

Roztroušená skleróza a těhotenství – léky první linie a eskalační léčba

MUDr. Simona Halúsková, doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.

Neurologická klinika LF UK a FN v Hradci Králové

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní a neurodegenerativní onemocnění, které postihuje zejména mladé ženy ve fertilním věku. Pohled na mateřství nemocných žen se v průběhu let dramaticky změnil, až do 90. let minulého století se těhotenství pacientkám s RS nedoporučovalo. Díky současným vědeckým poznatkům a moderním terapeutickým přístupům ale dochází k ovlivnění průběhu onemocnění natolik, že i ženy s RS mohou přivést na svět zdravé dítě. Informace týkající se bezpečnosti léků modifikujících průběh onemocnění (DMD) v období těhotenství jsou však limitované. Práce nabízí přehled jednotlivých DMD a poukazuje na možná rizika vyplývající z jejich použití v časných fázích gravidity.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, těhotenství, léčba.

Multiple sclerosis and pregnancy – first line treatment and escalation therapy

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune neurodegenerative disease that affects predominantly young females of child-bearing age. Historically, women with MS were discouraged from having children as pregnancy was thought to negatively affect the disease course. However, over the past few decades, studies have shown that the opposite is true. Thanks to scientific research and modern therapeutic approaches many women remain clinically and radiologically stable and they can give birth to healthy babies. Unfortunately, there is limited information regarding the safety of disease-modifying drugs (DMD) during pregnancy. The paper deals with the possible risks of individual DMD used for MS in early pregnancy.

Key words: multiple sclerosis, pregnancy, treatment.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické závažné onemocnění centrálního nervového systému s podílem progresivní degenerace a významnou imunologickou složkou v patogenezi, postihující zejména osoby v mladším věku, mezi 20. a 40. rokem života. Ženy v reprodukčním věku tvoří majoritní populaci mezi pacienty s RS, a proto je otázka gravidity velmi aktuální (Amato et al., 2017; Voskuhl et al., 2017).

Pohled na mateřství nemocných žen se v průběhu let dramaticky změnil, až do 90. let minulého století se těhotenství pacientkám s RS nedoporučovalo (Pozzilli et al., 2015). Průlom představovala první prospektivní multicentrická studie „Pregnancy In Multiple Sclerosis“ z roku

1998 a její extenze, které jednoznačně dokumentovaly pokles aktivity choroby v graviditě a statisticky významné snížení počtu relapsů, hlavně v období III. trimestru, a naopak riziko reboundu relapsů po porodu s maximem během prvních tří měsíců zejména u žen s vyšší aktivitou choroby rok před otěhotněním, relapsem v těhotenství a rozsáhlejším neurologickým deficitem (je důležité podotknout, že navzdory zvýšenému riziku relapsu v poporodním období bylo 72 % žen bez ataky, a proto zmiňované indicie nelze považovat za významné prediktory) (Confavreux et al., 1998; Vukusic et al., 2004). Dnes díky současným vědeckým poznatkům, moderním terapeutickým přístupům a individualizaci léčby včetně plánovaného rodičovství dochází k ovlivnění průběhu

nemoci natolik, že ženy mohou plnit svoji biologickou roli a mít děti.

Těhotenství je pro ženu specifické období, kdy mateřský imunitní systém musí tolerovat plod s antigenní výbavou pocházející z poloviny od otce, zároveň musí čelit infekčním či jiným hrozbám pro sebe i nenarozené dítě. Imunitní systém matky podstupuje již od prvopočátku gravidity hlubokou transformaci – je ovlivněna funkce buněk typu přirozených zabijců, cytotoxických i regulačních T-lymfocytů a dendritických buněk, obecně se předpokládá pozitivní vliv hormonů (estrogeny, progesteron, testosteron), které vedou k potlačení buněčné imunity a k přesmyku od reaktivity subsetu Th1 směrem k Th2 odpovědi. Díky této skutečnosti převažují protizánětlivé pochody,



