

Roztroušená skleróza a těhotenství

MUDr. Olga Zapletalová

Centrum pro roztroušenou sklerózu, Neurologická klinika FN Ostrava, Lékařská fakulta OU, Ostrava

Roztroušená skleróza je autoimunitní zánětlivá a neurodegenerativní onemocnění mozku a míchy, které postihuje především mladé ženy ve fertilním věku. Díky poznatkům a moderním terapeutickým přístupům dochází k ovlivnění průběhu onemocnění natolik, že ženy mohou plnit svoji biologickou roli a mít děti. Mateřský imunitní systém podstoupí od prvopočátku gravidity hlubokou transformaci. Hlavní změny jsou vztaženy k ochraně plodu před abortem a přitom stoupající hladiny těhotenských hormonů mají vliv na matčiny imunitní reakce. Podle výsledků četných klinických analýz i dlouhodobých praktických zkušeností má těhotenství pozitivní vliv na průběh nemoci v krátkodobém i dlouhodobém pohledu, především u relabující formy onemocnění. Roztroušená skleróza nemá negativní vliv na fertilitu, průběh porodu a není zjištěno významné riziko pro novorozené dítě.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, těhotenství, porod, imunomodulační léky, kojení, estrogeny, progesteron, prolaktin, fertilita.

Multiple sclerosis and pregnancy

Multiple sclerosis is an autoimmune inflammatory and neurodegenerative disease affecting young women of childbearing age. Owing to the knowledges and modern therapeutic approaches the illness can be really stable and women can carry out their biological role and have children. Maternal immune system undergoes profound transformations at the very beginning of pregnancy. The major changes are directed to protect the fetus from a detrimental immune response and the growing level of pregnancy hormones affects the mother's immune reactions. According to the results of the clinical trials and long-term clinical experience the pregnancy has positive effect on the course of multiple sclerosis and the long term prognosis of the disease is not worsened due to pregnancy mainly in patients with relapsing type. Multiple sclerosis has little or no direct effect on fertility, mode of delivery and on neonatal health.

Key words: multiple sclerosis, pregnancy, delivery, disease modulating drugs, breastfeeding, pregnancy hormones, fertility.

Neurol. praxi 2014; 15(4): 197–201

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je autoimunitní zánětlivá, demyelinizační a neurodegenerativní onemocnění, které je způsobeno patologickou imunitní reakcí, jenž je namířena proti nervovému systému, mozku a míše (Zapletalová, 2013). Je jedním z nejčastějších neurologických autoimunitních onemocnění žen ve fertilním věku. Incidence výskytu nemoci všeobecně stoupá. V ČR jsou poslední data o výskytu 160/100 000 obyvatel (Vachová, 2012). Dle dostupných údajů se také původně uváděný poměr nemocných žen k mužům 2 : 1 zvyšuje. V posledních letech jsou publikovaná data 2,5 : 1 (Airas, 2012), nyní kolem 2,73 : 1 a v severní Evropě až 3,77 : 1 (Trojano et al., 2012). Onemocnění se projevuje ve věku 20–40 let, ale není výjimkou začátek v dětství, méně často pak po 55 letech. U asi 80% nemocných žen je stanovena diagnóza RS ve fertilním věku, a proto je otázka gravidity velmi aktuální. Věk rodiček se všeobecně zvyšuje – v roce 2010 podle ÚZIS bylo v ČR 52,8% rodiček starších než 30 let a jejich průměrný věk v ČR je 29,75 let (Statistika, 2012). Důsledkem těchto faktů je rozšiřující se věkové spektrum mateřství u žen s RS. Většina matek s RS má relabující/remitující typ onemocnění (RS R/R), kdy mohou být léčeny imunomodulačními léky a průběh nemoci lze účinně ovlivňovat.

