

Kinderwunsch und Schwangerschaft bei Myasthenia Gravis

Myasthenia Gravis (MG) ist eine Erkrankung, die häufig im reproduktiven Alter (≤ 40 Jahre) diagnostiziert wird. Da durch die Erkrankung die Fruchtbarkeit nicht beeinträchtigt wird, ist es nicht ungewöhnlich, dass Schwangerschaften nach der Diagnose auftreten. Schwangerschaften sind jedoch selbst in großen Praxen oder Kliniken „Einzelfälle“, daher ist die Datenlage zum Thema Familienplanung mit MG begrenzt.

MG ist kein genereller Hinderungsgrund für eine Schwangerschaft, daher sollten MG-Patientinnen mit Kinderwunsch unterstützt werden. Die meisten Schwangerschaften laufen komplikationslos ab, dennoch sollte eine Schwangerschaft möglichst geplant werden, insbesondere wenn Medikamente eingenommen werden. Bei einer aktiven Erkrankung wird empfohlen, erst dann eine Schwangerschaft zu planen, wenn die Krankheitsaktivität durch eine Therapie gut kontrolliert ist. In retrospektiven Studien wurde wiederholt gezeigt, dass Frauen mit einer MG-Erkrankungsdauer von weniger als 2 Jahren häufiger eine Krankheitsverschlechterung während der Schwangerschaft bzw. postpartum erleiden (71,4 %) als Frauen, die bereits länger erkrankt waren [1-3]. In die Beratung sollten selbstverständlich auch generelle Überlegungen, wie das Alter der Betroffenen und dadurch bedingte Auswirkungen auf die Chance schwanger zu werden, einfließen. In der Literatur wurde unter MG-Patientinnen ein minimal erhöhtes Risiko für Fehlgeburten berichtet [3]. Obwohl es keine Daten zum Einfluss einer myasthenen Krise auf den Fötus gibt, birgt eine myasthene Krise mit akutem Atemversagen ein hohes Risiko für die Morbidität und Mortalität der werdenden Mütter [1]. Des Weiteren wurde gehäuft von einem vorzeitigen Blasensprung berichtet, ohne dass dadurch die Frühgeburtenrate erhöht wurde [4].

Wie bei Geburten von gesunden Frauen, kann auch bei MG-Patientinnen generell eine vaginale Entbindung bevorzugt werden [2, 3]. Die Erkrankung an sich stellt keinen allgemeinen Grund für einen Kaiserschnitt dar. Da ein Kaiserschnitt durch ein erhöhtes Infektionsrisiko zu einer Exazerbation der MG führen kann, wird sogar eine natürliche Geburt empfohlen [5]. Die Praxis zeigt jedoch, dass MG-Patientinnen ihre Kinder vermehrt per Kaiserschnitt zur Welt bringen. MG-Patientinnen sollten ihre medikamentöse Standardbehandlung einschließlich Acetylcholinesterasehemmer (z.B. Mestinon® und Kalymin®) in Dosen bis zu 300 mg während der letzten Phase der Schwangerschaft und während der Wehen fortsetzen. Eine Epiduralanalgesie ist, wenn möglich, einer Vollnarkose vorzuziehen. Die Entbindung in einem Krankenhaus mit Erfahrung in neonataler Intensivpflege und mit Zugang zu einem multidisziplinären Team aus Geburtshelfern, Anästhesisten, Neonatologen und Neurologen wird dringend empfohlen.

Rund 10 - 20 % der Neugeborenen leiden nach der Entbindung an einer vorübergehenden neonatalen Myasthenie, infolge des vermehrten Transfers von mütterlichen Antikörpern unter der Geburt. Die betroffenen Neugeborenen zeigen eine sich meist innerhalb der ersten 24-48 Lebensstunden entwickelnde Hypotonie (schlaaffe Muskulatur), Saug- und Schluckschwierigkeiten sowie eine mögliche respiratorische Beeinträchtigung. Die Symptome entwickeln sich meist innerhalb der ersten 8 Tage zurück. Dabei gibt es keinen Zusammenhang zwischen der Schwere der MG-Erkrankung der Mutter und dem Risiko für eine neonatale Myasthenie des

Neugeborenen[2, 3].

