

# Proaktivan i individualan pristup liječenju multiple skleroze tijekom trudnoće

---

Palac, Ivana

Professional thesis / Završni specijalistički

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:491854>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-20**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ivana Palac

PROAKTIVAN I INDIVIDUALAN PRISTUP LIJEČENJU MULTIPLE SKLEROZE  
TIJEKOM TRUDNOĆE

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija

Mentor rada: doc. dr. sc. Ines Lazibat, dr. med.

Specijalistički rad obranjen je dana 17. prosinca 2021. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. doc. dr. sc. Ines Lazibat

Klinička bolnica Dubrava

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet

3. doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Rad ima 76 listova.

## PREDGOVOR

Ovaj je specijalistički rad prijavljen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Ines Lazibat, dr. med., voditeljice Odjela za demijelinizacijske bolesti Zavoda za neurologiju Kliničke bolnice Dubrava.

*Hvala mentorici doc. dr. sc. Ines Lazibat, dr. med na stručnom vodstvu i svesrdnoj pomoći tijekom izrade ovog rada.*

*Hvala mojoj obitelji i prijateljima na podršci.*

## SAŽETAK:

**Cilj istraživanja:** Cilj je istraživanja u jednome radu objediniti trenutačno dostupne spoznaje o pristupu liječenju žena koje boluju od multiple skleroze (MS), a razmišljaju o majčinstvu. Sveobuhvatnim pristupom temi nastojat će se istaknuti najnovije važeće spoznaje, kao i potencijalna daljnja područja istraživanja. Naglasak će biti na konkretnim savjetima s uporištem u medicini temeljenoj na dokazima i aktualnim informacijama, ali i na dubljoj analizi samog mehanizma interakcije trudnoće i multiple skleroze iz kojega možda poniknu buduće terapije ili objašnjenja o sve većoj prevalenciji MS-a u žena.

**Materijal / ispitanici i metode:** Pri izradi će se napraviti sustavan pregled znanstvene i stručne literature, publikacija stručnih udruga i institucija te drugih raspoloživih izvora za sljedeće ključne riječi: multipla skleroza i trudnoća, liječenje MS-a, utjecaj spolnih hormona na MS, dojenje i MS, smjernice, opstetrička i ginekološka njega pacijentica s MS-om. Pod mentoričnim će se vodstvom dati prednost relevantnim autorima i studijama.

**Rezultati:** MS ne čini trudnoću samu po sebi rizičnom. Ipak, s obzirom na eru terapija koje mijenjaju tijek bolesti (engl. *disease modifying therapies*, DMT), žene u reproduktivnom razdoblju potrebno je proaktivno savjetovati o planiranju trudnoće i primjeni odgovarajuće kontracepcije. Odabir DMT-a trebao bi ovisiti o odluci žene za trudnoćom. Idealno bi bilo postići stabilnost bolesti dvije ili najmanje jednu godinu prije pokušaja trudnoće. Sama trudnoća utječe na smanjenje aktivnosti bolesti, koje je najizraženije u trećem tromjesečju, dok se postpartalno aktivnost bolesti povećava. Način poroda i primjena analgezije ovise o opstetričkim kriterijima. Zasad još nije potvrđena nijedna hormonalna terapija za liječenje MS-a koja je proizašla iz imunomodulacije zbog utjecaja hormona specifičnih za trudnoću.

**Zaključak:** Do 1998. godine i zaključaka studije PRIMIS, tj. do relativno nedavno, žene koje boluju od MS-a bile su odgovarane od trudnoće jer se smatralo da će trudnoća pogoršati tijek bolesti. Ta je studija dokazala suprotno, odnosno, da trudnoća ima neutralan učinak, dok neki

noviji radovi čak sugeriraju i njezin donekle protektivan učinak zbog imunomodulacijskih i epigenetskih promjena u trudnoći koje još treba detaljnije istražiti.

U proteklih 25 godina na tržištu su se pojavile brojne terapije, ali je iskustvo njihove primjene tijekom trudnoće i dojenja ograničeno i tek akumulacijom podataka o izloženosti tim lijekovima moći će se donijeti jasnije smjernice. Zasad je to još dosta individualno jer liječnik kliničar na osnovi svoje procjene mora zaključiti kojim smjerom ići. Za neke je terapije jasno da su kontraindicirane i da se ne smiju upotrebljavati u trudnoći. Za nekoliko se njih odluka temelji na omjeru rizika i koristi za majku i fetus te ju je potrebno donijeti individualno. Kliničaru bi svakako pomogli precizni i dostupni biomarkeri koji bi na vrijeme sugerirali u kojem se smjeru bolest kreće, prije nego na to ukažu snimke magnetskom rezonacijom (engl. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI). Jednako tako ostaje otvoreno pitanje što s pacijenticama koje boluju od primarno progresivne multiple skleroze (PPMS). Većina je studija rađena s pacijenticama koje boluju od relapsno-remitirajuće multiple skleroze (RRMS), pa se tako i svi zaključci najizravnije odnose na njih.

Ako se iz dobro isplaniranih epidemioloških studija pronađe koje su to promjene u stilu života moderne žene utjecale na navedeni porast incidencije MS-a, jednostavnim bi se savjetima za promjenu ponašanja mogao prevenirati poticaj za nastanak bolesti, što bi bila najjednostavnija i najefikasnija metoda.

Iz imunomodulacijskog mehanizma djelovanja trudnoće na MS mogu se dobiti ideje za nove terapije. Pitanje je može li primjena egzogene hormonske nadomjesne terapije biti jedno od mogućih farmakoekonomski isplativih rješenja, budući da se to tek treba dokazati velikim kliničkim ispitivanjima.

## SUMMARY:

**Objectives:** The aim of this research is to combine in one paper the currently available knowledge on the approach to the treatment of women who are suffering from multiple sclerosis and thinking about motherhood. A comprehensive approach to the topic will seek to highlight the latest valid findings as well as potential further areas of research. The emphasis will be on concrete advice grounded on evidence-based medicine and current information, but also on a deeper analysis of the mechanism of interaction between pregnancy and multiple sclerosis from which future therapies or explanations for the increasing prevalence of MS in women may emerge.

**Material / Patients and Methods:** The thesis will provide a systematic review of scientific and professional literature, publications of professional associations and institutions and other available sources. The key search words will be: multiple sclerosis and pregnancy, MS treatment, influence of sex hormones on MS, breastfeeding and MS, guidelines, obstetric and gynaecological care of patients with MS. Under the guidance of the mentor, preference will be given to relevant authors and studies.

**Results:** Pregnancies in MS are not *per se* high risk pregnancies, however, given the DMT era, women in the reproductive period need to be proactively advised about planning a pregnancy and using appropriate contraception. The choice of DMT should depend on the woman's decision to become pregnant. It would be ideal to achieve disease stability two or at least one year before attempting pregnancy. Pregnancy itself decreases disease activity, especially during the third trimester, followed by an increased risk of postpartum relapses. The mode of delivery and the use of analgesics depend on obstetric criteria. To date, no hormonal therapy for the treatment of MS that has resulted from immunomodulation due to the effects of pregnancy-specific hormones has been confirmed.

**Conclusion:** Until 1998 and the conclusions of the PRIMS study, i.e. until relatively recently, women suffering from MS were dissuaded from pregnancy because it was thought that

pregnancy would worsen the course of the disease. This study proved the opposite: that pregnancy has a neutral, and some recent work even suggests a somewhat protective effect due to immunomodulatory and epigenetic changes in pregnancy, which have yet to be investigated in more detail.

Numerous therapies have appeared on the market over the past 25 years, but the experience of their use during pregnancy and lactation is limited and only with the accumulation of data on exposure to these drugs will it be possible to provide clearer guidelines. For now, it is still quite individual, because a clinician must decide which direction to choose based on their assessment. For some therapies, it is clear that they are contraindicated and should not be used in pregnancy. For others, the decision is based on the risk-benefit ratio for the mother and the foetus and should be made individually. Precise and available biomarkers would certainly be a big help for the clinician since they would suggest on time in which direction the disease is developing, even before MRI images indicate this. The question of what to do with PPMS patients also remains open. Most studies have been made with RRMS patients, and all conclusions relate most directly to them.

If well-planned epidemiological studies reveal which changes in the lifestyle of the modern woman have influenced this increase in the incidence of MS, simple tips for behaviour change could prevent the impetus for the disease, which would be the simplest and most effective method.

Ideas for new MS therapies can be obtained from the effects of the immunomodulatory mechanism of pregnancy on MS. It remains to be seen whether the answer lies in use of exogenous hormonal therapy as a cost-effective solution. However, it needs to be proven by large clinical trials.



Sadržaj specijalističkog rada:

<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>1</b>
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>9</b>
<b>3. MATERIJAL I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI .....</b>	<b>10</b>
3. 1. UTJECAJ TRUDNOĆE NA MULTIPLU SKLEROZU.....	10
3. 2. UTJECAJ MULTIPLE SKLEROZE NA TRUDNOĆU.....	14
3. 2. 1. <i>Utjecaj MS-a na plodnost i sposobnost žena da zanesu – primjena tretmana potpomognute oplodnje</i> .....	14
3. 2. 2. <i>Utjecaj MS-a na stopu pobačaja i prekida trudnoća te malformacija</i> .....	16
3. 2. 3. <i>Utjecaj MS-a na način poroda</i> .....	16
3. 2. 4. <i>Utjecaj MS-a na rizik od prijevremenog poroda i niske porođajne težine</i> .....	16
3. 2. 5. <i>Korištenje epiduralne analgezije pri porodu trudnica s MS-om</i> .....	16
3. 3. UTJECAJ SPOLA U MULTIPLU SKLEROZI .....	17
3. 4. TRUDNOĆA I IMUNOSNE PROMJENE.....	20
3. 5. HORMONI IMAJU SNAŽNA IMUNOMODULACIJSKA SVOJSTVA .....	24
3. 6. SPOLNI HORMONI KAO POTENCIJALNA TERAPIJA ZA MS .....	30
3. 7. UPUTE AMERIČKE AGENCIJE ZA HRANU I LIJEKOVE (FDA) ZA UPORABU LIJEKOVA U TRUDNOĆI I DOJENJU .....	34
3. 8. UPUTE EMA-E ZA OZNAČIVANJE RIZIKA MEDICINSKIH PROIZVODA ZA REPRODUKCIJU I LAKTACIJU.....	38
<b>4. RASPRAVA .....</b>	<b>42</b>
4. 1. POTREBA ZA PROAKTIVNIM SAVJETOVANJEM ŽENA KOJE BOLUJU OD MS-A .....	42
4. 2. LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE TIJEKOM TRUDNOĆE .....	43
4. 2. 1. <i>Primjena DMT-a u trudnoći</i> .....	43
4. 2. 2. <i>Primjena kortikosteroida za liječenje relapsa u trudnoći</i> .....	53
4. 2. 3. <i>MR tijekom i nakon trudnoće</i> .....	54
4. 2. 4. <i>Ostali korisni savjeti kod planiranja trudnoće</i> .....	54
4. 3. DOJENJE I MULTIPLA SKLEROZA.....	55
4. 3. 1. <i>Utjecaj dojenja na MS</i> .....	55
4. 3. 2. <i>Primjena DMT-a za vrijeme dojenja</i> .....	57
4. 3. 3. <i>Liječenje relapsa kortikosteroidima za vrijeme dojenja</i> .....	60
<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>61</b>
<b>6. LITERATURA.....</b>	<b>63</b>
<b>7. POPIS KRATICA .....</b>	<b>71</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>76</b>

## 1. Uvod i pregled područja istraživanja

Multipla skleroza (MS) idiopatska je kronična upalna i degenerativna bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS) s prevalencijom na sjevernoj hemisferi od 80 – 100 oboljelih na 100.000 stanovnika. Postoje tzv. „klasteri” ili žarišta bolesti, gdje je učestalost oboljelih znatno veća (1). Podaci za Republiku Hrvatsku za 2015. godinu govore o prevalenciji MS-a od 144 bolesnika na 100.000 stanovnika, među kojima je 2,5 puta više žena nego muškaraca (2).