Těhotenství tedy lze plánovat v období stabilizace. Studie a publikace se zabývají především aktivitou nemoci vyjádřenou relapsem. Pohled na těhotenství u nemocných s RS se v průběhu let měnil. Beck (1913) prohlásil, že u RS pacientek je ukončení těhotenství doporučeno. V populární knize Žena lékařkou (Fischerová–Duckelmannová et Bayerová, 1923) se píše, že „ženám s postižením nervovým těhotenství nedoporučujeme“. V moderní literatuře (Confavreux et al., 1998) se uvádí, že bylo období, kdy se těhotenství pacientkám doslova zakazovalo. Změna nastala v době, kdy byly publikovány výsledky první rozsáhlé prospektivní studie Pregnancy in Multiple sclerosis – PRIMS (Vukusic et al., 2004; 2006). Závěry této analýzy neprokázaly negativní vliv gravidity na krátkodobý nebo dlouhodobý průběh onemocnění.

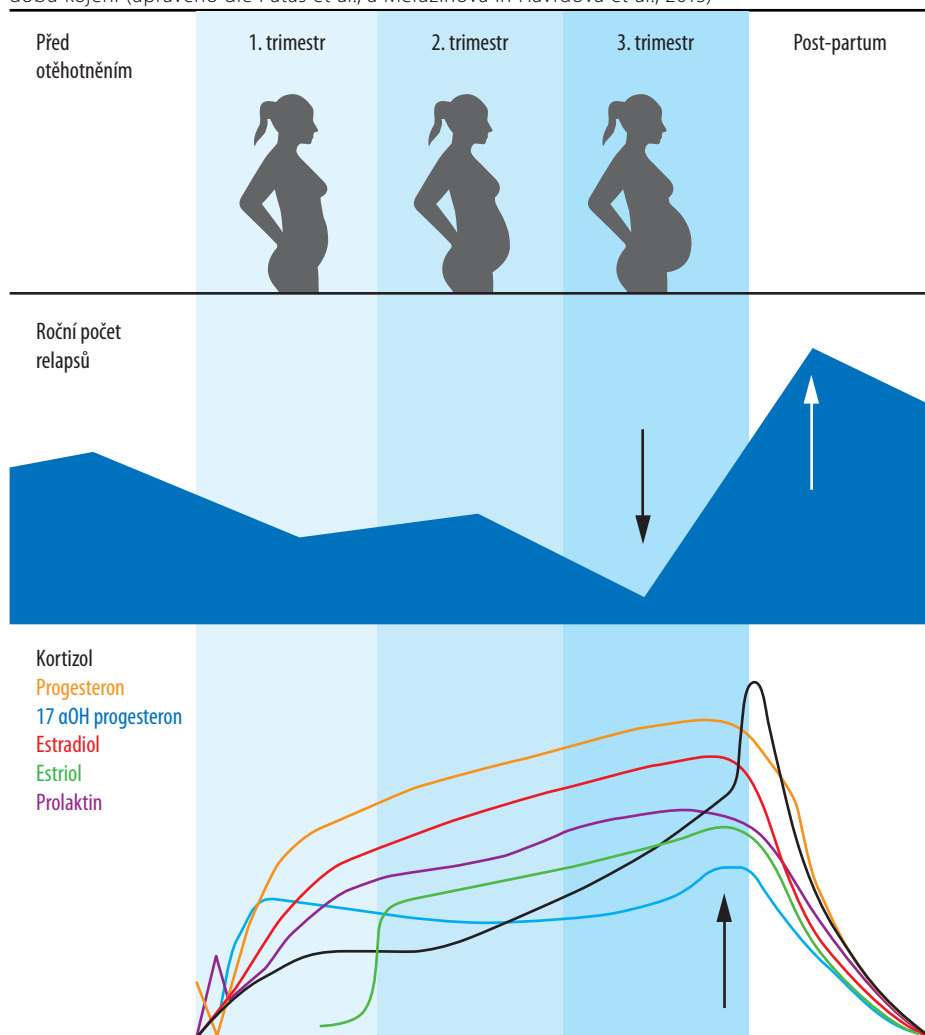
Problematickou lze rozčlenit na dva okruhy – vliv těhotenství na RS a vliv RS na těhotenství.