Sehr selten kommt es im Rahmen eines sog. fetalen Acetylcholinrezeptor-Inaktivierungs-Syndroms (FARIS) zu einer schweren Myopathie (Muskelschwäche) oder Arthrogryposis multiplex congenita (angeborene Gelenksteife bei geschätzt 1:3.000 – 10.000 Geburten[6]). In den meisten Fällen bildet sich die Myopathie innerhalb von 4 Wochen zurück. Selten wird eine Therapie mit Cholinesteraseinhibitoren benötigt[2, 3].

Der Einfluss einer Schwangerschaft auf den MG-Verlauf ist sehr individuell. In einer Fallserie mit 69 schwangeren MG-Patientinnen kam es während der Schwangerschaft bei 30 % der Frauen zur Symptomverschlechterung, bei 45 % der Schwangeren veränderte sich die MG nicht und bei 25 % verbesserte sie sich. Die aufgetretenen Verschlechterungen der Symptomatik war leicht bis mittelschwer – eine myasthene Krise kommt in der Schwangerschaft selten vor und ist möglicherweise auf eine Reduzierung der medikamentösen Therapie zurückzuführen [2, 3]. In einer weiteren Studie kam es bei 25 % der Frauen zu einer Verschlechterung der Krankheitsaktivität und bei 6,4 % zu einer myasthenen Krise in der Schwangerschaft. Dies trat am häufigsten im ersten Trimester auf[7]. Generell treten Krisen vermehrt innerhalb der ersten sechs Monate postpartum auf [3]. Es wird davon ausgegangen, dass sich die MG bei einem bis zwei Drittel der Fälle während der Schwangerschaft verschlechtert. Das Risiko für Krankheitsverschlechterung scheint während des ersten Trimesters und postpartum erhöht zu sein[7]. Bei einer Studie wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verschlechterung der MG mit dem Alter bei Schwangerschaftseintritt, der Krankheitsdauer, der Serologie, des Schweregrades der MG oder der Behandlung festgestellt. Jedoch gibt es Hinweise darauf, dass eine kurze Krankheitsdauer (unter 2 Jahren) und ein höherer Schweregrad der Erkrankung Faktoren sein können, die eine Verschlechterung der Erkrankung während der Schwangerschaft prognostizieren [2]. Der Verlauf der MG während einer vorhergehenden Schwangerschaft sagt jedoch nichts über den Verlauf bei einer weiteren Schwangerschaft aus [3].

Neue Herausforderungen liegen in der individuellen Beratung hinsichtlich der immunmodulatorischen Therapien in Zusammenhang mit der Familienplanung. In der folgenden Tabelle sind die derzeit verfügbaren Daten zur Anwendung der MG-Medikamente in Schwangerschaft und Stillzeit sowie daraus resultierende Empfehlungen zusammengefasst.

Tab. 1. Daten zur Exposition mit Myasthenia gravis-Therapien während der Schwangerschaft und Stillzeit

Medikament	Daten aus tierexperimentellen Studien	Exposition in der Schwangerschaft	Exposition Stillzeit	Empfehlungen
Cholinesteraseinhibitoren (Pyridostigmin/ Neostigmin) [4, 8-12]	Störungen der Knochenbildung im Dosisbereich, der auch für das Muttertier toxisch war	Keine Assoziation mit negativen Schwangerschaftsausgängen in ca.330 Fällen	Übergang von Pyridostigmin in die Muttermilch weniger als 0,1%; kein Übergang von Neostigmin	Weiterführen der Therapie in üblicher Dosierung möglich, i.v. Gabe besonders zum Ende der Schwangerschaft jedoch vermeiden (vorzeitige Wehenauslösung); Stillen kann erwogen werden, auf potenzielle Nebenwirkungen beim Säugling (z.B. Bauchkrämpfe) achten

