

# Imunomodulacijsko liječenje multiple skleroze tijekom trudnoće i dojenja

---

Dukić, Anamaria

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:517460>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2023-10-02**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Anamaria Dukić**

**Imunomodulacijsko liječenje multiple skleroze tijekom trudnoće i  
dojenja**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom dr. sc. Tereze Gabelić, dr. med. i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2020./2021.

# POPIS I OBJAŠNJENJE KORIŠTENIH KRATICA

**AMH** – anti-Müllerov hormon

**CD** – Crohnova bolest

**CIS** – klinički izolirani sindrom

**DMF** – dimetilfumarat

**DNA** – deoskiribonukleinska kiselina

**DVT** – duboka venska tromboza

**EBV** – Epstein-Barr virus

**ECTRIMS** – Europski odbor za liječenje i istraživanje multiple skleroze (engl. *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*)

**EDSS** – proširena ljestvica statusa onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*)

**EMA** – Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)

**FDA** – Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *U.S. Food and Drug Administration*)

**GA** - glatiramer acetat

**Gd** – gadolinij

**GnRH** - gonadotropin-oslobađajući hormon

**IFN-β** - interferon beta

**IVF** – in vitro oplodnja (engl. *in vitro fertilisation*)

**IVIg** – intravenski imunoglobulin

**MR** – magnetska rezonancija

**MS** – multipla skleroza

**NSDB** - engl. *Novartis Safety database*

**PPMS** – primarno progresivna multipla skleroza

**PRIMS** – Istraživanje o trudnoći tijekom multiple skleroze (engl. *The Pregnancy in Multiple Sclerosis*)

**RRMS** – relapsno-remitirajuća multipla skleroza

**SPMS** – sekundarno progresivna multipla skleroza

**SŽS** – središnji živčani sustav

**VEGF** – vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*)

**VSD** – ventrikularni septalni defekt

# SADRŽAJ

<b>I. SAŽETAK</b> .....	
<b>II. SUMMARY</b> .....	
<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. MULTIPLA SKLEROZA I TRUDNOĆA</b> .....	5
2.1 MULTIPLA SKLEROZA I POTPOMOĞNUTA OPLODNJA .....	7
2.2 UTJECAJ TRUDNOĆE NA DALJNI TIJEK MS-a .....	8
2.3 MULTIPLA SKLEROZA I METODE KONTRACPCIJE .....	10
2.4 VITAMIN D I TRUDNOĆA .....	10
<b>3. LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE PRIJE I TIJEKOM TRUDNOĆE</b> .....	12
<b>3.1 LIJEKOVI PRVE LINIJE LIJEČENJA</b> .....	13
3.1.1 INTERFERON BETA (IFN- $\beta$ ).....	13
3.1.2 GLATIRAMER ACETAT (GA) .....	15
3.1.3 TERIFLUNOMID.....	16
3.1.4 DIMETILFUMARAT (DMF) .....	17
<b>3.2 LIJEKOVI DRUGE LINIJE LIJEČENJA</b> .....	18
3.2.1 FINGOLIMOD .....	18
3.2.2 NATALIZUMAB .....	19
3.2.3 ALEMTUZUMAB .....	20
3.2.4 OKRELIZUMAB .....	21
3.2.5 KLADRIBIN.....	21

<b>4. LIJEČENJE RELAPSA MULTIPLE SKLEROZE TIJEKOM I NAKON TRUDNOĆE .....</b>	<b>23</b>
<b>5. POROD I ANESTEZIJA .....</b>	<b>25</b>
<b>6. LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE TIJEKOM DOJENJA .....</b>	<b>26</b>
<b>7. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>28</b>
<b>8. ZAHVALE.....</b>	<b>29</b>
<b>9. LITERATURA.....</b>	<b>30</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>38</b>

# I. SAŽETAK

## Imunomodulacijsko liječenje multiple skleroze tijekom trudnoće i dojenja

Anamaria Dukić

Multipla skleroza (MS) je demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava te se najčešće dijagnosticira u žena reproduktivne dobi. Danas je poznato da sama bolest nije ograničavajući faktor za trudnoću budući da ne utječe na plodnost, mogućnost začeća kao ni na ishod trudnoće i zdravlje djeteta. Dapače, tijekom trudnoće kod nekih se žena simptomi bolesti poboljšaju, najčešće u zadnjem tromjesečju.

S obzirom na pojavu sve širih terapijskih mogućnosti, postavlja se pitanje sigurnosti lijekova tijekom trudnoće i dojenja. Nove spoznaje se još uvijek prikupljaju, a zasad najraširenija preporuka je da trudnoća mora biti planirana i u skladu s terapijom koju bolesnica trenutno uzima. Imunomodulacijska terapija primjenjuje se tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist za trudnicu opravdava mogući rizik za plod. Pokazano je kako pravovremeno uvođenje terapije i uspješna kontrola bolesti prije trudnoće omogućavaju njen sigurniji tijek i smanjuju mogućnost relapsa nakon poroda. Korištenje interferona beta (IFN- $\beta$ ) i glatiramer acetata (GA) moguće je tijekom cijelog perioda trudnoće. Teriflunomid se zadržava u organizmu otprilike osam mjeseci do čak dvije godine te ako se utvrdi trudnoća, bolesnica treba proći proces ubrzane eliminacije lijeka. Navedeni lijek kontraindiciran je tijekom trudnoće i dojenja. Primjena dimetilfumarata (DMF) se također prekida tijekom trudnoće i dojenja. Žena koja planira trudnoću treba prestati koristiti fingolimod barem dva mjeseca prije trudnoće, alemtuzumab četiri mjeseca, kladribin šest mjeseci dok je za okrelizumab potreban prekid od dvanaest mjeseci. S obzirom na to da se natalizumab koristi u žena s visoko aktivnom bolesti, nakon prekida terapije može se očekivati pogoršanje simptoma. Preporuka je koristiti ga do potvrde trudnoće ili do drugog tromjesečja te potom ponovno uvesti kratko nakon poroda. Dojenje se uvijek preporuča, ali ako je u bolesnice prisutna visoka aktivnost bolesti, trebalo bi uzeti u obzir i povratak na imunomodulacijsku terapiju. Trenutno je dojenje dopušteno kod liječenja IFN- $\beta$ , a po nekim radovima sigurno je i kod žena liječenih GA. Ako postoji potreba za umjetnom oplodnjom, bolesnice bi trebalo savjetovati i upozoriti o mogućem pogoršanju bolesti, s obzirom na važnu ulogu hormona u regulaciji imunološkog odgovora kod osoba s autoimunim bolestima.

Liječenje relapsa bolesti kortikosteroidima smatra se sigurnim tijekom drugog i trećeg tromjesečja te tijekom dojenja. Epiduralna i spinalna anestezija nisu kontraindicirane u oboljelih od MS-a.

Ključne riječi: dojenje, imunomodulacijsko liječenje, multipla skleroza, trudnoća



## II. SUMMARY

### **Disease-modifying therapy in multiple sclerosis during pregnancy and lactation**

Anamaria Dukić

Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the central nervous system and is most commonly diagnosed in women of reproductive age. It is now known that the disease itself is not a limiting factor for pregnancy, it does not affect fertility, the possibility of conception or the outcome of the pregnancy, and the health of the child. Indeed, during pregnancy, some women's symptoms improve, most often in the last trimester.

Due to the introduction of ever-widening therapeutic options, the question of drug safety during pregnancy and lactation arises. New information is still being gathered, and so far, the most widespread recommendation is that the pregnancy must be planned and following the therapy that the patient is currently taking.

Disease-modifying therapy is used during pregnancy only if the potential benefit to the pregnant woman justifies the potential risk to the fetus. It has been shown that timely introduction of therapy and successful control of the disease before pregnancy enables its safer course and fewer relapses after childbirth. Interferon-beta (IFN- $\beta$ ) and glatiramer acetate (GA) can be used during pregnancy. Teriflunomide is retained in the body for approximately eight months to as long as two years, and if pregnancy is detected, the patient should undergo a process of accelerated elimination of the drug. It is contraindicated during pregnancy and lactation. Dimethyl fumarate (DMF) is also discontinued during pregnancy and lactation. Fingolimod should be discontinued at least two months before pregnancy, followed by alemtuzumab for four months, cladribine for six months, and ocrelizumab for twelve months. Since natalizumab is used in women with highly active disease, worsening of symptoms can be expected after discontinuation of therapy. It is recommended that it should be used until pregnancy is confirmed or until the second trimester and reintroduced as soon as possible after delivery.

Breast-feeding is always recommended, but if the patient has high disease activity, a return to disease-modifying therapy should also be considered. Currently, breastfeeding is permitted with IFN- $\beta$ , and according to some studies, it is safe in women treated with GA.

If there is a need for medically assisted reproduction, patients should be advised and warned about the possible worsening of the disease, given that there is a possibility that hormones play an important role in regulating the immune response in autoimmune diseases.

Treatment of relapse with corticosteroids is considered safe during the second and third trimesters and breastfeeding. Epidural and spinal anesthesia are not contraindicated in patients with MS.

**Keywords:** breastfeeding, disease-modifying therapy, multiple sclerosis, pregnancy

# 1. UVOD

Multipla skleroza (MS) jedna je od učestalijih kroničnih, autoimunih i demijelinizacijskih bolesti središnjeg živčanog sustava (SŽS). Najčešći je uzrok netraumatskog invaliditeta u mlađih odraslih osoba (1). Uglavnom se dijagnosticira između 18. i 50. godine života, a vrlo rijetko u osoba starijih od 65 godina (2). MS se češće javlja u žena nego u muškaraca te postoji značajan porast broja oboljelih žena s omjerom učestalosti od 3:1. Vjeruje se da su za takav značajan porast učestalosti odgovorni još nedefinirani čimbenici u prehrani ili okolišu (3).

Točan uzrok MS-a još je uvijek nepoznat, ali se smatra da nastaje međusobnom interakcijom genetike i okolišnih faktora. Kao najčešći okolišni čimbenici rizika izdvajaju se manjak vitamina D, pušenje te prethodna infekcija Epstein-Barrovim virusom (EBV) i herpes virusima (4). Postoje dokazi o autoimunoj patogenezi gdje limfociti T i B prolaze u SŽS, uzrokujući upalni proces koji na kraju dovodi do gubitka mijelina (5). Poznato je kako pojavnost MS-a ovisi i o geografskoj širini pa je tako veća učestalost u području Sjeverne Europe i Amerike, Australije i Novog Zelanda te među bijelom rasom (2,6).

Postoji nekoliko kliničkih oblika MS-a. Klinički izolirani sindrom (CIS) označava prvu prezentaciju MS-a, a manifestira se najčešće optičkim neuritisom, simptomima moždanog debla ili malog mozga te simptomima transverznog mijelitisa (2). Najčešći oblik bolesti (85%) je relapsno-remitirajuća (RR) MS, koja bez adekvatnog liječenja kod 80% oboljelih u prosjeku nakon 10 do 15 godina od početne dijagnoze progredira u sekundarno progresivnu multiplu sklerozu (SPMS). Navedena progresija posljedica je napredovanja oštećenja funkcionalnih neuroloških sustava. Manji broj oboljelih (15%) boluje od primarno progresivne multiple skleroze (PPMS) koja se dijagnosticira obično u dobi iznad 40 godina, podjednako je učestala u muškaraca i žena te se često prezentira spastičkom paraparezom (7).