Vliv těhotenství na RS

Je dobře známo, že těhotenství potlačuje zánětlivou aktivitu u mnoha autoimunitních onemocnění, jako je revmatoidní artritida, psoriáza, uveitida, myastenien gravis a mezi nimi i roztroušená skleróza. Těhotenství je považováno za nejsilnější modulator aktivity RS, jelikož je téměř 80% redukce relapsů, zvláště během třetího trimestru. Naopak

po porodu se výskyt atak může zvýšit k původnímu stavu. Ve studii PRIMS se uvádí, že po porodu v tříměsíčním období nedošlo u 72% pacientek k relapsu. Větší riziko atak bylo u nemocných s vyšší aktivitou choroby před otěhotněním a rozsáhlejším neurologickým deficitem (Vukusic, 2004). Kolem 90% matek rodí v období relabujícího průběhu RS (Coyle, 2014). Mnohem méně je dat o průběhu gravidity a poporodním vývoji u RS ve fázi primární nebo sekundární progresse, kdy obavy z poporodního průběhu jsou větší, vzhledem k nemožnosti ovlivnit přirozený průběh nemoci ve fázi, kdy imunomodulační léčba je již bez efektu (Koliba et al., 2006). Porozumění biologickým mechanismům vztahů RS a těhotenství není úplné. Většina vysvětlení je soustředěna na hladinu cirkulujících hormonů s imunomodulačními vlastnostmi (estrogeny, prolaktin, glukokortikoidy) a globální posun v systematické maternální imunitní skladbě buněk. Pokroky v porozumění fetu–maternální tolerance poskytují doklad, že fetální antigeny přímo reagují s matčiny imunitní systém. Mateřský imunitní systém podstoupí od prvopočátku těhotenství hlubokou transformaci (Zenclussen, 2013). Tyto pochody ústí ve specifickou imunomodulaci, kterou je indukce regulatorních T buněk v závislosti na fetálních antigenech (Patas et al., 2013). Plod exprimuje otcovské histokompatibilní antigeny, které

Obrázek 1. Vztah hormonálních hladin a relapsů v období gravidity a v poporodním období. Rychlý vzestup hladiny těhotenských hormonů během prvního trimestru, rostoucí hladina do porodu a jejich rychlý pokles bezprostředně po porodu. Vysoká hladina prolaktinu přetrvává v době poporodní a po dobu kojení (upraveno dle Patas et al., a Meluzínová in Havrdová et al., 2013)



jsou pro organismus matky cizí. Aby nedošlo k vyloučení plodu, nastoupí imunomodulační mechanismy a probíhá aktivní oboustranná komunikace s výměnou imunitních buněk a dalších imunitních komponent (Coyle, 2014; Zenclussen, 2013).

Faktory, které přispívají k regulaci imunity matky

Embryo specifický preimplantační faktor (PIF) je secernovaný nejdříve embryem a pak placentou. Působí v prvním trimestru a zajišťuje ochranu embrya během implantace (Meluzínová in Havrdová et al., 2013).

Pohlavní hormony

Estrogeny mění subpopulaci lymfocytů. Klesá počet prozánětlivě působících Th1 a současně stoupají protizánětlivě působící Th2 lymfocyty. Progesteron tlumí rozvoj prozánětlivé TH1 aktivity. Tímto se mění skladba pro a protizánětlivě působících cytokinů. Se stoupající hladinou hormonů se snižuje aktivita onemocnění. Po porodu dochází k jejich prudkému poklesu,

a tím se mění imunitní situace (Meluzínová, 2010; Zenclussen, 2013).

Hladina prolaktinu stejně jako hladina estrogenů a progesteronu v těhotenství stoupá, ale jeho úroveň po porodu a při kojení neklesá. Ve vztahu k poporodním relapsům a vysoké hladině prolaktinu při kojení jsou nejednotné názory. Někteří autoři prokazovali protektivní vliv na aktivitu nemoci v období prvních 2 měsíců při plném kojení (Langer-Gould, 2009; Helvig et al., 2011). Další studie tento efekt nepotvrzují, výsledky jsou rozporné. V pokusech na zvířatech byl prokázán vliv na remyelinizaci, což zatím nebylo potvrzeno u lidí. Závěrem nutno přiznat, že vliv prolaktinu na průběh RS je stále nejasný (Meluzínová, 2010; Zhornitsky et al., 2012). Vztah hormonálních hladin a relapsů v období gravidity je znázorněn na obrázku 1.