Azathioprin [13-20]	Teratogene Wirkung in sehr hohen Dosierungen oberhalb des therapeutischen Bereichs. Im normalen Dosisbereich wurde ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und ein geringes Geburtsgewicht bei Jungtieren durch einzelne Studien beschrieben.	Vermutlich kein erhöhtes Risiko für den Fetus in > 2.000 Fällen, wenige einzelne Studien berichten Blutbildauffälligkeiten, Frühgeburten und niedriges Geburtsgewicht	Übergang in die Muttermilch weniger als 2%	Anwendung in der Schwangerschaft kann nach Risiko-Nutzen-Abwägung erwogen werden; es sollte eine Aufklärung über ein eventuell erhöhtes Totgeburtsrisiko (1% anstatt 0,5%) Stillen kann erwogen werden. Liegt beim Kind ein sehr seltener Thiopurin-Methyltransferase-Mangel vor, kann es zu Knochenmarkschädigung kommen, Kontrolle des Blutbildes beim gestillten Säugling sollte erwogen werden
Mycophenolatmophetil [13, 21-25]	Teratogene Wirkung in Dosierungen unterhalb des therapeutischen Bereichs	Erhöhtes Risiko für Fehlgeburten (45%) und Fehlbildungen (26%) in knapp 80 Fällen	Übergang in die Muttermilch 0.23%	Strenge Kontraindikation; 2 negative Schwangerschaftstests vor Therapiebeginn im Abstand von 8-10 Tagen; während der Therapie und bis 6 Wochen danach müssen 2 effektive Verhütungsmethoden angewandt werden; Stillen wird nicht empfohlen
Ciclosporin[26-31]	Toxisch für den Fetus im Dosisbereich, der auch für das Muttertier toxisch war	Leicht erhöhtes Risiko für Frühgeburten (14,4%) und verringertes Geburtsgewicht in > 3000 Fällen	Übergang in die Muttermilch weniger als 1%. Im Serum der Säuglinge zwischen 18-131* µg/L (4 Fälle) gemessen	Anwendung in der Schwangerschaft kann bei fehlenden Alternativen erwogen werden, stabil eingestellte Patienten sollten nicht umgestellt werden; Stillen kann erwogen werden
Tacrolimus[26, 32]	Toxisch für den Fetus im Dosisbereich, der auch für das Muttertier toxisch war	Erhöhtes Risiko für Frühgeburten (26,5%) und verringertes Geburtsgewicht in > 1000 Fällen wurde	Übergang in die Muttermilch, jedoch werden keine negativen Auswirkungen erwartet	Anwendung in der Schwangerschaft kann bei fehlenden Alternativen erwogen werden, stabil eingestellte Patienten sollten nicht umgestellt werden; Stillen kann erwogen werden
Methotrexat [26, 33, 34]	Teratogen	Erhöhtes Risiko für Spontanaborte (42%) und Fehlbildungen in ca. 200 Fällen	Erste Daten zeigen Übergang in die Muttermilch von maximal 0,33% der mütterlichen Dosis	Strenge Kontraindikation, effektive Kontrazeption während der Einnahme und laut Fachinformationen 6 Monate danach; gem. European League against Rheumatism sind 1-3 Monate ausreichend; Stillen wird nicht empfohlen
Cyclophosphamid [3, 35, 36]	Teratogen	Erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, verringertes Geburtsgewicht und Frühgeburtslichkeit berichtet	Geht in erheblichen Maßen in die Muttermilch über	Strenge Kontraindikation, Effektive Kontrazeption während der Einnahme und 12 Monate danach. Stillen wird nicht empfohlen
Immunglobuline [37]	Keine direkte oder indirekte Toxizität	Keine Assoziation mit negativen Schwangerschaftsausgängen in 250 Fällen	IgG-Antikörper sind ein normaler Bestandteil der Muttermilch und können zum Schutz des Neugeborenen vor Infektionen beitragen	Anwendung in der Schwangerschaft kann erwogen werden; Stillen möglich
Rituximab [38-43]	B-Zell-Depletion	Erhöhtes Risiko für Frühgeburten und verringerte Anzahl an B-Lymphozyten, roten Blutkörperchen oder Blutplättchen, Spontanabortsrisiko wahrscheinlich nicht erhöht (n=172)	Übergang in die Muttermilch ca. 0,71%. Im Serum der Säuglinge (6 Fälle) < 0.01 µg/L gemessen	Laut Fachinformationen, absetzen der Kontrazeption 12 Monate nach der letzten Infusion; nach Risiko Nutzen Abwägung kann eine Schwangerschaft schon im nächsten Menstruationszyklus nach der Infusion geplant werden im Falle einer Gabe während der Schwangerschaft Bestimmung der B-Lymphozyten beim Neugeborenen; Stillen wahrscheinlich möglich