Dijagnoza se postavlja na temelju revidiranih McDonaldovih kriterija iz 2017. godine koji uključuju kliničke simptome i parakliničke kriterije (8). Od kliničkih simptoma najčešće se pojavljuju optički neuritis, dvoslike, vrtoglavice, poremećaji kontrole sfinktera, generalizirani umor, nestabilnost u hodu, tremor i motorička slabost udova. Često se primijete i poremećaji osjeta koji se očituju parestezijama, disestezijama ili hipoestezijama. Od kognitivnih poremećaja mogu se izdvojiti problemi kratkotrajnog pamćenja i govora, ali i depresija (2). U parakliničke kriterije se ubrajaju pretraga magnetske rezonancije (MR) s karakterističnim T2 lezijama u periventrikularnom, jukstakortikalnom/kortikalnom i infratentorijskom području te u kralježničnoj moždini (8).

U dijagnostičke kriterije uključen je i nalaz oligoklonskih vrpca u cerebrospinalnom likvoru dobivenih lumbalnom punkcijom. McDonaldovi dijagnostički kriteriji su detaljnije opisani u tablici 1, preuzetoj od Thompson i suradnika (8).

Bolest najčešće ima relapsno-remitirajući tijek kojeg karakteriziraju demijelinizacijski procesi koji uzrokuju oštećenja aksona i neurona. Posljedično, postoji široki spektar neuroloških simptoma i različiti stupnjevi onesposobljenosti (3). Kako bi se procijenila težina kliničkog stanja, koristi se proširena ljestvica statusa onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*; EDSS). Ona se temelji na ocjenjivanju mogućnosti hoda te pregledu osam funkcionalnih sustava. Nedostatak je što neki aspekti nisu previše uzeti u obzir, primjerice razina energije i kvaliteta života. Ocjene idu u rasponu od nula do deset gdje je nula obilježena urednim neurološkim statusom i bez onesposobljenosti, a deset predstavlja smrt od MS-a. EDSS ljestvica je detaljnije prikazana u tablici 2 (9).

Terapijske mogućnosti liječenja MS-a danas su iznimno široke, pogotovo uvođenjem novih lijekova i promjenom kriterija za početak imunomodulacijskog liječenja. Neophodno je liječenje započeti u ranoj fazi bolesti budući da pravovremena i pažljivo odabrana terapija omogućava bolju kontrolu bolesti te smanjuje rizik od pojave invaliditeta (10).

S obzirom na trudnoću problem predstavlja činjenica kako se MS najčešće dijagnosticira u žena reproduktivne dobi, između 20. i 40. godine života. Nerijetko se postavlja pitanje mogućnosti ostvarenja trudnoće te kako će ista utjecati na sam tijek bolesti. Isto tako, prisutna je zabrinutost budućih roditelja za postojanje mogućnost prijenosa bolesti na svoju djecu. Aktualna pitanja u ovom području vezana su uz terapiju MS-a za vrijeme trudnoće, ali i prekonceptijski utjecaj lijekova na fetalni razvoj te utjecaj lijekova u periodu dojenja (11).

**Tablica 1 – McDonaldovi kriteriji za dijagnozu multiple skleroze**

(modificirano prema Thompson i suradnici, 2018.) (8)

	<b>BROJ OBJEKTIVNO ZABILJEŽENIH LEZIJA</b>	<b>DODATNI PODACI POTREBNI ZA DIJAGNOZU</b>
≥2 klinička relapsa	≥2	/
≥2 klinička relapsa	1 uz jasni dokaz o prethodnom napadu koji je uključivao leziju na određenom anatomskom području	/
≥2 klinička relapsa	1	Diseminacija u prostoru prikazana dodatnim kliničkim napadom koji upućuje na drugo područje SŽS-a ili uz pomoć MR-a
1 klinički relaps	≥2	Diseminacija u vremenu prikazana dodatnim kliničkim napadom ili uz pomoć MR-a, ili dokaz karakterističnih oligoklonskih vrpca iz cerebrospinalnog likvora
1 klinički relaps	1	Diseminacija u prostoru prikazana dodatnim kliničkim napadom koji upućuje na drugo područje SŽS-a ili uz pomoć MR-a i diseminacija u vremenu prikazana dodatnim kliničkim napadom ili uz pomoć MR-a, ili dokaz karakterističnih oligoklonskih vrpca iz cerebrospinalnog likvora

**Tablica 2 – Proširena ljestvica statusa onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale; EDSS*), prema (9)**

REZULTAT	OPIS	REZULTAT	OPIS
0	Uredan neurološki status, bez onesposobljenosti	5,5	Dovoljno teška invalidnost da spriječi potpune svakodnevne aktivnosti; hod bez pomoći ili odmora 100 m
1	Bez onesposobljenosti, minimalni znakovi u 1 organskom sustavu	6	Potrebno pomagalo pri hodu, bez odmora hod 100 m
1,5	Bez onesposobljenosti, minimalni znakovi u više od 1 organskog sustava	6,5	Potrebna dva pomagala pri hodu, bez odmora hodna pruga 20 m
2	Minimalna onesposobljenost u 1 organskom sustavu	7	Ne može hodati više od 5 m čak ni uz pomoć; ograničeni na invalidska kolica; samostalno se njima koriste
2,5	Blaga onesposobljenost u 1 i minimalna onesposobljenost u 2 organska sustava	7,5	Nemogućnost više od nekoliko koraka; ograničeni na invalidska kolica uz eventualnu pomoć pri kretanju; moguća potreba za elektromotornim invalidskim kolicima
3	Umjerena onesposobljenost u 1, blaga u 3 ili 4 organska sustava bez utjecaja na hod	8	Ograničen na krevet, stolicu ili guranje u kolicima; većinu dana izvan kreveta, koristi se rukama i većinom samostalno brine o sebi
3,5	Umjerena onesposobljenost u 1 i više od minimalne u nekoliko organskih sustava, bez utjecaja na hod	8,5	Ograničen na krevet većinu dana, zadržane neke samostalne funkcije
4	Značajna onesposobljenost uz samodostatnost više od 12h, mogućnost 500 m samostalnog hoda bez odmora	9	Vežan za krevet; još uvijek može komunicirati i jesti
4,5	Značajna invalidnost, ali uglavnom i gotovo tijekom dana, sposoban za cjelodnevni rad, može imati neka ograničenja pune aktivnosti ili zahtijevati minimalnu pomoć; hod bez pomoći ili odmora 300 m	9,5	Vežan za krevet, u potpunosti ovisan o drugima, nemogućnost učinkovitog razgovora i hranjenja/gutanja
5	Dovoljno teška invalidnost da umanji dnevne aktivnosti i sposobnost cjelodnevnog rada bez posebnih odredbi; hod bez pomoći ili odmora 200 m	10	Smrt zbog MS

## 2. MULTIPLA SKLEROZA I TRUDNOĆA

MS sama po sebi nema utjecaja na plodnost i tijek trudnoće u usporedbi sa zdravim ženama iste dobi. Jedan od važnih čimbenika kojim se može predvidjeti hoće li žena imati pogoršanje bolesti nakon poroda je postojanje aktivne bolesti prije same trudnoće (12). Pokazano je kako su simptomi i aktivnost same bolesti tijekom trudnoće ostali isti ili su se čak umanjili (13). Bolesnicama MS ne predstavlja prepreku za začeće i uspješnu trudnoću te ne povećava vjerojatnost rođenja nedonoščeta ili mrtvorodenog djeteta. Bolesnice s MS-om također nemaju veću učestalost spontanih pobačaja, niti je zamijećen veći broj prirođenih malformacija u potomstvu (11).

S druge strane, provedeno je pilot istraživanje u periodu od jedne godine gdje se proučavala koncentracija anti-Müllerova hormona (AMH). Isti je pokazatelj ovarijske rezerve i objektivan pokazatelj njihove funkcije. Neovisan je o menstrualnom ciklusu. U istraživanju je sudjelovalo 76 bolesnica reproduktivne dobi s dijagnozom RRMS-a te 58 zdravih kontrola. Pokazano je kako u usporedbi sa zdravim ženama, bolesnice oboljele od MS-a imaju nižu koncentraciju AMH-a. Također, bolesnice koje u trenutku mjerenja nisu bile na imunomodulacijskoj terapiji, imale su nižu razinu hormona. Niska razina AMH-a ne znači nužno i nemogućnost začeća te su potrebna daljnja istraživanja na navedenu temu (14).

Nerijetko, osobe oboljele od MS-a prati seksualna disfunkcija. U jednoj meta-analizi, na 14 538 bolesnika, 62% muškaraca i 63% žena izjavilo je kako imaju probleme u spolnim odnosima zbog MS-a (15). Problemi koji se najčešće javljaju su smanjena seksualna želja, nemogućnost postizanja orgazma, gubitak libida, spastičnost tijekom spolnih aktivnosti te smanjena vlažnost rodnice. Depresija, poremećaj kontrole sfinktera te hormonska neravnoteža mogu imati dodatnu ulogu u seksualnoj disfunkciji (16).

Zbog zabrinutosti od prijenosa bolesti na potomstvo, osobe s MS-om često odustanu od trudnoće. Tako je u istraživanju provedenom među 5949 oboljelih njih 79,1% izjavilo da ne žele trudnoću, a od tog postotka, za njih 34,5% je glavni razlog bila dijagnoza MS-a. Najčešći razlozi za odustajanje od trudnoće su bili simptomi bolesti koji bi otežavali roditeljstvo, mogući teret na partnera i prijenos bolesti na djecu. Ostalih 20,9% osoba je najčešće već imalo dvoje ili više djece nakon dijagnoze MS-a (17). Mogućnost za prijenos bolesti s roditelja na djecu iznosi svega 2% do 2,5%, a ta vjerojatnost raste do 30% u djece čiji oba roditelja boluju od MS-a i u monozigotnih blizanaca (11).

Postoje također i istraživanja neplodnosti vezana uz muškarce koji boluju od MS-a te je pokazano kako u nekih bolesnika može postojati povezanost ako uz MS postoje još i druge bolesti poput hipogonadizma ili zajedničkog autoimunog djelovanja (18). U drugom istraživanju je ipak pokazano kako postojanje MS-a u muškaraca nije povezano s manjom porođajnom težinom djeteta i lošijim ishodom trudnoće u zdrave partnerice (19).

Uspoređujući s općom populacijom, ishod same trudnoće se u istraživanjima nije razlikovao u žena oboljelih od MS-a. Retrospektivno kohortno istraživanje provedeno u Britanskoj Kolumbiji proučavalo je ishode trudnoće u majki oboljelih od MS-a. Sudjelovalo je 432 žena oboljelih od MS-a i 2975 žena iz opće populacije u periodu od 11 godina. Pokazalo se kako oboljele trudnice nisu imale češće carske rezove niti potpomognute vaginalne porode. Djeca se nisu značajno razlikovala u porođajnoj težini i gestacijskoj dobi od djece rođene u općoj populaciji (20).

U periodu od 1995. do 2017. godine prikupljali su se podaci iz osam talijanskih MS centara o trudnicama koje su doživjele spontani pobačaj. Pratila se aktivnost njihove bolesti, korištenje imunomodulacijske terapije te pojava lezija na MR-u s primjenom gadolinijskog (Gd) kontrasta. Spontani pobačaj dogodio se u prosjeku s 9,5 tjedana gestacije, a od 188 promatranih trudnica, njih 86 bilo je na imunomodulacijskoj terapiji tijekom začeća. Zaključeno je kako su one bolesnice koje su nakon pobačaja imale pojačanu aktivnost lezija vidljivih na MR-u ujedno i prije trudnoće imale zabilježeno više relapsa. Moguće je kako nekontrolirani upalni procesi u početku trudnoće imaju ulogu u ponovnoj aktivaciji bolesti, ali i u spontanim pobačajima (21).