Vliv RS na těhotenství

Onemocnění samotné nemá přímý vliv na fertilitu, ale akt koncepce může být někdy ovlivněna sexuální dysfunkcí a snížením libida, což může vy-

žadovat specifická opatření a léčbu. Těhotenství má být v době stabilizace stavu plánováno, i když víme, že nejméně 50% žen s RS otěhotní neplánovaně (Lu, 2012). Graviditu doporučujeme v době, kdy je stav stabilizován především klinicky. Stejně však je důležitá rodinná a sociální situace budoucí matky, je nutné zázemí, které vypomůže a nenechá rodičku vyčerpat. Hormonální antikoncepce není z důvodu RS kontraindikována, není prokázán její negativní vliv. Statisticky nebyl prokázán větší počet komplikací v těhotenství. Je to např. ektopické těhotenství, eklampsie, gestační diabetes mellitus (Airas, 2012). Nevyskytuje se vyšší frekvence samovolných potratů, předčasných porodů, intrauterinní růstové retardace plodu nebo intrauterinního odumření plodu (Hanulíková et al., 2012). První projevy RS během těhotenství jsou málo časté (< 5%). Asistovaná reprodukce (IVF) přináší problémy při používání agonistů uvolňujících gonadotropní hormony, které mohou zvyšovat riziko relapsu (Coyle, 2014).

Způsob porodu a perinatální výsledky

Porod u těchto žen by měl být veden co nejšetrněji, neměl by být protražovaný pro riziko vyčerpání rodičky. Indikace k ukončení těhotenství císařským řezem jsou čistě porodnické, nejčastěji je porod veden přirozenou cestou. Císařský řez je provázen větší ztrátou krve a obecně představuje větší zátěž pro imunitní systém rodičky. Využívají se dostupné metody porodnické analgezie včetně epidurální (Hanzlíková, 2012), ale spinální anestezie se jeví problematická a nedoporučuje se (Arais, 2012). Perinatální výsledky se neliší od běžné populace, i když v metaanalýze literárních údajů někteří autoři uvádějí lehce nižší průměrnou porodní hmotnost novorozenců (Finkelsztejn et al., 2011). Nižší porodní hmotnost se vyskytla u novorozenců matek léčených Interferony β, které byly aplikovány v prvních týdnech nepoznané gravidity (Amato, 2010).

Léčba RS v době plánované gravidity

Imunosupresivní a imunomodulační léky se všeobecně doporučuje vysadit před početím. Neexistují uniformní směrnice, jak postupovat při rozhodnutí partnerů realizovat koncepci, jelikož období, než se početí uskuteční, může být různé dlouhé (Coyle, 2014). Důležité je, aby byla včas vysazena cytostatika a léky s prokázaným teratogenním účinkem a aby byla dodržena vymývací perioda potřebná k odstranění léku z organismu matky. (Kategorizace rizika ovlivnění plodu a novorozence léky podle FDA je v ta-

