

Žena a sclerosis multiplex

doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.

Neurologická klinika LF UPJŠ a UNLP, Košice

Pochopenie vplyvu gravidity a hormonálnych faktorov poskytuje nový pohľad na mechanizmy sclerosis multiplex (SM). SM nemá negatívny vplyv na fertilitu, priebeh tehotenstva alebo zdravie plodu. Počas tehotenstva dochádza u väčšiny žien k poklesu aktivity choroby, vyššie riziko relapsu je v prvých 3–6 mesiacoch po pôrode. Výsledky štúdií o vplyve liečby SM na priebeh gravidity a vývoj dieťaťa nie sú konzistentné. Farmakologická liečba SM s potenciálnym teratogénnym účinkom by mala byť pred otehotnením vysadená. Liečba popôrodného obdobia závisí od aktivity ochorenia. Asistovaná reprodukcia s použitím gonadotropínov zvyšuje klinickú aktivitu SM 3 mesiace po in vitro fertilizácii. Deficit vitamínu D počas gravidity môže byť spojený s vyšším rizikom vzniku SM.

Kľúčové slová: sclerosis multiplex, gravidita, liečba.

Woman and multiple sclerosis

The understanding of the effect of pregnancy and hormonal factors provides a new insight into the mechanisms of multiple sclerosis (MS). MS has no negative effect on fertility, course of pregnancy, or fetal health. During pregnancy, the majority of women experience a decrease in disease activity, with a higher risk of relapse in the first three to six months after childbirth. The results of studies on the effect of MS treatment on the course of pregnancy and child development are inconsistent. Pharmacological treatment of MS with a potential teratogenic effect should be discontinued prior to pregnancy. Treatment in the postpartum period depends on disease activity. Assisted reproduction using gonadotropins increases the clinical activity of MS three months after in vitro fertilization. Vitamin D deficiency during pregnancy can be associated with a higher risk of developing MS.

Key words: multiple sclerosis, pregnancy, treatment.

Neurol. praxi 2014; 15(6): 305–309

Úvod

Sclerosis multiplex (SM) je autoimunitné ochorenie CNS s chronickým priebehom, manifestujúce sa mnohopočetnými zápalmi, demyelinizáciami a axonálnymi stratami. SM sa zvyčajne manifestuje medzi 20.–40. rokom života. Vznik ochorenia v produktívnom období so sebou prináša mnohé otázky ženy, ktorá stojí pred dlhodobou liečbou imunosupresívami a imunomodulanciami. S pacientkou je nutné prekonzultovať otázku efektívnej antikoncepcie pri liekoch s teratogénnym účinkom i plánované rodičovstvo v kontexte s aktivitou ochorenia a charakterom prebiehajúcej liečby. V reprodukčnom veku žena zvažuje svoje prvé tehotenstvo a potrebuje dostatok informácií o vplyve gravidity na aktivitu choroby a zmeny v popôrobnom období.

Prevalencia pohlaví pri SM

SM sa vyskytuje častejšie u žien ako u mužov. Tento pomer je zrejme daný interakciou genetických a environmentálnych faktorov. Dôležitú úlohu priniesli zmeny v životnom štýle – kontraktívna, diéty, obezita, fajčenie, expozícia slnečnému žiareniu, deficit vitamínu D (Sellner et al., 2011; Nielsen et al., 2011).

Riziko SM u detí

Riziko vzniku SM je v populácii severného mierneho pásma 0,2 %. Riziko rozvoja SM

u dieťaťa, ktorého jeden rodič má SM, je 3–5 %. V prípade oboch rodičov so SM je riziko až 30 %, čo je podobné riziku SM u homozygotných dvojčiat (Havrdová et al., 2013). Doposiaľ bolo opísaných okolo 60 genetických faktorov, ktoré vysvetľujú 18–24 % dedičnosti rizika vzniku SM. Ide o vzájomné interakcie génov s faktormi životného prostredia za účasti epigenetických faktorov a variant DNA, ktoré podmieňujú okrem vzniku ochorenia aj jeho fenotypovú variabilitu (Havrdová et al., 2013). Vitamín D má imunomodulačný efekt, je schopný ovplyvňovať aktivitu regulačných T lymfocytov a má protizápalový efekt. Deficit vitamínu D sa spája s vyšším rizikom vzniku SM, toto riziko je nižšie u žien, ktoré užívali v gravidite vitamín D (Mirzaei et al., 2011).

