

Trudnoća i multipla skleroza

Pregnancy and Multiple Sclerosis

VANJA BAŠIĆ-KES

Klinika za neurologiju, Referentni centar za neuroimunologiju i neurogenetiku Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

SAŽETAK _____ Trudnoća, dojenje, liječenje neplodnosti, oralni kontraceptivi i za sada ograničene terapijske mogućnosti u oboljelih trudnica utječu na tijek multiple skleroze. Dokazano je da je za vrijeme trudnoće snižena, a u ranome postpartalnom razdoblju povišena godišnja stopa relapsa. Nadalje, istraživanja su pokazala da je dojenje u bolesnica s multiplom sklerozom sigurno; trenutačno nema jasnog stajališta o sigurnosnom profilu oralnih kontraceptiva. S druge strane, smatra se da pri liječenju neplodnosti treba izbjegavati agoniste hormona koji oslobađa gonadotropin (GnRH). Ne preporučuje se uzimanje većine lijekova koji modificiraju tijek bolesti multiple skleroze za vrijeme trudnoće i dojenja, osim glatiramer acetata, odnosno interferona za vrijeme dojenja. Stoga ih je potrebno, ovisno o brzini njihove eliminacije iz organizma, ukinuti tijekom određenog razdoblja prije začeća. Relapsi bolesti u trudnica i dojilja mogu se liječiti pulsni dozama kortikosteroida, s time da se u trudnica preporučuje njihovo izbjegavanje u prvom tromjesečju, dok se u dojilja preporučuje odgoditi dojenje za četiri sata nakon primljene terapije. U novije vrijeme istražuju se metode prevencije postpartalnih relapsa kao što su primjena intravenskih imunoglobulina, kortikosteroida i hormonske terapije, međutim, za konačni zaključak potrebno je provesti daljnja istraživanja.

KLJUČNE RIJEČI: multipla skleroza, trudnoća, dojenje, imunomodulatorni lijekovi

SUMMARY _____ The course of multiple sclerosis is affected by pregnancy, breastfeeding, fertility treatment and oral contraceptives, as well as by the still limited therapeutic options for pregnant women with multiple sclerosis. It has been shown that the annualized relapse rate is reduced during pregnancy, but increased during the early postpartum period. Studies have also shown that breastfeeding in patients with multiple sclerosis is safe. Currently, there are no clear guidelines regarding usage of oral contraceptives. On the other hand, gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonists should be avoided when treating infertility. Most disease-modifying drugs used in the treatment of multiple sclerosis are not recommended during pregnancy and breastfeeding, excluding glatiramer acetate and interferon, which is safe to use during breastfeeding. Such drugs should be discontinued some time before pregnancy, depending on the rate of their elimination from the body. Relapses during pregnancy and breastfeeding can be treated with pulse steroid therapy; however, such therapy should be avoided during the first trimester of pregnancy. In patients who are breastfeeding, it is recommended to postpone it for at least 4 hours after receiving treatment. Recently, methods for preventing postpartum relapses are being investigated, such as intravenous immunoglobulin, corticosteroid and hormone therapy; however, further research is needed in order to make any final conclusions.

KEY WORDS: multiple sclerosis, pregnancy, breastfeeding, disease-modifying drugs

Uvod



Do kraja dvadesetog stoljeća većina neurologa savjetovala je pacijenticama s multiplom sklerozom (MS) da izbjegavaju trudnoću jer bi se klinička slika mogla pogoršati. Promjene u stajalištu neurologa nastupile su 1998. godine kada je objavljena studija PRIMs (*Pregnancy in Multiple Sclerosis study*), prva velika prospektivna studija koja je uključivala 254 trudnice s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom radi razumijevanja utjecaja trudnoće na godišnju stopu relapsa i rizika od progresije osnovne bolesti. Rezultati studije pokazali su pad godišnje stope relapsa za vrijeme trudnoće, s najnižom stopom relapsa u trećem trimestru, u usporedbi s godinom prije trudnoće. Također, stopa relapsa bila je znatno viša u razdoblju od tri mjeseca nakon porođaja iako je samo 28% ispitanica imalo relaps u postpartalnom periodu. Godišnja stopa relapsa od