MS je glavni uzrok invalidnosti u mladim i sredovječnih osoba u razvijenome svijetu (1). Mladi se ljudi susreću s neizvjesnom neurološkom sudbinom.

Prema najnovijoj klasifikaciji razlikujemo tri osnovna klinička fenotipa: relapsno-remitirajuća multipla skleroza (RRMS), sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS) i primarno progresivna multipla skleroza (PPMS). Svi se klinički fenotipovi dalje mogu podijeliti u dva podtipa: aktivni i neaktivni oblik.

MS karakterizira velika heterogenost u kliničkim manifestacijama. Ukupno je preživljenje minimalno promijenjeno, ali kvaliteta života pacijenata smanjena je zbog invalidnosti koja se postupno razvija. Nijedan dosad poznati lijek koji je u primjeni ne dovodi do izlječenja, već samo mijenja tijek bolesti (engl. *Disease Modifying Therapies*, DMTs).

RRMS prisutan je u 80 – 85 % pacijenata kao početni oblik bolesti. Studije prirodnog tijeka RRMS-a prije lijekova koji mijenjaju tijek bolesti pokazale su da u 30 – 40 % bolesnika bolest progredira otprilike 6 – 10 godina nakon njezina početka, te se nakon 25 godina u 90 % pacijenta razvije progresivna bolest (SPMS) kao prirodni tijek bolesti (3). U eri imunomodulacijskog liječenja nakon prosječnog praćenja od 16,8 godina tek 10,7 % bolesnika dosegne značajniju invalidnost (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS  $\geq$  6), a 18,1 % oboli od sekundarno progresivnog oblika bolesti (4).

Srednja dob pacijenata u kojoj se PPMS prvi put javi je 38,5 godina, desetljeće kasnije nego u slučaju RRMS-a. Kad bi se gledalo detaljnije po distribucijskoj krivulji, dob s najvećim brojem

slučajeva u muškaraca je 30 – 35 godina, dok je za žene ona 40 – 45 godina. Sveukupno gledano, manje slučajeva bilježe muškarci u odnosu na žene (1:1,3) (5,6), iako se taj omjer približava omjeru 1:2 kada se dođe u postmenopauzalne godine (7).

Posljednjih se desetljeća prevalencija MS-a znatno povećala u žena u odnosu na muškarce (2,3 – 3,5:1) (8), a kako se bolest najčešće otkriva u reproduktivnom razdoblju žene u dobi 20 – 40 godina (9) (u oko 80 % osoba s MS-om bolest se dijagnosticira u dobi između 20 i 45 godina (10)), želja za majčinstvom i pitanje njezina ostvarenja teme su s kojima bi se trebao spremno nositi svaki liječnik neurolog koji se bavi liječenjem MS-a. Pristup svakoj pacijentici trebao bi biti individualan i proaktivan jer žena samo na osnovi provjerenih i aktualnih informacija može donijeti ispravnu odluku i, ako to želi, pažljivim planiranjem trudnoće sigurno se realizirati kao majka. Iz utjecaja trudnoće na MS mogu se razviti čak i ideje za nove terapije. Naime, zbog imunomodulacije, koja je specifična za trudnoću i koja je najizraženija u trećem tromjesečju, aktivnost bolesti znatno se smanjuje u odnosu na predtrudničko razdoblje (11).

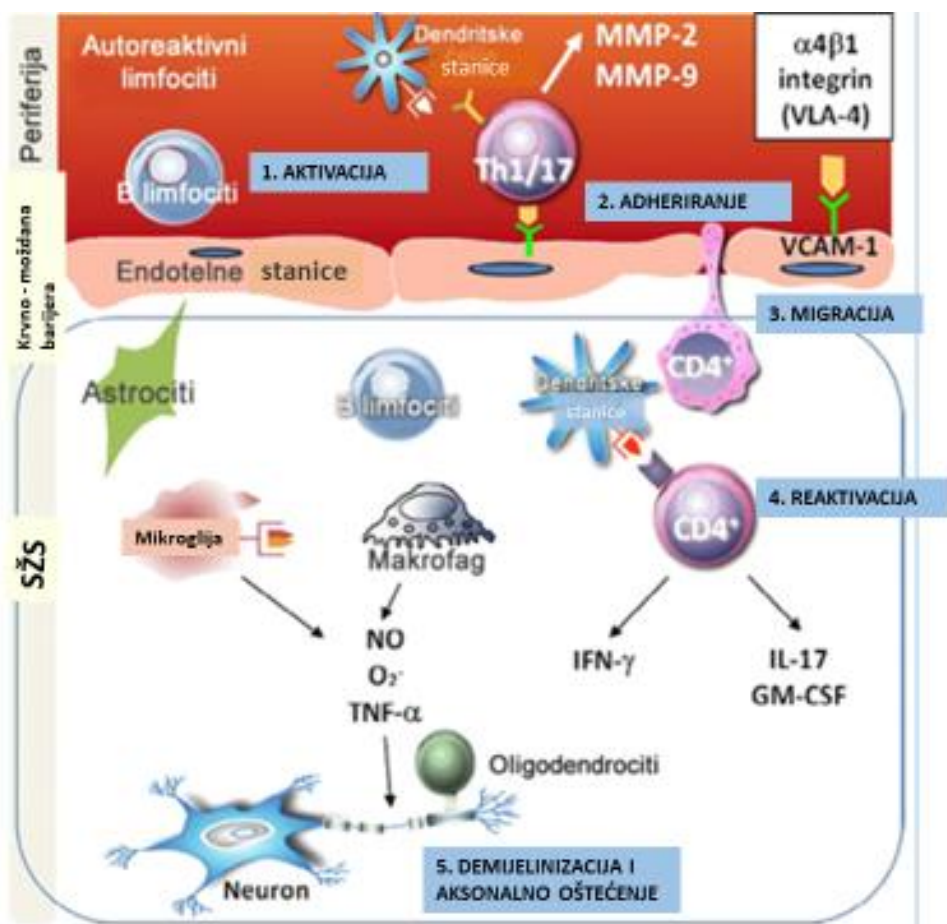
Neravnomjerna raspodjela MS-a diljem populacija može se pripisati razlikama u populacijskoj genetici, zemljopisnom okruženju te njihovim međusobnim interakcijama. Na vjerodostojnost studija prevalencije i incidencije utječe ispravno postavljanje dijagnoze, a na prevalenciju, naravno, utječe i preživljenje. Ti parametri mogu biti neravnomjerno raspoređeni kroz različite zemljopisne cjeline i kroz različite vremenske periode, a navedeni su se čimbenici popravili u većini zemalja u proteklih 5 desetljeća. U svojem radu, Koch-Henriksen i Soelberg Sørensen kroz pretraživanje literature i metaanalize izdvojenih 178 studija upućuju na općeniti porast dijagnoze MS-a, kao i na porast dijagnoze MS-a u žena, koji doduše nije sveprisutan. Jednako tako propituju dobro prihvaćenu teoriju o porastu MS-a s udaljenošću od ekvatora u Europi i Sjevernoj Americi, iako se taj gradijent i dalje primijeti u Australiji i Novom Zelandu. Možda na pobijanje teorije o porastu incidencije MS-a s udaljenošću od ekvatora utječu i migracije stanovnika, različiti životni stilovi zapadnjaka, veća izloženost sunčanim danima kada ih ima, te ljetovanje u toplijim krajevima (1).

Primijećena razlika između MS-a u muškaraca i žena može biti dijelom zbog toga što žene češće imaju blaži oblik bolesti na koji se ranije nije obraćala pažnja jer su muškarci kroz povijest bili bolje kontrolirani i liječeni kao hranitelji obitelji. Danas se, zahvaljujući porastu dostupnosti zdravstvene usluge i kvalitetnijih pretraga većih mogućnosti, te činjenici da se žene danas ranije obraćaju liječniku, i ovi suptilniji simptomi koje žena osjeti samim time ranije i otkrivaju. No u pozadini vjerojatno zaista stoji povećana incidencija MS-a u žena, koja je uvjetovana promjenom životnog stila kod zapadnih žena koji uključuje sljedeće čimbenike: zanimanja kojima se sada bave, pušenje, debljina, kontracepcija i kasnije rođenje djeteta, što bi trebalo detaljnije istražiti dobro osmišljenim epidemiološkim studijama. Nisu samo geni ti koji omogućuju različitost utjecaja okoliša na organizam, već okoliš utječe na ekspresiju gena (1).

Uzrok multiple skleroze još je nerazjašnjen. Smatra se da je MS multikomponentna bolest posredovana autoimunim poremećajem koji je potaknut infekcijom i superponiran u odnosu na genetsku predispoziciju. Postoje čvrsti dokazi autoimune patogeneze koju karakterizira migracija perifernih T i B-stanica u središnji živčani sustav (SŽS), gdje reagiraju na jedan ili više neidentificiranih mijelinskih ili neuronskih antigena te potiču i održavaju upalni proces koji uzrokuje demijelinizaciju, gubitak aksona i na kraju odumiranje neurona. Istraživanja su pokazala da okolišni rizični čimbenici, kao što su infekcije (osobito Epstein-Barrovim virusom), smanjena izloženost sunčevoj svjetlosti (smanjena razina vitamina D u krvi), pušenje i dr., imaju važnu ulogu u patogenezi MS-a, ali uzročno-posljedična veza još nije u potpunosti razjašnjena.