Nadalje, koristeći se širokom bazom podataka u Sjedinjenim Američkim Državama (*2011-2015 Truven Health Marketscan® Database; 2007-2011 Nationwide Inpatient Sample*), proučavali su se neželjeni ishodi i komplikacije trudnoća u žena oboljelih od MS-a. Uključeno je 3875 oboljelih trudnica. U usporedbi s općom populacijom, one su imale tek blago povećan rizik od infekcija tijekom same trudnoće kao i prijevremenog poroda. Rizik od pojave krvarenja nakon poroda, carskog reza, slabijeg razvoja fetusa, preeklampsije, korioamnionitisa, mrtvorodenost i malformacija djeteta bile su slične riziku opće populacije (22).

Jedna norveška studija također nije dokazala češće komplikacije tijekom samog poroda, sporiju progresiju drugog porođajnog doba niti veću učestalost carskog reza u trudnica oboljelih od MS-a (23).

Iako je snimanje MR-om najvažnija paraklinička pretraga kojom se prati tijek MS-a, preporuka je da se snimanja ne izvode u prvom tromjesečju. U životinja Gd kontrast nije pokazao teratogena svojstva, iako nema dokaza o učinku na ljudima. Neka istraživanja su ipak provedena te je pokazano kako pretraga MR-om nema većeg negativnog utjecaja na mrtvorođenost, novorođenačku smrtnost, novotvorine, gubitak sluha i porođajne malformacije kod djeteta. Time je pokazan ne samo manji negativni utjecaj snimanja MR-om tijekom trudnoće, već se na ovaj način uspjelo verificirati smanjenje neuroradiološke aktivnosti bolesti u kasnijem tijeku trudnoće kao i pojačanje aktivnost bolesti nakon poroda (10).

Sveukupno, kod trudnica se može učiniti MR dijagnostika ako za to postoji opravdana medicinska indikacija, ali bi primjenu Gd kontrasta trebalo izbjegavati tijekom trudnoće. Intravenski primijenjen kontrast može ući u fetalnu cirkulaciju, a zatim se kroz mokraćni sustav fetusa izlučiti u plodnu vodu. Nakupljanjem može doći do stvaranja toksičnih spojeva (24). Tijekom dojenja Gd kontrast se u vrlo malim količinama izlučuje majčinim mlijekom, tako da majka prema preporukama Američke škole opstetričara i ginekologa može odmah nastaviti normalno dojiti ili pričekati s dojenjem 24 sata kako bi bila sigurna da dijete neće uopće biti izloženo Gd kontrastu (12).

## **2.1 MULTIPLA SKLEROZA I POTPOMOGNUTA OPLODNJA**

U slučaju nemogućnosti začeća dio se žena, odnosno parova, odlučuje za postupak medicinski potpomognute oplodnje. Postoji nekoliko istraživanja koja su uključila žene oboljele od MS-a. U jednom istraživanju uključeno je 16 žena tijekom 26 ciklusa u kojima su korišteni agonisti gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH) i rekombinantni folikulo-stimulacijski hormon. Ispitanice su praćene 12 mjeseci prije i 9 mjeseci nakon posljednjeg ciklusa. U usporedbi sa ženama koje boluju od MS-a, a nisu uključene u proces potpomognute oplodnje, uočena je veća učestalost kliničkog pogoršanja bolesti te pojačana aktivnost lezija vidljivih na MR-u. Treba uzeti u obzir kako su ove bolesnice prekinule imunomodulacijsku terapiju barem na 15 mjeseci. Smatra se kako važnu ulogu igra agonist GnRH, koji povisuje proizvodnju upalnih citokina te se posljedično povisuje vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*; VEGF) i kemokini čime se povećava prijenos mononuklearnih stanica kroz krvno-moždanu barijeru (25).



Iduće istraživanje pratilo je 29 žena tijekom ukupno provedenih 76 stimulacija. Dijagnozu MS-a imalo je njih 27, a svega dvije su imale CIS. Od ukupnog broja bolesnica, 59,21% je čitavo vrijeme bilo na imunomodulacijskoj terapiji i upravo je ta skupina pokazala manji rizik od pojave relapsa bolesti (26).

Michel i suradnici su kroz 11 godina pratili oboljele žene koje su ušle u postupak *in vitro* oplodnje (engl. *in vitro fertilisation*; IVF). Njih 32 je prošlo 70 ciklusa, a u 48 su ciklusa korišteni GnRH agonisti te u 19 ciklusa GnRH antagonisti. Pratio se broj relapsa u godini prije i tri mjeseca nakon IVF-a. Kod žena koje su koristile GnRH agoniste i kod žena koje nisu ostale trudne uočen je porast u broju relapsa u usporedbi sa ženama koje su koristile GnRH antagoniste ili su ostale trudne (27).

Vjeruje se da hormoni imaju važnu ulogu u regulaciji imunološkog odgovora u autoimunim bolestima te bi žene koje boluju od MS-a i odluče ići na potpomognutu oplodnju, trebalo savjetovati i upozoriti o mogućem pogoršanju bolesti (25).

## **2.2 UTJECAJ TRUDNOĆE NA DALJNI TIJEK MS-a**

Vjeruje se kako trudnoća u žena oboljelih od MS-a nema negativnog utjecaja na tijek bolesti. Tijekom trudnoće se u organizmu žene događaju mnogobrojne promjene te svaka može biti razlogom smanjenja simptoma, pogotovo u zadnjem tromjesečju. Tako je PRIMIS studija (engl. *The Pregnancy in Multiple Sclerosis*) iz 1998. godine pratila kohortu od 227 žena koje su imale uspješnu trudnoću i porod, a dijagnozu MS-a su imale barem godinu dana prije začeća. Bolesnice su praćene tijekom trudnoće i još dvije godine nakon poroda. Većina ih nije primala nikakvu terapiju, a tek je pet bolesnica u periodu šest mjeseci od poroda primilo imunomodulacijsku terapiju te njih jedanaest u idućih šest mjeseci. Pratio se broj relapsa tijekom kao i nakon trudnoće. Zamijećeno je kako se aktivnost bolesti smanjila u zadnjem tromjesečju trudnoće, no kod 63 ispitanice došlo je do pogoršanja MS-a u prva tri mjeseca od poroda. Također, bolesnice koje su u godini prije trudnoće imale veću aktivnost bolesti ili veći broj relapsa tijekom same trudnoće, imale su sličnu kliničku aktivnost bolesti i u prva tri mjeseca nakon poroda. Potvrđeno je kako broj relapsa ostaje veoma sličan broju relapsa godinu dana prije same trudnoće. Time je pokazano kako postoji samo prolazan učinak trudnoće na pogoršanje bolesti u prva tri mjeseca od poroda (13). Dugoročno, trudnoća se nije pokazala kao rizični faktor za progresiju onesposobljenosti mjerenu EDSS-om (28).

Kao jedno od mogućih objašnjenja navodi se učinak estrogena koji tijekom trudnoće raste i doseže vrhunac u zadnja tri mjeseca trudnoće. On zajedno s drugim spolnim hormonima dovodi do promjena T pomoćnih limfocita u Th2 stanice, koje su protuupalne, za razliku od Th1 stanica koje su proupalne. Upravo se suprotno događa nakon poroda (28).

Spomenuti pozitivni učinak visokih koncentracija estrogena (estriola) u zadnjem tromjesečju trudnoće detaljnije je proučavan u nekoliko studija. Tako su se prikupljali podaci žena iz pet talijanskih MS centara. Ukupno 150 ispitanica podjednako je raspoređeno u tri grupe: u jednoj se primjenjivao interferon beta-1a (IFN- $\beta$ -1a) potkožnom injekcijom, u drugoj IFN- $\beta$ -1a uz 20  $\mu$ g etinilestradiola te 150  $\mu$ g desogestrela, a u trećoj IFN- $\beta$ -1a uz 40  $\mu$ g etinilestradiola i 125  $\mu$ g desogestrela. Period praćenja iznosio je 96 tjedana. Uočeno je kako su žene u trećoj skupini koje su uz IFN- $\beta$ -1a uzimale visoke doze estrogena imale manji ukupni broj aktivnih lezija vidljivih na MR-u (29).

U drugom istraživanju koristio se estradiol kao dio oralnih kontraceptiva u kombinaciji s IFN- $\beta$ -1a te je također pokazan mogući pozitivni učinak na spoznajne procese, ali samo u žena koje su uzimale doze od 40 miligrama estradiola, u usporedbi sa ženama koje su uzimale 20 miligrama (30).

Postoji istraživanje gdje je 158 žena oboljelih od RRMS ravnomjerno raspodijeljeno u dvije skupine. Jedna je primala GA i placebo, a druga GA i estriol kroz 24 mjeseca. Bolesnice koje su uzimale estriol su u usporedbi s placebo skupinom imale manji broj relapsa te kasniji nastup prvog relapsa. Također je uočeno smanjenje umora te poboljšanje u kognitivnim testovima (12).

Iduće istraživanje pokazalo je kako bolest sporije napreduje u žena koje su imale više trudnoća te da je ukupni stupanj onesposobljenosti niži ili nastupa kasnije, u usporedbi sa ženama koje nisu rađale. Tako se pratilo 2466 bolesnica kroz 10 godina te se pokazalo kako su one koje su više puta rađale imale nižu razinu onesposobljenosti. Posljedično, mogući je neuroprotektivni utjecaj ponovljenih trudnoća na stanje bolesnice. Treba uzeti u obzir da postoji mogućnost da su se žene s manje aktivnom bolesti i nižim rezultatom na EDSS ljestvici odlučivale za veći broj trudnoća (12).

Dugoročno trudnoća se nije pokazala kao čimbenik koji negativno utječe na daljnju progresiju MS-a. Dapače, u jednom istraživanju uočeno je kako je progresija onesposobljenosti sporija u bolesnica koje su rodile nakon potvrđene dijagnoze MS-a (10).

Također, u petogodišnjem prospektivnom istraživanju najveća progresija onesposobljenosti je uočena u bolesnica koje nisu nikada rađale. Važno je napomenuti mogućnost da bolesnice koje su u samom početku imale teži oblik bolesti, nisu željele trudnoću. Potrebna su daljnja praćenja dugoročnog utjecaja trudnoće na progresiju MS-a (31).

## **2.3 MULTIPLA SKLEROZA I METODE KONTRACENCIJE**

Niti jedna metoda kontracepcije nije kontraindicirana u osoba oboljelih od MS-a. Za vrijeme uzimanja nekih imunomodulacijskih lijekova neophodna je upotreba kontracepcije, primjerice u žena koje su na terapiji teriflunomidom, kladribinom, okrelizumabom, alemtuzumabom i fingolimodom (10).

Poznato je kako uzimanje kombiniranih hormonskih oralnih kontraceptiva povećava rizik od pojave tromboembolije u općoj populaciji. Tako i bolesnice koje su smanjene pokretljivosti u sklopu progresivnih oblika MS-a, imaju dodatno veći rizik za tromboembolijska zbivanja (32). Nadalje, nema dokaza kako bi oralni kontraceptivi imali negativni utjecaj na aktivnost MS-a (12).

## **2.4 VITAMIN D I TRUDNOĆA**

Manjak vitamina D se često smatra jednim od faktora rizika za pojavu MS-a. Pokazano je da žene koje boluju od MS-a tijekom trudnoće i dojenja imaju niže razine vitamina D u usporedbi sa ženama koje ne boluju od MS-a. Također je pokazano kako izolirani manjak ne povećava rizik od pogoršanja bolesti nakon poroda (33). Uz pravilnu prehranu, izbjegavanje pušenja kao i konzumacije alkohola, preporuča se prekonceptijsko uzimanje folne kiseline te vitamina D (11).