trećeg do dvanaestoga postpartalnog mjeseca nije se razlikovala od stope relapsa u godini prije trudnoće. Pogoršanje invalidnosti nije nastupilo brže u razdoblju nakon porođaja u odnosu prema godini prije (1). Studija nakon PRIMs-a pokušala je naći čimbenike koji će predvidjeti relaps. Objavljeno je da najviši rizik od postpartalnog relapsa imaju pacijentice koje su imale relapse i u godini prije trudnoće ili za vrijeme nje. Rizik je blago pozitivno korelirao s godinama od postavljene dijagnoze (2). Velika međunarodna kohortna studija pokazala je da je rizik od postpartalnog relapsa, neovisno o broju relapsa prije trudnoće, za 45% niži ako su pacijentice primale imunomodulatornu terapiju bilo kada u razdoblju od dvije godine prije trudnoće (3). Fluktuacije u broju relapsa za vrijeme trudnoće objašnjavaju se hormonalno posredovanim imunskim pomakom s više upalnih T-stanica TH1/TH2 na više protektivne stanice TH2/TH1.

Tako imunosni sustav bolje „podnosi“ strani genski materijal fetusa te štiti i fetus i majku (4). Neke su studije pokazale da trudnoća donosi niži rizik od razvoja MS-a. Runmarker i Anderson opisali su snižen rizik od obolijevanja od MS-a u žena koje su već rodile te niži rizik od prelaska u progresivni tip bolesti kod žena što su rodile nakon postavljanja dijagnoze (5). Druge studije prikazale su da dobivanje djeteta nakon postavljene dijagnoze MS-a produljuje vrijeme do upotrebe kolica i porasta zbroja EDSS-a na 6,0 (6, 7). Studija provedena u Australiji pokazala je da je rizik od prvoga demijelinizacijskog događaja obrnuto proporcionalan broju djece i da je najniži u žena koje imaju četvero ili više djece (8). Mehanizam kojim bi se to objasnilo nepoznat je; jedna od hipoteza navedeno objašnjava ulogom izmjenjene hematopoetskih stanica između majke i fetusa (8).

Dojenje i multipla skleroza

Pravi utjecaj dojenja na stopu relapsa upitan je. Prema nekim studijama, neutralan je (1, 9, 10), a prema drugima, dojenje snizuje godišnju stopu relapsa kod pacijentica (11, 12). Metaanaliza 12 studija koja je obuhvatila 869 pacijentica što doje i 689 onih što ne doje, pokazala je sniženje godišnje stope relapsa u pacijentica koje doje za 47%. Iako nema dovoljno dokaza za siguran zaključak, opće je mišljenje da je dojenje sigurno za žene s dijagnozom MS-a te, prema nekim podacima, čak i korisno. Odluka treba biti individualna i u suradnji s pacijenticom (13).

Potpomognuta oplodnja

Smatra se da multipla skleroza ne utječe na plodnost žena. Nasuprot tomu, 2015. godine objavljena je studija koja je pokazala da pacijentice s MS-om imaju niže razine antiMüllerova hormona, hormona što korelira s rezervom ovarija (14), te da je u tih pacijentica vjerojatno veća potreba za potpomognutom oplodnjom (15). Mogući su razlozi kasnije odlučivanje na djecu, seksualna disfunkcija, veća učestalost endokrinih i hormonalnih poremećaja, veća učestalost endometrioze (16). Nema velikih studija koje se bave MS-om i potpomognutom oplodnjom. Neke manje studije upozoravaju na povišen rizik od relapsa pri upotrebi agonista hormona koji oslobađa gonadotropin (GnRH) (17). Dakle, unatoč nedovoljnoj količini informacija u literaturi savjetuje se upozoriti ginekologe na izbjegavanje upotrebe agonista GnRH kod pacijentica s MS-om.