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Simona Halúsková, sim.halusкова@gmail.com

Neurologická klinika LF UK a FN, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(6): 455–459

Článek přijat redakcí: 30. 6. 2019

Článek přijat k publikaci: 4. 11. 2019

Tab. 1. Léky modifikující průběh onemocnění a jejich bezpečnost v období gravidity

	IFNβ	GA	TE	DMF	Fingolimod	Natalizumab	Alemtuzumab	Ocrelizumab	Cladribin
Teratogenita	Animální model - Lidská populace (neprokázáno)	Animální model - Lidská populace (neprokázáno)	Animální model + Lidská populace (neprokázáno)	Animální model - Lidská populace (neprokázáno)	Animální model + Lidská populace (nelze vyloučit)	Animální model - Lidská populace (neprokázáno)	Animální model - Lidská populace (neprokázáno)	Animální model - Lidská populace (omezené množství dat)	Animální model + Lidská populace (lze očekávat teratogenní efekt)
Přestup placentární bariérou	Nepravděp.	-	+	Pravděp. +	+	+	+	+	Není známo
Praktická doporučení	Možno ponechat do potvrzení gravidity	Možno ponechat do potvrzení gravidity (individuálně lze podávat i v těhotenství)	Nutné užívání spolehlivé antikoncepce, při plánovaném početí ukončení léčby a zahájení zrychlené eliminace léčiva	Doporučeno užívání spolehlivé antikoncepce a vysazení léků před plánovaným těhotenstvím	Nutná účinná antikoncepce, vysazení léku 2–3 měsíce před zvažovanou graviditou	Je doporučeno léčbu přerušit až při potvrzení gravidity, v indik. případech je možné pokračovat do 30. týdne, při aktivitě choroby lze podávat i během III. trimestru	Nutná účinná antikoncepce, gravidita je možná nejdříve za 4 měsíce po poslední infuzi v rámci léčebného cyklu	Nutné užívání spolehlivé antikoncepce v průběhu léčby a dále po dobu 12 měsíců po poslední infuzi	Nutné používání efektivní antikoncepce během terapie a po dobu nejméně 6 měsíců po posledním pulzu (v případě systémově působící hormon. antikoncepce je nutné během léčby a po dobu alespoň 4 týdnů po poslední dávce v každém léčebném roce přidání bariérové metody antikoncepce)

nastává imunotolerance a aktivita RS v průběhu těhotenství klesá. Tato ochrana však náhle končí porodem (Airas, 2015; Gold et Voskuhl 2016; Spence et Voskuhl, 2012; Voskuhl et Momtazee, 2017).

U žen plánujících graviditu musí být volen takový preparát, jehož podávání se jeví bezpečné i v prvních týdnech po početí. Řada z léků modifikujících průběh onemocnění (DMD) totiž může mít negativní vliv na vývoj plodu. Těhotenství by u pacientek s RS mělo být vždy plánované, a to v době stabilizace jak klinické, tak hodnocené pomocí magnetické rezonance, ideálně je minimálně 6–12 měsíců bez ataky (Tisovic et Amezcua, 2019).

DMD léky a jejich rizika v období gravidity

Interferony beta (IFNβ)

Souhrn údajů o přípravku (SPC) u IFNβ uvádí zvýšené riziko spontánních potratů při této léčbě,

tato informace však vychází ze studií na zvířatech a navíc při použití několikanásobných dávek, jako je doporučováno u lidí (Thöne et al., 2017). Řada studií z posledních let vycházejících z registrů těhotných pacientek exponovaných IFNβ v I. trimestru gravidity a velké množství údajů (více než 1 000 ukončených těhotenství) z databází a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh, nesvědčí pro vyšší míru výskytu komplikací během těhotenství, zvýšení teratogenního či zmiňovaného abortivního rizika, případně rizika pro porod císařským řezem (SPC Avonex, 2019). Některé literární zprávy však naznačují asociaci s častějšími předčasnými porody (< 37. gestační týden), u novorozenců těchto pacientek se také může objevit nižší porodní váha a délka (Alroughani et al., 2016; Lu et al., 2012). Jiné práce ale tato data nepotvrzují (Thiel et al., 2016). Zkušenosti s expozicí IFNβ v dalších fázích gravidity jsou limitované, nebyl ale zaznamenán škodlivý vliv na průběh těhotenství (Sandberg-Wollheim et al., 2011). V současnosti je obecně