Tabulka 1. FDA – klasifikace rizika léků pro graviditu A, B, C, D, X

Lék	Kategorie	Pokus na zvířatech	Humánní studie nejsou, náhodné zkušenosti ze studií, kazistiky publikace, postmarketingové zkušenosti
Mitoxantron, azatioprin, cyclofosfamid	D	evidence plodových rizik	vysadit před početím (měsíce)
Glatiramer-acetát	B	bez rizika	nejsou
IFN β -la, b	C	riziko	retrospektivně: nižší porodní váha, spontánní potraty
Natalizumab	C	reprodukční toxicita	Adekvátní studie nejsou, potenciální riziko není známo. Lék lze v těhotenství použít jen tehdy, když jej klinický stav ženy vyžaduje (RS s vysokou aktivitou onemocnění)
Fingolimod	C	riziko, teratogenita – cévy, srdce	doporučeno vysazení léčby a antikoncepce 2 měsíce před početím, truncus arter persistsens, ventriculoseptální defekt
Alemtuzumab	C	reprodukční toxicita, spermie	prostupuje placentou
Teriflunomid	X	teratogenita, ve spermatu	potraty, před plánovanou graviditou období vymývání
Dimetyl fumarát	C	Prostupuje placentou, reprodukční toxicita (nižší hmotnost plodů, opožděná osifikace při 10× vyšší dávce než je humánní dávka u potkanů, zvýšený počet potratů, zpoždění sexuálního zrání při 16× vyšší dávce než je humánní dávka u králíků samic)	Humánní studie nejsou, spontánní potraty ve skupině odpovídají incidenci v běžné populaci, užívání nemá v prvním trimestru vliv na vyšší riziko abnormality plodu. Podávání přípravku v těhotenství a u žen ve fertilním věku bez antikoncepce se nedoporučuje.
Laquinimod	Dosud nestanovena	Reprodukční toxicita	Humánní studie nejsou

A – Adekvátní a dobře kontrolované studie neprokázaly riziko pro plod během prvního trimestru těhotenství (a nejsou žádné důkazy rizika ani v dalších trimestrech).

B – Zvířecí reprodukční studie neprokázaly riziko pro plod, nicméně neexistují adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných žen.

Nebo

Zvířecí reprodukční studie prokázaly nežádoucí účinek, nicméně adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných žen riziko pro plod během prvního trimestru těhotenství neprokázaly (a nejsou žádné důkazy rizika ani v dalších trimestrech).

C – Zvířecí reprodukční studie prokázaly nežádoucí účinek na plod, neexistují adekvátní a dobře kontrolované studie u lidí a s ohledem na prospěch může být užití léku u těhotných žen navzdory jeho možným rizikům akceptovatelné.

Nebo

Neexistují zvířecí reprodukční studie ani adekvátní a dobře kontrolované studie u lidí.

D – Existují pozitivní důkazy rizika pro lidský plod založené na údajích o nežádoucích reakcích z výzkumné či marketingové praxe nebo studií u lidí, nicméně s ohledem na možný prospěch může být užití léku u těhotných žen navzdory jeho potenciálním rizikům akceptovatelné.

X – Studie u zvířat nebo lidí prokázaly fetální abnormality nebo existují pozitivní důkazy rizika pro plod založené na hlášeních nežádoucích účinků z výzkumné či marketingové praxe, příp. obojí, a riziko spojené s užitím léku u těhotné ženy jednoznačně převažuje nad případným prospěchem.

bulce 1.) Imunomodulační léky první linie, které již používáme dlouho v běžné praxi (léčba DMD v ČR probíhá od r. 1996), jako jsou Interferony β 1a, b a glatirameracetát, jsou považovány za bezpečné a jsou publikovány soubory s různě dlouhou aplikací v době těhotenství (Salminen, 2010; Weber-Schoendorfer et Schaefer, 2009). Také naše klinické zkušenosti tomu odpovídají. Shodně s řadou dalších autorů tyto léky doporučujeme vysadit při potvrzené graviditě. U pacientek s aktivní RS dobře kompenzovanou podáváním léků druhé linie se opět držíme publikovaných zkušeností, podle kterých se natalizumab považuje za bezpečný (Hellwig, Haghikia et Gold, 2011). Léčbu přerušíme ihned při možné graviditě (vzhledem k podávání co 4 týdny není situace příliš složitá). Fingolimod by měla žena přestat užívat 2 měsíce před koncepcí, což může přinášet problémy. Bazální a symptomatická léčba se minimalizuje zvláště v době prvního trimestru, problém je stejný, jako při jiných chronických onemocněních. Nízká udržovací dávka kortikosteroidů je bezpečná, stejně tak jako léčba relapsu pulzní dávkou kortikoidů. Je snaha použít co nejmenší účinnou

dávku. Vitamin D má příznivý imunomodulační vliv na průběh RS a doporučuje se podávat po celou dobu gravidity. Dávka by se měla řídit nejlépe podle hladiny vitaminu v séru, protože patologicky zvýšená hodnota by mohla přivodit hyperkalcémii, a ta by mohla být karcinogenní (Roth, 2011; Meluzínová, 2010).