Oralni kontraceptivi

Malen broj studija uspoređivao je rizik od MS-a i upotrebe oralnih kontraceptiva te utjecaj oralnih kontraceptiva na tijek bolesti. Dvije studije objavile su da je incidencija MS-a niža kod žena koje su uzimale oralne kontraceptive (18, 19). Nasuprot tomu, druge dvije studije objavile su da je efekt neutralan (20, 21). Nema objavljenih radova koji sugeriraju da oralni kontraceptivi negativno reagiraju s imunomodu-

TABLICA 1. Lijekovi za MS u trudnoći prema kategorizaciji lijekova američke Uprave za hranu i lijekove (FDA)

Lijek	Kategorija rizika	Posljednja doza prije začeća
interferoni	C	2 mjeseca
glatiramer acetat	B	Može se primjenjivati tijekom trudnoće
fingolimod	C	2 mjeseca
dimetil fumarat	C	Nekoliko dana ili tjedana prije začeća
teriflunomid	X	Treba provesti eliminacijski postupak lijeka
natalizumab	C	2 mjeseca
alemtuzumab	C	4 mjeseca
rituksimab	C	12 mjeseci

B – Studije na gravidnim životinjama nisu pokazale rizik za fetus, ali nema kontroliranih studija u žena.

C – Studije na životinjama pokazale su teratogeni učinak, nema kontroliranih studija u žena, lijek dati samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus.

X – Studije na životinjama ili ženama pokazale su teratogeni učinak ili je dokaz fetalnog rizika potvrđen ljudskim iskustvom; rizik ne opravdava bilo koju moguću korist; kontraindicirani u trudnoći ili žena generativne dobi.

latorskom terapijom. Jedna manja randomizirana studija uspoređivala je utjecaj interferona beta na oralne kontraceptive te je zaključak da je moguća prednost od te kombinacije, odnosno sniženje godišnje stope relapsa i manja aktivnost bolesti na neuroradiološkim nalazima (22).

Imunomodulatorna terapija za vrijeme trudnoće i dojenja

Veoma je važno pacijentice dobro informirati o lijeku koji uzimaju te njegovu riziku za trudnoću. Nikada ne treba pretpostaviti da pacijentice znaju moguće rizike, čak i ako su prije spomenuti. Planira li pacijentica trudnoću, potrebno je sve ponovo dobro objasniti.

Na tablici 1. prikazani su lijekovi za MS i njihova rizičnost u trudnoći.

Interferon beta

Interferon beta najstariji je imunomodulatorni lijek, stoga je i najbolje poznato njegovo djelovanje u trudnoći. Kod majmuna je opisan povećan broj spontanih pobačaja pri dozi interferona beta 40 puta višoj od preporučene (23). Povišena stopa pobačaja kod ljudi nije zabilježena te također nema dokaza o postojanju povišenog rizika od kongenitalnih malformacija (24). Međutim, zbog povišene stope abortusa kod životinja preporučuje se prekinuti uzimanje interferona beta 1 do 2 mjeseca prije začeća (25).

Glatiramer acetat

Glatiramer acetat ima najbolje rezultate kad je u pitanju trudnoća. Nema dokaza o njegovoj štetnosti u trudnoći, odnosno nije dokazana povišena stopa pobačaja i kongenitalnih malformacija (26). Zbog toga se terapija glatiramer acetatom može nastaviti za vrijeme trudnoće.

I glatiramer acetat i interferon beta velike su molekule koje ne prelaze u znatnoj mjeri u majčino mlijeko te se smatraju sigurnima za vrijeme laktacije. Nema dokaza o štetnim učincima za dijete (26, 27).

Fingolimod

Fingolimod ne smanjuje plodnost (25). Studije na životinjama pokazale su da je teratogen i da uzrokuje smrt embrija u doza nižim od dopuštenih kod ljudi. Najčešće opisane malformacije jesu perzistentni trunkus arteriosus i ventrikularni septalni defekt (28). Opisane su blago povišena stopa spontanih pobačaja te različite malformacije uključujući akraniju, malformacije tibije i Fallotovu tetralogiju (29). Terapiju fingolimodom potrebno je ukinuti dva mjeseca prije začeća. Istraživanja na životinjama pokazala su da se izlučuje u mlijeko zbog čega se ne bi trebao rabiti za vrijeme laktacije (25).

