

# Těhotenství a roztroušená skleróza z pohledu neurologa

## Pregnancy and multiple sclerosis from a neurologist's point of view

### Souhrn

Ženy v reprodukčním věku tvoří majoritní populaci mezi pacienty s RS. Jejich léčbu je tedy třeba vést s ohledem na možný výskyt gravidity, která by měla být vždy plánovaná. Jen za těchto podmínek je možné s dostatečným předstihem upravit léčbu nemocné tak, aby plod v časně fázi gravidity nebyl ohrožen zvýšeným rizikem nesprávného vývoje. Práce pojednává o rizicích jednotlivých léků DMD (disease modifying drugs) užívaných pro RS v časně fázi gravidity a také v období laktace a přináší praktická doporučení v jednotlivých situacích.

### Abstract

Young women with reproduction potential form a major population among MS patients. The treatment of their disease should be managed regarding to possible occurrence of pregnancy. This should be planned, only thus the neurologist can adjust the treatment, so that the foetus would not be endangered by increased risk of abnormal evolution. The paper deals with the risk of individual disease modifying drugs (DMD) used for MS in early pregnancy and also during breastfeeding and brings practical recommendations for individual situations.

Práce byla podpořena projektem MZ ČR – RVO, FN Motol 00064203.

### Úvod

Pacientky v reprodukčním věku, které tvoří významnou část populace nemocných s RS, by měly být hned v počátku nemoci informovány o specifických aspektech těhotenství, porodu i poporodního období. U nemocných plánujících graviditu musí být volen takový lék, jehož podávání se jeví bezpečné i v prvních týdnech po početí. Řada z léků DMD (disease modifying drugs) používaných pro léčbu RS totiž může mít nega-

tivní vliv na vývoj plodu a mnohé z nich také mohou pronikat do mateřského mléka, a vystavit tak novorozené dítě případným toxickým vlivům. Neplánované početí se tak může pro vyvíjející se plod stát velmi rizikovým. Ošetřující lékař v RS centru by s pacientkami měl podrobně probrat průběh nemoci v období těhotenství a po porodu vč. individualizace léčby a případných rizik. V dalším textu je diskutováno o rizicích podávání jednotlivých imunomodulačních

a imunosupresivních léků a také léků působících rekonstituci imunitního systému v době gravidity a po porodu. Jsou doporučeny bezpečné intervaly plánovaného početí od poslední dávky příslušného léku. Celkově práce shrnuje současný stav vědomostí o uvedené problematice s přímým dopadem do klinické praxe a péče o tyto pacientky. Cílem sdělení je také minimalizace rizika relapsu v poporodním období a umožnění kojení pacientkám s RS.

**Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.**

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

**Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.**

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**P. Hradílek<sup>1</sup>, E. Meluzínová<sup>2</sup>, I. Kovářová<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Neurologická klinika FN Ostrava

<sup>2</sup> Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>3</sup> Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha



**MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.**

Neurologická klinika FN Ostrava

17. listopadu 1790

708 52 Ostrava-Poruba

e-mail: pavel.hradilek@seznam.cz

Přijato k recenzi: 11. 6. 2018

Přijeto do tisku: 11. 10. 2018

### Klíčová slova

roztroušená skleróza – reprodukce – DMD léky – laktace

### Key words

multiple sclerosis – reproduction – DMD drugs – breastfeeding

## Léky DMD užívané pro léčbu RS – jejich rizika v období těhotenství a laktace

### Glatirameracetát

Glatirameracetát (GA) se po podání v místě vpichu rychle hydrolyzuje na jednotlivé aminokyseliny a není tak detekovatelná měřitelná sérová hladina [1]. GA také neprostupuje přes placentární bariéru [2]. Existují již poměrně rozsáhlé zkušenosti z expozice GA v prvním trimestru gravidity, které nereferují zvýšené riziko pro průběh gravidity oproti zdravé populaci žen [3]. Zkušenosti s expozicí GA v dalších fázích gravidity jsou sice menší, ale také nepřinášejí zprávy o vyšším riziku pro průběh gravidity a další vývoj plodu. V současné době považujeme za obecně akceptovatelné ponechat pacientku na terapii GA až do doby, než je potvrzena gravidita. Podávání v průběhu již známé gravidity je možné, pokud je onemocnění matky aktivní a lze předpokládat po porodu jeho exacerbace. Dosud neexistují přesvědčivá data o přestupu GA do mateřského mléka, i když vzhledem k jeho molekulové hmotnosti a hydrofilite je tento nepravděpodobný.