akceptovatelné, že léčbu IFNβ ponecháváme do potvrzení gravidity a poté vysazujeme. Podle recentního schválení EMA (European Medicines Agency) jsou interferony další léčebnou možností, která může pokračovat v těhotenství, pokud je to klinicky nutné a během kojení u relaps-remitentní formy RS (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif>).

Glatiramer acetát (GA)

GA je jako jediný z DMD léků řazen podle dříve platné klasifikace amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv do kategorie B z hlediska bezpečnosti v graviditě, což znamená, že u této skupiny léčiv nebylo prakticky prokázáno riziko pro lidi (Sandberg-Wollheim et al., 2018). Kontraindikace GA u těhotných byla v Evropské unii z SPC odstraněna v prosinci 2016. Existují již poměrně rozsáhlé zkušenosti z expozice GA v I. trimestru gravidity – GA je podle dvacetiletého sledování bez teratogenního efektu, nevede

ke spontánním potratům, předčasným porodům ani dalším negativním událostem ve spojitosti s průběhem těhotenství a stavem plodu v porovnání s údaji z databází sledujících běžnou populaci (Alroughani et al., 2016; Herbstritt et al., 2016; Thöne et al., 2017). Zkušenosti s expozicí GA ve II. a III. trimestru jsou menší, také ale nereferují vyšší riziko pro průběh gravidity a vývoj plodu (Salminen et al., 2010). Stejně jako u interferonů ponecháváme pacientky na terapii GA až do doby, než je potvrzena gravidita a individuálně lze i během ní léčbu ponechat.

Teriflunomid (TE)

Jedná se o aktivní metabolit leflunomidu, jehož teratogenita a embryotoxicita byla prokázána na animálních modelech, a proto je podávání TE v těhotenství kontraindikováno (Thöne et al., 2017). V případě nasazení léku u mladých žen v reprodukčním věku je nutné užívání spolehlivé antikoncepce a při plánovaném početí je nevyhnutelné ukončení léčby a současně zahájení zrychlené eliminace léčiva cholestyraminem či aktivním uhlím, dokud nedojde k poklesu plazmatické koncentrace TE na hodnotu menší než 0,02 mg/l (po dobu 11 dnů se podává cholestyramin v dávce 8 mg 3x denně nebo aktivní uhlí 50 g každých 12 hodin, následně se po kůře provádějí kontrolní odběry hladiny TE v krvi, a to 12. a 26. den od zahájení eliminace, v případě vyšší hodnoty lze eliminační proces opakovat) (Miller, 2017). Přirozená eliminace látky z těla je totiž pomalá, za 21 dnů se vyloučí 60,1 % podané dávky, ale u některých lidí může být zjištěna detekovatelná sérová hladina až dva roky od poslední dávky (Andersen et al., 2018). Při neplánovaném otěhotnění na této terapii je zrychlená eliminace zcela zásadní a plod musí být pravidelně monitorován pro riziko vroze- ných vývojových vad (Thöne et al., 2017). I přes požadavek na používání antikoncepce během aplikace přípravku a snížení koncentrace TE v séru před koncepcí jsou v literatuře popisovány desítky těhotenství započatých v průběhu léčby, a přesto ukončených porodem zdravého dítěte. Rovněž recentní dánská populační studie, do které bylo zahrnuto celkem 31 gravidit (13 z nich u žen užívajících TE a 18 u partnerek léčených pacientů) neprokázala zvýšený výskyt kongenitálních malformací nebo letality plodů (Andersen et al., 2018). Nejnovější práce z roku 2019, která se zabývala hodnocením výsledků

těhotenství u žen exponovaných TE (222 známých výstupů ze souboru 437 gravidit z klinických studií a postmarketingového sledování shromážděných prospektivně i retrospektivně), potvrdila předchozí data, která nenaznačovala teratogenní účinky u lidí, výsledky byly ve shodě s obecnou populací (Vukusic et al., 2019). U mužů je riziko embryofetální toxicity považováno za nízké (Kieseier et Benamor, 2014).