Dimetil fumarat

Dimetil fumarat ne utječe na plodnost pacijentica. Poluvrijeme života dimetil fumarata vrlo je kratko te se mora prestati uzimati kratko prije planiranog začeća. Studije na životinjama pokazale su da prolazi kroz placentu. Uzrokuje povišenu stopu pobačaja, nižu fetalnu rodnu masu i odgođenu osifikaciju. Kod štakora su opisani i kasnije seksualno sazrijevanje te smanjena težina testisa pri najvišoj dopuštenoj dozi (25). Opisano je i oštećenje u neurobihevioralnom razvoju kod životinja (30).

Teriflunomid

Teriflunomid je kontraindiciran u trudnoći. Studije na životinjama pokazale su da je embriotoksičan i teratogen u dozama preporučenima kod ljudi. Ako pacijentica koja uzima

teriflunomid ostane slučajno trudna ili planira trudnoću, potrebno je provesti eliminaciju lijeka kolestiraminom (25). Iako je kontraindiciran u trudnoći, u literaturi postoji 70 opisanih slučajeva trudnoće s teriflunomidom gdje je prikazano da se stopa spontanih pobačaja ne razlikuje od one u općoj populaciji, a nisu opisane ni teške malformacije (31). Studije na životinjama pokazale su da dovodi do smanjenog broja spermija, no kod ljudi nije dokazano da utječe na plodnost (25). Ispitivanja na životinjama pokazala su da prelazi u majčino mlijeko te je kontraindiciran za vrijeme dojenja (32).

Natalizumab

Supraterapeutska doza natalizumaba dovela je do prolaznog smanjenja plodnosti na životinjskom modelu, dok to nije opisano kod ljudi (25). Na životinjskim modelima supraterapeutske doze lijeka dovele su do smanjenog preživljenja, anemije i trombocitopenije kod fetusa (33). Studija koja je uključivala 102 pacijentice što su u nekoj fazi trudnoće primile natalizumab nije ustanovila pojavu velike malformacije, dok su opisani povećan broj spontanih pobačaja i niža rodna masa nego kod kontrolne skupine (34). Druga studija objavila je rezultate primitka natalizumaba u trećem trimestru, kada je većina djece uglavnom rođena zdrava, odnosno u 10-ero od 13-ero djece opisane su blage hematološke abnormalnosti (35). Preporučuje se prekinuti uzimanje natalizumaba dva mjeseca prije začeća. Natalizumab prelazi u majčino mlijeko pa se ne bi trebao davati za vrijeme laktacije.

Alemtuzumab

Modeli na miševima pokazali su da izloženost alemtuzumabu za vrijeme organogeneze dovodi do povišene stope pobačaja i smanjenja populacije T i B-limfocita u fetusa pri rođenju. Preporučuje se izbjegavati začeće četiri mjeseca od prestanka uzimanja lijeka. Poremećaj štitne žlijezde, a time i utjecaj na trudnoću i fetus, mogu se javiti mjesecima ili godinama nakon uzimanja lijeka te je potrebno provoditi redovite kontrole hormona štitnjače prema preporukama. Alemtuzumab prelazi u mlijeko na modelu miševa, dok za ljude nema podataka te se stoga preporučuje izbjegavati dojenje četiri mjeseca od posljednje doze lijeka (25).

Okrelizumab

Tijekom uzimanja okrelizumaba i 12 mjeseci od posljednje doze potrebno je rabiti kontracepciju zbog reproduktivne toksičnosti, dok istraživanja nisu uputila na teratogene učinke. Također, ne preporučuje se dojenje bolesnicama koje se liječe ovim lijekom (36).

Kladribin

Kladribin je teratogen te dovodi do smrti i kongenitalnih malformacija fetusa pa ga je stoga potrebno ukinuti šest

mjeseci prije začeća i u bolesnica i bolesnika. Također je bitno naglasiti da nije posve poznat utjecaj kladribina na oralne kontraceptive te je stoga potrebno rabiti i mehaničku zaštitu pri spolnom odnosu (37).