Léčba akutní ataky během gravidity a v době laktace

Standardní léčba ataky k dosažení rychlé remise a úpravě neurologických symptomů představuje pulzní dávku glukokortikoidů v dávce 3–5 g metylprednisolonu intravenózně nebo orálně. V případě jasné a striktní indikace ji používáme i v době gravidity s úpravou dávky podle tíže ataky a se snahou zvolit co nejnížší nutnou dávku. Kortikosteroidy prostupují placentou a musíme být zvláště obezřetní v době prvního trimestru pro riziko vzniku malformací – především rozštěpu (Coyle, 2014). Relaps v době laktace řešíme podobně. Hladina kortikosteroidů v mateřském mléku klesá během 4–6 hodin k minimální hodnotě 1–2 % a v těchto intervalech je možno kojít. Diskutovaný je efekt

intravenózních imunoglobulinů, jejich podání v těhotenství nebo v laktaci není kontraindikované, používáme je však jen v případech nemožnosti podat kortikoidy.

Genetické poznatky

Podle současného stavu znalostí představa o vzniku nemoci předpokládá, že u RS je autoimunitní proces spuštěn faktory vnějšího prostředí u geneticky predisponovaných jedinců. Gen zodpovědný za mendelovský přenos RS nebyl pomocí vazebných studií nalezen. Dosud popsaných zhruba 60 genetických faktorů vysvětluje 18–24 % dědičnosti rizika vzniku RS, přičemž 11 % připadá haplotypu HLA-DRB1*15 : 01, tj. jedné konkrétní kombinaci alel genu HLA-DRB. Kromě dosud neobjevených genů předpokládáme roli vzájemné genové interakce, interakce faktorů životního prostředí a faktory genetickými, epigenetickými faktorů a strukturálních variant DNA, společně vedoucích k rozvoji RS a variabilitě jejího fenotypu (Kleinová et Martásek in Havrdová et al., 2013). Riziko RS v populaci je okolo 0,13 %. U dětí obou rodičů s RS je riziko výskytu 2–2,5 % (Coyle, 2014).

Závěr

Roztroušená skleróza postihuje především ženy ve fertilním věku, a proto je otázka gravidity u nemocných s RS velmi aktuální. Těhotenství je období imuno-tolerantního stavu, průběh RS je při graviditě velmi stabilizovaný a v klinice se projevuje redukcí celkového počtu relapsů nebo bez progresu v případě sekundárně progredientního průběhu RS. V prvních měsících po porodu se může počet atak a průběh nemoci vracet ke stavu před otěhotněním. Dlouhodobý průběh nemoci gravidita neovlivňuje. Můžeme shrnout, že těhotenství nemá negativní vliv na RS a RS nemá nepříznivý vliv na fertilitu, způsob porodu a zdravotní stav novorozence. Imunosupresivní léčba má být striktně vysazena, ale léky imunomodulační první linie z kategorie B a C dle FDA se mohou vysadit v době potvrzené gravidity. U některých léků je doporučena vymývací perioda. Po ukončení laktace se rodička vrací k původní medikaci. Doba kojení závisí na stavu rodičky, vliv prolaktinu na aktivitu a průběh nemoci není zcela jasný.