Suvremeni koncept imunopatogeneze MS-a temelji se na vrlo kompleksnoj interakciji T i B-limfocita. Smatra se da je inicijalni događaj u patogenezi multiple skleroze aktivacija autoreaktivnih CD4+ T-limfocita na periferiji, koja dovodi do gubitka tolerancije prema antigenima mijelina. Jedan je od bitnih čimbenika aktivacije prepoznavanje izvjesnih antigena na površini antigen-prezentirajućih stanica (engl. *antigen presenting cells*, APC) koje osiguravaju neophodnu stimulaciju T-limfocita. Pretpostavlja se da su većina tih antigena peptidi virusnog podrijetla, kao što su peptidi podrijetlom od *humanog herpes virusa 6* (HHV6),

Epstein-Barrova virusa (EBV), ali neki su i bakterijskog podrijetla, npr. potječu od *Chlamidia pneumoniae*. Peptidni fragmenti navedenih mikroorganizama aktiviraju autoreaktivne T-limfocite specifične za mijelinski bazični protein (MBP), najzastupljeniji protein mijelinske ovojnice, posredstvom mehanizma molekularne mimikrije. Aktivirani autoreaktivni T-limfociti na svojoj površini ekspimiraju adhezijske molekule, kao što je vrlo kasni antigen 4 (engl. *very late antigen 4*, VLA-4), koje im omogućuju adheriranje na endotel krvno-moždane barijere (KMB). Istodobno, aktivirani T-limfociti proizvode matriksne metaloproteinaze (MMP), enzime koji omogućuju stvaranje otvora u KMB-u, čime se narušava semipermeabilnost KMB-a, a to pak omogućuje ulazak aktiviranih T-limfocita u moždani parenhim. Unutar SŽS-a autoreaktivni se T-limfociti reaktiviraju i otpočinju sekreciju proupalnih citokina koji pridonose daljnjem narušavanju semipermeabilnosti KMB-a i uzrokuju formiranje inflamatorne lezije. Na animalnome modelu multiple skleroze, eksperimentalnom autoimunom encefalomijelitisu (EAE), demonstrirano je da su proinflamatorne Th1 i Th17 stanice nosioci upalnog procesa u multiploj sklerozi. Profil citokinske sekrecije Th17 stanica je polimorfan, a osnovni je citokin interleukin 17 (IL-17), koji je vrlo potentan proinflamatorni citokin. Posljedice reaktivacije T-limfocita unutar SŽS-a su produkcija upalnih medijatora, demijelinizacija i neurodegeneracija. Iako se u patogenezi MS-a često ističe dominantna uloga T-limfocita, neosporno je da B-stanice mogu pridonijeti patogenezi MS-a na različite načine: kao antigen-prezentirajuće stanice koje kostimuliraju autoreaktivne T-limfocite, zatim kao izvor autoantitijela na različite komponente mijelina, aksona i neurona, čime pridonose demijelinizaciji i aksonalnom oštećenju, nadalje, kao regulatorne stanice koje luče citokine i tako utječu na aktivnost regulatornih T-stanica modulirajući T-stanični odgovor. Postoji još jedna važna uloga B-limfocita, a to je *ektopična neolimfogeneza* koja podrazumijeva formiranje ektopičnih limfoidnih struktura sličnih folikulima koje se mogu naći u meningama bolesnika s MS-om. One se još nazivaju i tercijskim limfnim folikulima te sadržavaju B-limfocite i plazma stanice. Iako se smatra da je multipla skleroza primarno autoimuna bolest, postoje i suprotna mišljenja koja sugeriraju hipotezu da su primarni procesi u MS-u neurodegeneracija i oligodendropatija, a da se autoimuni proces i upala javljaju naknadno, kao sekundarni fenomeni (12).



**Slika 1.** Imunopatogeneza MS-a (preuzeto i modificirano iz Grigoriadis i sur., 2015) (13)

MMP-2/MMP-9 – matriksne metaloproteinaze 2 i 9, (engl. *matrix metalloproteinase*)

VCAM-1 – vaskularna stanična adhezijska molekula 1 (engl. *Vascular Cell Adhesion Molecule 1*) (bjelančevina izražena na endotelnim stanicama aktiviranim citokinima u nekim tkivima)

VLA-4 – vrlo kasni antigen 4 (engl. *very late antigen 4*; α4β1, spada u porodicu integrina, izražen na limfocitima)

GM-CSF – čimbenik rasta granulocita i makrofaga (engl. *Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*)

TNF-α – čimbenik nekroze tumora α (engl. *Tumour Necrosis Factor α*)

Inflamatorna lezija patognomonična za MS je **demijelinizacijski plak**. Stvaranje plaka započinje nakupljanjem upalnih mononuklearnih stanica koje infiltriraju perivaskularne prostore i okolnu bijelu tvar. Analiza tog upalnog infiltrata pokazala je da se sastoji prvenstveno od T i B-stanica, pri čemu je važno istaknuti da limfocitna infiltracija ne zahvaća cjelokupni

moždani parenhim iako je mijelinski bazični protein (MBP) široko prisutan, već samo određena mjesta na kojima će uvjetovati nastanak demijelinizacijskog plaka. Poznato je da lokalizacija lezija u MS-u može biti varijabilna i vrlo je bitan čimbenik koji determinira kliničku prezentaciju bolesti. Razlika u distribuciji lezija među bolesnicima oboljelima od MS-a još je jedna zagonetka ove bolesti koja se povezuje s genetskom konstitucijom bolesnika (12).

Imunomodulacijski lijekovi (DMT) od male su koristi ako je aksonalna degeneracija dosegla kritični prag i ako je uspostavljena klinička progresija. To se nažalost otkriva retrospektivno za određeno razdoblje kroz objektivan dokaz pogoršanja neurološkog deficita. Smatra se da difuzne promjene u naizgled normalnoj bijeloj tvari (engl. *normal-appearing white matter*, NAWM) i naizgled normalnoj sivoj tvari (engl. *normal-appearing gray matter*, NAGM) dovode do podmuklih nakupljanja onesposobljenosti i u većoj mjeri pridonose ukupnoj invalidnosti od opterećenja žarišnim lezijama (14).

Lijekove koji se primjenjuju u liječenju MS-a možemo podijeliti na lijekove I. linije (lijekove manjeg učinka, ali veće sigurnosti) te na lijekove II. linije (lijekove većeg učinka i potencijalno većih nuspojava).

**Tablica 1.** Terapija koja modificira tijek bolesti u RRMS-u, modificirano prema La Page (15)

Terapija koja modificira tijek bolesti u relapsno-remitirajućoj multiploj sklerozi					
Linija liječenja	Prema terapijskom pristupu	Prema načinu djelovanja	Generički naziv	Tvornički naziv	Način davanja
I. linija	terapija održavanja – eskalacijski pristup	kontinuirana imunomodulacija	interferon-beta-1b	Betaferon	supkutano
			interferon-beta-1a	Avonex, Rebif	intramuskularno – Avonex, supkutano – Rebif
			peginterferon-beta-1a	Pledgridy	supkutano, intramuskularno
			glatiramer-acetat	Copaxone, Remurel	supkutano
			teriflunomid	Aubagio	peroralno
			dimetilfumarat	Tecfidera	peroralno
			ingolimod	Gilenya	peroralno
II. linija	terapija održavanja – eskalacijski pristup	selektivna kontinuirana imunosupresija	natalizumab	Tysabri	intravenski
			okrelizumab	Ocrevus	intravenski
			alemtuzumab	Lemtrada	intravenski
	indukcijska terapija	imunorekonstitucijske (PIRT) – pulsna imuna rekonstitucijska terapija*	kiadribin	Mavenclad	peroralno

\*PIRT – engl. *pulsed immune reconstitution therapy*

Terapija održavanja označava pristup u kojemu se lijek kontinuirano primjenjuje, a pri pojavi aktivnosti bolesti može se zamijeniti drugim lijekom veće učinkovitosti, tj. terapija se eskalira. U tom pristupu liječenje najčešće započinjemo interferonom beta, glatiramer acetatom, teriflunomidom ili dimetilfumaratom. Ti lijekovi s obzirom na način djelovanja spadaju u imunomodulacijske lijekove, tj. mijenjaju proupalni citokinski odgovor koji je prisutan u MS-u u onaj protuupalni. U lijekove druge linije koji modificiraju tijek bolesti spadaju fingolimod, natalizumab i okrelizumab. Fingolimod i natalizumab ograničavaju kretanje limfocita, dok okrelizumab dovodi do deplecije B-limfocita. Navedene lijekove možemo smatrati kontinuiranim selektivnim imunosupresivima (15). U slučaju njihove neučinkovitosti može se pokušati s imunorekonstitucijskom terapijom: alemtuzumab, kladribin. U visokorizičnih bolesnika optimalan pristup terapiji bio započeti liječenje učinkovitijom terapijom – drugom linijom terapije održavanja ili imunorekonstitucijskom terapijom. Imunorekonstitucijski pristup još se naziva i indukcijom terapijom jer se snažnom imunointervencijom, uz primjenu potentnog lijeka u najkraćem mogućem periodu koji je potreban da se postigne kontrola bolesti, osigurava učinak koji traje i nakon što se terapija prekine. Po potrebi se može nastaviti liječenje terapijom održavanja manje potentnim lijekom.

Pretpostavlja se da se ranom imunorekonstitucijom mogu spriječiti rana strukturna oštećenja središnjeg živčanog sustava povezana s upalom i gubitkom aksona.

Mogu li preživjeti aksoni biti remijelizirani? DMT cilja samo na ograničavanje budućih štetnih događaja, ali ne može vratiti izgubljene neurone. Endogena remijelinizacija vremenski je ograničena samo na akutnu upalnu fazu i postavlja se pitanje pridonosi li paradoksalno protuupalna terapija nemogućnosti popravka. Za aksone koji brzo degeneriraju kao izravan rezultat upalnog procesa postupci kojima bi se potaknula ili osigurala remijelinizacija možda nisu pravo rješenje; suprotno tome, ako je „goli” akson otporan na upalni okoliš, ali ima slabe mogućnosti preživljenja, remijelinizacija može biti neuroprotektivna i u tom je slučaju vrijeme bitno. Ako bi se terapija remijelinizacije pokušala provesti presađivanjem npr. autolognih perifernih Schwannovih stanica, kako navedeno primijeniti na multižarišnu i multifazičnu



bolest? Isto tako, postavlja se pitanje kako sistemski primijeniti terapiju u SŽS-u koja bi mogla pokrenuti uspavane progenitore i potaknuti remijelinizaciju na točno potrebnim mjestima (14).

S obzirom na sve navedeno, MS i dalje ostaje bolest koja privlači istraživače u pronalaženju novih terapijskih mogućnosti. Utjecaj trudnoće na MS pokazao se kao jedan od smjerova koji ćemo detaljnije istražiti u ovome radu.

## 2. Cilj istraživanja

Pitanje trudnoće neizostavno se nameće u liječenju žena koje boluju od multiple skleroze i svi koji sudjeluju u njihovoj skrbi trebali bi mu moći pravilno pristupiti. U ovome istraživanju nastojali smo na jednome mjestu objediniti sve relevantne spoznaje povezane s pitanjem trudnoće i multiple skleroze, osvrnuti se na sve dosadašnje stavove te stvoriti temelje koji se lako mogu nadograđivati budućim informacijama i svim izmjenama do kojih neminovno dolazi s obzirom na razvoj novih terapija u liječenju MS-a i akumuliranje znanja o potencijalnoj primjeni DMT-a u razdoblju trudnoće.

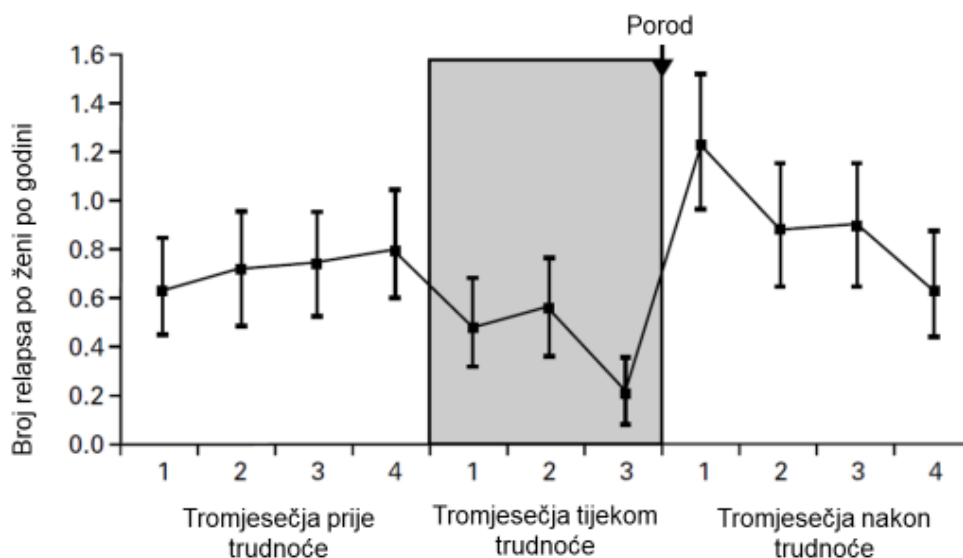
Sveobuhvatnim pristupom temi nastojat će se istaknuti najnovije važeće spoznaje, kao i potencijalna daljnja područja istraživanja. Naglasak će biti na konkretnim savjetima s uporištem u medicini temeljenoj na dokazima i aktualnim informacijama, ali i na dubljoj analizi samog mehanizma interakcije trudnoće i multiple skleroze iz kojega možda poniknu buduće terapije ili objašnjenja o sve većoj prevalenciji MS-a u žena.

