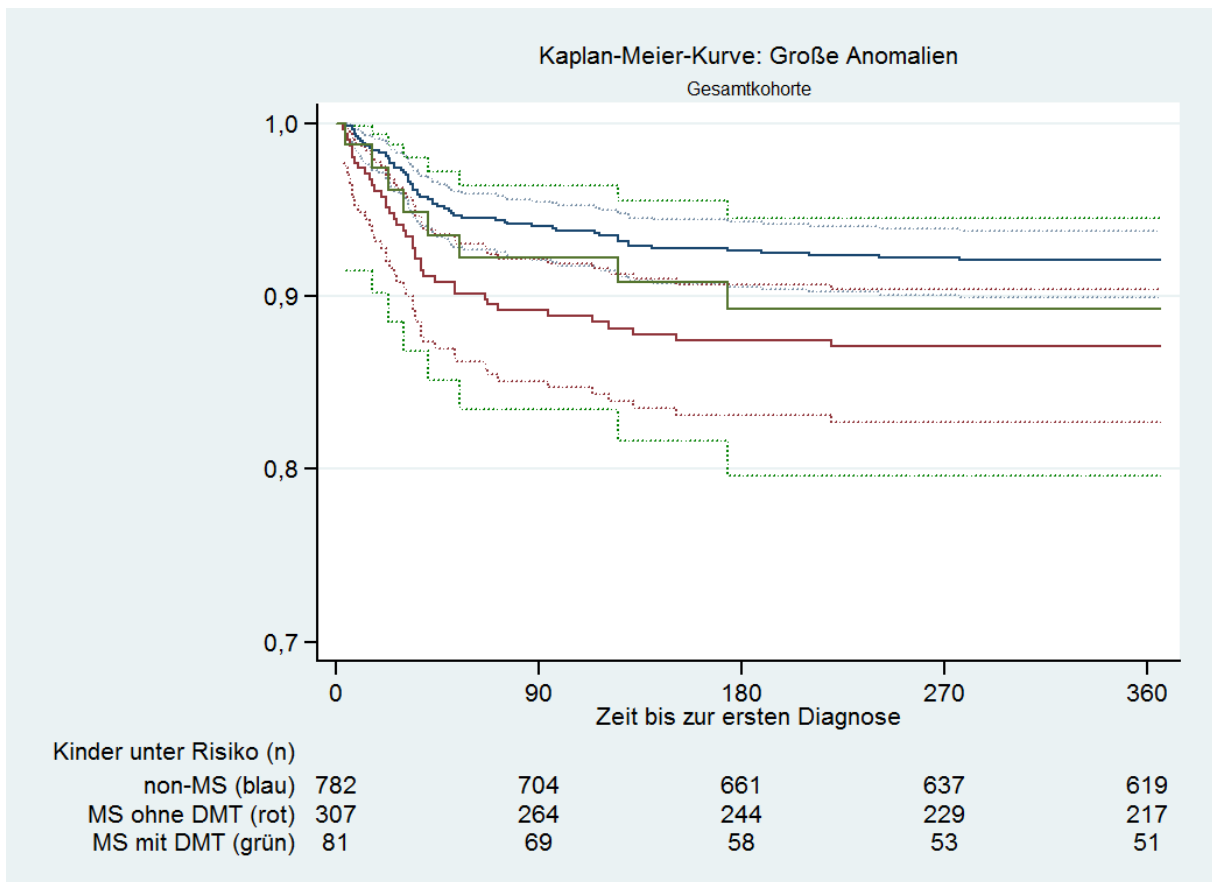


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten Diagnose einer großen Anomalie mit 95 % Konfidenzintervallen



Projektziel 4b.2

Schwangerschaftsoutcomes

Tabelle 4: Schwangerschaftsoutcomes Register- vs. Routinedaten

	Registerdaten (n = 1.855)	AOK Routinedaten (n = 631)
Schwangerschaftsoutcome		
<i>Lebendgeburt</i>	1.525 (82,2)	449 (71,2)
<i>Frühgeburt</i>	182 (9,8)	39 (6,2)
<i>Elektiver Abort</i>	13 (0,7)	76 (12,0)
<i>Spontanabort</i>	133 (7,2)	40 (6,3)
<i>Totgeburt</i>	2 (0,1)	3 (0,5)
<i>Extrauterin gravidität</i>	0 (0,0)	24 (3,8)
Sectio	576 (31,1)	182 (28,8)

Angaben in n (%).

Schwangerschaftskomplikationen

Tabelle 5: Schwangerschaftskomplikationen Register- vs. Routinedaten

	Registerdaten (n = 1.855)	AOK Routinedaten (n = 631)
Kardiovaskuläre Komplikationen	20 (1,1)	239 (38,0)
Gastrointestinale Komplikationen	72 (3,9)	174 (27,6)
Fruchtwasserstörungen	36 (1,9)	51 (8,1)
Komplikationen der Plazenta	24 (1,3)	108 (17,1)
Blutungen	251 (13,5)	182 (28,8)
Spätgestosen	13 (0,7)	33 (5,2)
Gestationsödeme und Gestationsproteinurie	13 (0,7)	39 (6,2)
Geburtshilfliche Komplikationen	194 (10,5)	227 (36,0)
Infektionskrankheiten	40 (2,2)	109 (17,3)
Sonstiges	9 (0,5)	36 (5,7)

Angaben in n (%).

MS-Medikation in den 18 Monaten vor dem Schwangerschaftsoutcome

Tabelle 6: MS-Medikation Register- vs. Routinedaten

	Registerdaten (n = 1.855)	AOK Routinedaten (n = 631)
Glatirameracetat	347 (18,7)	51 (8,1)
Dimethylfumarat	288 (15,5)	0 (0,0)
Fingolimod	204 (11,0)	17 (2,7)
Rituximab	7 (0,4)	0 (0,0)
Natalizumab	324 (17,5)	27 (4,3)
Ocrelizumab	14 (0,8)	1 (0,2)
Peginterferon beta-1a	50 (2,7)	6 (1,0)
Teriflunomid	25 (1,4)	3 (0,5)
Interferon (n. n. b.)	17 (0,9)	---
Interferon beta-1a	322 (17,4)	45 (7,1)
Interferon beta-1b	104 (5,6)	12 (1,9)
Immunglobuline (intravasal)	7 (0,4)	0 (0,0)
Daclizumab	12 (0,7)	3 (0,5)
Alemtuzumab	40 (2,2)	0 (0,0)
Azathioprin	2 (0,1)	1 (0,2)
Cladribin	2 (0,1)	0 (0,0)
Kein Medikament	267 (14,4)	473 (75,0)

Angaben in n (%).

n. n. b.: nicht näher bezeichnet.

Tabelle 7: Anzahl der genutzten MS-Medikamente

	Registerdaten (n = 1.855)	AOK Routinedaten (n = 631)
0 Medikamente	267 (14,4)	473 (75,0)
1 Medikament	1.418 (76,4)	150 (23,8)
2 Medikamente	163 (8,8)	8 (1,3)
3 Medikamente	7 (0,4)	0 (0,0)

Angaben in n (%).