Literatura

- Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Zipoli V, Martinelli V, Moiola L, Patti F, La Mantia L, Mancardi GL, Solaro C, Tola MR, Pozzilli C, De Giglio L, Totaro R, Lugesesi A, Di Tommaso V, Paolicelli D, Marrosu MG, Comi G, Pellegrini F, Trojano M. MS study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy and fetal outcomes after interferon- β exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75(20): 1794–1802.
- Airas L, Kaaja R. Pregnancy and multiple sclerosis. *Obstetrics Medicine* 2012; 5: 94–97. DOI: 10.1258.
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy – related relapses in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998; 339: 285–291.
- Coyle PK. Multiple sclerosis in pregnancy. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2014; 20(1): 42–59.
- Fischerová-Duckelmannová A, Bayerová A. Žena lékařkou: lékařská kniha, věnovaná péči o zdraví a léčbě nemocí se zvláštním ohledem na ženské a dětské nemoci, pomoc ku porodu a ošetřování dětí. Brno: Brněnská nakladatelská společnost, 1923: 613.
- Hanulíková P, Binder T. Těhotenství a roztroušená skleróza. *Postgraduální medicína* 2012; 14(9).
- Hellwig K, Rockhoff M, Gold R, Langer-Gould A. Exclusive breast-feeding is beneficial in postpartum relapse rate reduction: A prospective study of 72 MS patients. *Mult Scler* 2011; 17: S2777–S505.
- Hellwig K, Haghighi A, Gold R. Pregnancy and Natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler* 2011; 17: 95.
- Havrdová E. Roztroušená skleróza Praha: Mladá fronta, 2013; 485 s.
- Koliba P, Zapletalová O, Petzel M. Vliv gravidity na průběh roztroušené mozkomíšni sklerózy. *Česk Slov Neurol N* 2006; 69/102(2): 125–129.
- Langer-Gould A, Juany SM, Gusta R, Leimpeter AD, Greenwood E, Albers KB, Van Den Eeden SK, Nelson LM. Exclusive breast-feeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 958–963.
- Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick AD, Dahlgren L, Traboulsee A, Tremlett H. Safety of disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: current challenges and future considerations for effective pharmacovigilance. *Expert Rev. Neurother.* 2013; 13(3): 251–261.
- Meluzínová E. Těhotenství a roztroušená skleróza. *Neurol. praxi* 2010; 11(5): 297–299.
- Patas K, Engler JB, Friese MA, Gold SM. Pregnancy and multiple sclerosis: feto-maternal immune cross talk and its implications for disease activity. *Journal of reproductive immunology* 97. 2013; 140–146.
- Roth DE. Vitamin D supplementation during pregnancy: safety considerations in the design and interpretation of clinical trials. *J. Perinatol* 2011; 31(7): 449–459.
- Salminen HJ, Legett H, Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J. Neurol.* 2010; 257: 2020–2023.
- Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor BV, Simpson S Jr, Lepore V, Grand'maison F, Duquette P, Izquierdo G, Grammond P, Amato MP, Bergamaschi R, Giuliani G, Boz C, Hupperts R, Van Pesch V, Lechner-Scott J, Cristiano E, Fiol M, Oreja-Guevara C, Saladino ML, Verheul F, Slee M, Paolicelli D, Tortorella C, D'Onghia M, Iaffaldano P, Drenth V, Butzkueven H. MS Base Study group and the New Zealand MS Prevalence Study group. Geographical variations on sex ratio trends overtime in multiple sclerosis. *PLoS One* 2012; 7(10): e48078.
- Vachová M. Epidemie roztroušené sklerózy ve světě? *Česk Slov Neurol N* 2012; 75/108(6): 701–706.
- Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, Confavreux C. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post – partum relapse. *Brain* 2004; 127: 1353–1360.
- Vukusic S, Confavreux C. Pregnancy and multiple sclerosis. *The Children of PRIMIS. Clin Neurol. Neurosurg.* 2006; 108: 226–270.
- Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler* 2009; 15: 1037–1042.
- www.statistikaamy.cz 2012.
- Zapletalová O. Atrofie mozku u roztroušené sklerózy a možnosti medikamentózního ovlivnění. *Remedia* 2013; 23: 334–341.
- Zenclussen AC. Adaptive immune responses during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2013; 69(4): 291–303.
- Zhornitsky S, Yong VW, Weiss S, et al LM. Prolactin in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2012; 19(1): 15–23.

Článek doručen redakci: 7. 5. 2014
Článek přijat k publikaci: 12. 6. 2014

MUDr. Olga Zapletalová

Centrum pro roztroušenou sklerózu,
Neurologická klinika FN Ostrava,
Lékařská fakulta OU
17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava-Poruba
olga.zapletalova@fnspo.cz