### Interferony beta

Poločasy přítomnosti interferonů beta (IFN $\beta$ ) v organismu po podání se počítají na jednotky až desítky h. I u IFN $\beta$  již existují poměrně rozsáhlé zkušenosti z expozice v prvním trimestru gravidity [3], které nenaznačují zvýšení teratogenního nebo abortivního rizika, případně rizika pro porod císařským řezem [4]. U novorozenců těchto pacientek však může být nižší porodní váha a délka a také mohou být častější předčasné porody [5]. Jiné studie však tato data nepotvrzují [6]. Zkušenosti s expozicí IFN $\beta$  v dalších fázích gravidity jsou velmi limitované, nebyl ale zaznamenán škodlivý vliv na průběh gravidity [7]. V současné době považujeme za obecně akceptovatelné ponechat pacientku na terapii IFN $\beta$  až do doby, než je potvrzena gravidita.

### Teriflunomid

Teriflunomid (TER) je orální léčivo s dlouhým biologickým poločasem. U některých lidí může být zjištěna detekovatelná sérová hladina až 2 roky od poslední dávky [8]. I když z dosud velmi omezených dat lidských gravidit nebyly zaznamenány vývojové vady plodu ani u živě narozených ani u elektivních abortů [9], pro dosud nedostatečná data u lidí a jasně prokázaný teratogenní efekt

u zvířat je TER v graviditě aktuálně kontraindikován. Pacientkám na této terapii, pokud chtějí otěhotnět, je třeba doporučit eliminační kúru cholestyraminem nebo aktivním uhlím, dokud sérová hladina TER nepoklesne alespoň pod 0,02  $\mu\text{g/ml}$ . TER je malá molekula s velmi pravděpodobným průnikem do mateřského mléka, proto je laktace u pacientek na TER kontraindikována.

### Dimetyl-fumarát

Dimetyl-fumarát (DMF) je malá molekula s vysokou orální biologickou dostupností s krátkým biologickým poločasem (1 h) [10]. Ve zvířecích studiích byly pozorovány snížená porodní váha, opožděná osifikace a zvýšené riziko spontánního abortu, ale pouze po velmi vysokých dávkách DMF. Data o lidských graviditách jsou dosud omezená, byly však zaznamenány vývojové vady plodu i spontánní aborty [11,12], avšak riziko fetálních abnormit nebylo považováno za zvýšené oproti běžné populaci. Aktuálně nelze s ohledem na souhrn údajů o přípravku (SPC) doporučit užívání DMF během gravidity a pacientky by měly ukončit léčbu DMF před plánovaným otěhotněním (vysadit DMF při přerušení antikoncepce). Průběžné výsledky z mezinárodního registru [13] však nepotvrzují obavy týkající se bezpečnosti užívání DMF v časných fázích gravidity, které byly publikovány na základě výsledků klinických studií a postmarketingových zpráv [14]. Podíl spontánních abortů je u pacientek užívajících DMF v časně fázi gravidity podobný jako v klinických studiích a je pod průměrem běžné populace. Podíl vrozených vad je stejný jako v běžné populaci. Dosud není jasné, zda DMF proniká do mateřského mléka, ale vzhledem k jeho malé molekule to lze předpokládat. Nelze tedy doporučit laktaci u pacientek na DMF.

### Fingolimod

Fingolimod přestupuje placentární bariéru a specificky moduluje receptor S-1-P na mnoha fetálních tkáních účastnících se angiogeneze, kardiogeneze a neurogeneze v průběhu organogeneze. V případech lidských gravidit byly popsány vývojové vady plodu, které ale svou četností v populaci 578 gravidit s expozicí fingolimodu během prvního trimestru nepřevyšovaly běžný výskyt v populaci [3]. Potenciál slabého teratogenu však u fingolimodu nelze vyloučit. Data z expozice fingolimodu v pozdějších fázích gravidity nejsou dostatečná. Aktuálně nelze doporučit otěhotnění na fingolimodu.