Dimethyl-fumarát (DMF)

DMF je malá molekula s vysokou orální biologickou dostupností a minimální akumulací v tkáni. Biologický poločas aktivního metabolitu – monomethyl-fumarátu je krátký (přibližně jedna hodina) a u většiny pacientů za 24 hodin po podání již není v těle přítomno žádné množství látky (Thöne et al., 2017). Studie na zvířatech neprokázaly po expozici zvýšené riziko pro plod, snížená porodní váha, opožděná osifikace a vyšší riziko spontánních abortů byly pozorovány pouze po velmi vysokých, toxických dávkách léku. Data o lidských graviditách jsou dosud omezená, byly zaznamenány vývojové vady plodu i spontánní potraty, avšak riziko fetálních abnormit nebylo považováno za zvýšené oproti běžné populaci (Gold et al., 2015). Podle výsledků prezentovaných na konferenciECTRIMS (European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis) v říjnu 2018 bylo v mezinárodním registru k 15. 12. 2017 registrovaných celkem 199 těhotných, z toho 126 (95 %) gravidit bylo ukončeno porodem živého dítěte (115 v termínu) a 6 (5 %) případů skončilo spontánním potratem. Ve čtyřech případech byla potvrzena kongenitální anomálie – 1x stenóza pyloru, 1x transpozice velkých cév a 2x defekt komorového septa (Everage et al., 2018). Vzhledem k insuficientnímu množství dat a nemožnosti spolehlivého posouzení bezpečnosti se podávání DMF v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci, nedoporučuje. Všeobecně je doporučeno vysadit léčbu před plánovaným těhotenstvím, v případě neplánované gravidity se terapie přerušuje ihned.

Fingolimod

Fingolimod prostupuje placentární bariérou a specificky moduluje sfingosin-1-fosfátové receptory exprimované na mnoha fetálních tkáních účastnících se procesu angiogeneze,

kardiogeneze a neurogeneze během embryonálního vývoje. Má prokázanou reprodukční toxicitu na zvířecím modelu včetně ztráty plodu a orgánových defektů (Thöne et al., 2017). Přestože data z prospektivně shromážděných 1 246 těhotenství ukazují, že riziko významných vývojových vad při expozici fingolimodu v 1. trimestru je 3,9 %, tedy srovnatelné s všeobecnou populací, jeho slabý teratogenní efekt vyloučit nelze (Geissbühler et al., 2018). Před zahájením léčby fingolimodem musí být k dispozici negativní těhotenský test a pacientky musí být poučeny o nutné účinné antikoncepci. V současné době je doporučeno vysazení léku 2–3 měsíce před zvažovanou graviditou. V literatuře se v souvislosti s vysazením fingolimodu popisuje rebound fenomén, který může nastat i po krátké době (4 týdny), ale ani míra rizika ani úspěšné strategie k optimalizaci léčby a minimalizaci tohoto problému v současnosti nejsou přesně známy (Hatcher et al., 2016).