U finskom prospektivnom kohortnom istraživanju (engl. *Finnish Maternity Cohort Prospective, nested case-control study*) provedenom 2011. godine proučavala se povezanost niske razine vitamina D u prvom tromjesečju inače zdravih trudnica i pojave MS-a kod njihovih potomaka. Rezultati su također uspoređeni s majkama uredne razine vitamina D. Pokazano je da manjak vitamina D tijekom trudnoće može dvostruko povećati rizik od razvoja MS-a u potomaka (34).

Još jedno istraživanje iz 2001. godine pokazalo je kako viši unos mlijeka i vitamina D u zdrave trudnice ima mogući utjecaj na manju pojavu MS-a u njihove djece. Čak 35 794 majki je ispunilo upitnik o njihovim prehrambenim navikama tijekom trudnoće. MS je dijagnosticirana u 199 ženske djece te je pokazano kako je relativni rizik od pojave MS-a bio manji među ženama čije su majke unosile veće količine mlijeka ili vitamina D tijekom trudnoće (35).

### 3. LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE PRIJE I TIJEKOM TRUDNOĆE

Sve većim brojem mogućih lijekova na tržištu omogućena je bolja kontrola bolesti, usporavanje nastupa invaliditeta i onesposobljenosti, a samim time i povećanje kvalitete života oboljelih. S druge strane, dolaskom novih lijekova javlja se i pitanje sigurnosti za trudnicu i dijete. S obzirom na složenost same bolesti te mnoštva novijih lijekova za MS koji su danas dostupni, trudnoća bi u bolesnica trebala biti planirana i u suradnji s liječnicima (12). Također, ostaje i pitanje koliki je rizik ponovne aktivacije bolesti za bolesnicu koja je prekinula terapiju zbog povećanja vjerojatnosti uspješnog ishoda trudnoće (10).

Odluka o tome koju terapiju odabrati se donosi individualno, s obzirom na dob i prioritete bolesnice, kliničku i radiološku aktivnost bolesti, broj relapsa te stupanj invaliditeta (24).

Pitanje korištenja imunomodulacijske terapije tijekom trudnoće je i danas problematično. Nema jasnih prospektivnih istraživanja koja bi pokazala sigurnost korištenja terapije tijekom trudnoće i dojenja. Ipak, postoje dokazi kako su neki lijekovi relativno sigurniji od drugih za korištenje tijekom trudnoće i dojenja. Prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (engl. *U.S. Food and Drug Administration*; FDA), većina lijekova je prema ranije važećoj klasifikaciji svrstana u razred C, što znači da je uočen nepovoljan učinak u fetusu životinja, ali da ne postoje odgovarajuće i dobro kontrolirane studije na ljudima. Neke trudnice, s obzirom na kliničku i radiološku aktivnost bolesti, mogu imati više koristi od lijeka, unatoč mogućem riziku za dijete pa se u nekih ipak preporuča nastavak terapije (24).

Kako bi period trudnoće, ali i nakon njega, prošao čim uspješnije za bolesnicu i dijete, preporuka je da se trudnoća planira kada je klinička i radiološka aktivnost bolesti najmanja te je stabilizirana terapijskim postupcima. Za takav ishod potrebno je pravovremeno započeti s terapijom. Također, preporuka je da se neki lijekovi primjenjuju do samog začeća ili čak i tijekom same trudnoće, ako postoji potreba. Primjer za takve lijekove su GA i IFN- $\beta$ . Još uvijek je malo podataka kada bi bilo optimalno ponovno uvesti imunomodulacijsku terapiju nakon poroda te se o tome odlučuje individualno s obzirom na klinički i radiološki status bolesnice i želju za dojenjem (10).

Mogućnosti su takve da se danas može već u ranoj fazi postaviti dijagnoza bolesti, kada još nije prisutna visoka aktivnost. S obzirom na navedeno, žene reproduktivne dobi mogu započeti terapiju dozvoljenim lijekovima prve linije liječenja te tako započeti i završiti trudnoću bez većeg broja relapsa. Ako je bolesnica stabilno, terapiju se može tijekom trudnoće i prekinuti, s obzirom na to da nema dokaza o apsolutnoj sigurnosti imunomodulacijskih lijekova tijekom trudnoće, a i trudnoća sama po sebi ima zaštitni učinak i smanjuje aktivnost bolesti (36).

Korištenje imunomodulacijske terapije dvije godine prije nastupa trudnoće povezano je s manjim brojem relapsa u periodu nakon poroda, neovisno o tome koliko je aktivna bolest bila prije trudnoće. Tako je veliko internacionalno kohortno istraživanje pokazalo 45% manji rizik za relaps bolesti nakon poroda u bolesnica koje su uzimale imunomodulacijsku terapiju barem dvije godine prije trudnoće (37).

Terapijske mogućnosti liječenja MS-a možemo podijeliti na lijekove prve i druge linije. U lijekove prve linije ubrajamo IFN- $\beta$ , GA, teriflunomid i DMF. Lijek unutar prve linije se može promijeniti u osoba koje imaju nuspojave liječenja bez znakova aktivnosti bolesti. Ako bolesnik nema dobar odgovor na terapiju prve linije, ima jedan ili više relapsa uz znakove radiološke aktivnosti bolesti, može se razmisliti o uvođenju druge terapijske linije. U lijekove druge linije ubrajamo fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, okrelizumab te kladribin (5).

U žena koje su reproduktivne dobi i imaju želju za trudnoćom, trebalo bi izbjegavati lijekove za koje se zna da su potencijalno teratogeni, primjerice teriflunomid i fingolimod. Također, potreban je oprez kod primjene lijekova za koje se zna da prestanak uzimanja često dovodi do teškog povrata bolesti, kao što su fingolimod i natalizumab (36).

### **3.1 LIJEKOVI PRVE LINIJE LIJEČENJA**

#### **3.1.1 INTERFERON BETA (IFN- $\beta$ )**

Interferon beta-1a se koristi kod bolesnika s dijagnozom RRMS. Pokazano je kako usporava progresiju onesposobljenosti (invalidnosti) i smanjuje učestalost relapsa. Nema dokaza o učinkovitosti u SPMS (38–41). Dodatno, interferon beta-1b se koristi također za liječenje RRMS, ali i u bolesnika sa SPMS s aktivnom bolesti što se dokazuje relapsima (41).

Kontraindikacije za korištenje IFN- $\beta$  su preosjetljivosti na prirodni ili rekombinantni IFN- $\beta$ , ljudski albumin ili neku od pomoćnih tvari te je kontraindiciran kod bolesnika koji boluju od teške depresije ili imaju suicidalne misli (38–41).

Na temelju velikog broja dostupnih podataka, od čak više od tisuću ishoda trudnoće, ne postoji povećan rizik od velikih urođenih anomalija kod izloženosti interferonu prije začeća i tijekom prvog tromjesečja. Ipak, informacije o korištenju tih lijekova u prvom tromjesečju su nepouzdana, jer su se prikupljale kada je IFN- $\beta$  bio kontraindiciran tijekom trudnoće pa je nepoznata duljina izloženosti. Podaci o korištenju u drugom i trećem tromjesečju su oskudni. S obzirom na dosad dostupne podatke, lijek se može koristiti tijekom trudnoće, ali i dojenja jer su izlučene koncentracije u majčino mlijeko zanemarive te nema štetnog učinka na dijete. Također, nema podataka o učincima na ljudsku plodnost (38–41).

IFN- $\beta$  moguće je povezati s malom porođajnom težinom novorođenčeta te prijevremenim porodom. Međutim, analiziranjem podataka iz Njemačkog registra MS i Registra trudnoće iz 2016. godine, (engl. *German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry*), usporedio se ishod 254 trudnoće u žena izloženih IFN- $\beta$  s ishodom trudnoće u 194 žena koje nisu bile izložene. U prvom tromjesečju je 98,01% žena prestalo koristiti terapiju. Nije uočena razlika u porođajnoj težini, dužini djeteta, prijevremenom porodu, spontanom pobačajima niti u prirođenim anomalijama (42).

Iz podataka koji su bili prikupljeni u periodu od 2006. do 2011. godine iz Betaseron trudničkog registra (engl. *The Betaseron Pregnancy Registry*), promatrao se utjecaj IFN- $\beta$ -1b na ishod trudnoće. Od 99 trudnoća, bilo je 86 živorođenih, 11 spontanih pobačaja te dvoje mrtvorodenih. Prirođene anomalije pojavile su se u samo 5,1% djece. U usporedbi s općom populacijom, nije bilo više mrtvorodenih. Djeca su se pratila još 4 mjeseca od poroda i bila su urednog razvoja za svoju dob (43).

Pokazano je kako makromolekule IFN- $\beta$  te GA ne prelaze barijeru posteljice u značajnijoj količini niti ulaze u interakciju s hormonima (31). Od 2019. godine postoji preporuka da se IFN- $\beta$  može nastaviti koristiti do začeća, a tijekom trudnoće i samog dojenja samo ako postoji veliki rizik za pojačanu aktivnost bolesti u trudnice (10,24).

### 3.1.2 GLATIRAMER ACETAT (GA)

GA je indiciran za liječenje već u ranom stadiju RRMS. Jedno istraživanje je usporedilo 151 trudnicu oboljelu od MS-a koje su bile izložene GA s 95 trudnica oboljelih od MS-a bez imunomodulacijske terapije. Uočene su tri prirodene anomalije u prvoj skupini: otvoreni foramen ovale, udvostručenje bubrega te hipertrofična stenoza pilorusa. U drugoj neizloženoj skupini primijećeno je šestero djece s anomalijama, i to dvoje s atrijskim septalnim defektom, dvoje s displazijom kuka, jedno dijete s dismelijom tibije i fibule, a jednom djetetu je dijagnosticiran Wolf-Hirschhorn sindrom. Nije bilo povećanog broja prijevremenih poroda, carskih rezova niti spontanijih pobačaja u izloženoj skupini. Nije bilo teratogenog učinka kod trudnica izloženih GA tijekom prvog tromjesečja i s obzirom na navedeno ovaj lijek smatra se relativno sigurnim za korištenje (44).

Nadalje, istraživanje provedeno u Švicarskoj također je pokazalo sigurnost korištenja GA prije i u početku same trudnoće, bez povećanog rizika za preuranjeni porod ili smanjenu porođajnu težinu. Najčešći razlozi za njegovo korištenje bile su nuspojave na interferon, različiti komorbiditeti, ali i razmišljanje o ostvarenju trudnoće (45).

Uzimanje GA tijekom same trudnoće nije se pokazalo kao rizični faktor za pojavu prirodnih malformacija niti novorođenačkih komplikacija (10).

Više od 20 godina prikupljali su se podaci o preko 7000 trudnoća bolesnica oboljelih od MS-a i kakvog je utjecaja na ishod trudnoće imao GA. Od 5042 trudnoće s poznatim ishodom, bilo je 4034 živorođenih, a među njima je bilo 111 novorođenčadi s prirođenom ili perinatalnom anomalijom. Bilo je 49 fetalnih smrti, 53 izvanmaternične trudnoće te 6 hidatiformnih mola. Najčešće zabilježene kongenitalne anomalije su redom: trisomija 21. kromosoma, bolesti srca, prirodno uvrnuto stopalo te displazija kuka. Zaključeno je kako je učestalost prirodnih anomalija slična učestalosti u žena koje nisu bile izložene GA. Nedostatak istraživanja je u tome što je nepoznata duljina izloženosti i dužina uzimanja GA. Isto tako, u nekim slučajevima su nedostajale informacije poput dobi majke, prethodne abnormalne trudnoće ili izloženosti drugim lijekovima tijekom trudnoće (46).