Pacientky, které plánují graviditu, by měly přerušit léčbu fingolimodem alespoň 2 měsíce před plánovaným otěhotněním (před vysazením antikoncepce). Ve zvířecích studiích byl fingolimod vylučován do mateřského mléka v koncentracích 2–3x vyšších než v mateřském séru [15]. Míra exkrece do lidského mateřského mléka není známa, ale exkrece je pravděpodobná. U pacientek léčených fingolimodem proto aktuálně nelze laktaci doporučit.

### Cladribin

Data ze studií na zvířatech prokazují teratogenicitu, embryotoxicitu, fytoxicitu i zvýšený počet spontánních abortů. Rizika pro lidský plod byla také prokázána. Těhotenství u pacientek užívajících cladribin (CLAD) nelze doporučit. Pacientky by měly brát efektivní antikoncepci po dobu užívání CLAD a alespoň 6 měsíců od poslední dávky. Dosud neexistují data o vylučování CLAD do lidského mateřského mléka, exkreci je ale nutno předpokládat. Laktaci u pacientek léčených CLAD nelze doporučit [16].

### Natalizumab

Data z Tysabri Pregnancy Exposure Registry ukazují na možnost zvýšeného rizika teratogenicity nebo spontánních abortů. Pozorované kongenitální anomálie však byly různé a neměly žádný typický vzorec. Další observační studie ovšem neukazují zvýšené riziko kongenitálních anomálií nebo spontánních abortů [17–19]. Aktuálně je většinou doporučeno přerušit léčbu natalizumabem (NTZ) až při potvrzení gravidity.

Jde-li o vysoce aktivní průběh nemoci, případně je-li velká obava z „rebound fenomenu“ po přerušení NTZ nebo dojde-li po původním přerušení NTZ k dalšímu relapsu, je možno zvážit podávání NTZ po celou dobu gravidity. V těchto případech je však nutno aktivně pátrat po možných hematologických abnormitách novorozenců (zejm. trombocytopenie) [20,21]. Po dobu gravidity je vhodné prodloužit interval podávání NTZ na 6 týdnů. NTZ je vylučován do lidského mateřského mléka, proto laktaci u pacientek na NTZ nelze doporučit. Pokud pacientka přesto na laktaci při léčbě NTZ trvá, je nutno monitorovat u dítěte případný rozvoj hematologických abnormit [3].

### Alemtuzumab

Alemtuzumab (ALM) je zcela eliminován z organismu po 30 dnech [22]. Ve zvířecích studiích byla zaznamenána lehce vyšší po-

tratovost. Tu stále nelze vyloučit i v lidské populaci, i když dosavadní pozorování gravidit po ALM neukazuje na škodlivý vliv na průběh gravidity. Je třeba si však uvědomit, že drtivá většina pozorovaných gravidit se vyskytla až po 4. měsíci od poslední aplikace ALM. Je nutno též vzít v potaz, že na průběh gravidity mohou mít negativní vliv i pozdní nežádoucí účinky ALM, zejména rozvoj autoimunitního onemocnění štítné žlázy u pacientky – matky. Protilátky proti receptoru thyrotropin mohou přestupovat placentární bariéru a mohou být příčinou transienční neonatální Gravesovy nemoci. V souvislosti s obvyklým dávkovacím schématem ALM ve dvou cyklech je vhodné graviditu plánovat až 4 měsíce po ukončení druhého cyklu. Laktace není doporučena během léčby a 4 měsíce po poslední dávce ALM [3,22].

### Rituximab

Ve zvířecích studiích ani u pozorovaných lidských gravidit po léčbě rituximabem (RTX) nebylo popsáno zvýšené riziko kongenitálních anomálií [23]. Spíše je nutno vzít v úvahu mechanismus účinku léku, který deplecí B buněk vede k významné imunopresii, jež by mohla mít svá rizika i pro novorozené dítě. V každém případě je nutno otestovat stav imunity těchto dětí před vakcínacemi. Dle současných doporučení by pacientky měly užívat efektivní kontracepci ještě alespoň 12 měsíců od poslední dávky léku. Vzhledem k riziku nového vzplanutí choroby po přerušení léčby a k faktu, že ve zvířecích studiích nebylo zaznamenáno zvýšené riziko kongenitálních anomálií, je možné přerušit antikoncepci 4–6 týdnů po poslední aplikaci léku. Toto doporučení však dosud není založeno na dostatečných datech, proto se doporučuje vyšetřit B buněčnou populaci u novorozence. V populaci opic byla zjištěna přítomnost RTX v mateřském mléku [24], proto se laktace u pacientek na terapii RTX nedoporučuje.