Rituksimab

Na životinjskim modelima rituksimab prolazi kroz placentu. Nema dokaza o povišenoj stopi pobačaja ili teratogenosti, no opisana je konzistentna deplecija B-stanica kod novorođenčadi (38). Rituksimab se može detektirati u krvnoj plazmi do 24 tjedna nakon posljednje infuzije pa se stoga preporučuje 12 mjeseci prije planirane trudnoće primiti posljednju dozu lijeka (39). Objavljena je studija koja je uključivala 153 trudnice što su bile izložene rituksimabu: 24% djece rođeno je prije, između 30. i 37. tjedna, što je znatno više od opće populacije; 11-ero novorođenčadi imalo je hematološke abnormalnosti (B-stanična deplecija, trombocitopenija, granulocitopenija i anemija). Rizik od B-stanične deplecije viši je ako je majka primila lijek u drugom ili trećem trimestru (40). Rituksimab prelazi u mlijeko na životinjskim modelima pa se ne preporučuje davati ga za vrijeme dojenja (25).

Kemoterapeutici

Mitoksantron i ciklofosamid uzrokuju amenoreju kod 26 do 33% žena, a smanjena plodnost opisana je i kod muškaraca (41). Za oba lijeka na životinjskim je modelima dokazano da su embriotoksični pa ih je potrebno izbjegavati u trudnoći. Također prelaze u mlijeko te ih treba izbjegavati i za vrijeme dojenja (25).

Liječenje relapsa tijekom trudnoće i laktacije

Iako je aktivnost bolesti znatno smanjena za vrijeme trudnoće, povremeno trudnice mogu doživjeti pogoršanja kliničke slike, odnosno relapse. Urinarne infekcije češće su kod trudnica te ih je potrebno isključiti kao mogući uzrok pseudorelapsa (25). MRI bez kontrasta siguran je, no uglavnom nepotreban (42). Gadolinij treba u trudnoći izbjegavati koliko god je moguće budući da su istraživanja pokazala da prolazi kroz placentu, ali nije poznato kako to može utjecati na fetus. Nakon primjene kontrasta može se dobiti, no u većini kliničkih centara preporučuje se pričekati s dojenjem do 24 sata od pretrage. Liječenje pulsnom kortikosteroidnom terapijom treba u prvom trimestru izbjegavati zbog niskog rizika od rascjepa nepca (43). U drugom i trećem trimestru prednizon, prednizon i metilprednizonolone smatraju se sigurnima iako su neke studije pokazale da mogu uzrokovati prerani porođaj i nižu rodnu masu ploda (44). Steroidi minimalno prelaze u mlijeko pa se dojenje ne savjetuje četiri sata nakon terapije (45). Relaps se u trudnoći liječi standardnom

dozom kortikosteroida od 1 g/dan intravenski tijekom 3 do 5 dana.

Prevenција postpartalnih relapsa

Više manjih istraživanja proučavalo je metode prevencije da bi se izbjegli relapsi nakon porođaja. Godine 2004. Achiron i suradnici objavili su retrospektivnu studiju kod žena koje su primale intravenske imunoglobuline u postpartalnom periodu kada je zabilježena niža stopa relapsa nego kod kontrolne skupine (46). S druge strane, studija Haasa i suradnika nije dokazala utjecaj primjene iv. Ig-a na stopu relapsa te je taj pristup stoga doveden u pitanje. Profilaksa steroidima također je proučavana. De Seze i suradnici su tijekom šest mjeseci jedanput na mjesec davali pacijenticama 1 g metilprednizonolona, što je dovelo do smanjenja relapsa u odnosu prema kontrolnoj skupini (47). Treća metoda prevencije relapsa jest hormonalna terapija koja je u ovoj indikaciji proučavana u studiji POPARTMUS (*Prevention of Post-Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis*). Pacijentice su nakon porođaja primale progestin/estriol, međutim, istraživanje je bilo prekinuto zbog teškog uključivanja pacijentica u studiju, dok dobiveni rezultati nisu pokazali razliku između žena na profilaksi i bez nje (25). Strategije o prevenciji relapsa najviše ovise o dva faktora: želi pacijentice da doji i riziku od postpartalne aktivnosti ovisno o prijašnjoj aktivnosti bolesti. Pacijentice koje odluče dobiti i dalje će biti bez imunomodulatorne terapije (osim ako nisu na glatiramer acetatu ili interferonu), dok se one koje neće dobiti preporučuje što prije vratiti na imunomodulatornu terapiju.