Hormonálne zmeny a fertilita pri SM

Presný mechanizmus pôsobenia pohlavných hormónov v gravidite pri SM zatiaľ nebol identifikovaný. Zvieracie modely SM ukázali potenciálny protizápalový a neuroprotektívny efekt hormonálnych zmien v gravidite, pravdepodobne ich vplyvom na imunitné procesy sprostredkované T lymfocytmi, APC bunkami (antigén prezentujúce bunky) alebo supresorovými bunkami. Estrogény (17 β -estradiol a estriol), progesterón a testosterón vykazujú protizápalový aj neuroprotektívny efekt pri EAE (experimentálnej alergickej encefalitide) (Spence et al., 2012), testosterón účinkuje cez an-

drogénový receptor a v CNS dokáže spustiť remyelinizáciu poškodených axónov (Hussain et al., 2013). Progesterón sa javí ako ochranný faktor axónov a remyelinizácie, testosterón vedie k obnove synaptickej transmisie v hipokampe (Spence et al., 2012). Rodičovstvo ženy alebo muža 5 rokov pred rozvojom SM redukuje riziko vzniku SM (Magyari et al., 2013). SM neznižuje samotnú fertilitu žien. Asistovaná reprodukcia s použitím gonadotropín-releasing hormónu (GnRH) zvyšuje klinickú aktivitu SM i aktivitu lézií na magnetickej rezonancii (MR), čo korešponduje s vyššou frekvenciou relapsov 3 mesiace po in vitro fertilizácii pri použití GnRH agonistov. Vyvolávajú proliferáciu imunitných buniek, vzostup cytokínov, chemokínov a endotelálneho rastového faktora (Correale et al., 2012). Avšak v stabilnom období choroby možno v indikovaných prípadoch pacientke in vitro fertilizáciu odporučiť s preferenciou ovariálnej stimulácie antagonistami GnRH (Havrdová et al., 2013).

Gravidita a priebeh SM

Žena s SM vo fertilnom veku by mala byť informovaná o vplyve gravidity na priebeh ochorenia, riziku rozvoja SM u dieťaťa, riziku vplyvu liečby matky na plod, mala by byť diskutovaná schopnosť pacientky postarať sa o dieťa. Na rozdiel od názorov v polovici 20. storočia, keď sa tehotenstvo ženám neodporúčalo pre riziko popôrodného zhoršenia a navodenia

Tabuľka 1.

Línia	Názov lieku	Kategória rizika v gravidite podľa FDA (FDA pregnancy risk category)
1. línia	Interferón beta-1a	C
	Interferón beta-1b	C
	Glatirameracetát	B
2. línia	Fingolimod	C
	Natalizumab	C
Nové lieky očakávané v roku 2014–2015	Alemtuzumab	C
	Dimetylfumarát	C
	Teriflunomid	X

Vysvetlivky: B – žiadne riziko teratogenity; C – teratogénny pri zvieracích modeloch, nie u ľudí; použitie lieku v gravidite, iba ak benefit prevyšuje riziko podávania; X – kontraindikovaný, potvrdená teratogenita