Natalizumab

Natalizumab je monoklonální protilátka určená k monoterapii vysoce aktivní a rychle se rozvíjející relaps-remitentní formy RS, charakterizované rychlou progresí disability a nedostatečnou odpovědí na prvoliniovou léčbu. Těhotenství u takto nemocných pacientek by jistě mělo být plánované. V několika reprodukčních animálních studiích na opicích a guinejských prasatech nebyl zjištěn žádný teratogenní účinek, expozice během těhotenství ale vedla k reverzibilním hematologickým abnormitám u potomstva opic (při použití dávek 2,3x vyšších než u lidí) a mírné redukci přežití novorozence u prasat v prvních 14 dnech po narození (sedminásobná dávka než u člověka) (Coyle 2016; Thöne et al., 2017). Analýzy dat z „Tysabri Pregnancy Exposure Registry“ referují 9 % spontánních abortů, což koresponduje s prevalencí v běžné populaci, a lehce vyšší výskyt významných vývojových vad – 5,05 % vs. 2,67 % v souboru 363 exponovaných gravidit, pozorované kongenitální anomálie však byly různé a neměly žádný typický vzorec (Friend et al., 2016). Naproti tomu data z „German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry“ neukazují na vyšší riziko vzniku velkých vývojových abnormalit po aplikaci infuzí s natalizumabem v I. trimestru při porovnání jednak s kontrolní skupinou nemocných žen neléčených natalizumabem a zdravými kontrolami (Ebrahimi et al., 2015). Některé další práce naznačují možnost zvýšeného rizika spontánních

potratů, jiné observační studie ovšem tyto informace nepotvrzují. Aktuálně je většinou doporučeno léčbu natalizumabem přerušit až při potvrzení gravidity, avšak s rizikem vzplanutí nemoci. V indikovaných případech je proto možné pokračovat v terapii do 30. týdne gravidity v prodlouženém intervalu á 6 týdnů (Thöne et al., 2017). Při aktivě choroby v průběhu těhotenství lze podávat natalizumab i během III. trimestru. Novorozence je nezbytně pečlivě monitorovat nejméně po dobu prvních 12 týdnů života a aktivně pátrat po možných hematologických abnormalitách jako trombocytopenie či anémie (Haghikia et al., 2014). Pro vysoké riziko vzplanutí po porodu je obecně doporučeno časně znovuzahájení léčby.

Alemtuzumab

Alemtuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která je zcela eliminována z organismu po 30 dnech od podání (Thöne et al., 2017). Početí během léčby alemtuzumabem se nedoporučuje, ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci. Graviditu lze povolit nejdříve za čtyři měsíce po poslední infuzi v rámci léčebného cyklu (Dobson et al., 2019). Ve zvířecích studiích byla při expozici in utero zaznamenána lehce vyšší potratovost a změny v počtu lymfocytů u mláďat (Thöne et al., 2017). Vliv alemtuzumabu na výsledky těhotenství u pacientek s roztroušenou sklerózou byl zkoumán v rámci výzkumného klinického programu. Výsledek byl znám u 167 gravidit z celkového počtu 193, z analýzy vyplynulo, že většina dětí matek léčených alemtuzumabem se narodí v termínu a bez vrozených vývojových vad. Míra samovolných potratů byla srovnatelná se sledovanými pacientkami s RS bez léčby i s udávaným výskytem spontánních abortů v obecné populaci (Oh et al., 2016). Vzhledem k relativně vysokému riziku rozvoje sekundárních autoimunitních onemocnění, zejména tyreopatií, které mohou mít na průběh těhotenství negativní vliv, je nezbytné pravidelně monitorovat hladinu tyreoidálních hormonů (v intervalu á 4 týdny v případě již známé poruchy štítné žlázy) (Thöne et al., 2017). Protože při podávání jak fingolimodu, tak natalizumabu je plánování gravidity problematické (u fingolimodu pro nutnou minimálně dvouměsíční přestávku v léčbě před koncepcí, kdy může dojít k atace, u natalizumabu pro možný rebound fenomén v těhotenství i po něm), představuje podávání alemtuzumabu s možností otěhotnět za čtyři měsíce po ukončeném léčebném cyklu další léčebnou variantu.