### Ocrelizumab

Ohledně používání ocrelizumabu (OCRE) u těhotných žen je k dispozici omezené množství dat. U novorozenců, kteří se narodili matkám, jež v době těhotenství užívaly jiné protilátky proti CD20, byl zaznamenán přechodný úbytek B-lymfocytů a lymfocytopenie. Ženy, u nichž existuje možnost otěhotnění, by měly během užívání OCRE a po dobu 12 měsíců po poslední infuzi OCRE užívat antikoncepci. OCRE by se neměl užívat během těhotenství, pokud ovšem při-

nos pro matku nepřeváží riziko pro plod [25]. Přeje-li si pacientka léčená OCRE otěhotnět, je třeba ji převést na jinou léčbu a musí užívat antikoncepci ještě 12 měsíců po poslední infuzi OCRE. Podobná doporučení se zatím budou zřejmě týkat i dalších látek působících deplecí B buněk (např. ofatumumabu), zde však momentálně není dostatek informací.

### Mitoxantron

Mitoxantron (MIT) jako imunosupresivní látka může být v organizmu detekován až 9 měsíců po poslední dávce [26]. V těhotenství je kontraindikován pro genotoxicitu. Zvířecí studie stejně jako lidské kazuistiky dokládají teratogenní efekt. Pacientky by měly mít negativní těhotenský test před každou aplikací MIT. Obě pohlaví by se neměla pokoušet o početí nejméně 6 měsíců od poslední léčebné dávky. MIT proniká do mateřského mléka [27], proto je laktace u pacientek na MIT kontraindikována.

### Glukokortikoidy

Glukokortikoidy (GC) se svým mohutným imunosupresivním a protizánětlivým účinkem jsou běžně používány v léčbě atak RS. Je-li potřeba léčit v graviditě relaps, měl by být preferován metylprednizolon v krátkém pulzu. Jeho podání se jeví být bezpečné u pacientek v druhém a třetím trimestru gravidity. Methylprednizolon v této situaci podáváme v nižších jednotlivých dávkách (125 mg nebo 250 mg na 1 infuzi) do celkové dávky 12 g i.v. Naopak v prvním trimestru mohou GC negativně zasahovat do organogeneze plodu [28]. V této situaci je třeba zvážit tíži relapsu a skutečnou nutnost terapie GC, případně zvážit výměnné plazmaferézy nebo intravenózní imunoglobuliny (nejsou ale dostatečná podpůrná data), či při těžkém relapsu v prvním trimestru případně i ukončení gravidity. Dlouhodobě podávané GC i v orální formě vč. tzv. taperů po i.v. podání metylprednizolonu pro ataku, nejsou v graviditě doporučovány pro riziko gestačního diabetu, arteriální hypertenze, retence natria, edému a osteoporózy [29].

### Azathioprin

Azathioprin (AZA) přestupuje placentární bariéru, ale plod nemá enzymatickou výbavu, která by jej dokázala metabolizovat, což jej pravděpodobně chrání před potenciálními teratogenními efekty. V lidské populaci dosud nejsou známy případy teratogenicity. Existují rozsáhlé zkušenosti s užíváním

AZA těhotnými ženami po transplantacích orgánů nebo v léčbě autoimunitních nemocí a nebyl prokázán případný teratogenní efekt. Léčbu AZA tedy není nutno přerušovat před plánovanou graviditou ani během ní [29]. AZA proniká do lidského mateřského mléka, proto nelze doporučit laktaci u pacientek užívajících AZA.