### 3. Materijal i metode – sustavni pregled saznanja o temi

#### 3. 1. Utjecaj trudnoće na multiplu sklerozu

Utjecaj trudnoće na MS dugo je bio kontroverzna tema. Nekada su žene s MS-om bile odgovarane od trudnoće zbog vjerovanja da trudnoća može pogoršati tijek bolesti. Sve je to promijenila multicentrična, opservacijska, prospektivna studija PRIMS (engl. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Study*) iz 1998. godine. U ovoj prospektivnoj studiji 254 žene iz 12 europskih zemalja bile su praćene kroz 269 trudnoća i dvije godine nakon poroda da bi se utvrdio utjecaj trudnoće na relapse i progresiju bolesti. Godišnja stopa relapsa (engl. *Annualized Relapse Rate*, ARR) najviše se smanjila u trećem tromjesečju trudnoće ( $ARR\ 0,2 \pm 1,0$ ), u usporedbi s godinom prije trudnoće ( $ARR\ 0,7 \pm 0,9$ ) te s povećanjem stope relapsa u prvom tromjesečju postpartalno ( $ARR\ 1,2 \pm 2,0$ ). Nakon toga bolest se vratila na aktivnost koja je prethodila trudnoći. Samo 28 % žena doživjelo je postpartalni relaps. Kada se sniženje relapsne aktivnosti u trudnoći i njezino povišenje postpartalno zajedno uzmu u obzir, može se utvrditi da trudnoća ima neutralan učinak u smislu relapsa i pogoršanja bolesti u godini trudnoće. Autori su isto tako pratili utjecaj dojenja i epiduralne analgezije koji nisu negativno utjecali na ARR i stopu progresije bolesti. Uključivanje bolesnica u studiju započelo je 1993. godine i završilo u srpnju 1995. godine (prvi DMT Betaferon odobren je u studenome 1995.), tj. praćen je tijek trudnoće kod prirodnog tijeka bolesti bez DMT-a. Tijek je bolesti u 97 % pacijentica bio RRMS, a u 3 % SPMS. Nijedna pacijentica nije imala PPMS, što je i u skladu sa zaključkom da su se za trudnoću odlučivale žene s blažim tijekom bolesti (11).

Rezultate studije možda najslikovitije prikazuje slijedeći prikaz.



**Slika 2.** Stopa relapsa po ženi po godini za tromjesečne periode prije, tijekom i nakon trudnoće u 227 trudnoća koje su rezultirale živim porodom u žena s MS-om. Prikazane vrijednosti čine srednje vrijednosti uz 95-postotne intervale pouzdanosti. Preuzeto iz Confavreux i sur. (11)

Srednja vrijednost povišenja EDSS skale za ta 33 mjeseca praćenja iznosila je 0,7, što je u očekivanim vrijednostima progresije prirodnog tijeka bolesti žena s minimalno onesposobljavajućom bolesti (3).

Kako je u to vrijeme smanjenje relapsa u trudnoći bilo veće nego učinak ijedne terapije do tada, autori zaključuju kako bi se iz boljeg razumijevanja mehanizma mogle i razviti učinkovite terapije (11). O toj će se temi govoriti puno detaljnije u ostalim dijelovima ovoga rada.

Nakon studije PRIMIS uslijedile su druge studije u eri DMT-a. Neke su od njih imale različite rezultate, od toga da trudnoća nema utjecaja na tijek MS-a do toga da ima povoljan utjecaj.

U svojem su radu Benoit i suradnici pratili kohortu od 93 žene iz Francuske i Italije u dvije uzastopne trudnoće. ARR u godini prije trudnoće bio je niži nego u studiji PRIMIS: 0,52 prije prve trudnoće i 0,53 prije druge trudnoće, u odnosu na vrijednost 0,7 zabilježenu u studiji PRIMIS. Autori su ustanovili da je egzacerbaciju u prvome tromjesečju postpartalno imalo 33 % žena nakon prve trudnoće i 23,7 % žena nakon druge trudnoće. U samo 7,6 % žena relaps se

pojavio nakon obje trudnoće. Rizik relapsa nakon druge trudnoće nije bio povezan s brojem relapsa u godini prije trudnoće, niti s tijekom trudnoće ili pojavom relapsa nakon prve trudnoće. Rad je pokazao sličnu, pa čak i nižu aktivnost bolesti nakon druge trudnoće (16).

Godine 2010. Finkelsztejn i suradnici proveli su metaanalizu i sustavan pregled 22 rada na sveukupno 13.144 žene kako bi istražili odgovore na glavna pitanja koja muče žene reproduktivne dobi s MS-om i kako bi im mogli pružiti adekvatne odgovore temeljene na dokazima. Za pitanje što je s relapsima prije, za vrijeme i nakon trudnoće analizirali su 13 radova s uključenom 1221 ženom. U godini koja je prethodila trudnoći žene su imale srednju vrijednost ARR 0,435 prije trudnoće, tijekom trudnoće ARR se smanjio na 0,26, da bi se nakon trudnoće povisio na 0,758. Drugim riječima, potvrdili su podatke iz studije PRIMIS i istaknuli da su glavna briga trudnica s MS-om bili postpartalni relapsi i kako ih smanjiti (17).

Godine 2014. grupa autora predvođena doktoricom Hughes odlučila je preispitati sve te tvrdnje koristeći se velikom međunarodnom bazom Registar MS-a (engl. *MSBase Registry*) i donijeti konačan zaključak. Za 674 žene s MS-om uključene u registar kroz 893 trudnoće analizirani su ARR i EDSS 24 mjeseca prije začeća, tijekom trudnoće i 24 mjeseca nakon trudnoće. ARR je prije trudnoće iznosio 0,32, zatim je u zadnjem tromjesečju trudnoće pao na 0,13 i narastao na 0,61 u prva tri mjeseca postpartalno. Analiza je potvrdila utvrđeni obrazac s najvećim padom ARR-a u trećem tromjesečju i vrhuncem rano postpartalno. Uporaba DMT-a prije začeća i nizak ARR djelovali su protektivno u pogledu postpartalnog relapsa. Studija je bila velika, prospektivna, opservacijska, multicentrična studija slučaja s kontrolom. Ukupno 86,1 % žena nije doživjelo relaps, što je 50 % manje nego u studiji PRIMIS. Zastupljenost fenotipova MS-a prilikom začeća bila je sljedeća: RRMS 87,4 %, SPMS 8,4 %, klinički izolirani sindrom (engl. *clinically isolated syndrome*, CIS) 2 %, PPMS 0,9 % te nepoznato 1,2 %. Autori sugeriraju da se izloženost DMT-u u prekonceptcijskom periodu maksimalno produži kako bi se reducirao rizik u postpartalnom periodu (18).

Nguyen i suradnici u svojem radu objavljenom u rujnu 2020. pratili su 2557 žena iz registra MSbase uključenih u studiju u 4 centra za MS (1 u Češkoj Republici i 3 u Australiji). Isključni

kriteriji bili su kasnije razvijeni PPMS i žene na DMT-u tijekom epizode CIS-a. Prije dijagnoze CIS-a 46 % žena imalo je barem jednu trudnoću, a 43 % ih je rodilo barem jedno dijete. Žene s prethodnim trudnoćama koje su završile rođenjem djeteta imale su odgodu dijagnoze CIS-a sa srednjim vremenom od 3,4 godine, dok je za one koje su imale samo trudnoću to vrijeme iznosilo 3,3 godine. Veći broj trudnoća nije povećao to razdoblje. Autori ističu kako su potrebne daljnje studije koje bi objasnile mehanizme između trudnoće i nastupa multiple skleroze. U svojem radu ističu činjenicu kako su jedan od mogućih mehanizama metilacijske promjene histona koje nastaju u 10. tjednu trudnoće. Isto tako, i estrogene tijekom trudnoće epigenetikom usmjeravaju T-stanice prema tolerantnijim vrstama. Epigenetske promjene koje nastaju u trudnoći mogu potrajati nekoliko godina nakon trudnoće. Autori pojačanu učestalost MS-a u ženskoj populaciji u svijetu povezuju s globalnim trendovima povećanja starosti majki u zadnja dva desetljeća. Godine 2017. srednja je dob prvotki u Češkoj Republici bila 28,2 godina, a u Australiji 29,2 godina, što čini povećanje od 5,5 godina odnosno 3,5 godina u odnosu iste vrijednosti prije 16 odnosno 17 godina (19).

Paavilainen i suradnici u svojem radu provodili ispitivanje s pomoću magnetske rezonancije na uređajima jačine 1,5 T bez primjene gadolinija u trudnoći, ali uz njegovu primjenu postpartalno, kako bi detektirali ranu postpartalnu aktivaciju bolesti. Njihova se kohorta sastojala od 28 pacijentica. Pronašli su sličnu aktivaciju bolesti kao i kod poznate studije PRIMIS, s time da su u 75 % pacijentica utvrdili aktivaciju bolesti unutar 6 mjeseci nakon trudnoće bilo kroz klinički relaps, ili kroz T2 aktivne lezije vidljive u MR-u. Autori zaključuju kako je to dobro poznata činjenica te da nema potrebe raditi kontrolne preglede MR-om tijekom trudnoće i postpartalno svim ženama, već samo onima koje su razvile kliničke simptome ili problematičnijim slučajevima. U svrhu preveniranja postpartalnih relapsa sugeriraju što ranije uvođenje terapije (20).

## 3. 2. Utjecaj multiple skleroze na trudnoću

### 3. 2. 1. Utjecaj MS-a na plodnost i sposobnost žena da zanesu – primjena tretmana potpomognute oplodnje

Prema finskoj studiji žene s MS-om češće nemaju djece i češće se koriste tehnikama potpomognute oplodnje (engl. *Assisted Reproductive Techniques, ART*) (21). Nekoliko čimbenika može pridonijeti smanjenoj plodnosti u žena s MS-om. Jedan od njih su i hormonske promjene u vidu povećanih vrijednosti prolaktina, hormona luteinizacije (LH), folikulostimulirajućeg hormona (FSH) te smanjene vrijednosti estrogena (22,23). Jednako tako, te žene mogu paralelno imati autoimunu bolest štitnjače (24), iako to nije sasvim dokazano (25). Žene mogu imati i simptome koji mogu utjecati na plodnost zbog seksualne disfunkcije uzrokovane smanjenim libidom, vaginalnim senzornim poremećajima i lubrikacijom (26).

Ne postoje sustavne studije o infertilnosti žena koje boluju od MS-a koje potvrđuju njihovu smanjenu plodnost. Postoje samo podaci koji ukazuju na to da u zapadnim zemljama 10 – 20 % parova pati od neplodnosti pa se te dvije dijagnoze jednostavno mogu preklopiti (27).

Hellwig i Correale u svojem radu navode 5 studija, tzv. francusko, njemačko i argentinsko iskustvo. Studije su provedene mahom na malome broju žena koje su prolazile više ciklusa (broj žena / broj ciklusa) te su se ujedno koristile agonistima gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH) kao i antagonistima GnRH-a za izazivanje ovulacije (28).