Uz relativnu sigurnost, primijećeno je da su žene koje su koristile GA u trudnoći, imale manji broj relapsa poslije poroda. Treba ipak uzeti to opažanje s oprezom, jer je terapija GA-om namijenjena kao prva linija liječenja u osoba s nižom aktivnosti bolesti (12).



Kod GA-a prema dostupnim podacima nema dokaza o štetnom učinku u istraživanjima na životinjama (12) te nije primijećen negativan utjecaj na trudnoću i potomke. GA se može koristiti do početka trudnoće, a zatim odluka o korištenju tijekom same trudnoće i dojenja je individualna s obzirom na trenutno stanje bolesnice (47).

### **3.1.3 TERIFLUNOMID**

Istraživanje na štakorima i zečevima pokazalo je postojanje embrionalne i fetalne toksičnost teriflunomida. Kontraindiciran je u trudnoći jer može dovesti do ozbiljnih malformacija. Preporuka je i da tijekom liječenja bolesnice koriste učinkovitu kontracepciju, ali i nakon završetka korištenja lijeka sve do trenutka kada se koncentracija u krvi ne spusti ispod 0,02 mg/mL. U prosjeku se teriflunomid zadržava u organizmu osam mjeseci, ali nekada period može biti i do dvije godine. Postoji mogućnost ubrzanog smanjenja koncentracije lijeka u krvi pomoću kolestiramina ili aktivnog ugljena. Uspješnost postupka se očituje ako je koncentracija niža od 0,02 mg/mL u dva mjerenja u razmaku od 14 dana. Lijek je također kontraindiciran i tijekom dojenja (48).

Zanimljivo je istraživanje u kojem je praćeno 437 trudnica izloženo teriflunomidu, ali za 222 trudnoće je ishod bio poznat. U navedenom istraživanju bilo je 107 živorođene djece, 63 elektivna pobačaja, 47 spontanih pobačaja, 3 izvanmaternične trudnoće, 1 mrtvorodjenče te 1 smrt majke koja je rezultirala i smrti fetusa. Od prirođenih malformacija, zabilježene su samo četiri, i to ureteropijeloektazija, prirođeni hidrocefalus, ventrikularni septalni defekt (VSD) te valgusna malformacija desnog stopala. Rizik od pojave velikih prirođenih anomalija je usporediv s općom populacijom te iznosi 3,6% u kliničkim istraživanjima te 0,0% u izvještajima nakon stavljanja na tržište (49).

Iako su male količine teriflunomida pronađene u ljudskom sjemenu, nije poznato oštećuje li spermije i utječe li na plodnost muškaraca. Nadalje, pratili su se muškarci oboljeli od MS-a na terapiji teriflunomidom te ishodi trudnoća njihovih zdravih partnerica. Od 48 poznatih trudnoća, bilo je 37 živorođenih, 3 mrtvorodjena, 6 spontanih i 2 elektivna pobačaja (10).

U drugom istraživanju provedenom 2014. godine, pratilo se 22 trudnoće u žena čiji su partneri bili izloženi teriflunomidu. Od tog broja, 19 trudnoća je bilo poznato te je bilo 16 živorođenih, 1 spontani pobačaj te 2 elektivna pobačaja. Pokazalo se kako nijedno od novorođene djece nije imalo značajnih prirođenih malformacija niti je bila povećana učestalost spontanih pobačaja.

Nema preporuka u smjernicama EMA-e o prekidu terapije kod muškaraca ukoliko žele dijete. (50).

U slučaju da se dogodi trudnoća u vrijeme primanja teriflunomida, neophodno je kod bolesnice provesti protokol brze eliminacije lijeka pomoću kolestiramina ili aktivnog ugljena (31).

Teriflunomid se ne pripisuje ženama reproduktivne dobi koje ne koriste pouzdanu kontracepciju te je prije početka uzimanja lijeka neophodno s bolesnicom razgovarati o planovima za buduću trudnoću te ovisno o istima izabrati adekvatno imunomodulacijsko liječenje (36).

### **3.1.4 DIMETILFUMARAT (DMF)**

DMF se koristi u odraslih za liječenje RRMS. Pokusima na štakorima i kunićima s najvećim dozama lijeka, pokazan je prelazak DMF-a kroz placentarnu barijeru u fetalnu cirkulaciju te reproduktivna toksičnost (51).

Rijetka su istraživanja koja pokazuju utjecaj DMF-a na ljude. Jedno od njih je uključilo 63 trudnice, od kojih su 42 bile izložene DMF-u. Za njih 39 je ishod poznat, pa je tako 26 trudnoća završilo uspješno živorođenom djecom, spontanih pobačaja je bilo 3, a 10 trudnica je bilo podvrgnuto elektivnom pobačaju, od kojih je u jednoj trudnoći zapažena triploidija. Rezultati su bili slični kao i u placebo skupini bolesnica. Iako su rezultati ograničeni, zaključilo se kako primjena DMF-a ne predstavlja povećan rizik od komplikacija u trudnoći, spontanih pobačaja ili prirođenih anomalija (52).

Na kongresu ECTRIMS (engl. *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*) 2019. godine prikazan je sažetak internacionalnog registra koji prati ishode trudnoća žena liječenih DMF-om. Od 214 poznatih ishoda trudnoća, bilo je 194 živorođene djece, a od tog broja je 18 bilo prijevremeno rođenih. Sedmero djece je imalo prirodene anomalije, i to VSD, kongenitalnu hidronefrozu, stenozu pilorusa, transpoziciju velikih krvnih žila, razvojnu displaziju kukova te jedno prijevremeno rođeno dijete s više prisutnih anomalija (53).

Zaključno, preporuka je da se DMF ne koristi tijekom trudnoće i u bolesnica reproduktivne dobi koje ne koriste adekvatnu kontracepciju. Tijekom trudnoće uzima se samo ako je korist za bolesnicu veća od mogućeg rizika za fetus. Ne može se isključiti mogući utjecaj lijeka na dojeno dijete te se dojenje ne preporuča tijekom uzimanja terapije (51).

Odluka o tome hoće li bolesnica dobiti ili uzimati terapiju donosi se individualno (51). S obzirom na kratko vrijeme poluraspada (otprilike jedan sat), ne zahtjeva se ispiranja lijeka u periodu od prestanka uzimanja i nastupa trudnoće (24).

## **3.2 LIJEKOVI DRUGE LINIJE LIJEČENJA**

### **3.2.1 FINGOLIMOD**

Fingolimod je indiciran kod visoko aktivne RRMS od 10 godina starosti nadalje u slučaju kada se radi o brzom razvoju bolesti ili bolest nije reagirala na lijekove prve linije. Brzim razvojem bolesti se smatra pojava dva ili više relapsa koji dovode do onesposobljavanja oboljelog u periodu od godine dana, ali i pojava jedne ili više lezija vidljivih na MR-u s Gd kontrastom ili pojava većeg broja lezija. U istraživanjima na životinjama, uočeno je kako postoji reproduktivna toksičnost fingolimoda. Među njima mogu se izdvojiti gubitak fetalnih organa ili njihovi defekti, VSD te perzistentni trunkus arteriosus. Nadalje, poznato je da je receptor na koji djeluje fingolimod (sfingozin 1-fosfatni receptor) uključen u stvaranje krvnožilnog sustava tijekom embriogeneze (54).

Učinci fingolimoda na trudnoću predstavljeni su na kongresu ECTRIMS 2019. godine. Koristili su se podaci iz Multinacionalnog registra trudnica izloženih fingolimodu (engl. *Multinational Gilenya Pregnancy Exposure Registry*) i iz Novartis baze podataka o sigurnosti (engl. *Novartis Safety database; NSDB*). U NSDB je zabilježeno 1568 trudnica koje su bile izložene fingolimodu. Od 967 slučajeva s poznatim ishodom, 678 je živorođene djece. Učestalost velikih prirođenih malformacija je bila između 2,04% i 5,3%, ovisno o bazi podataka te su slični rezultatima iz opće populacije (55).

U kliničkim studijama pratio se ishod trudnoće nakon izlaganja lijeku u vrijeme začeća ili 6 tjedana prije njega. Od sveukupno 66 utvrđenih trudnoća izloženih fingolimodu, bilo je 28 živorođene djece, 9 spontanih pobačaja i 24 elektivna pobačaja. Od tog broja, četiri elektivna pobačaja su bila zbog utvrđenih malformacija fetusa. Dvoje djece je rođeno s anomalijama, i to akranijom te kongenitalnim posteromedijalnim zakrivljenjem potkoljenice. Registar se i dalje nadopunjuje novim informacijama (56).

Zaključno, fingolimod je kontraindiciran za korištenje u trudnoći, a s obzirom na vrijeme eliminacije iz organizma, tijekom samog uzimanja i dva mjeseca od prestanka terapije treba koristiti učinkovitu metodu kontracepcije. Kontraindiciran je i za vrijeme dojenja (24).

Ukoliko žena slučajno zatrudni na terapiji fingolimodom, neophodno je odmah prekinuti terapiju s obzirom na mogući teratogeni učinak (36).

### 3.2.2 NATALIZUMAB

Natalizumab je rekombinantno humanizirano anti- $\alpha$ 4-integrinsko protutijelo. Indiciran je u visoko aktivnoj RRMS u odraslih koji su već uzimali barem jedan od imunomodulacijskih lijekova ili kod brzog napredovanja bolesti. Reproductivna toksičnost je zabilježena u životinja, a također i anemija te trombocitopenija u životinjskih fetusa. Izlučuje se u majčino mlijeko te se dojenje ne preporuča s obzirom na to da je učinak na dojeno dijete nepoznat (57).

U registru trudnica izloženih natalizumabu (engl. *The Tysabri Pregnancy Exposure Registry*), prikupljeni su podaci o bolesnicama koje su bile izložene navedenom lijeku, a bolovale su od MS-a ili Crohnove bolesti (CD). Od 355 bolesnica, njih 349 je bolovalo od MS-a. Tri mjeseca prije začeća, 18,9% je prekinulo uzimanje terapije, a tijekom prvog tromjesečja 76,6% i u drugom tromjesečju 1,9%. Spontanih pobačaja je bilo 9,0%, što se podudara s općom populacijom, a velikih prirođenih anomalija 5,05%, što je nešto više od opće populacije. Nisu bile zabilježene neke specifične anomalije (58).

Izloženost u trećem tromjesečju je malo proučavana, ali je poznati prelazak natalizumaba kroz posteljicu od drugog tromjesečja nadalje. Iako je natalizumab učinkovit lijek, ukidanje terapije može dovesti do teškog povrata bolesti pa se postavlja pitanje kada je idealno prekinuti terapiju s obzirom na trudnoću i stanje trudnice. Tako se u jednom istraživanju pratilo 12 žena s visokom aktivnošću MS-a koje su bile na terapiji natalizumabom u zadnjem tromjesečju, te ishod njihovih 13 trudnoća. Njih pet je terapiju prekinulo u prvom tromjesečju, ali su ju morale početi ponovno uzimati zbog iznimne aktivnosti bolesti. Tri bolesnice su terapiju prekinule prije začeća, ali je bila ponovno uvedena zbog relapsa. Preostalih pet bolesnica terapiju nije ni prekidalo zbog poznatih teških relapsa nakon ukidanja lijeka i prije trudnoće. U desetero djece zabilježene su blaga do umjerena trombocitopenija i anemija. Također u pet od pet proučavanih uzoraka krvi iz pupčane vrpce, natalizumab je bio prisutan (59).