početných ťažkých atakov, súčasné názory sú značne odlišné. Niektorí autori považujú graviditu u ženy s SM dokonca za faktor s „protektívnym“ vplyvom na priebeh choroby. Podľa viacerých analýz registrov gravidít pri SM vyplýva, že tehotenstvo nespúšťa SM a nemá negatívny vplyv na ďalší priebeh choroby. Klinické štúdie priebehu gravidít ukazujú, že SM je počas gravidity stabilizovaná. Ide o stav fetu-maternálnej imunotolerance s posunom od aktivity Th1 lymfocytov, ktoré sú tlmené, k aktivite Th2 lymfocytov. Fetálne antigény vstupujú do priamych interakcií s matkiným imunitným systémom. Ide o špecifickú imunomoduláciu materských T lymfocytov vplyvom fetálnych antigénov, čo môže prispievať k znovuobnoveniu tolerance vlastných autoantigénov pri SM (Patas et al., 2013). Tehotenské hormonálne zmeny (estrogén, progesterón, prolaktín) ovplyvňujú imunitný systém, a tým i priebeh SM. Počet relapsov v gravidite klesá v porovnaní s počtom relapsov v poslednom roku pred graviditou. Podľa výsledkov výskumu Confavreux et al. z roku 1998, ktorí zhodnotili priebeh 269 gravidít u 254 žien s SM v 12 európskych krajinách a zistili, že priemerný počet relapsov u žien rok pred graviditou bol $0,7 \pm 0,9$, v prvom trimestri poklesol na $0,5 \pm 1,3$ ($p = 0,03$, porovnanie s rokom pred graviditou), v druhom trimestri na $0,6 \pm 1,6$ ($p = 0,17$) a v treťom trimestri bol priemerný výskyt relapsov $0,2 \pm 1,0$ ($p < 0,001$). Najvýraznejší pokles počtu relapsov sa viaže na 3. trimester (80%). Dvojnásobný nárast relapsov sa vyskytuje v prvých 3 mesiacoch po pôrode ($p < 0,001$) a potom sa vrátil na úroveň pred graviditou (Confavreux et al., 1998). Niektoré práce poukazujú na to, že tehotenstvo nemá negatívny vplyv na progresiu disability (funkčné zneschopnenie) a prechod do sekundárne progresívnej formy SM (Koch et al., 2009). Zmeny v disability pokračujú (rok pred graviditou, počas nej a 2 roky po pôrode) rovnomerne, bez akcelerácie pôrodom. Nižšie riziko progresie disability je

u žien, ktoré otehotneli po stanovení diagnózy SM oproti tým, čo neotehotneli (Confavreux et al., 1998; Vukusic et al., 2004).

Liečba SM počas gravidity

Farmakoterapia by mala byť pred plánovaným tehotenstvom alebo najneskôr v období zistenia gravidity vysadená (Cree, 2013).

Imunomodulačná a imunosupresívna liečba

Liečba ovplyvňujúca priebeh ochorenia – DMT (Disease modifying therapy), redukuje počet relapsov a spomaľuje progresiu ochorenia. Je indikovaná pri aktívnych formách ochorenia (tabuľka 1).

Interferóny beta (INF β) sa nemajú v gravidite podávať. Aj keď bola zistená nižšia pôrodná hmotnosť detí žien liečených v úvode INF β , riziko teratogenity je minimálne (Sandberg-Wollheim et al., 2005; Amato et al., 2010). Pri plánovanej gravidite by sa mal lekár riadiť aktivitou ochorenia u pacientky, a preto niektorí volia pokračovanie v liečbe až do potvrdenia gravidity v prípadoch, keď by bolo rizikové dlhodobo ponechať pacientku bez liečby. Priebeh gravidity u žien exponovaných liečbe **glatirameracetátom** (GA) bol opísaný približne v 400 prípadoch bez zistenia rizika fetálnych abnormalít. Niektorí lekári v prípadoch aktivity ochorenia počas gravidity GA nevysadzujú (Miller et al., 2014). Pri druholíniových liekoch DMT skupiny nemáme dosiaľ dostatok údajov o ich bezpečnosti v gravidite. Pri **natalizumabe** bol opísaný vyšší výskyt abortov vo zvieracích modeloch. V súboroch liečených žien zistených neboli, podobne ani predčasné pôrody a hypotrofiu plodov (Hellwig et al., 2011). Natalizumab sa nemá podávať počas gravidity, iba výnimočne, ak benefit prevažuje riziko. Vysadenie lieku sa spája s rizikom návratu vysokej aktivity ochorenia, preto niektorí autori odporúčajú individuálne zvážiť podávanie natalizumabu aj v gravidite, a to v 2.–3. trimestri (Miller et al., 2014; Havrdová et al., 2013). **Teriflunomid** vykazoval na zvieracích modeloch reprodukčnú toxicitu. Nemáme zati-