Ocrelizumab

Ohledně používání ocrelizumabu u těhotných žen je k dispozici jen omezené množství dat. Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby ocrelizumabem a po dobu 12 měsíců po poslední infuzi používat spolehlivou antikoncepci (Dobson et al., 2019). Studie u zvířat neprokázaly teratogenní účinky (Bigaut et al., 2019). U dětí narozených matkám, které byly vystaveny jiným anti-CD20 protilátkám (konkrétně se jednalo o rituximab) v průběhu gravidity, byla hlášena přechodná deplece periferních B-lymfocytů a lymfocytopenie (Dobson et al., 2019). V roce 2018 byl iniciován „Ocrelizumab Pregnancy Register“ jako multicentrická, prospektivní, observační studie cílená na bezpečnostní profil ocrelizumabu ve vztahu k průběhu gravidity, porodu a výskytu vrozených malformací u dětí exponovaných matek. Záměrem je současně dlouhodobé sledování těchto žen a jejich dětí, monitorování nežádoucích událostí v průběhu těhotenství a porodu (spontánní aborty, porod mrtvého plodu, plánovaná interrupce nebo ukončení těhotenství ze zdravotních důvodů, předčasný porod, porod per sectionem caesaream, infekční komplikace) a také zhodnocení frekvence nežádoucích příhod u narozených dětí (zejména přítomnost významných kongenitálních anomálií, nízký gestační věk, odchylky od normálního postnatálního růstu a vývoje či poruchy funkce imunitního systému) (Margulis et al., 2018; Wormser et al., 2018).

Cladribin

Jelikož cladribin ovlivňuje syntézu deoxyribonukleové kyseliny (DNA), je možné očekávat nežádoucí účinky na gametogenezi u člověka, a proto je v těhotenství kontraindikován. Data o lidských graviditách jsou limitovaná, ale zkušenosti s jinými látkami inhibujícími syntézu DNA u lidí naznačují, že cladribin podávaný během těhotenství by mohl způsobit závažné vrozené vady. Studie na zvířatech prokázaly teratogenicitu, embryotoxicitu i zvýšený počet spontánních abortů. U žen ve fertilním věku musí být před zahájením léčby cladribinem v prvním a v druhém roce vyloučena gravidita a musí jí být zabráněno použitím efektivní antikoncepce během terapie a po dobu nejméně šesti měsíců po posledním pulzu. U žen, které používají systémově působící hormonální antikoncepci, je nutné během léčby cladribinem a po dobu alespoň čtyř týdnů po poslední dávce v každém léčebném roce

přidání bariérové metody antikoncepce. Léčení pacienti mužského pohlaví musejí zajistit, že jejich partnerky během podávání cladribinu a minimálně šest měsíců po posledním cyklu neotěhotní (Deeks, 2018; Dobson et al., 2019). S ohledem na unikátní a komfortní dávkovací schéma lze při plánování těhotenství v tomto případě s výhodou využít období, kdy ještě přetrvává dlouhodobý účinek léku.

Závěr

RS by již v současnosti neměla být překážkou pro převážnou většinu žen, které chtějí otěhotnět, celkové perinatální výsledky jsou srovnatelné s běžnou populací. Přístup k pacientkám planujícím graviditu/těhotným ženám s RS je individuální a je plně závislý na aktivitě nemoci a zvolené terapii v souladu s preferencí pacientky po seznámení se všemi aspekty konkrétní léčby a poučení o jejich případných rizicích. Pro každou nemocnou je důležitá osobní konzultace nejen s ošetřujícím neurologem, který řídí léčbu a snaží se o správné načasování gravidity do období stabilizace choroby, ale i gynekologem, který je odpovědný za praktické okolnosti načasování koncepce eventuální antikoncepcí. Zásadní je včasné přerušení medikace s teratogenním účinkem a dodržení vymývací periody potřebné k odstranění léku z organismu matky. Na základě v současnosti dostupných dat nejvhodnější DMD pro plánování gravidity jsou IFNβ a GA (nejbezpečnější, lze podávat v těhotenství, jestliže prospěch převyší možná rizika), vzhledem k dávkovacímu schématu se jako vhodný jeví i alemtuzumab a cladribin (po skončení cyklů ≥ 2 roky možnost početí bez podávané terapie), méně vhodné jsou DMF a natalizumab, za nevhodné považujeme TE, fingolimod a ocrelizumab. K ověření informací ohledně bezpečnostních profilů zejména nových léků v období gravidity bude ale potřeba vyčkat na dlouhodobá data z těhotenských registrů, studií a také z klinické praxe.