Predlaže se da takva djeca budu pažljivo promatrana i da se učini adekvatna laboratorijska obrada nakon poroda. Odluku o nastavku uzimanja terapije treba donijeti individualno te procijeniti hoće li korist za bolesnicu biti veća od eventualnog rizika za dijete (59).

Udruženje britanskih neurologa u svojim preporukama navodi prestanak korištenja natalizumaba u 34. tjednu gestacije te ponovni povratak liječenju što ranije moguće nakon poroda. Kako bi se spriječili relapsi bolesti, natalizumab bi se ponovno trebao uvesti unutar 8 do 12 tjedana od zadnje primijenjene doze (24).

### **3.2.3 ALEMTUZUMAB**

Alemtuzumab je humanizirano monoklonsko IgG protutijelo koje djeluje na CD52 limfocite. Preporuča se u osoba s visoko aktivnom RRMS, koja se ili brzo razvila ili nije reagirala na druge lijekove. Lijek može prijeći posteljicu i tako potencijalno ugroziti plod. Istraživanja na životinjama pokazala su povećanu smrtnost embrija te smanjenu koncentraciju limfocita T i B u potomaka kad su ispitivani miševi bili izloženi alemtuzumabu. U trudnoći se primjenjuje samo ako je korist za majku veća od moguće štetnosti za dijete. Potrebno je koristiti adekvatnu kontracepciju tijekom terapije i četiri mjeseca od zadnje primjene, s obzirom na podatak da se toliko dugo lijek zadržava u organizmu. S druge strane, njegov biološki učinak je puno duži. Alemtuzumab je često povezan s hipotireozom te se u trudnica treba redovito pratiti koncentracija hormona štitnjače. Ako je premalena, može nepovoljno utjecati na ishod trudnoće i pojavu mentalne retardacije ili patuljastog rasta u djeteta. Može također doći i do prolazne neonatalne Gravesove bolesti. Zbog mogućih kasnih nuspojava, a pogotovo oštećenja bubrega i pojave trombocitopenije, potrebno je bolesnicu pratiti još četiri godine od posljednje infuzije alemtuzumaba. Dojenje se također ne preporuča tijekom i ako je prošlo manje od četiri mjeseca od zadnje terapije jer su istraživanja na miševima pokazala izlučivanje u mlijeku (60).

Kroz 16 godina praćene su 972 žene liječene alemtuzumabom iz druge i treće faze kliničkog istraživanja. Zabilježeno je 264 trudnoća u 160 žena. Prosječno vrijeme začeća od zadnje primjene lijeka bilo je 35,9 mjeseci. Od 233 trudnoće s poznatim ishodom, bilo je 155 živorođenih bez prirođenih anomalija, 52 spontanih i 25 elektivnih pobačaja te 1 mrtvorodjenče. Povećan rizik od spontanog pobačaja povezan je sa starijom dobi žene te je učestalost slična općoj populaciji. Rizik nije bio veći u žena koje su unutar prva četiri mjeseca od završetka terapije ostale trudne (61).

### **3.2.4 OKRELIZUMAB**

Okrelizumab je humanizirano monoklonsko anti-CD20 protutijelo. Poznato je kako imunoglobulini prolaze kroz posteljicu, ali je malo podataka dostupno o utjecaju na trudnoću i potomstvo. Jedan od takvih je prikaz žena koje su ostale trudne unutar tri mjeseca od zadnje primjene terapije. Bilo je 267 trudnica oboljelih od MS-a te 62 živorođenih, 25 elektivnih i 10 spontanih pobačaja, 1 mrtvorodenče te 3 izvanmaternične trudnoće. Preostali broj su bile ili trudnoće još u tijeku, ili su bile nepoznatog ishoda (62).

Okrelizumab je indiciran u odraslih s aktivnom RRMS i također u ranoj fazi PPMS. Djeca čije su majke bile izložene drugim anti-CD20 protutijelima su imala prolazno smanjenje limfocita B i limfocitopeniju. Istraživanja na životinjama isključuju teratogeni učinak, ali je uočeno također smanjenje limfocita B. Preporuka je trudnoću odgoditi minimalno 12 mjeseci od zadnje primjene terapije. Ako su djeca tijekom trudnoće bila izložena okrelizumabu, trebalo bi odgoditi cijepljenje živim i živim atenuiranim cjepivima. Dojenje se također ne preporuča tijekom terapije okrelizumabom (63).

### **3.2.5 KLADRIBIN**

Kladribin je indiciran za visoko aktivnu RRMS, analog je adenzina i poznato je da inhibira sintezu deoskiribonukleinske kiseline (DNA). S obzirom na mehanizam djelovanja, kontraindiciran je tijekom trudnoće i dojenja jer bi mogao biti uzrokom prirodnih malformacija. Istraživanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost. Tijekom primjene lijeka i barem šest mjeseci od zadnje doze, treba se koristiti adekvatna kontracepcija, kako u žena, tako i u muškaraca na terapiji. Dojenje je dozvoljeno ako je prošlo minimalno tjedan dana od zadnje doze (64).

Na kongresu ECTRIMS 2017. godine je prikazano istraživanje o 64 trudnoće u 57 žena oboljelih od MS-a, a kladribinu su bile izložene 44 trudnice. Živorodne djece izloženo kladribinu je bilo 41%, a u skupini neizloženoj kladribinu 45%. Preostale trudnoće su završile spontanim ili elektivnim pobačajem. U živorođenih nisu bile zabilježene prirodne malformacije, ali daljnja istraživanja su nužno potrebna (65).

Sažeti prikaz imunomodulacijskih lijekova i njihova primjena tijekom trudnoće i dojenja prikazana je u tablici 3.

**Tablica 3 – Sažeti prikaz imunomodulacijskih lijekova i njihova primjena tijekom trudnoće i dojenja**

<b>LINIJA TERAPIJE</b>	<b>LIJEK</b>	<b>KORIŠTENJE TIJEKOM TRUDNOĆE</b>	<b>KORIŠTENJE TIJEKOM DOJENJA</b>
<b>I. LINIJA</b>	IFN-β	Dozvoljeno	Dozvoljeno
	GA	Dozvoljeno ako korist za majku opravdava rizik za fetus	Dozvoljeno ako korist za majku opravdava rizik za fetus
	Teriflunomid	Kontraindiciran; po potrebi provesti postupak ubrzane eliminacije prije trudnoće	Kontraindiciran
	DMF	Dozvoljen samo ako postoji jasna indikacija	Ne preporuča se
<b>II. LINIJA</b>	Fingolimod	Prekid terapije 2 mjeseca prije planirane trudnoće	Kontraindiciran
	Natalizumab	Dozvoljen ako postoji jasna indikacija; pratiti potencijalne hematološke promjene u novorođenčeta	Ne preporuča se
	Alemtuzumab	Prekid terapije 4 mjeseca prije planirane trudnoće	Dozvoljen ako je prošlo više od 4 mjeseca od zadnje infuzije
	Okrelizumab	Prekid terapije 12 mjeseci prije planirane trudnoće	Ne preporuča se
	Kladribin	Prekid terapije 6 mjeseci prije planirane trudnoće	Kontraindicirano tijekom terapije; dozvoljeno minimalno tjedan dana od zadnje primljene doze

## 4. LIJEČENJE RELAPSA MULTIPLE SKLEROZE TIJEKOM I NAKON TRUDNOĆE

Iako je pokazano da se u većine trudnica smanjuje aktivnost bolesti, postoje i bolesnice kojima se stanje pogorša, naročito u prva dva tromjesečja trudnoće. Ako za to postoji potreba, trudnica oboljela od MS-a može snimiti MR, ali bez primjene Gd kontrastnog sredstva (31).

Ako se tijekom trudnoće dogodi relaps bolesti, mogu se primijeniti pulsne doze kortikosteroida u dozi od 1 grama kroz tri do pet dana. Naravno, postoji zabrinutost za negativni utjecaj na fetus, pogotovo primjenom u prvom tromjesečju. U tom periodu postoji povećan rizik od pobačaja, ali i pojave rascjepa usne i nepca. Preporuka je koristiti kortikosteroide samo kada je to nužno potrebno i ako relaps bolesti u tolikoj mjeri pogoršava kvalitetu svakodnevnog života (10).

Kako bi primjena kortikosteroida bila što sigurnija, ona ovisi o danoj dozi, dužini primijene, tjednu trudnoće te vrsti kortikosteroida koja se primjenjuje. Sigurnim za korištenje tijekom drugog i trećeg tromjesečja se smatraju prednizon, prednizolon te metilprednizolon (24).

Također, postoji povećana vjerojatnost relapsa u prva tri mjeseca od poroda, što se može objasniti mnogobrojnim hormonskim promjenama u organizmu majke. Tada se mogu primijeniti kortikosteroidi ili po nekim radovima intravenski imunoglobulini (IVIg). Metilprednizolon se izlučuje u majčino mlijeko u veoma malim količinama te žena može dojiti. Preporuka je pričekati dva do četiri sata s dojenjem od primjene kortikosteroida (24).

S obzirom na to da je očekivan veći broj relapsa u prva tri mjeseca od poroda, postavlja se pitanje mogućnosti davanja IVIg-a i kortikosteroida kao metode prevencije. Neki autori tvrde kako dosad učinjena istraživanja ne mogu dati točne smjernice za prevenciju relapsa nakon poroda, dok drugi tvrde da pojedina istraživanja pokazuju prednost od primjene. Trenutno ne postoje službene preporuke za profilaktičnu primjenu IVIg-a i kortikosteroida nakon poroda (10,24).

U nedavno publiciranom radu retrospektivno su se uspoređivali podaci iz sveučilišne bolnice u Ljubljani, gdje su žene s dijagnozom RRMS preventivno nakon poroda dobivale IVIg, s oboljelim ženama iz Kliničkog bolničkog centra Zagreb koje ga nakon poroda nisu primale. Primjenjivalo se 10 g IVIg-a mjesečno u prvih šest mjeseci od poroda (66).



U obzir se uzimao datum poroda, dob majke, godina dijagnoze RRMS, EDSS, uzimanje imunomodulacijske terapije prije trudnoće, broj relapsa u godini prije, tijekom i u godini nakon trudnoće. Sve žene su prestale s imunomodulacijskom terapijom prije nastupa trudnoće ili odmah nakon njene potvrde. Od 64 žene koje su primile IVIg, njih 42 je uzimalo imunomodulacijsku terapiju prije trudnoće. Devetnaest ih je doživjelo relaps. S druge strane, 68 njih nije dobilo IVIg, a 39 ih je primalo imunomodulacijsku terapiju te ih je 17 doživjelo relaps. Pokazano je kako preventivno davanje IVIg-a nije potrebno. Ženama se savjetuje da doje, a nakon dojenja, čija duljina ovisi o kliničkoj i radiološkoj aktivnosti bolesti, preporuča se ponovno uvesti imunomodulacijsku terapiju (66).

## 5. POROD I ANESTEZIJA

S obzirom na manjak provedenih istraživanja, poneki liječnici su i dalje nesigurni po pitanju davanja lokalne anestezije tijekom poroda u žena koje boluju od MS-a (10).