Eculizumab [13, 44, 45]	Bei einer vierfachen Dosis der maximalen Dosierung beim Menschen, sind bei 230 untersuchten Mäusen 2 Fälle von Netzhautdysplasie und 1 Nabelbruch aufgetreten	Keine Assoziation mit negativen Schwangerschaftsausgängen in 100 Fällen	Übergang in die Muttermilch in geringen Mengen möglich. In 1/32 Fällen < 35mg/L messbar	Laut Fachinformationen, absetzen 5 Monate vor Schwangerschaftseintritt. Nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung Anwendung in der Schwangerschaft möglich unter Überwachung von Mutter und Kind; Stillen kann erwogen werden
Ravalizumab[46-48]	Keine Daten vorhanden	Keine Daten vorhanden	Übergang in die Muttermilch möglich	Laut Fachinformationen absetzen 8 Monaten vor Schwangerschaftseintritt. Nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung Anwendung in der Schwangerschaft möglich unter Überwachung von Mutter und Kind. Stillen wird nicht empfohlen.
Efgartigimod[49, 50]	In Tierstudien wurde keine Teratogenität beobachtet	Keine Daten vorhanden	Übergang in die Muttermilch kann nicht ausgeschlossen werden	Nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit möglich unter Überwachung von Mutter und Kind
Cortison [13, 51, 52]	In Mäusen Auftreten von Gaumenspalten nach Exposition zu Beginn der Tragezeit	Leicht erhöhtes Risiko für Gaumenspalten nicht ausgeschlossen. (ca. 1.000 prospektiven SS, ca. 2.500 retrospektive SS)	Übergang in die Muttermilch weniger als 1 %	Nach intensiver Risiko-Nutzen-Abwägung Fortführung nicht-fluorierter Steroide in niedrigster effektiver Dosis bis zur Empfängnis und ggf. darüber hinaus möglich; Stillen möglich

*Die therapeutischen Bereich von Ciclosporin liegt zwischen 100-300 µg/L [53]

Aktuell ist keins der MG-Medikamente für die Verwendung während der Schwangerschaft uneingeschränkt zugelassen. Das Weiterführen der symptomatischen MG-Therapie mit den Acetylcholinesteraseinhibitoren Pyridostigmin (Kalymin®), Mestinon®) /Neostigmin während der Schwangerschaft erscheint jedoch aufgrund der guten Datenlage möglich. Eine Therapie mit Azathioprin (Imurek®) in der Schwangerschaft kann nach Risiko-Nutzen-Abwägung erwogen werden, ebenso die Anwendung von Ciclosporin (Ikervis®) und Tacrolimus (Prograf®) bei fehlenden Alternativen. Stabil eingestellte Patientinnen sollten nicht umgestellt werden.

Für Ecilizumab (Soliris®) und Ravalizumab lautet die offizielle Empfehlung der Fachinformation, die Therapie 5 Monate bzw. 8 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft zu beenden. Nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung kann im Einzelfall bei Patientinnen mit hoher Krankheitsaktivität in Erwägung gezogen werden, eine Anwendung während der Schwangerschaft zu planen.

Für Rituximab (Mabthera®) lautet die offizielle Empfehlung der Fachinformation, die Therapie 12 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft zu beenden. Nach Risiko-Nutzen-Abwägung kann eine Schwangerschaft im nächsten Menstruationszyklus nach Gabe von Rituximab, geplant werden.