**Tablica 2.** Učinci tretmana potpomognute oplodnje na multiplu sklerozi, preuzeto iz Hellwig i sur. (28)

Studija	Dizajn studije	Veličina uzorka (n) / ART ciklusi (n)	Tretman	Glavni rezultati	Referenca
Laplaid i sur.	retrospektivna	6/10	GnRH agonisti (n=6) GnRH antagonisti (n=6)	..... povišenje ARR-a 3 mjeseca nakon ART-a ..... bez dokaza o povišenju ARR-a	29
Michel i sur.	retrospektivna	32/70	GnRH agonisti (n=48) GnRH antagonisti (n=19) 3 bez podataka	..... povišenje ARR-a 3 mjeseca nakon ART-a ..... bez dokaza o povišenju ARR-a	30
Hellwig i sur.	retrospektivna	6/14	GnRH agonisti (n=9) GnRH antagonisti (n=5)	..... povišenje ARR-a 3 mjeseca nakon ART-a neovisno o vrsti tretmana	31
Hellwig i sur.	retrospektivna i prospektivna	23/78	GnRH agonisti (n=33) GnRH antagonisti (n=11)	..... Povišenje ARR-a 3 mjeseca nakon ART-a neovisno o vrsti tretmana i vremenu između tretmana, trend primijećen i u prospektivno praćenoj podskupini	32
Correale i sur.	prospektivna	16/26	GnRH agonisti (n=26)	..... povišenje ARR-a 3 mjeseca nakon ART-a relativni rizik =7 povišenje u MR aktivnosti relativni rizik =9	33

Godišnja stopa relapsa (engl. *Annualized Relapse Rate, ARR*)

Tretmani potpomognute oplodnje (engl. *Assisted Reproductive Treatment, ART*)

Gonadotropin-oslobađajući hormon (engl. *Gonadotropin-Releasing Hormone, GnRH*)

ARR je tri mjeseca nakon ART-a bio povišen nakon neuspjelih trudnoća, a nedavna argentinska studija ukazuje na njegovo povišenje od čak 7x te povišenje MR aktivnosti za čak 9x. Iako se promjene u razini estrogena i brze izmjene kod ostalih hormona povezuju s relapsima nakon tretmana GnRH-om, točan mehanizam tih pojava još se treba istražiti. Rezultatima svakako pridonosi činjenica da se žene prilikom izlaganja ART-u prestaju koristiti DMT-om te da sam postupak predstavlja iznimno stresnu proceduru za ženu. Ne isključuje se ni direktan utjecaj GnRH-a na stanice imunskog sustava i produkciju proupalnih citokina (28).

S obzirom na to da prema Cochraneovoj bazi podataka korištenje GnRH agonista i GnRH antagonista rezultira jednakim brojem trudnoća, a zasad se pokazalo da primjena GnRH agonista znatno aktivira bolest u vidu ARR-a nakon neuspjelih pokušaja trudnoće, možda bi prednost trebalo dati GnRH antagonistima, tim više ako ta razlika bude još izraženija u budućim studijama. Ostaje otvoreno i pitanje u kojoj mjeri u navedenim postupcima paralelno primjenjivati DMT. Bez obzira na sve, neurolog treba biti svjestan navedenog rizika i proaktivno ga prokomentirati s pacijenticom (28).



### **3. 2. 2. Utjecaj MS-a na stopu pobačaja i prekida trudnoća te malformacija**

U već spomenutoj metaanalizi i sustavnom pregledu Finkelsztejna i suradnika proučavana je stopa abortusa zbog namjernih i nenamjernih prekida trudnoće. Stopa abortusa iznosila je 23,8 % odnosno 27,9 %. U te brojke nisu uključeni samo prirodni pobačaji, već i umjetno izazvani prekidi trudnoće jer su tako sugerirali liječnici zbog izloženosti trudnica određenim DMT-ovima. Radilo se o 8 studija s ukupno 562 žene. Stope su pobačaja uglavnom iznosile 20 – 30 %, a jedino je u brazilskoj studiji stopa iznosila 4 % (17).

Prevalencija malformacija i neonatalne smrti iznosila je 1,13 – 6,25 % sa srednjom vrijednosti od 3,03 % (17).

### **3. 2. 3. Utjecaj MS-a na način poroda**

U navedenoj metaanalizi autori su proučavali i način poroda. Carski je rez bio prisutan u 21,4 % trudnoća žena s MS-om. Kad bi se u krajnji izračun uzela u obzir veličina svake studije po broju prisutnih ispitanica, carski bi rez bio prisutan u 41,5 % trudnoća žena s MS-om. Drugim riječima, na navedene su podatke utjecali podaci iz nacionalnog registra Sjedinjenih Američkih Država koje je u studiji obradio Kelly, a ti su podaci činili 96 % ove metaanalizirane kohorte. S obzirom na raspon od 9,6 % – 42,4 %, čini se da postoji veći udio te vrste poroda u trudnica s MS-om. Autori sugeriraju da na odluku za carski rez također utječu kulturni i zemljopisni utjecaji (17).

### **3. 2. 4. Utjecaj MS-a na rizik od prijevremenog poroda i niske porođajne težine**

U navedenoj je metaanalizi rizik od prijevremenog poroda (< 38 tjedana) utvrđen za 10 % trudnica i ti su rezultati bili konzistentni u svim proučavanim studijama (17).

Utvrđeno je da rizik od niske porođajne težine iznosi 5,8 % ili 5,7 % te su i ti podaci također bili konzistentni u svim proučavanim studijama (17).

### **3. 2. 5. Korištenje epiduralne analgezije pri porodu trudnica s MS-om**

Povijesno gledano, MS je bio relativna kontraindikacija za spinalnu anesteziju zbog navodnog neurotoksičnog učinka anestetika na demijelinizirano područje leđne moždine. Te su hipoteze

dovele do generalnog izbjegavanja regionalne anestezije u žena s MS-om iako nema čvrstih dokaza koji tome idu u prilog te ne postoje kontrolirane studije (34).

U studiji su PRIMIS 42 pacijentice (18,9 % populacije studije), a u *Italian Pregnancy Study* 63 žene (18,5 % od 349 uključenih žena) primile epiduralnu analgeziju i zaključak je obiju studija kako nije bilo povećanja ARR-a godinu dana nakon rođenja (11, 35). U obje je navedene studije postotak žena koje su primile epiduralnu anesteziju bio nizak, čime se postavlja pitanje postoji li i dalje nevoljkost primjene lokalne anestezije u pacijentica s MS-om (34).

Iako trenutačna saznanja ne mogu isključiti mogući mali porast postpartalnih relapsa nakon primjene epiduralne analgezije, ona nije kontraindicirana. Bilo bi korisno informirati anesteziologa o neurološkom stanju i aktivnosti bolesti (34).

U jednorotki s MS-om veća je mogućnost da će dobiti epiduralnu nego spinalnu analgeziju ako ih se uspoređuje s općom populacijom (36).

### **3. 3. Utjecaj spola u multiploj sklerozi**

Spence i Voskul u svojem radu ističu kako postoji velika razlika u prevalenciji autoimunih bolesti u žena u odnosu na muškarce, npr. sistemski eritemski lupus (SLE), reumatoidni artritis (RA), Gravesova bolest i MS. Iako točan razlog tomu još uvijek nije poznat, mogući su razlozi razlike u spolnim hormonima i spolnim kromosomima: 1. nepovoljan učinak endogenih estrogena i progesterona u žena, 2. protektivan učinak testosterona u muškaraca, 3. nepovoljan učinak spolnih kromosoma XX u žena, te 4. protektivan učinak kromosoma XY u muškaraca. Različiti su istraživači navedene tvrdnje koje nisu međusobno isključive istraživali na eksperimentalnom modelu za MS-a u miševa, eksperimentalnom autoimunom encefalomijelitisu (engl. *experimental autoimmune encephalomyelitis*, EAE) u nekoliko radova i na osnovi njih autori navedenog članka zaključuju kako endogeni estrogene sigurno nisu štetni u žena, a ako imaju učinak, onda su protektivni. S druge strane, dokazali su i kako su endogeni

androgeni protektivni. Stoga se razlike u sklonosti MS-u mogu pronaći u interakciji između gena na spolnim kromosomima s ostalim faktorima povezanim sa starenjem te drugim hormonskim ili nehormonskim faktorima. Jedan od tih nehormonskih faktora koji nije povezan s dobi jest genomski utisak. On uključuje modifikaciju histona, metilaciju i endogenu mikroRNK (miRNA).

U zaključku autori navode kako mnogi pretpostavljaju da su za razlike u MS-u između spolova odgovorni hormoni. Oni dodatno upućuju na činjenicu kako i geni na spolnim kromosomima te njihova interakcija s okolišem također mogu igrati ulogu (37).

Voskuhl i Gold smatraju da se DMT-ovi u liječenju MS-a primarno fokusiraju na redukciju upale. Budući da se MS smatra i upalnom i neurodegenerativnom bolesti, postoji potreba za neuroprotektivnim tretmanima ako se želi zaustaviti bolest. Iako su se estrogenski koji djeluju na estrogenski receptor alfa ( $ER\alpha$ ) pokazali učinkovitima, nije vjerojatno da bi se mogli primjenjivati dugotrajno ili u velikim dozama zbog rizika od raka dojke i ovarija. Najnoviji dokazi upućuju na to da spojevi koji djeluju na  $ER\beta$  neće samo prevenirati demijelinizaciju, već će i potaknuti remijelinizaciju. Budući da ne preveniraju upalu SŽS-a, u teoriji bi ih trebalo davati s protuupalnim sredstvima u liječenju MS-a (38).

Trudnoća je protektivna samo kod autoimunih bolesti koje su potaknute staničnom imunošću, kao što su MS, RA i psorijaza, ali ne i kod ostalih autoimunih bolesti kao što je SLE, koji je posredovan protutijelima. To upućuje na zaključak kako trudnoća djeluje imunosupresivno, ali više pomiče taj imunosni odgovor ako je posredovan imunosnim stanicama, a ne protutijelima (38).

Posljednjih desetljeća incidencija MS-a bilježi značajniji porast u žena nego u muškaraca. S obzirom na činjenicu da se to dogodilo u tako malo vremena, znanstvenici isključuju genetski razlog. Pretpostavljaju da se radi o vanjskim okolišnim čimbenicima ili njihovoj interakciji s genima. Kao neki od razloga navode se uporaba oralnih kontraceptiva, pušenje, promjene životnog stila, uloge na radnom mjestu ili promjene mjesečnice, žene koje čekaju duže na

dijete ili imaju manje djece, ali trenutačno postoji jako malo direktnih dokaza za ovakve tvrdnje (38).

Čini se da su neki od razloga povećane učestalosti MS-a u žena nastali specifičnim ponašanjem. Boljim razumijevanjem tih čimbenika moglo bi se utjecati na ponašanje žena i samim time na prevenciju bolesti (38).

Uzroci MS-a nisu poznati, ali svi dokazi upućuju na interakciju između okoliša i genetike pojedinca. Dosad su kao čimbenici identificirani infekcija Epstein-Barrovim virusom (EBV), niske razine vitamina D i pušenje. Studije provedene na blizancima ukazuju na mogućnost pojave MS-a od 24 – 25 % u monozigotnih blizanaca, te od 3 – 5 % u dizigotnih blizanaca. Sustav tkivne podudarnosti (engl. *Major Histocompatibility Complex*, MHC) najbolje je dokazan kao odgovoran za genetsko nasljeđivanje MS-a, s 20 – 60 % genetske sklonosti. Za to je odgovoran humani leukocitni antigen (engl. *Human Leukocyte Antigen*, HLA), HLA-DRB1\*1501 i HLA-DQB1\*0602 (39).