aľ väčší register s gravidnými pacientkami s SM. Doterajšie pozorovania z klinických štúdií ukázali, že teriflunomid nemá vplyv na fertilitu, ale je kontraindikovaný v gravidite a počas liečby by mala pacientka užívať antikoncepciu. Pri zistení tehotenstva je potrebné urobiť urýchlenu elimináciu lieku cholestyramínom a pri plánovanej gravidite ukončiť liečbu a previesť urýchlenu elimináciu lieku (Cree, 2013). **Fingolimod** preukázal na zvieracích modeloch teratogenitu. Dva mesiace pred graviditou sa odporúča liek vysadiť a po vysadení lieku by pacientka nemala ešte 2 mesiace otehotnieť (Cree, 2013). **Dimetylfumarát** nepreukázal na zvieracích modeloch teratogenicitu ani vplyv na fertilitu. Nemáme zatiaľ väčší register gravidných so SM, preto sa neodporúča liek užívať počas gravidity (Gold et al., 2013). **Alemtuzumab** môže prestupom cez placentu u plodu navodiť ťažký pokles T a B lymfocytov. Na zvieracích modeloch bola dokázaná reprodukčná toxicita. V gravidite je kontraindikovaný, otehotnenie je možné 4 mesiace po dokončení kúry. Pri zistení tehotenstva počas liečby je potrebné vylúčiť hypotyreózu a Gravesovu chorobu. Podobne ako predchádzajúce dva preparáty, aj alemtuzumab možno podať počas gravidity, iba ak benefit prevažuje riziko podávania (Cree, 2013). **Mitoxantrone** môže indukovať amenoreu (hlavne nad 35 rokov) a pre teratogenitu nemá byť u gravidných podávaný. Pred plánovanou graviditou sa odporúča vysadenie cytostatík nasledovne: **azathioprine** 3 – 6 mesiacov pred plánovaným počatím, **methotrexat**, **mykofenolát mofetil** a **cyklofosamid** 6 mesiacov. Teratogénne riziko stúpa s celkovo podanou dávkou uvedených cytostatík. Preto u žien v produktívnom veku by sa malo obmedziť podávanie týchto cytostatík na minimum. Pri neplánovanej gravidite počas liečby cytostatikami je vhodné genetické vyšetrenie (Cree, 2013; Havrdová et al., 2013).

Relaps SM v gravidite

Riziko relapsu počas gravidity je relatívne nízke, vyššie riziko je v 1. až 6. mesiaci po pôrode. V prvých 3 mesiacoch po pôrode dostane relaps okolo 30% žien (Confavreux et al., 1998; Koch et al., 2009; Vukusic et al., 2004; Patas et al., 2013). Terapeutický postup pri relapse je vždy individuálny. Potrebné je brať do úvahy klinickú závažnosť relapsu (interakcia s dennými aktivitami), riziko reziduálneho neurologického deficitu u matky verus poškodenie plodu liečbou a fázou gravidity. Kortikoidy prestupujú placentou a fetálna koncentrácia predstavuje 1/10 hladiny v sére matky. Podanie kortikoidov sa neodporúča v 1. trimestri pre riziko vývojových porúch plodu, malformácií a rázštepov (Havrdová et al., 2013). Preto sa pri

ťažkom ataku odporúča radšej zväžiť prerušenie gravidity a podanie agresívnej imunosupresívnej liečby pacientke. Pri miernom charaktere relapsu je možné zvoliť krátkodobu nízke dávky kortikoidov (Prednison 10–15 mg/deň), alebo pri ich intolerancii IVIG (Horáková, 2007). Nízka udržiavacia dávka Prednisonu (5 mg/deň) sa považuje za bezpečnú. V 2. a 3. trimestri je riziko podania kortikoidov nižšie. Odporúča sa podanie metylprednisolonu 125 mg denne do celkovej dávky 1 500–2 000 mg spolu so súčasným podávaním nízkomolekulárneho heparínu v rámci prevencie tromboembolickej komplikácie. Graviditu je nutné viesť ako riziková a pacientku častejšie neurologicky, gynekologicky i laboratórne sledovať (Horáková, 2007; Miller et al., 2014).