### Cyklofosfamid

Riziko kongenitálních malformací při léčbě cyklofosfamidem (CPM) se na základě studií s maligními onemocněními odhaduje na cca 20 %, také byly popsány poruchy růstu plodu [30]. CPM je v graviditě kontraindikován. CPM proniká do lidského mateřského mléka, proto nelze doporučit laktaci u pacientek užívajících CPM. U mužů léčených CPM je možno před léčbou zvážit zmrazení spermatu. Kumulativní dávka CPM větší než 10 g vede u více než 90 % dospělých mužů k azoospermii [31].

### Cyklosporin A

I když signifikantní množství cyklosporinu A (CYC) přestupuje placentární bariéru, po CYC dosud nebyly zaznamenány významnější nežádoucí účinky pro plod [32]. Vyšší dávky CYC mohou být spojeny s retardací růstu a nezralostí. CYC může být užíván během gravidity. Dávky 2–3,5 mg/kg/den nezvyšují riziko nezralosti nebo nízké porodní váhy [29].

### Intravenózní imunoglobuliny

Intravenózní imunoglobuliny (IVIG) mají mnohočetné imunoregulační účinky ovlivňující činnost T i B lymfocytů. Mohou kodifikovat rovnováhu mezi Th1 a Th2 lymfocyty. Z dosavadních zkušeností u IVIG podávaných v graviditě nebyly zaznamenány případné teratogenní účinky nebo negativní vliv na imunitní systém novorozence. IVIG mohou být bezpečně podávány v průběhu těhotenství i laktace.

### Symptomatická léčba

Tento princip terapie jednotlivých příznaků pacientů s RS zahrnuje celou škálu medikamentů ze skupiny antispastik, analgetik, antineuralgik, antidepressiv, antiepileptik, kognitiv, léků ovlivňujících funkci močových cest apod. Výčet a posouzení účinku všech jednotlivých léků těchto skupin v období gravidity a laktace je mimo rámec tohoto článku a vyžadoval by pro svůj rozsah samostatný článek. Možnosti podávání jednotlivých léků v období gravidity a laktace nebo naopak je-

jich kontraindikace je možno nalézt v SPC jednotlivých preparátů.

### Laktace

Šestinedělí a následné období laktace je díky hormonálním změnám považováno za rizikovější ve srovnání s graviditou. Dochází k poměrně rychlému poklesu těhotenských hormonů a vzestupu prolaktinu. Navíc v tomto období bývá matka značně zatížena nedokonalým odpočinkem. V postpartálním období jsou zejména první 3 měsíce považovány za období s vyšším rizikem klinické i MR aktivity onemocnění [33].

Nastupuje laktace, o jejímž dopadu na průběh RS je vedena řada diskuzí. Nepochybně je, že kojení zajistí novorozenci významnou imunologickou protekci a současně je prospěšné i pro matku. Chrání ji před vznikem karcinomu prsu a vaječnicků, snižuje riziko vzniku diabetu. Mateřské mléko svým složením nejlépe odpovídá fyziologickým potřebám dítěte. Ještě začátkem nového tisíciletí se laktace nemocným s RS nedoporučovala, kojení bylo ukončováno záhy po porodu a pacientky byly rychle převáděny na imunomodulační léčbu. Pokud se budeme zabývat výsledky několika recentních – jak retrospektivních, tak prospektivních – epidemiologických studií, které sledovaly aktivitu onemocnění pacientek s RS v době po porodu, dojdeme k názoru, že zejména výlučné kojení buď neovlivňuje nebo dokonce potlačuje aktivitu onemocnění. Vysvětlením je prolongovaná laktační amenorea. Dochází k ní díky potlačené produkci ovarálních hormonů při vysoké hladině prolaktinu a nízké hladině luteinizačního hormonu. Tyto změny mají příznivé imunomodulační účinky, a tím i potřebný imunoregulační dopad na autoimunitní proces [34–40].

### Jak postupovat v klinické praxi?

Namísto je neurologická kontrola v průběhu šestinedělí. Za 6–8 týdnů po porodu je vhodné doplnit nativní MR mozku a srovnat ji s nálezem před početím. Pokud je v této době průkazná aktivita onemocnění klinicky a/nebo na MR, je vhodné laktaci ukončit. Lékem volby ke stabilizaci onemocnění je podání pulzu metylprednizolonu s časným návratem k původní léčbě v případě aktivity na MR, případně k její eskalaci v případě klinické aktivity. Pokud je průkazná stabilizace klinická i stabilizace onemocnění na MR, lze laktaci během prvních 6 měsíců po porodu doporučit. Z výše uvedených důvodů je velmi vhodné výlučné kojení, příkrmy by

neměly být podávány před 4. měsícem věku kojenice.