GWAS (engl. *Genome Wide Association Studies*) studijama, kojima se proučavao genom 10.000 bolesnika s MS-om i 20.000 zdravih kontrola, pronađena su još 52 lokusa povezana s MS-om. Oni su za razliku od gena HLA pokazivali malu mogućnost MS-a od < 1,3 %. I ti su se geni nalazili blizu gena koju su uključeni u imunosne puteve naročito bitne za diferencijaciju T-stanica. No ni ti geni nisu ukazivali na razliku između muškaraca i žena i njihove sklonosti za razvoj MS-a (39).

HLA-DRB1\*1501 alel i rani početak MS-a dokazani su u studiji Sawcera i MS GWAS-a iz 2011. godine, kao i da je svaka kopija minornog alela smanjila pojavnost bolesti za 10,6 mjeseci. Koristeći se naprednijim tehnologijama očitavanja genoma istraživači su počeli karakterizirati različite podtipove MS-a. Dosad na X-kromosomu nije pronađen niti jedan alel koji bi bio povezan sa sklonosti obolijevanja od MS-a, čime bi se ukazivalo na povećanu sklonost MS-a u žena (39).

Epigenetske modifikacije DNK mogu biti uzrokovane vanjskim stimulansima, uključujući okolišne i hormonalne utjecaje koji će se različito očitovati između muškaraca i žena (39).

### 3. 4. Trudnoća i imunosne promjene

Trudnoća predstavlja poseban izazov ljudskom imunosnom sustavu zbog jedinstvenog imunotolerantnog stanja. Uspješna trudnoća uključuje kompleksnu interakciju između imunosnih stanica posteljice i stanica trofoblasta koje omogućavaju polustranim stanicama fetusa da se razvijaju unutar majčinog tijela, a da ih majčin imunosni sustav ne napadne. Prirodne stanice ubojice (engl. *Natural Killer Cells*, *NK*), T-stanice, nezrele dendritske stanice i makrofagi iz uterusa pomažu regulirati okoliš u uterusu da bi održali uspješnu trudnoću. NK stanice najobilnije su imunosne stanice u posteljici i preveniraju potpuni aktivirani imunosni odgovor. Limfociti na sučelju majka-fetus aktivirani su i luče razne citokine. Još od 1980. smatra se da imunosni status u normalnoj trudnoći prelazi iz imunosnog okoliša T pomoćničkog tipa 1 (engl. *T helper type 1*, Th1) u T pomoćnički tip 2 (engl. *T helper type 2*, Th2). Th1 stanice sudjeluju u staničnoj imunosti lučeći čimbenik tumorske nekroze alfa (engl. *Tumour Necrosis Factor alfa*, TNF- $\alpha$ ), TNF- $\beta$ , IFN $\gamma$  i IL-2. Th2 stanice sudjeluju u humoralnoj imunosti lučeći IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 i transformirajući čimbenik rasta beta (engl. *Transforming Growth Factor*, TGF- $\beta$ ). Za Th1 stanice potvrđeno je da su štetne za trudnoću. Ako se TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ili IL-2 administriraju normalnom gravidnom mišu, dolazi do prekida trudnoće. IL-4 i IL-10 koji luče Th2 stanice potiču trudnoću (40).

**Tablica 3.** Normalne promjene kod imunskih molekula tijekom normalne trudnoće, preuzeto iz Qiu K i sur. (40)

Imunosni put	Normalna trudnoća
Th1, Th2 ravnoteža	pomak prema Th2
IL-4, IL-6 i IL-10	povišeni
TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ i IL-2	sniženi
Th17	snižen
HLA-G	povišen
NK stanice	povišene
Treg stanice	povišene

Th – T pomoćničke stanice (engl. *T-helper cells*)

IL – interleukin (engl. *interleukin*)

IFN- $\gamma$  – interferon  $\gamma$

HLA-G – sustav tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex*)

NK – prirodne stanice ubojice (engl. *natural killer cells*)

TNF – faktor stanične nekroze (engl. *tumor necrosis factor*)

Treg – regulatorne T-stanice (*T regulatory cells*)

Simptomi autoimunih bolesti mogu se poboljšati, pogoršati ili ne pokazati nikakvu promjenu ovisno o jedinstvenoj bolesti majke.

Povećane razine progesterona dovode do sinteze progesteronom induciranog vezujućeg čimbenika (engl. *Progesterone-Induced Binding Factor, PIBF*) koju obavljaju limfociti. Velika koncentracija PIBF-a dovodi do diferencijacije CD4+ T-stanica u Th2 stanice koje izlučuju velike koncentracije protuupalnih citokina, uključujući IL-4, IL-5, IL-10. Uspješne trudnoće u žena povezuju se s povišenim vrijednostima IL-4 i IL-10 te sniženim vrijednostima IL-2 i IFN- $\gamma$  za koje su odgovorne mononuklearne stanice periferne krvi (engl. *Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMCs*), s time da je ta razlika najizraženija u trećem tromjesečju trudnoće. Ta se imunomodulacija ne odnosi samo na T-stanice. U okolišu u kojem dominiraju Th2 citokini kao što su IL-4, IL-10 ili IL-13 ili glukokortikoidi u visokim koncentracijama i makrofagi izražavaju svoj protuupalni fenotip, tzv. M2 makrofagi. Pomak imunskog odgovora od upalnog odgovora nužan je za uspješnu trudnoću do kraja termina. Ako se ta ravnoteža poremeti zbog npr. infekcije, može doći do prijevremenog porođaja ili abortusa. Pojačan Th2 odgovor također proizvodi više protutijela. U žena je migracija Treg stanica prema trudnoj

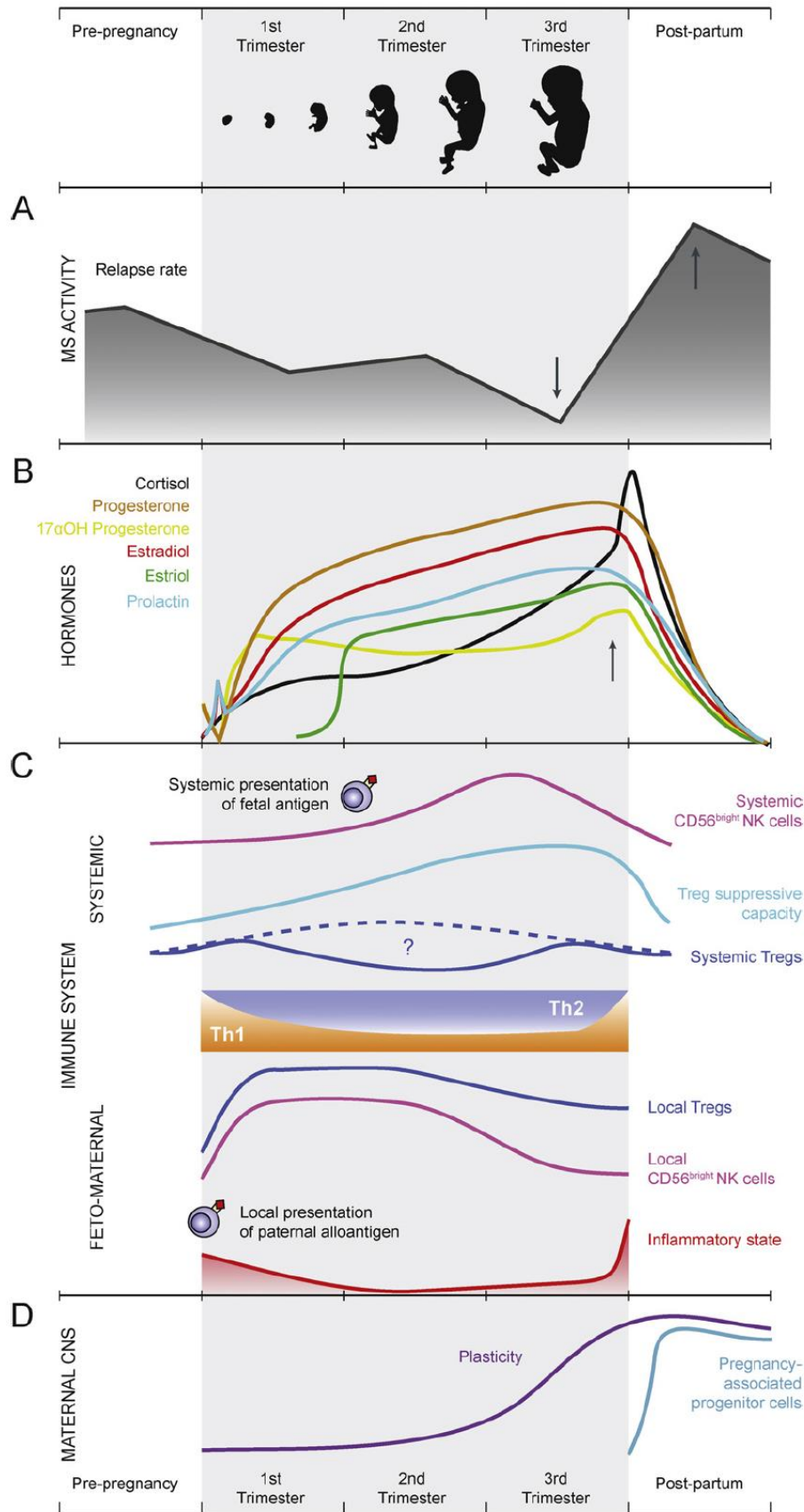
maternici modulirana humanim korionskim gonadotropinom koji djeluje kao kemokin koji izlučuje blastocista nakon fertilizacije (41).

U svojem radu Airas i suradnici pratili su 42 trudne pacijentice s RRMS-om te 18 pacijentica s MS-om kao kontrolnu skupinu. Oni su utvrdili da se broj CD3+, CD4+, CD8+ T-stanica ili CD19+ B-stanica nije znatnije mijenjao. Naišli su na znatniju redukciju CD16+ NK stanica od 38 % tijekom trudnoće, dok se u postpartalnom razdoblju se ta brojka povisila. Nakon provođenja detaljnije analize na 12 pacijentica, ustanovili su da se broj CD56<sup>dim</sup>CD3- NK stanica smanjio tijekom trudnoće, dok se postotak CD56<sup>bright</sup> NK stanica za koje se smatra kako imaju regulatornu funkciju povećao tijekom trudnoće, a smanjio postpartalno. Navedena promjena ima veze s trudnoćom, a ne samo s trudnim pacijenticama oboljelima od MS-a jer je potvrđena i u zdravih trudnica. Autori nisu pronašli promjene u koncentraciji glavne populacije regulatornih T-stanica CD4+CD25<sup>high</sup>FoxP3+Treg ni tijekom trudnoće ni postpartalno (42).

Također su promatrali količine IFN- $\gamma$  i IL-4 u leukocitima periferne krvi (engl. Peripheral Blood Leukocytes, PBL) kasno tijekom trudnoće i rano postpartalno. IFN- $\gamma$  se tijekom trudnoće smanjivao, da bi se u postpartalno povisio. Taj omjer bio je izraženiji u trudnica s MS-om. IL-4 je u zdravih trudnica krajem trudnoće bio znatno viši nego postpartalno. U trudnica s MS-om taj se učinak nije tako jasno primijetio. Obje navedene promjene ipak su rezultirale većim omjerom Th2:Th1 u oba slučaja (42).