Mycophenolatamophetil (CellCept®), Cyclophosphamid und Methotrexat sind aufgrund des teratogenen Potentials in der Schwangerschaft streng Kontraindiziert und dürfen nicht eingenommen bzw. appliziert werden [3]. Die Therapien müssen 6

Wochen (für Mycophenolatamophetil,) bzw. 12 Monate (für Cyclophosphamid) vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Laut Fachinformationen soll Methotrexat 6 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Seitens der Task-Force zur Anwendung von Antirheumatika in Schwangerschaft und Stillzeit der European League Against Rheumatism (EULAR, 2016) ist auch ein Abstand von ein bis drei Monaten ausreichend[34].

Weitere Fragen ergeben sich nach der Schwangerschaft: Stillen ja oder nein, optimales Stillintervall oder erneute Therapieaufnahme? Auch Mütter mit Myasthenia gravis können Stillen, dabei wird Stillen auch für Säuglinge mit neonataler Myasthenia gravis empfohlen, da nur ein geringer Teil (ca. 2 % der Serum-Antikörper) der mütterlichen Antikörper in die Muttermilch übergeht und beim Stillen auf das Kind übertragen werden kann[5]. Bisher ist nicht bekannt, dass die Myasthenia gravis-Erkrankung der Mutter durch das Stillen beeinflusst wird [3]. Myasthenikerinnen sollen unter einer laufenden Therapie mit Mycophenolatmofetil (CellCept®) oder Methotrexat nicht stillen. Stillen unter Azathioprin (Imurek®), Ciclosporin (Ikervis®), Tacrolimus (Prograf®) und Eculizumab (Soliris®) gilt als nicht problematisch, eine Rituximabgabe in der Stillzeit ist off label ebenfalls möglich.

Um betroffene Frauen mit Kinderwunsch in der Zukunft optimal beraten zu können, erscheint aus der praktischen Erfahrung der Aufbau einer Kohortenstudie mit Bearbeitung verschiedener Schwerpunkte sinnvoll. Die Deutsche Myasthenia Gravis und Schwangerschaft Kohorte wurde 2021 initiiert und ist an das Deutsche MS und Kinderwunschregister (DMSKW) angelehnt, das in Bochum am Katholischen Klinikum schon seit 2006 besteht. Dabei handelt es sich um eine reine Beobachtungsstudie, die keinen Einfluss auf die bestehende Therapie nimmt. Teilnehmer werden sowohl über die Deutsche Myasthenie Gesellschaft e.V. (DMG), als auch über unsere eigene neuroimmunologische Ambulanz sowie durch zuweisende KollegInnen bundesweit und zum Teil auch im deutschsprachigen Ausland rekrutiert. Da die MG eine seltene Erkrankung ist, werden bereits abgeschlossene Schwangerschaften ebenfalls berücksichtigt.

Zur Datenerhebung laufender Schwangerschaften werden Telefoninterviews einmal in jedem Drittel der Schwangerschaft sowie in den Monaten 2, 6, 12 und 24 nach der Entbindung durchgeführt. Es werden Daten zur Krankenanamnese, zum Krankheits-, Schwangerschaft- und Geburtsverlauf sowie zum Gesundheitszustand und zur Entwicklung des Kindes erfragt.

Ziel ist die Anlage einer zentralen Datenbank mit Schaffung einer Datengrundlage, die es ermöglicht, sowohl PatientInnen als auch behandelnden ÄrztInnen hinsichtlich der Sicherheit der verschiedenen krankheitsspezifischen Medikationen bei bestehendem Kinderwunsch zu beraten.

Die für das Register benötigten Informationen gehen nicht über das hinaus, was routinemäßig während einer Schwangerschaft erfasst wird, und es sind keine zusätzlichen Untersuchungen oder Vorstellungstermine notwendig.

Alle Daten werden pseudonymisiert ausgewertet. Namen werden durch eine Zahlenkombination ersetzt und erscheinen weder in Veröffentlichungen noch werden Sie bei der Zusammenarbeit mit Forschungsgruppen im In- und Ausland namentlich genannt.