U već navedenoj PRIMIS studiji, proučavao se učinak epiduralne analgezije u trudnica oboljelih od MS-a. Od ukupnog broja, 18,9% trudnica je izabralo epiduralnu analgeziju. Od njih je samo pet bolesnica moralo započeti imunomodulacijsko liječenje u prvih šest mjeseci od poroda te nije uočena povezanost epiduralne analgezije s povećanom pojavom relapsa bolesti ili napredovanjem onesposobljenosti (13).

Žene oboljele od MS-a tijekom poroda mogu primiti sve vrste anestezije, što uključuje spinalnu, epiduralnu i spinalno-epiduralnu anesteziju. Ne smatraju se čimbenikom rizika od pojave pojačane aktivnosti bolesti nakon poroda te su sigurne za primjenu (24).

Ako trudnica ima izražen invaliditet ili spastičnost, preporuka je fizikalna terapija pod nadzorom tijekom trudnoće, a u vrijeme poroda spazmi se mogu regulirati benzodiazepinima ili epiduralnom analgezijom. Treba obratiti pozornost na bolesnice s lezijama kralježnične moždine ili s gubitkom osjeta ispod nivoa Th11. Kod ovih bolesnica početak poroda može proći nezapaženo te je ove trudnice neophodno pravovremeno educirati o drugim eventualnim simptomima koji bi upućivali na početak poroda (24).

Sama dijagnoza MS-a nije indikacija za carski rez te bolesnice s niskim EDSS rezultatom mogu normalno vaginalno roditi. Postoji iznimka u bolesnica koje su više onesposobljene prema EDSS ljestvici te u njih treba razmotriti asistirani vaginalni porod ili carski rez (11).

## 6. LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE TIJEKOM DOJENJA

Sve učinkovitijom kontrolom bolesti prije trudnoće i uspješnim tijekom iste, postavlja se pitanje pravilnog postupanja nakon poroda. Jedno od glavnih pitanja u razdoblju puerperija je treba li majka dojiti ili odmah ponovno započeti imunomodulacijsku terapiju s ciljem sprječavanja ranih relapsa (36).

S obzirom na važnost dojenja, pažljivo i individualno treba procijeniti stanje bolesnice te prilagoditi želju za dojenjem s potrebom ponovnog uvođenja terapije za MS. Američka pedijatrijska akademija preporuča isključivo dojenje u prvih šest mjeseci života, a zatim nastavak dojenja do prve godine uz uvođenje krute hrane. Nakon prve godine života, dojenje ovisi o mogućnostima i želji majke (12). Prednosti dojenja za dijete su smanjenje rizika od pojave infekcija, astme, pretilosti i šećerne bolesti. U majke se smanjuje rizik od pretilosti, metaboličkog sindroma, šećerne bolesti tipa 2, karcinoma dojke i jajnika (36).

Postoji vjerojatnost da dojenje samo po sebi ima zaštitni učinak na pojavu relapsa bolesti nakon poroda. Također, ako majka uzima imunomodulacijsku terapiju i doji, neizvjesno je hoće li se lijek izlučiti u majčino mlijeko te kakvog potencijalnog utjecaja može imati na razvoj djeteta (12).

U PRIMIS studiji 124 žene, od 210 oboljelih od MS-a, odlučile su dojiti te nije pokazano da postoji negativan utjecaj na pojavu relapsa ili pogoršanje onesposobljenosti. Bolesnice koje su se odlučile za dojenje, tijekom same trudnoće i prije nje imale su nižu vrijednost na EDSS ljestvici te manji broj relapsa. S obzirom na rečeno, moguće je kako su se bolesnice s blažim tijekom bolesti više odlučivale za dojenje (13).

U istraživanju provedenom od 2008. do 2012. godine prikupljali su se podaci o trudnicama oboljelih od RRMS-a te su praćene još godinu dana nakon poroda. Podaci su preuzeti iz Nacionalnog njemačkog registra MS-a i trudnoće (engl. *The nationwide German MS and pregnancy registry*). Istraživanje je usporedilo žene koje su isključivo dojile barem dva mjeseca, sa ženama koje nisu isključivo dojile ili nisu dojile uopće. Cilj je bio uočiti razliku u vremenu do prvog relapsa bolesti. Od sveukupno 201 žene, njih 120 je odlučilo isključivo dojiti barem dva mjeseca, a preostalih 81 ili nije dojilo (njih 39) ili je dojilo u kombinaciji s dodatnom prehranom za dijete (67).

Unutar prvih šest mjeseci od poroda, 31 žena (38,3%) koja nije isključivo dojila je doživjela relaps, u usporedbi s 29 žena (24,2%) koje su isključivo dojile barem dva mjeseca. Time je pokazano kako isključivo dojenje ne povećava broj relapsa poslije poroda, ali je važno napomenuti kako su žene koje su isključivo dojile imale manje relapsa tijekom same trudnoće te su rijetke morale ponovno započeti imunomodulacijsku terapiju unutar prvih 30 dana od poroda. K tome, one su i prije trudnoće rjeđe bile na terapiji. S obzirom na to, moguće je da su žene koje nisu isključivo dojile i prije trudnoće imale aktivniju bolest te su se nakon poroda morale ranije vratiti na terapiju. Zaključno, vjerojatnije je da žene koje prije trudnoće imaju manje aktivnu bolest, sličnu aktivnost bolesti imaju tijekom trudnoće i nakon poroda te se one češće odlučuju za isključivo dojenje (67).

Nije još uvijek potpuno poznato kako dojenje ostvaruje zaštitni učinak od aktivnosti MS-a. Visoka koncentracija prolaktina djeluje proupalno, ali se pokazalo da ima neuroprotektivna svojstva povezana s remijelinizacijom, što ne znači nužno i učinak na učestalost relapsa (12).

Podaci o izlučivanju imunomodulacijskih lijekova u majčino mlijeko te njihov eventualni utjecaj na dojeno dijete se još uvijek istražuju. Trenutno je iz pokusa na životinjama poznato da se u mlijeko izlučuju teriflunomid, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab te okrelizumab. Također, fingolimod je i oralno biorasploživ što može štetno utjecati na dojeno dijete. S druge strane, IFN- $\beta$  je protein velikih dimenzija te se teško izlučuje u mlijeko i nije oralno biorasploživ. IFN- $\beta$  i po dostupnim radovima GA dozvoljeni za korištenje tijekom dojenja (31).

Preporuka je ako ne postoji aktivna bolest, da se povratak na imunomodulacijsku terapiju odgodi te da majka doji barem neko vrijeme, ili u kombinaciji s nadohranom. Po dostupnim radovima pokazano je kako dojenje nema utjecaja na povećan broj relapsa, dapače, isključivo dojenje barem dva mjeseca se pokazalo kao zaštitni faktor. Ako se relaps i dogodi tijekom ovog perioda, on najčešće nema dugoročnog utjecaja na onesposobljenost (36).

## 7. ZAKLJUČAK

Zaključno, MS danas više nije prepreka ženama da ostvare svoju želju i potencijal za rađanjem. MS ne utječe na plodnost i tijek trudnoće, ali ni na povećan broj spontanih pobačaja, prirođenih malformacija, mrtvorodenosti ili prijevremeno rođene djece. Dapače, neka istraživanja pokazuju da trudnoća ima zaštitni učinak. Dijagnoza MS-a se danas može postaviti rano te je neophodno pravovremeno započeti s adekvatnim imunomodulacijskim liječenjem. Time je omogućena bolja kontrola bolesti te dugoročan pozitivan učinak na tijek bolesti. Kod žena koje prije trudnoće imaju dobro kontroliranu bolest imunomodulacijskim lijekovima, trudnoća i vrijeme dojenja će također u većini slučajeva proći bez kliničke i radiološke aktivnosti bolesti. Većina lijekova je kontraindicirana u trudnoći pa je planiranje trudnoće važan element.

U trudnoći se koriste IFN- $\beta$  i GA od prve linije liječenja, a u indiciranim slučajevima koristi se i natalizumab. Treba znati kako se još uvijek ne mogu isključiti mogući neželjeni ishodi terapije na trudnoću i fetus jer ni za jedan lijek ne postoje kontrolirana ispitivanja u ljudi.

Malo je dokaza o prijenosu lijeka u majčino mlijeko i utjecaj na dojeno dijete. Terapija se obično ne uzima tijekom dojenja, ali ako se dojenje ne želi prekinuti, a terapija je potrebna, može se koristiti IFN- $\beta$  ili GA.

Uz ranu dijagnozu, pravovremeno uvođenje terapije i planiranje trudnoće, žene oboljele od MS-a mogu postići kvalitetnu kontrolu bolesti te uspješnu trudnoću i period dojenja.

## **8. ZAHVALE**

Prvenstveno zahvaljujem svojoj mentorici dr. sc. Terezi Gabelić, na iznimnoj pomoći, savjetima i strpljenju tijekom pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima i prijateljima na razumijevanju i neprekidnoj podršci za vrijeme trajanja cijelog studija.

## 9. LITERATURA

1. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler.* 01. srpanj 2017.;23(8):1123–36. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28273775/>
2. Brinar V S. *Neurologija za medicinare.* 9. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. 373.-376.
3. Harbo HF, Gold R, Tintora M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013.;6(4):237–48. Dostupno na: </pmc/articles/PMC3707353/>
4. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. Sv. 97, *Neuron.* Cell Press; 2018. str. 742–68. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.021>
5. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases.* 2015.;3(7):545. Dostupno na: </pmc/articles/PMC4517331/>
6. Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor B V., Simpson S, Lepore V, i ostali. Geographical Variations in Sex Ratio Trends over Time in Multiple Sclerosis. *PLoS One.* 25. listopad 2012.;7(10). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23133550/>
7. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. Sv. 16, *Clinical medicine (London, England).* Royal College of Physicians; 2016. str. s53–9. Dostupno na: </pmc/articles/PMC6329568/>
8. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, i ostali. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Sv. 17, *The Lancet Neurology.* Lancet Publishing Group; 2018. str. 162–73.
9. Expanded Disability Status Scale (EDSS) | MS Trust [Internet]. [citirano 13. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss>
10. Vukusic S, Michel L, Leguy S, Lebrun-Frenay C. Pregnancy with multiple sclerosis. Sv. 177, *Revue Neurologique.* Elsevier Masson s.r.l.; 2021. str. 180–94. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32736812/>

11. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. Sv. 9, Therapeutic Advances in Neurological Disorders. SAGE Publications Ltd; 2016. str. 198–210. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC4811012/](#)
12. Voskuhl R, Momtazee C. Pregnancy: Effect on Multiple Sclerosis, Treatment Considerations, and Breastfeeding. Sv. 14, Neurotherapeutics. Springer New York LLC; 2017. str. 974–84. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28766273/>
13. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, i ostali. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): Clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. lipanj 2004.;127(6):1353–60. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15130950/>
14. Thöne J, Kollar S, Nosome D, Ellrichmann G, Kleiter I, Gold R, i ostali. Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 14. siječanj 2015.;21(1):41–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25145691/>
15. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and.... ECTRIMS Online Library. Oh J. Oct 11 2018; 228536 [Internet]. [citirano 06. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/228536/jiwon.oh.sexual.dysfunction.in.multiple.sclerosis.a.systematic.review.and.html?f=menu%3D14%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Aspeaker%3D440583>
16. Azimi A, Hanaei S, Sahraian MA, Mohammadifar M, Ramagopalan S V, Ghajarzadeh M. Prevalence of Sexual Dysfunction in Women with Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Maedica (Buchar)*. prosinac 2019.;14(4):408–12. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32153674>
17. Alwan S, Yee IM, Dybalski M, Guimond C, Dwosh E, Greenwood TM, i ostali. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Mult Scler J*. 2013.;19(3):351–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22760102/>
18. Glazer CH, Tøttenborg SS, Giwercman A, Bräuner EV, Eisenberg ML, Vassard D, i ostali. Male factor infertility and risk of multiple sclerosis: A register-based cohort study. *Mult Scler J*. 01. prosinac 2018.;24(14):1835–42. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29027840/>