Autori su u svom istraživanju istaknuli da CD56<sup>bright</sup>NK stanice imaju regulatorni kapacitet za kontroliranje imunosne bolesti. One ograničavaju preživljenje T-stanica. Zanimljivo je da interferon beta kao jedan od svojih učinaka bilježi porast CD56<sup>bright</sup>NK stanica i smanjenje broja CD56<sup>dim</sup>NK stanica (42).

Međusobni utjecaj hormona, imunosnog odgovora i utjecaja na ARR u trudnica s MS-om najslikovitije prikazuje sljedeći prikaz (43).



**Slika 3.** Slikoviti prikaz utjecaja trudnoće na MS i promjena koje se događaju, preuzeto iz Patas i sur. (43)



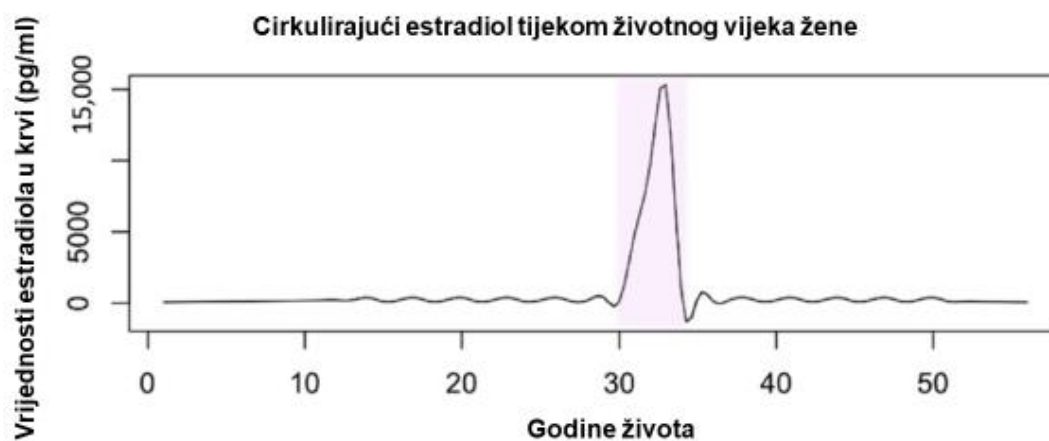
Pozitivni utjecaji trudnoće na MS i smanjenje ARR-a koje je najveće u trećem tromjesečju podudaraju se s najvećim koncentracijama steroidnih spolnih hormona pa se i djelomično povezuju s njihovom prisutnošću i imunomodulacijskim djelovanjem (dio A i B slike 3.). Imunosni događaji događaju se lokalno na sučelju fetus-majka i u manjoj mjeri sistemski. Pomak Th1 prema Th2 započinje tijekom drugog tromjesečja, ali potrebno je uključiti i druge važne imunosne mehanizme fetu-majčinske tolerancije. Npr. imunoregulatorne CD56<sup>bright</sup> NK stanice bilježe vrhunac koncentracije u zadnjem tromjesečju gestacije. Treg stanice bilježe sličnu krivulju koncentracije lokalno u placenti, ali sistemski su te razine mnogo suptilnije. Važno je istaknuti kako su neki mehanizmi fetu-majčinske tolerancije specifični za antigene, kao npr. utjecaj fetalnih antigena na povećanje broja Treg stanica. Iz prikaza C vidljivo je da se prezentacija roditeljskih aloantigena događa odmah nakon inseminacije, dok je sistemska prezentacija fetalnih antigena prisutna kasnije tijekom trudnoće. Također, korisni utjecaji trudnoće na MS ne moraju biti ograničeni samo na modulaciju majčina imunosnog sustava, već je moguće i promicanje endogenih reparacijskih mehanizama. Na primjer, postoje studije provedene na životinjama koje su dokazale neuroplastičnost i remijelinizacijski potencijal tijekom trudnoće (prikaz D) (43).

### **3. 5. Hormoni imaju snažna imunomodulacijska svojstva**

RRMS oblik češći je u mladih žena. Muškarci najčešće razvijaju bolest u starijoj dobi s težim i progresivnijim tijekom bolesti, što se može dovesti u relaciju sa smanjenjem sekrecije androgena. U svojem radu objavljenom 2019. godine Maglione i suradnici proučavaju koji je učinak estrogena na imunosni sustav (44).

Estrogeni su spolni hormoni koji su prisutni u muškaraca i žena, ali cirkuliraju u znatnijim količinama u žena tijekom reproduktivnog razdoblja. Endogeni estrogeni uključuju: estron (E1), 17 $\beta$ -estradiol (E2) i estriol (E3). E2 je dominantni oblik estrogena u predmenopauzalnih žena, dok se E3 proizvodi uglavnom tijekom trudnoće zajedno s povećanim količinama E2.

Estrogeni primarno utječu na razvoj ženskih sekundarnih spolnih obilježja i reguliraju menstrualni ciklus. Uz tu funkciju, E2 utječe na funkciju različitih tkiva i organa, uključujući kožu, mišiće, masno tkivo, mozak, kardiovaskularni sustav i kosti te aktivno štiti od osteoporoze i kardiovaskularnih bolesti. Čak je i imunski sustav pod utjecajem estrogena, osobito tijekom trudnoće kada se uspješno adaptira da bi se prihvatio razvijajući fetus. U fiziološkoj se trudnoći broj majčinih regulatornih T-stanica povisuje i sistemski i lokalno u placenti, gdje one suprimiraju agresivni imunski odgovor na polustrani fetus. Estrogeni također dovode do povećane proizvodnje protuupalnih citokina. Tijekom menopauze u žena se povisuje rizik od autoimunih bolesti (44).



**Slika 4.** Koncentracije estradiola u krvi variraju tijekom životnog vijeka žene. Srednja vrijednost tijekom djetinjstva iznosi 200 pg/ml. Tijekom reproduktivnog razdoblja raspon unutar menstrualnog ciklusa varira između 100 – 400 pg/ml. Razdoblje za vrijeme trudnoće (obojeno ružičasto) karakterizirano je velikim porastom cirkulirajućeg estradiola od prvog tromjesečja do poroda, s rasponom od 2000 – 15.000 pg/ml. Tijekom menopauze vrijednosti estrogena padaju drastično na <100 pg/ml. Podaci izvučeni iz Watson i sur. (45)

Estrogeni djeluju direktno, indirektno ili na oba načina, što ovisi o uključenosti njihovih receptora koji se zovu estrogenski receptori (ER). Oni su unutarstanični receptori koji se dimeriziraju nakon aktivacije i prenose u jezgru, gdje reguliraju ekspresiju gena. Aktivirani se ER-ovi vezuju za specifične sekvence DNK koje se zovu elementi koji reagiraju na estrogen (engl. *Estrogen Response Elements*, EREs) i djeluju kao transkripcijski faktori (engl. *Transcription Factors*, TFs) regulirajući na taj način veliku većinu gena koji reagiraju na estrogen. ER-ovi se alternativno mogu indirektno vezati za DNK preko interakcija protein-protein s ostalim transkripcijskim faktorima. ER-ovi postoje u dvije glavne forme, ER alfa (ER $\alpha$ ) i ER beta (ER $\beta$ ). Ta dva receptora dijele dosta sličnosti, pogotovo u vezanju za domenu DNK. Postoje 3 izoforme za ER $\alpha$  i 5 izoformi za ER $\beta$  (44).

Jajnici, maternica i dojke imaju ER-ova u izobilju i zato predstavljaju glavna ciljna tkiva estrogena. Na aktivaciju ER-ova utječu koaktivatori i korepresori koji su specifični za različita tkiva kao i epigenetske modifikacije. Epigenetske modifikacije ne utječu na redoslijed sekvenci u kodu DNK nego reguliraju gensku ekspresiju (44).

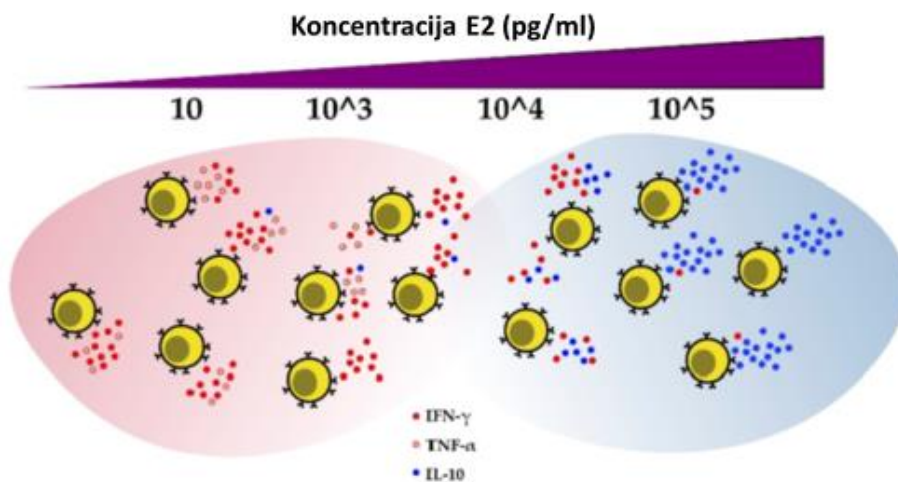
ER $\alpha$  prisutan je na mnogim stanicama imunskog sustava od ranih faza hematopoeze do konačnog sazrijevanja limfocita u timusu. CD4<sup>+</sup> limfociti imaju veću razinu ER $\alpha$  od CD8<sup>+</sup> limfocita.

Estrogeni utječu na urođeni imunski sustav tako da reguliraju broj stanica i njihovu specifičnu biološku funkciju. U neutrofilima reguliraju kemotaksiju, infiltraciju i indukciju smanjujući proizvodnju neutrofilnih kemokina i citokine (npr. TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ). U makrofagima reguliraju kemotaksiju, fagocitoznu aktivnost smanjujući proizvodnju citokina (npr. IL-6, TNF- $\alpha$ ). U NK stanicama smanjuju citotoksičnost. U dendritičkim stanicama potiču diferencijaciju i izlučivanje kemokina (npr. IL-10) te smanjuju proupalne citokine (npr. IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-12) (44).

Kod MS-a ER $\alpha$  i ER $\beta$  signalizacija na urođeni imunski sustav reducira demijelinizaciju, gubitak aksona i patologiju neurona u EAE-u, ali samo ER $\beta$  aktivacija inducira vraćanje motoričke funkcije, tj. regulira kasniju neuroprotekciju. Protuupalno djelovanje ER $\alpha$  povezano

je s modulacijom mikroglije koja u SŽS-u služi slično kao makrofagi u periferiji regulirajući proupalnu signalizaciju. Kasnija neuroprotekcija koja je regulirana preko ER $\beta$  uključuje modulaciju makrofaga u SŽS-u. Dendritičke stanice i makrofagi izražavaju manje proupalnih transkripcijskih faktora i više IL-10 koji favoriziraju imunotoleranciju u miševa s EAE-om. Nadalje, aktivacija ER $\beta$  inducira sazrijevanje oligodendrocita i potiče remijelinizaciju (44).