Die MG-Kohorte wird gefördert durch die Deutsche Myasthenie Gesellschaft e.V. sowie Biotest AG. Durch die Unterstützung wird keine Einflussnahme auf die Datenerhebung erwirkt. Die Arbeit des Registers ist nur durch diese Unterstützung möglich.

Wer kann teilnehmen?

Alle Frauen, die an einer Myasthenia gravis leiden und in den letzten 5 Jahren schwanger waren, derzeit schwanger sind, in den nächsten 2-3 Monaten eine Schwangerschaft anstreben oder eine reproduktionsmedizinische Behandlung planen, können an dieser Kohorte teilnehmen.

Wenn Sie teilnehmen möchten, schicken Sie uns gerne eine E-Mail an mg.kinderwunsch@klinikum-bochum.de

Ebenfalls bitten wir alle ärztlichen KollegInnen um Kontaktaufnahme, wenn Sie Patientinnen haben, die Interesse an unserer Studie haben.

Alle Fragen zur Patienteninformation und Einverständniserklärung werden wir in einem persönlichen Gespräch beantworten.

Weitere Informationen zu unserem Projekt finden Sie auf der Homepage der Kohorte www.dmgkw.de

Literatur

1. Grover, K.M. and N. Sripathi, *Myasthenia gravis and pregnancy*. Muscle Nerve, 2020. **62**(6): p. 664-672.
2. Alharbi, M., et al., *Myasthenia Gravis and Pregnancy: Toronto Specialty Center Experience*. Can J Neurol Sci, 2021. **48**(6): p. 767-771.
3. Gilhus, N.E., *Myasthenia Gravis Can Have Consequences for Pregnancy and the Developing Child*. Front Neurol, 2020. **11**: p. 554.
4. Hoff, J.M., A.K. Daltveit, and N.E. Gilhus, *Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery, and the newborn*. Neurology, 2003. **61**(10): p. 1362-6.
5. Heinz Wiendl, A.M. *Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome*. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2022 09.07.2023; Available from: www.dgn.org/leitlinien.
6. Hacoen, Y., et al., *Fetal acetylcholine receptor inactivation syndrome: A myopathy due to maternal antibodies*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2015. **2**(1): p. e57.
7. Banner, H., et al., *Myasthenia gravis in pregnancy: Systematic review and case series*. Obstet Med, 2022. **15**(2): p. 108-117.
8. *Fachinformation: Mestinon*. 2021 [cited 2021 10.01.21].
9. Hoff, J.M., A.K. Daltveit, and N.E. Gilhus, *Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimising care*. Eur J Neurol, 2007. **14**(1): p. 38-43.
10. Ferrero, S., et al., *Myasthenia gravis: management issues during pregnancy*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005. **121**(2): p. 129-38.
11. Embryotox. *Pyridostigmin*. [cited 2023 27.06.2023]; Available from: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/pyridostigmin/>.