Symptomatická liečba v gravidite

Z klinických štúdií máme iba málo údajov o vplyve symptomatickej liečby sclerosis multiplex na graviditu a plod (okrem antikonvulzív). Najčastejšie užívané lieky sú centrálne myorelaxanciá, antikonvulzíva, analgetiká, hypnotiká, antidepresíva, anxiolytiká, antivertiginóza, agonisty dopamínu, parasimpatolytiká. Ide o lieky kategórie B, C alebo D (podľa FDA), a teda s výnimkou magnézia, ktoré v gravidite možno podávať, tieto lieky nie sú v gravidite odporúčané. Výnimkou sú nevyhnutné prípady, ak benefit prevyší riziko podávania lieku. Vtedy sa odporúčajú nízke dávky lieku (efektívne minimum) a čo najkratší čas. Štandardne sa odporúča prerušiť symptomatickú liečbu ešte pred plánovanou koncepciou (Miller et al., 2014). **Vitamín D** má priaznivý imunomodulačný vplyv. Častejší výskyt SM bol opísaný v Škandinávii u detí narodených v jarných mesiacoch, ktorých matky mali deficit vitamínu D v gravidite (Grytten et al., 2013). Odporúčaná denná dávka vitamínu D je 2 000–3 000 IU a optimálna sérová hladina vitamínu D 100–150 nmol/l. Vyššia hladina vitamínu D môže viesť k hyperkalcémii, ktorá môže byť pre plod teratogénna (Havrdová et al., 2013).

Pôrod a liečba SM v popôrodnom období

V porovnaní s bežnou populáciou u žien s SM neboli zistené žiadne významné rozdiely v gestačnom veku, pôrodnej hmotnosti a dĺžke ich detí, období hospitalizácie a potrebe asistovaného pôrodu. Spôsob vedenia pôrodu závisí od gynekologického nálezu, z neurologického hľadiska je možná epidurálna anestézia, ako i pôrod sekciou, pretože nebol dokázaný ich negatívny vplyv na priebeh SM v pospartálnej fáze. Ženy s vysokou aktivitou ochorenia rok pred graviditou a počas jej

majú vyššie riziko relapsov v prvých 3 mesiacoch po pôrode (Vukusic et al., 2004). Ak bola pacientka liečená pred graviditou liekom DMT, mala by byť táto liečba čím skôr obnovená s cieľom chrániť ženu pred relapsom. V priebehu 6 týždňov po pôrode je vhodné realizovať vyšetrenie MR na podchytenie subklinickej aktivity ochorenia (Havrdová et al., 2013). Ak má pacientka po pôrode relaps, mala by byť čo najskôr ukončená laktácia a podaná dávka methylprednisolonu. V ojedinelých štúdiách sa ukázal efekt preventívne podávaného methylprednisolonu alebo imunoglobulínov na zníženie postpartálnych relapsov, čo však nebolo dosiaľ dokázané kontrolovanými randomizovanými štúdiami (De Seze et al., 2004; Achiron et al., 2004; Horáková, 2007). V práci Havrdovej et al. je odporúčaná schéma podania imunoglobulínov v dávke 0,15–0,20 g/kg 24 hodín po pôrode a následne raz mesačne počas dojčenia (Havrdová et al., 2013). Haas et Hommes odporúčajú podanie 10–60 g imunoglobulínov do 3 dní po pôrode a potom ešte 5–krát raz mesačne v dávke 10 g (Haas et Hommes, 2007). Vplyv dojčenia na priebeh SM je nutné opatrne hodnotiť, pretože máme iba málo štúdií, ktoré zistili, že dojčenie nemá negatívny vplyv na priebeh SM, dokonca sa pozoroval pokles počtu relapsov u výlučne dojčiacich žien (Portaccio et al., 2011; Langer-Gould et al., 2009). Ženy pokračujúce v liečbe DMT by nemali dojčiť (prechod liekov do mlieka), podobne by malo byť dojčenie do 24–48 hodín ukončené, ak pacientka dostala vysokú dávku methylprednisolonu (Houtchens et al., 2013). Dlhšie dojčenie ako 3–4 mesiace sa neodporúča ženám s vysokou aktivitou choroby pred graviditou pre vysoké hodnoty prolaktínu, ktorý má prozápalový efekt a môže viesť k relapsom choroby. U stabilizovaných žien by sa malo ukončiť dojčenie po 6 mesiacoch a prejsť na liečbu pred graviditou (Havrdová et al., 2013; Horáková, 2007). Názory na vplyv prolaktínu na priebeh SM sú kontroverzné.