Zaključak

Općenito možemo reći da trudnoća i dojenje ne utječu na tijek multiple skleroze, naprotiv, dokazana je prednost trudnoće u bolesnica (snižena godišnja stopa relapsa). Međutim, povišena je stopa relapsa u ranome postpartalnom periodu (do tri mjeseca nakon porođaja). To se objašnjava hormonskim promjenama koje pozitivno utječu na imunski sustav bolesnice. Potrebno je ostvariti dobru komunikaciju i suradnju između mjerodavnog neurologa i bolesnice da bi se na vrijeme spriječili neželjeni događaji (začeće tijekom uzimanja imunomodulatorne terapije ili neuzimanje te terapije zbog želje za začećem). Bitno je naglasiti da od imunomodulatornih lijekova bolesnice za vrijeme trudnoće i dojenja mogu uzimati glatiramer acetat, a za vrijeme dojenja i interferone. Također, relapsi do kojih ipak dođe tijekom trudnoće i dojenja mogu se liječiti pulsnom kortikosteroidnom terapijom u uobičajenoj dozi, ali uz oprez u prvom tromjesečju, odnosno s odgodom od četiri sata nakon primjene terapije u dojilja.

LITERATURA

1. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM i sur. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med* 1998;339:285–91. DOI: 10.1056/NEJM199807303390501.
2. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M i sur. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127:1353–60. DOI: 10.1093/brain/awh152.
3. Hughes SE, Spelman T, Gray OM i sur. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20:739–46. DOI: 10.1177/1352458513507816.
4. Voskuhl RR, Gold SM. Sex-related factors in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Nat Rev Neurol* 2012;8:255–63. DOI:10.1038/nrneurol.2012.43.
5. Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 1995;118(Pt 1):253–61.
6. Verdru P, Theys P, D'Hooghe MB, Carton H. Pregnancy and multiple sclerosis: the influence on long term disability. *Clin Neurol Neurosurg* 1994;96:38–41. DOI: 10.1016/0303-8467(94)90027-2.
7. D'Hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BM. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:38–41. DOI: 10.1136/jnnp.2008.163816.
8. Ponsonby AL, Lucas RM, van der Mei IA i sur. Offspring number, pregnancy, and risk of a first clinical demyelinating event: the AusImmune Study. *Neurology* 2012;78:867–74. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824c4648.
9. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B i sur. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology* 2011;77:145–50. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318224afc9.
10. Nelson LM, Franklin GM, Jones MC. Risk of multiple sclerosis exacerbation during pregnancy and breast-feeding. *JAMA* 1988;259:3441–3. DOI: 10.1001/jama.1988.03720230051029.
11. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R i sur. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neuro* 2009;66:958–63. DOI: 10.1001/archneuro.2009.132.
12. 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):247–53. DOI: 10.1177/1756285612453192.
13. Pakpoor J, Disanto G, Lacey MV i sur. Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *J Neurol* 2012;259:2246–8. DOI: 10.1007/s00415-012-6553-z.
14. Thone J, Kollar S, Nousseir D i sur. Serum anti-Mullerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015;21:41–7. DOI: 10.1177/1352458514540843.
15. Jalkanen A, Alanen A, Airas L; Finnish Multiple Sclerosis and Pregnancy Study Group. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler* 2010;16:950–5. DOI: 10.1177/1352458510372629.
16. Cavalla P, Rovei V, Masera S i sur. Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurol Sci* 2006;27:231–9. DOI: 10.1007/s10072-006-0676-x.
17. Correale J, Farez MF, Ysrraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol* 2012;72:682–94. DOI: 10.1002/ana.23745.
18. Alonso A, Jick SS, Olek MJ i sur. Recent use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005;62:1362–5. DOI: 10.1001/archneur.62.9.1362.
19. Holmqvist P, Hammar M, Landtblom AM, Brynhildsen J. Age at onset of multiple sclerosis is correlated to use of combined oral contraceptives and childbirth before diagnosis. *Fertil Steril* 2010;94:2835–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.045.
20. Hernán MA, Hohol MJ, Olek MJ i sur. Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2000;55:848–54. DOI: 10.1212/WNL.55.6.848.
21. Thorogood M, Hannaford PC. The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1296–9. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1998.tb10008.x.
22. Pozzilli C, De Giglio L, Barletta VT i sur. Oral contraceptives combined with interferon in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e120. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000120.
23. AVONEX (interferon beta-1a) intramuscular injection. Dostupno na: https://www.avonex.com/pdfs/Avonex_Prescribing_Information.pdf. Datum pristupa: 10. 6. 2018.
24. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler* 2011;17:423–30. DOI: 10.1177/1352458510394610.
25. Fabian M. Pregnancy in the Setting of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22:837–50. DOI: 10.1212/CON.0000000000000328.
26. Fragoso YD. Glatiramer acetate to treat multiple sclerosis during pregnancy and lactation: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:1743–8. DOI: 10.1517/14740338.2014.955849.
27. Hale TW, Siddiqui AA, Baker TE. Transfer of interferon-1a into human breastmilk. *Breastfeed Med* 2012;7:123–5. DOI: 10.1089/bfm.2011.0044.
28. GILENYA (fingolimod) capsules, for oral use. Dostupno na: <https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/gilenya.pdf>. Datum pristupa: 10. 6. 2018.
29. Karlsson G, Francis G, Koren G i sur. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology* 2014;82:674–80. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000137.
30. TECFIDERA (dimethyl fumarate) delayed-release capsules, for oral use. Dostupno na: <https://www.tecfidera.com/pdfs/full-prescribing-information.pdf>. Datum pristupa: 15. 6. 2018.
31. Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther* 2014;3:133–8. DOI: 10.1007/s40120-014-0020-y.