Dedikace: Supported by MH CZ – DRO (UHHK, 00179906) – by the grant projects of the Ministry of Health of the Czech Republic (FN HK 00179906) and of the Charles University in Prague, Czech Republic (PROGRES Q40). Supported by the project: PERSONMED – Center for the Development of Personalized Medicine in Age-Related Diseases, Reg. Nr. CZ.02.1.01/0.0/0.0/17_048/0007441, cofinanced by ERDF and state budget of the Czech Republic.

LITERATURA

1. Airas L. Hormonal and gender-related immune changes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2015; 132(199): 62–70.
2. Alroughani R, Altintas A, Al Jumah M, Sahraian M, Alsharoqi I, AlTahan A, Daif A, Dahdaleh M, Deleu D, Fernandez O, Grigoriadis N, Inshasi J, Karabudak R, Taha K, Totolyan N, Yamout BI, Zakaria M, Bohlega S. Pregnancy and the Use of Disease-Modifying Therapies in Patients with Multiple Sclerosis: Benefits versus Risks. *Mult Scler Int* 2016; 2016: 1034912.
3. Amato MP, Bertolotto A, Brunelli R, Cavalla P, Goretti B, Marrosu MG, Patti F, Pozzilli C, Provinciali L, Rizzo N, Strobelt N, Tedeschi G, Trojano M, Comi G. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci* 2017; 38(10): 1849–1858.
4. Andersen JB, Moberg JY, Spelman T, Magyari M. Pregnancy Outcomes in Men and Women Treated With Teriflunomide. A Population-Based Nationwide Danish Register Study. *Front Immunol* 2018; 9: 2706.
5. Bigaut K, De Seze J, Collongues N. Ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2019; 19(2): 97–108.
6. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 285–291.
7. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(3): 198–210.
8. Deeks ED. Cladribine Tablets: A Review in Relapsing MS. *CNS Drugs* 2018; 32(8): 785–796.
9. Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, Brex PA. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol* 2019; 19: 106–114.
10. Ebrahimi N, Herbristrit S, Gold R, Amezcua L, Koren G, Hellwig K. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler* 2015; 21(2): 198–205.
11. Everage NJ, Jones CC, Hellwig K, Rog D, Liu S, Mou J, Prada C, Hanna J. Pregnancy Outcomes From an International Registry of Patients Treated With Delayed-release Dimethyl Fumarate. 34th Congress of the European Committee for Treatment & Research in Multiple SclerosisECTRIMS 2018: P603.
12. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol* 2016; 16(1): 150.
13. Geissbühler Y, Vile J, Koren G, Guennec M, Butzkueven H, Tilson H, MacDonald TM, Hellwig K. Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756286418804760.
14. Gold R, Phillips JT, Havrdova E, Bar-Or A, Kappos L, Kim N, Thullen T, Valencia P, Oliva L, Novas M, Li J, Sweetser MT, Kurukulasuriya N, Viglietta V, Fox RJ. Delayed-Release Dimethyl Fumarate and Pregnancy: Preclinical Studies and Pregnancy Outcomes from Clinical Trials and Postmarketing Experience. *Neurol Ther* 2015; 4(2): 93–104.
15. Gold SM, Voskuhl RR. Pregnancy and multiple sclerosis: from molecular mechanisms to clinical application. *Semin Immunopathol* 2016; 38(6): 709–718.
16. Haghighi A, Langer-Gould A, Rellensmann G, Schneider H, Tenenbaum T, Elias-Hamp B, Menck S, Zimmermann J, Herbristrit S, Marziniak M, Kümpfel T, Meinl I, Plavina T, Gold R, Hellwig K. Natalizumab Use During the Third Trimester of Pregnancy. *JAMA Neurol* 2014; 71(7): 891–895.
17. Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound Syndrome in Patients With Multiple Sclerosis After Cessation of Fingolimod Treatment. *JAMA Neurol* 2016; 73(7): 790–794.