12. Fachinformation: Neostigmin PANPHARMA 0,5 mg/ml Injektionslösung. 2020 15.03.2020].
13. Mao-Draayer, Y., et al., *Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: therapeutic considerations*. Nat Rev Neurol, 2020. **16**(3): p. 154-170.
14. Nørgård, B., et al., *Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study*. Gut, 2003. **52**(2): p. 243-7.
15. Francella, A., et al., *The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study*. Gastroenterology, 2003. **124**(1): p. 9-17.
16. Moskovitz, D.N., et al., *The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(4): p. 656-61.
17. Coelho, J., et al., *Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study*. Gut, 2011. **60**(2): p. 198-203.
18. Akbari, M., et al., *Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis, 2013. **19**(1): p. 15-22.
19. Polifka, J.E. and J.M. Friedman, *Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine*. Teratology, 2002. **65**(5): p. 240-61.
20. Thai, T.N., et al., *Risk of pregnancy loss in patients exposed to mycophenolate compared to azathioprine: A retrospective cohort study*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2020. **29**(6): p. 716-724.
21. Hoeltzenbein, M., et al., *Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services*. Am J Med Genet A, 2012. **158a**(3): p. 588-96.
22. Perez-Aytes, A., et al., *Mycophenolate mofetil embryopathy: A newly recognized teratogenic syndrome*. Eur J Med Genet, 2017. **60**(1): p. 16-21.
23. Anderka, M.T., et al., *Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature*. Am J Med Genet A, 2009. **149a**(6): p. 1241-8.
24. Klieger-Grossmann, C., et al., *Prenatal exposure to mycophenolate mofetil: an updated estimate*. J Obstet Gynaecol Can, 2010. **32**(8): p. 794-7.
25. Embryotox. Mycophenolat. 2023; Available from: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/mycophenolat/>.
26. Puchner, A., et al., *Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation : A consensus report issued by the Austrian Societies of Gastroenterology and Hepatology and Rheumatology and Rehabilitation*. Wien Klin Wochenschr, 2019. **131**(1-2): p. 29-44.
27. Fachinformationen. Cyclosporin dura Weichkapseln. 2020.
28. Paziana, K., et al., *Cyclosporin use during pregnancy*. Drug Saf, 2013. **36**(5): p. 279-94.
29. Database, D.a.L. Cyclosporine. 2021 27.06.2023]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000743/>.
30. Madill JE LG, G.P., *Pregnancy and breast-feeding while receiving cyclosporine A*. 1996, Springer Publishing Company: New York.
31. Moretti, M.E., et al., *Cyclosporine excretion into breast milk*. Transplantation, 2003. **75**(12): p. 2144-6.
32. Fachinformationen. Envarsus 0,75 mg/1 mg/4 mg Retardtabletten. 2020.
33. Bansal, R., M.K. Goyal, and M. Modi, *Management of myasthenia gravis during pregnancy*. Indian J Pharmacol, 2018. **50**(6): p. 302-308.
34. Göttestam Skorpen, C., et al., *The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(5): p. 795-810.
35. LactMed®. Cyclophosphamide. 2023; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501672/>.
36. Embryotox. Cyclophosphamid. 2023; Available from: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/cyclophosphamid/>.
37. Fachinformation: Privigen 100 mg/ml Infusionslösung. November 2020.

38. Kümpfel, T., et al., *Anti-CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunologic disorders: A cohort study from Germany*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021. **8**(1).
39. Embryotox. *Rituximab*. 27.06.2023]; Available from: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/rituximab/>.
40. Administration, U.S.F.a.D. *Rituxan*. 2020.
41. Smith, J.B., et al., *Rituximab, MS, and pregnancy*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. **7**(4).
42. Krysko, K.M., et al., *Minimal breast milk transfer of rituximab, a monoclonal antibody used in neurological conditions*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. **7**(1).
43. Rød, B.E., et al., *Safety of breast feeding during rituximab treatment in multiple sclerosis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022. **94**(1): p. 38-41.
44. EMA. *Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. 2020 [cited 2023; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_de.pdf.
45. Kelly, R.J., et al., *Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(11): p. 1032-9.
46. Krysko, K.M., et al., *Family planning considerations in people with multiple sclerosis*. *Lancet Neurol*, 2023. **22**(4): p. 350-366.
47. EMA. *Ultomyris® (Ravulizumab)*. 2023 27.06.2023]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomyris-epar-product-information_de.pdf.
48. Anderson, P.O., *Monoclonal Antibodies During Breastfeeding*. *Breastfeed Med*, 2021. **16**(8): p. 591-593.
49. LactMed®. *Efgartigimod Alfa*. 2023 27.06.2023]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK588128/>.
50. EMA. *Efgartigimod alfa*. 27.06.2023]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_de.pdf.
51. Tegethoff, M., et al., *Inhaled glucocorticoids during pregnancy and offspring pediatric diseases: a national cohort study*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. **185**(5): p. 557-63.
52. Embryotox. *Prednisolon*. 2023 27.06.2023]; Available from: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/prednisolon/>.
53. Iowa, U.o. and D. Laboratories. *Cyclosporine*. 2020 [cited 2023 22.06.2023]; Available from: https://www.healthcare.uiowa.edu/path_handbook/rhandbook/test605.html#:~:text=The%20general%20therapeutic%20range%20for,100%2D300%20ng%2FmL.