Sledovanie aktivity ochorenia počas gravidity

Škodlivosť vyšetrenia magnetickou rezonancom v gravidite nebola jednoznačne dokázaná, bezpečnosť vyšetrenia nie je jednoznačne stanovená. Preto by malo byť pri voľbe vyšetrenia MR u gravidných zohľadnené riziko vplyvu tepla z rádiových pulzov, ktoré majú teratogénne riziko a pôsobenie veľkého hluku na plod. Odporúča sa posunúť vyšetrenie po 1. trimestri gravidity. V nutných prípadoch je potrebné vždy zväžiť klinický benefit verus riziko vyšetrenia. S vysokou opatrnosťou by mala byť podávaná kontrastná látka (gadolínium). Lumbálna punkcia

ani elektrofyziologické vyšetrenia okrem dyskomfortu pacientky nenesú riziko poškodenia matky alebo plodu (Miller et al., 2013).

Kontraceptíva a priebeh SM

Kontraceptíva nie sú u žien s SM kontraindikované a pomáhajú v plánovaní gravidít i úprave hormonálneho stavu. Efekt orálnych kontraceptív (estrogény) na priebeh SM (aktivity klinická a v obraze MR) bol sledovaný v súbore 149 žien liečených INFβ-1a so významným poklesom tvorby nových ložísk počas dvojročného sledovania (Pozzilli et al., 2012). Štúdia s podávaním estriolu počas 3 mesiacov po pôrode (10 mg nomegestrol acetate verus placebo) nepreukázala žiadny rozdiel vo výskyte relapsov (Vukusic et al., 2012).

Menopauza a SM

Vplyv menopauzy na priebeh SM je veľmi ťažké definovať, pretože sa zdravotné zmeny ženy – klimakterický syndróm (zvýšená únava, návaly horúčavy a potenia, bolesti hlavy, poruchy spánku), môžu prekrývať s progresiou ochorenia (hlavne prechodom do sekundárnej progresívnej fázy) i komorbiditami (osteoporóza, časté pády a zlomeniny). V niektorých prípadoch je indikovaná hormonálna terapia (Havrdová et al., 2013).

Záver

Sclerosis multiplex nemá negatívny vplyv na fertilitu, priebeh tehotenstva alebo zdravie plodu. Počas tehotenstva dochádza u väčšiny žien v 2. a 3. trimestri k poklesu aktivity. Zvýšené riziko relapsov je v prvých 3 mesiacoch po pôrode. Tehotenstvo je potrebné u pacientky s SM plánovať na klinicky stabilné obdobie aspoň šiestich mesiacov. Je nutné ukončenie liečby s teratogénnym účinkom. Priebeh gravidity pri SM závisí aj od komorbidít (kolagenózy, tyreopatie, diabetes mellitus, artériová hypertenzia, depresia, anémia), ktoré by mali byť sledované klinicky i laboratórne, pretože môžu imitovať relaps SM.

Literatúra

1. Achiron A, Kishner I, Dolev M, Stern Y, Dulitzki M, Schiff E, Achiron R. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004; 251: 1133–1137.
2. 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: 1794–1802.
3. 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.