V 6. měsíci věku kojenice je vhodné laktaci ukončit a současně doplnit kontrolní MR. U klinicky stabilizované pacientky se doporučuje určit další terapii dle vývoje na MR. Některé klinicky i MR stabilizované nemocné chtějí dále pokračovat v kojení. V následujícím textu uvádíme léky používané běžně v léčbě RS, které by mohly být po zvážení všech rizik a se souhlasem matky ponechány během laktace kojencům starším 6 měsíců. Celková doba kojení by ale neměla i v těchto případech přesáhnout 8 měsíců.

V současné době jsou známy léky, které lze podávat během gravidity a jsou pro plod bezpečné, ale je jen málo známo o bezpečnosti pokračující terapie imunomodulačními léky u kojící matky. Obecně je nutno brát ohled na věk kojenice a koncentraci léku v mateřském mléku. V riziku jsou kojení předčasně narození a ti, kteří mají problémy v oblasti gastrointestinálního traktu. Mladší kojení (< 4 měsíce) jsou ve větším riziku než kojení starší.

Přechod léku do mateřského mléka je závislý na několika faktorech – zahrnuje molekulovou váhu, vazbu na bílkovinu, rozpustnost v tucích, distribuci v objemu a přítomnost aktivního transportu. Molekulová váha léku a jeho vazba na bílkovinu jsou nejdůležitější pro přechod do mateřského mléka. Léky vázané na bílkovinu prakticky do mateřského mléka nepřecházejí.

K určení rizika pro kojenice lze stanovit tzv. relativní dávku pro kojenice (relative infant dose; RID). Dá se vypočítat pomocí denní dávky léku pro matku, koncentrace léku v mléku a jeho objemem, které vypije novorozenec za den. Když např. matka užívá 100 mg léku, který má RID 1 %, pak novorozenec je exponován 1 mg léku. Obecně se zdá bezpečný takový lék užívaný matkou, který má RID < 10 % [41].

### Interferony beta

Malá studie u 6 kojících matek prokázala přechod minimálního množství léku do mateřského mléka, RID pro IFN $\beta$  je 0,0006 % [42]. Navíc IFN $\beta$  mají velkou molekulovou váhu, váží se na T lymfocyty a jsou distribuovány mimo plazmu. U této malé skupiny kojenců, jejichž matky byly léčeny IFN $\beta$ , nebyly popisyvány nežádoucí účinky.

### Glatiramer acetát

Má velkou molekulovou váhu (4 700–13 000 daltonů), a tím je jeho přenos do ma-

teřského mléka nepravděpodobný. Navíc po orálním užití je depolymerizován na jednotlivé aminokyseliny, a tudíž je ztracena jeho biologická dostupnost pro kojenice.

### Methylprednizolon

Přechází do mléka a RID je 0,4–3 %. Hladiny v mléku jsou velmi nízké. Plně kojené dítě pak dostane dávku, která je nižší než jeho denní produkce kortizolu. Pokud chceme úplně limitovat expozici kojenice metylprednizolonu, je vhodné odložit další kojení za 2–4 h po infuzi [43]. Podávání ostatních léků používaných v léčbě RS není v době laktace doporučováno.

### Závěr

Pokud je koncepce plánována, je pacientka poučena, že má navštívit svého neurologa po zjištění gravidity. V praxi se tak většinou děje mezi 6. a 12. týdnem gravidity. V tomto období neurolog indikuje odběry – krevní obraz, biochemii s posouzením funkce jater, ledvin, glykemie, vyšetření hladiny vitamínu D a také vyšetření hormonů štítné žlázy. Odběry je pak doporučeno zopakovat ještě v období kolem 30. týdne gravidity. Vlivem změny hormonálního a imunitního systému je průběh RS v období gravidity většinou příznivý s relativně nízkým rizikem relapsů. V případě, že se relaps přece jen vyskytne, je možno podat redukovanou dávku kortikoidů (viz kapitola o kortikoidech). Symptomatickou a podpůrnou léčbu se většinou v době gravidity snažíme omezit na suplementaci vitamínu D, případně magnezium. Pokud stav pacientky vyžaduje i podávání jiných symptomatických léků (analgetika, antispastika, antidepresiva atd.), snažíme se je minimalizovat na nejnižší ještě účinnou dávku. Léčbu lékem DMD, pokud tento znamená vyšší riziko pro vývoj plodu, je třeba přerušit v dostatečném časovém odstupu před početím.