19. Lu E, Zhu F, Zhao Y, Van Der Kop M, Sadovnick AD, Synnes A, i ostali. Birth outcomes of pregnancies fathered by men with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2014.;20(9):1260–4.
20. Van Der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L, Synnes A, Sadovnick D, Sayao AL, i ostali. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. srpanj 2011.;70(1):41–50. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21710652/>
21. Landi D, Ragonese P, Prosperini L, Nociti V, Haggiag S, Cortese A, i ostali. Abortion induces reactivation of inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 01. prosinac 2018.;89(12):1272–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29970387/>
22. Macdonald SC, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Pregnancy Outcomes in Women with Multiple Sclerosis. U: *American Journal of Epidemiology*. Oxford University Press; 2019. str. 57–66. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165561/>
23. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *J Neurol*. svibanj 2008.;255(5):623–7.
24. Varytė G, Zakarevičienė J, Ramašauskaitė D, Laužikienė D, Arlauskienė A. Pregnancy and Multiple Sclerosis: An Update on the Disease Modifying Treatment Strategy and a Review of Pregnancy's Impact on Disease Activity. Sv. 56, *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. NLM (Medline); 2020. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31973138/>
25. Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol*. studeni 2012.;72(5):682–94. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23034952/>
26. Brzosko B, Thiel S, Gold R, Hellwig K. Low relapse risk under disease modifying treatment during ART in women with relapsing remitting multiple sclerosis (P4.356). *Neurology*. 2018.;90(15 Supplement).
27. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, Confavreux C, De Sèze J, Brassat D, i ostali. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 01. kolovoz 2012.;83(8):796–802. Dostupno na: <http://jnnp.bmj.com/>

28. Pozzilli C, Pugliatti M. An overview of pregnancy-related issues in patients with multiple sclerosis. Sv. 22, *European Journal of Neurology*. Blackwell Publishing Ltd; 2015. str. 34–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26374512/>
29. Pozzilli C, De Giglio L, Barletta VT, Marinelli F, De Angelis F, Gallo V, i ostali. Oral contraceptives combined with interferon b in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*. 2015.;2(4).
30. De Giglio L, Marinelli F, Barletta VT, Pagano VA, De Angelis F, Fanelli F, i ostali. Effect on Cognition of Estroprogestins Combined with Interferon Beta in Multiple Sclerosis: Analysis of Secondary Outcomes from a Randomised Controlled Trial. *CNS Drugs*. 01. veljača 2017.;31(2):161–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27995531/>
31. Kaplan TB. Management of Demyelinating Disorders in Pregnancy. Sv. 37, *Neurologic Clinics*. W.B. Saunders; 2019. str. 17–30. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30470273/>
32. Houtchens MK, Zapata LB, Curtis KM, Whiteman MK. Contraception for women with multiple sclerosis: Guidance for healthcare providers. Sv. 23, *Multiple Sclerosis*. SAGE Publications Ltd; 2017. str. 757–64. Dostupno na: </pmc/articles/PMC5785786/>
33. Langer-Gould A, Huang S, Van Den Eeden SK, Gupta R, Leimpeter AD, Albers KB, i ostali. Vitamin D, pregnancy, breastfeeding, and postpartum multiple sclerosis relapses. *Arch Neurol*. ožujak 2011.;68(3):310–3. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21059988/>
34. Munger KL, Åivo J, Hongell K, Soilu-Hänninen M, Surcel HM, Ascherio A. Vitamin D status during pregnancy and risk of multiple sclerosis in offspring of women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurol*. 01. svibanj 2016.;73(5):515–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26953778/>
35. Mirzaei F, Michels KB, Munger K, O'Reilly E, Chitnis T, Forman MR, i ostali. Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Ann Neurol*. srpanj 2011.;70(1):30–40. Dostupno na: </pmc/articles/PMC3205990/>
36. Langer-Gould AM. Pregnancy and family planning in multiple sclerosis. Sv. 25, *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. str. 773–92. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31162316/>

37. Hughes SE, Spelman T, Gray OM, Boz C, Trojano M, Lugaresi A, i ostali. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2014.;20(6):739–46. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24107309/>
38. Rebif 44 micrograms solution for injection in cartridge - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [citirano 25. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8211#PREGNANCY>
39. [Internet]. [citirano 01. lipanj 2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_hr.pdf)
40. [Internet]. [citirano 01. lipanj 2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_hr.pdf)
41. [Internet]. [citirano 01. lipanj 2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_hr.pdf)
42. Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, Haghikia A, Queisser-Wahrendorf A, Gold R, i ostali. 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.* 01. svibanj 2016.;22(6):801–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26920382/>
43. Coyle PK, Sinclair SM, Scheuerle AE, Thorp JM, Albano JD, Rametta MJ. Final results from the Betaseron (interferon  $\beta$ -1b) Pregnancy Registry: A prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open.* 2014.;4(5). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821713/>
44. Herbstritt S, Langer-Gould A, Rockhoff M, Haghikia A, Queisser-Wahrendorf A, Gold R, i ostali. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult Scler J.* 2016.;22(6):810–6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26754804/>
45. Zecca C, Disanto G, Sacco R, Riccitelli GC, Gobbi C. Use of glatiramer acetate between 2010-2015: Effectiveness, safety and reasons to start GA as first or second line treatment in Swiss multiple sclerosis patients. *BMC Neurol.* 12. srpanj 2019.;19(1). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31299922/>

46. Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A, Weinstock-Guttman B, Haas J, Izquierdo G, i ostali. Pregnancy outcomes from the Branded glatiramer acetate pregnancy database. *Int J MS Care*. 01. siječanj 2018.;20(1):9–14. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29507538/>
47. [Internet]. [citirano 10. lipanj 2021.]. Dostupno na: [https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DE\\_H\\_5283\\_002\\_FinalPI\\_2of2.pdf](https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DE_H_5283_002_FinalPI_2of2.pdf)
48. [Internet]. [citirano 03. lipanj 2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_en.pdf)
49. Vukusic S, Coyle PK, Jurgensen S, Truffinet P, Benamor M, Afsar S, i ostali. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult Scler J*. 01. lipanj 2020.;26(7):829–36. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30968734/>
50. Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy Outcomes Following Maternal and Paternal Exposure to Teriflunomide During Treatment for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Neurol Ther*. 18. prosinac 2014.;3(2):133–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26000229/>
51. [Internet]. [citirano 10. lipanj 2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_hr.pdf)
52. Gold R, Phillips JT, Havrdova E, Bar-Or A, Kappos L, Kim N, i ostali. Delayed-Release Dimethyl Fumarate and Pregnancy: Preclinical Studies and Pregnancy Outcomes from Clinical Trials and Postmarketing Experience. *Neurol Ther*. 01. prosinac 2015.;4(2):93–104. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40120-015-0033-1>
53. An international registry tracking pregnancy outcomes in women.... ECTRIMS Online Library. Hellwig K. Sep 13 2019; 278349 [Internet]. [citirano 05. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/278349/kerstin.hellwig.an.international.registry.tracking.pregnancy.outcomes.in.women.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Ddmf>

54. [Internet]. [citirano 08. lipanj 2021.]. Dostupno na:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_hr.pdf)
55. Effect of fingolimod on pregnancy outcomes in patients with....ECTRIMS Online Library. Hellwig K. Sep 11 2019; 278772 [Internet]. [citirano 05. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/278772/kerstin.hellwig.effect.of.fingolimod.on.pregnancy.outcomes.in.patients.with.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Asearch%3Dpregnancy>
56. Karlsson G, Francis G, Koren G, Heining P, Zhang X, Cohen JA, i ostali. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*. 25. veljača 2014.;82(8):674–80. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24463630/>
57. [Internet]. [citirano 10. lipanj 2021.]. Dostupno na:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_en.pdf)
58. 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*. 24. kolovoz 2016.;16(1). Dostupno na: </pmc/articles/PMC4995778/>
59. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, Schneider H, Tenenbaum T, Elias-Hamp B, i ostali. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol*. 2014.;71(7):891–5. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821217/>
60. [Internet]. [citirano 09. lipanj 2021.]. Dostupno na:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_hr.pdf)
61. Oh J, Achiron A, Celius EG, Chambers C, Derwenskus J, Devonshire V, i ostali. Pregnancy outcomes and postpartum relapse rates in women with RRMS treated with alemtuzumab in the phase 2 and 3 clinical development program over 16 years. *Mult Scler Relat Disord*. 01. kolovoz 2020.;43. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32498033/>

62. Pregnancy outcomes in patients treated with ocrelizumab. ECTRIMS Online Library. Oreja-Guevara C. Sep 12 2019; 279140 [Internet]. [citirano 06. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/279140/celia.oreja-guevara.pregnancy.outcomes.in.patients.treated.with.ocrelizumab.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Amedia%3D1>
63. [Internet]. [citirano 06. lipanj 2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_en.pdf)
64. [Internet]. [citirano 10. lipanj 2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_en.pdf)
65. Pregnancy outcomes during the clinical development programme of.... ECTRIMS Online Library. John V. Oct 27 2017; 199894 [Internet]. [citirano 05. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/199894/vicky.john.pregnancy.outcomes.during.the.clinical.development.programme.of.html>
66. Horvat Ledinek A, Brecl Jakob G, Jerše J, Ruška B, Pavičić T, Gabelić T, i ostali. Intravenous immunoglobulins for the prevention of postpartum relapses in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 01. veljača 2020.;38. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31756610/>
67. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S, Borisow N, Haghikia A, Elias-Hamp B, i ostali. Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. *JAMA Neurol.* 01. listopad 2015.;72(10):1132–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26322399/>

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 25.5.1995. godine u Zagrebu. Pohađala sam osnovnu školu Većeslava Holjevca te svoje obrazovanje nastavila u IV. jezičnoj gimnaziji u Zagrebu koju sam završila s odličnim uspjehom.

Medicinski fakultet upisujem 2015. godine. Tijekom studija bila sam demonstrator na Zavodu za Anatomiju te Zavodu za Patofiziologiju. Na kongresu CROSS (Croatian Student Summit), bila sam aktivni sudionik kroz dvije godine, a 2020. sam bila u organizacijskom odboru te sudjelovala u provedbi radionice Studentske sekcije za neuroznanost. Sudjelovala sam kao aktivni sudionik i organizator radionice na kongresu ZIMS (Zagreb International Medical Summit) te aktivno sudjelovala na kongresu NeuRi u Rijeci.

Od 2019. godine sudjelujem u provedbi registra IMPROVE u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Cilj registra je na međunarodnoj razini upisati bolesnike koji su imali ishemični moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku te imaju otvoreni foramen ovale. Prate se razni parametri koji će pomoći u kvalitetnijem pristupu takvim bolesnicima.

U vrijeme pandemije volontirala sam u pozivnom centru za praćenje kontakata oboljelih od koronavirusa u Školi narodnog zdravlja/Hrvatskog Zavoda za javno zdravstvo. Tijekom 2021. godine organizirala sam i provela nekoliko radionica lumbalne punkcije namijenjene studentima.

Tijekom ljeta svoje medicinsko znanje i vještine ću proširiti dvomjesečnim sudjelovanjem na Erasmus+ stručnoj praksi u Centre Hospitalier de Luxembourg.