18. Herbristrit S, Langer-Gould A, Rockhoff M, Haghighi A, Queisser-Wahrendorf A, Gold R, Hellwig K. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult Scler* 2016; 22(6): 810–816.
19. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif> (accessed 18 October 2019).
20. Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther* 2014; 3(2): 133–138.
21. Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick D, Tremlett H. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. *Neurology* 2012; 79(11): 1130–1135.
22. Margulis A, Andrews E, Hernandez-Diaz S, Magyari M, Rivero-Ferrer E, Bader-Weder S, Evershed J, Garas M, Wang Q, Wormser D. Design of a multi-source post-marketing study to evaluate pregnancy and infant outcomes in women with multiple sclerosis who were exposed to ocrelizumab during, or within 6 months before, pregnancy. *AAN* 2018: P372.
23. Miller AE. Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. *Ther Adv Neurol Disord* 2017; 10(12): 381–396.
24. Oh J, Achiron A, Chambers C, Fox E, McCombe P, Otero S, Margolin D, Kasten L, Compston DA. Pregnancy outcomes in patients with RRMS who received alemtuzumab in the clinical development program. *Neurology* 2016; 86 (16 Suppl): S24.008.
25. Pozzilli C, Pugliatti M, Paradig M. S. Group. An overview of pregnancy-related issues in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2015; 22(Suppl 2): 34–39.
26. Salminen HJ, Leggett H, Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J Neurol* 2010; 257(12): 2020–2023.
27. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler* 2011; 17(4): 423–430.
28. Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A, Weinstock-Guttman B, Haas J, Izquierdo G, Riley C, Ross AP, Baruch P, Drilman T, Coyle PK. Pregnancy Outcomes from the Branded Glatiramer Acetate Pregnancy Database. *Int J MS Care* 2018; 20(1): 9–14.
29. Souhrň údajů o přípravku Avonex, dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_cs.pdf.
30. Spence RD, Voskuhl RR. Neuroprotective effects of estrogens and androgens in CNS inflammation and neurodegeneration. *Front Neuroendocrinol* 2012; 33(1): 105–115.
31. Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, Haghighi A, Queisser-Wahrendorf A, Gold R, Hellwig K. 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.
32. Thöne J, Thiel S, Gold R, Hellwig K. Treatment of multiple sclerosis during pregnancy – safety considerations. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16(5): 523–534.
33. Tisovic K, Amezcua L. Women's Health: Contemporary Management of MS in Pregnancy and Post-Partum. *Biomedicines* 2019; 7(2): 32.
34. Voskuhl R, Momtazee C. Pregnancy: Effect on Multiple Sclerosis, Treatment Considerations, and Breastfeeding. *Neurotherapeutics* 2017; 14(4): 974–984.
35. Vukusic S, Coyle PK, Jurgensen S, Truffinet P, Benamor M, Afsar S, Purvis A, Poole EM, Chambers C. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult Scler* 2019; Apr 10: 1352458519843055 [ahead of print].
36. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, Confavreux C, The Pregnancy In Multiple Sclerosis G. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004; 127: 1353–1360.
37. Wormser D, Engel P, Hahn K, Bader-Weder S, Didden E-M, Evershed J, Garas M, Wang Q, Hellwig K. Design of the Ocrelizumab Pregnancy Registry to Assess Maternal, Fetal and Infant Outcomes in Women with Multiple Sclerosis who were exposed to Ocrelizumab during, or within 6 Months before, Pregnancy. *AAN* 2018: P367.