32. AUBAGIO (teriflunomide) tablets, for oral use. Dostupno na: <https://products.sanofi.us/aubagio/aubagio.pdf>. Datum pristupa: 10. 6. 2018.
33. TYSABRI (natalizumab) injection, for intravenous use. Dostupno na: <https://www.tysabri.com/prescribingInfo>. Datum pristupa: 20. 6. 2018.
34. Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R i sur. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler* 2015;21:198–205. DOI: 10.1177/1352458514546790.
35. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G i sur. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol* 2014;71:891–5. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.209.
36. OCREVUS (ocrelizumab). Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004043/WC500241124.pdf. Datum pristupa: 11. 7. 2018.
37. MAVENCLAD (kladribin). Vodič za sigurnu primjenu za zdravstvene radnike. Dostupno na: https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/lijevovi_docs/Vodic-za-zdravstvene-radnike-verzija-1-1695.pdf. Datum pristupa: 11. 7. 2018.
38. RITUXANA (rituximab) injection, for intravenous use. Dostupno na: https://www.gene.com/download/pdf/rituxan_prescribing.pdf. Datum pristupa: 10. 6. 2018.
39. Thurlings RM, Teng O, Vos K i sur. Clinical response, pharmacokinetics, development of human anti-chimaeric antibodies, and synovial tissue response to rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:409–12. DOI: 10.1136/ard.2009.109041.
40. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011;117:1499–506. DOI: 10.1182/blood-2010-07-295444.
41. Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs* 2015;29:207–20. DOI: 10.1007/s40263-015-0238-y.
42. Tremblay E, Thérèse E, Thomassin-Naggara I, Trop I. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *Radiographics* 2012;32:897–911. DOI: 10.1148/rg.323115120.
43. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C i sur. National Birth Defects Prevention Study. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:585.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.05.046.
44. Blanford AT, Murphy BE. In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone, and cortisol by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:264–7.
45. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M i sur. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1560–7. DOI: 10.1136/ard.2007.072157.
46. Achiron A, Kishner I, Dolev M i sur. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251:1133–7. DOI: 10.1007/s00415-004-0495-z.
47. de Seze J, Chapelotte M, Delalande S i sur. Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:596–7. DOI: 10.1191/1352458504ms1079sr.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Vanja Bašić-Kes, dr. med.
 Klinika za neurologiju
 KBC Sestre milosrdnice
 Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb
 e-mail: kesvanja@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

14. 7. 2018./July 14, 2018

PRIHVACENO/ACCEPTED:

31. 7. 2018./July 31, 2018