Laktaci lze doporučit, je-li žena po porodu klinicky stabilizována a není přítomna aktivita onemocnění na MR (nové T2 léze). Za takové situace je nejvhodnější plné kojení. Pokud chce klinicky i MR stabilizovaná pacientka v kojení pokračovat i po 6 měsících po porodu, lze zvážit návrat k původní terapii buď IFN $\beta$  nebo GA a s touto terapií po vysvětlení všech rizik a se souhlasem matky dále v kojení pokračovat. Jinak je vhodné kojení nejpозději za 6 měsíců po porodu ukončit. U klinicky stabilizované pacientky by měl být návrat k původní terapii před graviditou podpořen stacionárním nálezem na kontrolní MR provedené po ukončení laktace.

Uvedená opatření by měla snížit rizika aktivity onemocnění v období po porodu a zároveň umožnit kojení, které má nesmírně důležitý imunoprotektivní dopad pro kojence a je současně z výše uvedených důvodů prospěšné i pro matku.

## Literatura

- Ziemssen T, Neuhaus O, Hohlfeld R. Risk-benefit assessment of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Drug Safety* 2001; 24(13): 979–990. doi: 10.2165/00002018-200124130-00005.
- Cree B. Update on reproductive safety of current and emerging disease modifying therapies for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19(7): 835–843. doi: 10.1177/1352458512471880.
- Thöne J, Thiel S, Gold R et al. Treatment of multiple sclerosis during pregnancy – safety considerations. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16(5): 523–534. doi: 10.1080/14740338.2017.1311321.
- Lu E, Wang BW, Guimond C et al. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. *Neurology* 2012; 79(11): 1130–1135. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698c64.
- Patti F, Cavallaro T, Lo Fermo S et al. Is in utero early exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? *J Neurol* 2008; 255(8): 1250–1253. doi: 10.1007/s00415-008-0909-4.
- Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis – a prospective cohort study from the German multiple sclerosis and pregnancy registry. *Mult Scler* 2016; 22(6): 801–809. doi: 10.1177/1352458516634872.
- Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS et al. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler* 2011; 17(4): 423–430. doi: 10.1177/1352458510394610.
- Langer-Gould AM. The pill times 2: what every woman with multiple sclerosis should know. *Neurology* 2014; 82(8): 654–655. doi: 10.1212/WNL.0000000000000155.
- Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomid during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther* 2014; 3(2): 133–138. doi: 10.1007/s40120-014-0020-y.
- EMA. Tecfidera (dimethyl fumarate): EPAR – product information. [online]. Available from URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/tecfidera-product-information-approved-chmp-5-november-2015-pending-endorsement-european-commission\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/tecfidera-product-information-approved-chmp-5-november-2015-pending-endorsement-european-commission_en.pdf).
- Gold R, Phillips JT, Havrdova E et al. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. *Neurol Ther* 2015; 4(2): 93–104. doi: 10.1007/s40120-015-0033-1.
- Li J, Fox R, Phillip S et al. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience (P608). 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis 2015, Barcelona, Spain.
- Everage NJ, Liu S, Yun J et al. Pregnancy outcomes with delayed-release dimethyl fumarate: interim results from an international registry (EP1736). 7th JointECTRIMS-ACRIMS meeting 2017, Paris, France.
- Biogen. Periodic Safety Update Report 2017. EMA Tysabri PML update 2018
- EMA. Gilenya (fingolimod): EPAR – product information. [online]. Available from URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gilenya-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_en.pdf).
- EMA. Mavenclad (cladribin): EPAR – product information. [online]. Available from URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_en.pdf).
- Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler* 2011; 17(8): 958–963. doi: 10.1177/1352458511401944.
- Ebrahimi N, Herbstreit S, Gold R et al. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler* 2015; 21(2): 198–205. doi: 10.1177/1352458514546790.