4. Cree BA. Update on reproductive safety of current and emerging disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013; 19: 835–843.
5. Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol*. 2012; 72: 682–694.
6. De Seze J, Chapelotte M, Delalande S, Ferriby D, Stojkovic T, Vermersch P. Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004; 10: 596–597.
7. Ebers GC, Yee IM, Sadovnick AD, Duquette P. Conjugal multiple sclerosis: Population-based prevalence and recurrence risks in offspring. Canadian Collaborative Study Group. *Ann Neurol*. 2000; 48: 927–931.
8. Gold R, Phillips JT, Havrdova E, Bar-Or A, Kappos L, Yuan H, Novas M, Sweetser M, Viglietta V, Fox R. BG-12 (dimethyl fumarate) and pregnancy: Preclinical and clinical data from the clinical development program. *Neurology*. 2013; 80(Meeting abstracts 1): P02.129.
9. Grytten N, Torkildsen O, Aarseth JH, Benjaminsen E, Celius EG, Dahl OP, Holmøy T, Løken-Amsrud K, Midgard R, Myhr KM, Risberg G, Vatne A, Kampman MT. Month of birth as a latitude-dependent risk factor for multiple sclerosis in Norway. *Mult Scler*. 2013; 19(8): 1028–1034.
10. Hass J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007; 13(7): 900–908.
11. Havrdová et al. Roztroušená skleróza. Praha, Česká republika: Mladá fronta; 2013: 485.
12. 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: 958–963.
13. Horáková D. Roztroušená skleróza a mateřství. *Neurol. praxi*. 2007; 1: 32–34.
14. Hussain R, Ghomari AM, Bielecki B, Steibel J, Boehm N, Liere P, Macklin WB, Kumar N, Habert R, Mhaouty-Kodja S, Tronche F, Sitruk-Ware R, Schumacher M, Ghandour MS. The neural androgen receptor: A therapeutic target for myelin repair in chronic demyelination. *Brain*. 2013; 136: 132–146.
15. Koch M, Uyttenboogaart M, Heersema D, Steen C, De Keyser J. Parity and secondary progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80: 676–678.
16. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, Leimpeter AD, Greenwood E, Albers KB, Van Den Eeden SK, Nelson LM. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009; 66: 958–963.
17. Magyari M, Koch-Henriksen N, Pflieger CC, Sørensen PS. Reproduction and the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013; 19: 1604–1609.
18. Miller DH, Fazekas F, Montalban X, Reingold SC, Trojano M. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014; 20(5): 527–536.
19. Mirzaei F, Michels KB, Munger K, O'Reilly E, Chitnis T, Forman MR, Giovannucci E, Rosner B, Ascherio A. Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Ann Neurol*. 2011; 70: 30–40.
20. Nielsen NM, Jørgensen KT, Stenager E, Jensen A, Pedersen BV, Hjalgrim H, Kjær SK, Frisch M. Reproductive history and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology*. 2011; 22: 546–552.
21. Patas K, Engler JB, Friese MA, Gold SM. Pregnancy and multiple sclerosis: feto-maternal immune cross talk and its implication for disease activity. *J Reprod Immunol*. 2013; 97(1): 140–146.
22. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Martinelli V, Moiola L, Patti F, La Mantia L, Mancardi GL, Solaro C, Tola MR, Pozzilli C, De Giglio L, Tataro R, Lugaresi A, De Luca G, Paolicelli D, Marrosu MG, Comi G, Trojano M, Amato MP. MS Study Group of the Italian Neurological Society. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011; 77: 145–150.
23. Pozzilli C, De Giglio V, Barletta F, Marinelli F, De Angelis V, Gallo VA. Efficacy and safety of oral contraceptives as add-on therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon b-1a: a multicenter, randomized investigator-run clinical trial. *Mult Scler*. 2012; 18(Suppl 4): S15.
24. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, Giesser B, Lopez-Bresnahan M, Stam-Moraga M, Chang P, Francis GS. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005; 65: 802–806.
25. Sellner J, Kraus J, Awad A, Milo R, Hemmer B, Stuve O. The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis – a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmun Rev*. 2011; 10: 495–502.
26. Spence RD, Voskuhl RR. Neuroprotective effects of estrogens and androgens in CNS inflammation and neurodegeneration. *Front Neuroendocrinol*. 2012; 33: 105–115.
27. Vukusic S, Hutchinson M, Hours MM, Moreau T, Cortinovis-Tourniare P, Adeleine P, Confavreux C. The Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004; 127: 1353–1360.
28. Vukusic S, El-Etr M, Ionescu I, Cotton F, Merle H, Cornu C, Frangoulis B, Remontet L, Bossard N, Durelli L, Baulieu EE, Confavreux C. The POPARTMUS French-Italian multicentric trial of Post-Partum Progesterone and Estriol in Multiple Sclerosis: Final results. *Mult Scler*. 2012; 18(S4): 45.

Článek doručen redakci: 20. 8. 2014
Článek přijat k publikaci: 27. 10. 2014

doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.

Neurologická klinika LF UPJŠ
Univerzitní nemocnice L. Pasteura
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
jarmila.szilasiova@upjs.sk