- Portaccio E. Pregnancy outcomes and disease activity after exposure to natalizumab in patients with multiple sclerosis. *ECTRIMS Online Lib* 2014; 11: 64544.
- Ciron J, Hautecoeur P, Mathis S et al. Natalizumab throughout pregnancy: risk of low platelet count in the newborn at delivery. *Rev Neurol (Paris)* 2016; 172(2): 165–166. doi: 10.1016/j.neurol.2015.07.007.
- Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol* 2014; 71(7): 891–895. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.209.
- Lemtrada (alemtuzumab): EPAR – product information. [online]. Available from URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/overview/lemtrada-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/lemtrada-epar-summary-public_en.pdf).
- Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011; 117(5): 1499–1506. doi: 10.1182/blood-2010-07-295444.
- Vaidyanathan A, McKeever K, Anand B et al. Developmental immunotoxicology assessment of rituximab in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci* 2011; 119(1): 116–125. doi: 10.1093/toxsci/kfq316.
- EMA. Ocrevus (ocrelizumab): EPAR – product information. [online]. Available from URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_en.pdf).
- Stewart DJ, Green RM, Mikhael NZ et al. Human autopsy tissue concentrations of mitoxantrone. *Cancer Treat Rep* 1986; 70(11): 1255–1261.
- Almas S, Vance J, Baker T et al. Management of multiple sclerosis in the breastfeeding mother. *Mult Scler Int* 2016; 2016: 6527458. doi: 10.1155/2016/6527458.
- Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005; 12(12): 939–946. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01352.x.
- Ferrero S, Esposito F, Pretta S et al. Fetal risks related to the treatment of multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding. *Expert Rev Neurother* 2006; 6(12): 1823–1831. doi: 10.1586/14737175.6.12.1823.
- Enns GM, Roeder E, Chan RT et al. Apparent cyclophosphamide (cytoxan) embryopathy: a distinct phenotype? *Am J Med Genet* 1999; 86(3): 237–241.
- Fukutani K, Ishida H, Shinohara M et al. Suppression of spermatogenesis in patients with Behçet's disease treated with cyclophosphamide and colchicine. *Fertil Steril* 1981; 36(1): 76–80.
- Radomski JS, Ahlswede BA, Jarrell BE et al. Outcomes of 500 pregnancies in 335 female kidney, liver, and heart transplant recipients. *Transplant Proc* 1995; 27(1): 1089–1090.
- Paavilainen T, Kurki T, Parkkola R et al. Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early postpartum activation of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14(11): 1216–1221. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01927.x.
- Hellwig K, Rockhoff M, Herbstreit S et al. Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. *JAMA Neurol* 2015; 72(10): 1132–1138. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1806.
- Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66(8): 958–963. doi: 10.1001/archneurol.2009.132.
- Hellwig K, Kuge M, Gold R. Exclusive breastfeeding reduces the risk of postpartum relapses – a prospective study from the German MS and pregnancy registry. [abstract]. *Neurology* 2011; 76 (Suppl 4): A273.
- Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B et al. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 77: 145–150. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182244fc9.
- Vukusic S, Confavreux C. One can prevent postpartum MS relapses by exclusive breast feeding: no. *Mult Scler* 2013; 19(12): 1565–1566. doi: 10.1177/1352458513503054.
- Pakpoor J, Disanto G, Lacey MV et al. Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *J Neurol* 2012; 259(10): 2246–2248. doi: 10.1007/s00415-012-6553-z.
- Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(3): 198–210. doi: 10.1177/1756285616631897.
- Almas S, Vance J, Baker T et al. Management of multiple sclerosis in the breastfeeding mother. *Mult Scler Int* 2016; 2016: 6527458. doi: 10.1155/2016/6527458.
- Hale TW, Siddiqui AA, Baker TE. Transfer on interferon beta-1a into human breastmilk. *Breastfeed Med* 2012; 7(2): 123–125. doi: 10.1089/bfm.2011.0044.
- Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S et al. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 24(9): 1205–1211. doi: 10.1177/1352458517717806.