Urođeni i specifični imunosni sustav blisko su povezani, a estrogene reguliraju interakciju i među tim stanicama. Pri nižim koncentracijama E2 (npr. u preovulatornim fazama menstrualnog ciklusa) inducira proizvodnju IFN- $\gamma$  u T-stanicama. IFN- $\gamma$  glavni je citokin koji izlučuju aktivirane T-stanice, kao i druge imunosne stanice kao što su NK, B-stanice ili stanice koje predočavaju antigene (engl. *Antigen Presenting Cells*, APCs) radi poticanja stanične imunosti. To se čini putem ER $\alpha$  koji potiče proizvodnju IFN- $\gamma$  kao promotor tog gena. S druge strane, pri visokim dozama E2 (prisutnima u trudnoći) potiče se proizvodnja TGF- $\beta$  i protuupalnog citokina IL-10. Iako se na prvi pogled situacija čini zbunjujućom i konfliktnom, činjenica je da proizvodnja pojedinog citokina ovisi o koncentraciji E2, tako da povećana koncentracija E2 favorizira imunotoleranciju jer se smanjuje omjer IFN- $\gamma$ /IL-10. Tome u prilog ide i činjenica da se proizvodnja i sekrecija TNF- $\alpha$  kod CD4<sup>+</sup> T-stanica povećava pri nižim koncentracijama E2, dok se pri višim koncentracijama smanjuje (44).



**Slika 5.** E2 regulira proizvodnju citokina u CD4+ T-stanicama. Kako raste koncentracija estrogena, proizvodnja IFN- $\gamma$  i TNF- $\alpha$  se smanjuje, dok se izlučivanje IL-10 povećava, preuzeto iz Maglione i sur. (44)

IL-4 poništava učinak IFN- $\gamma$  i na taj način inhibira T-staničnu imunost. Estrogeni imaju puno manji utjecaj na proizvodnju IL-4 kod CD4+ T-stanica. Hormon progesteron inducira proizvodnju IL-4 u Th stanicama, ali ne utječe na razinu IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-10 i TNF- $\alpha$ . Tijekom trudnoće je za modulaciju IL-4 odgovoran progesteron (44).

Estrogeni također reguliraju imunosne kontrolne točke. Protein programirane smrti stanice 1 (engl. *Programmed Cell Death Protein 1*, PD-1) i protein povezan s citotoksičnim T-limfocitima (engl. *Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Protein 4*, CTLA-4) imunosni su proteini kontrolnih točaka i njihova je ekspresija regulirana preko ER $\alpha$  signalizacije (44).

Protektivni učinak estrogena tijekom trudnoće u pacijentica s MS-om uvjetovan je redukcijom broja stanica koje luče TNF- $\alpha$  i IL-17, a povećanjem broja stanica koje luče IL-10. E2 potiče imunotoleranciju povećavajući broj Treg stanica i ekspresiju FOXP3 (od engl. *forkhead box P3*). Također potiče ekspresiju PD-1 receptora u Treg stanicama i znatno smanjuje proizvodnju

IL-17. Eksperimenti s ER $\alpha$  deficijentnim miševima ukazuju na važnost tih receptora za navedene učinke (44).

Modifikacije histona, koje mogu odrediti dostupnost kromatina transkripcijskim faktorima (TF), mogu se mijenjati kao odgovor na različite situacije i stimulanse. FOXP3 koji se smatra glavnim transkripcijskim faktorom u Treg stanicama osobito je dugo bio proučavan u kontekstu epigenetske regulacije i autoimunosti. Ipak, on sam ne kontrolira sve aspekte Treg biologije i nije inicirajući faktor za razvoj Treg stanica. Th17 i Treg imaju visoku razinu plastičnosti koja im omogućuje njihovu funkcionalnu adaptaciju u različitim fazama imunskog odgovora (44).

Estrogeni moduliraju Th epigenom u MS-u. Preko receptora ER $\alpha$  dolazi do različite modulacije i nuklearne organizacije kromatina u Th stanicama. Estrogeni sudjeluju u regulaciji transkripcije vezujući se preko ER $\alpha$  za različite regulatorne regije i na taj način utječu na fenotip Th stanica. Estrogeni pri normalnim koncentracijama aktiviraju specifične Th17 transkripcijske faktore (npr. RORC od engl. *RAR-related Orphan Receptor C*), dok se kod koncentracija prisutnih za vrijeme trudnoće razvijaju u Treg stanice inhibirajući RORC i potičući transkripcijsku aktivnost FOXP3. Točni mehanizmi tih učinaka još nisu razjašnjeni (44).

Estrogeni također imaju znatan učinak na dozrijevanje, diferencijaciju, aktivnost te preživljenje B-stanica. One sudjeluju u patogenezi MS-a, proizvodeći antimijelinska protutijela, djelujući kao antigen-prezentirajuće stanice i proizvodeći citokine. Terapija primjenom E2 potiče ekspresiju receptora PD-L1 preko ER $\alpha$  na B-stanicama i povećava postotak B regulatornih (Breg) stanica koje proizvode IL-10, smanjujući na taj način proizvodnju T-stanica u imunskom odgovoru (44).

Retrospektivan pilot-upitnik namijenjen menopauzalnim (19) i predmenopauzalnim (11) ženama pokazao je da su se u 82 % menopauzalnih žena simptomi pogoršavali tijekom predmenstrualnog perioda (smanjena koncentracija estrogena). Među postmenopauzalnim ženama 54 % njih prijavilo je pogoršanje simptoma ulaskom u menopauzu, dok je 75 % njih koji su probali hormonsku nadomjesnu terapiju prijavilo poboljšanje tijekom bolesti (46).

Koristeći se specifičnim molekularnim receptorima na imunskim stanicama mogli bi se optimizirati učinak estrogena i izbjeći njihove nuspojave.

### 3. 6. Spolni hormoni kao potencijalna terapija za MS

U pacijentica koje upotrebljavaju oralne kontraceptive početak MS-a bilježi se u kasnijoj dobi te se povezuje s manje onesposobljavajućim tijekom bolesti. S druge strane, u progresivnom je MS-u veća progresija bolesti povezana s uporabom oralnih kontraceptiva. Isto tako, žene koje primaju cikluse hormona prilikom umjetne oplodnje imaju drastično povećanje aktivnosti bolesti. Sveukupno gledano, utjecaj spolnih hormona na tijek MS-a doima se prilično dvosmislenim. Multicentrična, randomizirana i kontrolirana studija Pozzillia i suradnika bila osmišljena je kako bi dala odgovor na to pitanje. Na temelju kliničkih i eksperimentalnih dokaza smatralo se da estrogeni imaju protuupalni učinak u MS-u i da ti učinci ovise o dozi (47).

U svojem radu autori su 150 žena s RRMS-om iz 5 centara za MS u Italiji od 2004. – 2009. randomizirali u 3 skupine u omjeru 1:1:1. Prva je skupina primila standardnu dozu u liječenju MS-a IFN- $\beta$ -1a 44  $\mu$ g supkutano (sc.). Druga je skupina primila IFN- $\beta$ -1a sc. uz etinilestradiol 20  $\mu$ g i desogestrel 150  $\mu$ g. Treća je skupina primila IFN- $\beta$ -1a uz 40  $\mu$ g etinilestradiola i 125  $\mu$ g desogestrela. Primarni je cilj bio kumulativan broj kombiniranih jedinstvenih aktivnih lezija (engl. *Combined Unique Active Lesions*, CUA) na MR-u mozga u 96. tjednu. Sekundarni je cilj uključivao MR, kliničke i sigurnosne ishode (47).

Usporedba CUA brojeva pokazala je smanjenje od 14 % u skupini 2 odnosno od 26,5 % u skupini 3 u odnosu na skupinu 1. U sekundarnim ciljevima nije bilo nikakvih statistički značajnih razlika. Ova studija pruža dokaz klase II. da u žena s RRMS-om IFN- $\beta$  uz etinilestradiol i desogestrel (oralni kontraceptivi s visokom dozom estrogena) smanjuje broj kombiniranih jedinstvenih aktivnih MR lezija u usporedbi s IFN- $\beta$ . Ne zna se radi li se o dodatnom ili sinergističkom učinku.

Studija nije dokazala znatan pad vrijednosti ARR ili EDSS, ali autori smatraju da se radilo o mladim ženama s neagresivnim RRMS-om te da studija nije imala dovoljno pacijentica kako bi dokazala navedeno. Isto tako, smatraju da su promjene u MR slikama mogu biti prvi znak potencijalnog terapijskog učinka. Ostaje otvoreno pitanje je li se imunomodulacijski učinak estrogena pokazao kroz inhibiciju IFN- $\beta$  protutijela i na taj način omogućio bolji učinak lijeka, jer autori u ovoj studiji nisu pratili razinu navedenih IFN- $\beta$  protutijela. Isto tako, u kohortnim skupinama s oralnim kontraceptivima (od engl. *oral contraceptives*, OC) zabilježeno je manje simptoma sličnih gripi pa ostaje otvoreno i pitanje jesu li i tako estrogeni pokazali svoj učinak (47).

Autori priznaju da, iako su oralni kontraceptivi pokazali učinak na MS, kod njihove je primjene potrebno dobro razmotriti omjer rizika i koristi. Jedan od rizika koji nose svakako je i rizik od vaskularnih poremećaja. U ovome su istraživanju od OC-a jednako odustali i u skupini s niskom i visokom dozom estrogena te je samo jedna pacijentica prekinula studiju zbog duboke venske tromboze. Iako postoje određeni dokazi da primjena OC-a s  $>35 \mu\text{g}$  etinilestradiola nosi povećan rizik od venske tromboembolije, velikih baza podataka koje bi potvrdile taj zaključak i dalje nedostaje. Zaključak je autora da su potrebne dodatne studije koje bi potvrdile dugotrajan i klinički značajan protuupalni učinak hormonski bazirane terapije u MS-u (47).

Estriol se već nekoliko desetljeća diljem Europe i Azije upotrebljava kao terapija za menopauzalne simptome. Studija Inicijative za žensko zdravlje (engl. *Women's Health Initiative study*) koja je provedena 2002. te je trebala ispitati štiti li premarin (mješavina konjugiranih estrogena koji uključuju estradiol) žene u dobi od 50 – 79 godina od koronarne bolesti srca prekinuta je prerano zbog povećanog rizika od razvoja bolesti srca i krvnih žila te karcinoma dojke, dok je utvrđeno da je rizik od kolorektalnog karcinoma i loma kuka bio smanjen (48).

Važno je istaknuti razlike između estradiola i estriola. Estriol (E3) slabije se veže za ER $\alpha$  i ER $\beta$  nego estradiol (E2), dok se za ER $\beta$  veže jače nego za ER $\alpha$ . Učinci estrogena na karcinom



dojke i kardiovaskularne bolesti posredovani su preko ER $\alpha$ . Čak štoviše, vezivanje za ER $\beta$  može u nekim tkivima antagonizirati ER $\alpha$  vezivanje te može biti protektivno u predkliničkim ispitivanjima za karcinom dojke. E2 potiče i proliferaciju endometrija u uterusu koja može dovesti do karcinoma. Iz tih razloga žene koje uzimaju oralne kontraceptive ili hormonsku nadomjesnu terapiju uzimaju te lijekove u kombinaciji s progesteronom da bi zaštitile uterus. E3 je slabiji stimulator proliferacije uterusa od E2, tako da se može uzimati samostalno do godinu dana, ali nakon toga trebalo bi ga uzimati zajedno s progesteronom radi protekcije uterusa (48).

Ovoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji faze 2 kojom se provjeravala učinkovitost estriola u prevenciji ARR-a u MS-u prethodila je mala jednostruka studija na 10 pacijentica. Mjesečne snimke MR-a pokazale su znatnu redukciju Gd+ lezija tijekom 6 mjeseci tretmana u usporedbi sa 6 mjeseci prije tretmana. Mononuklearne stanice periferne krvi (engl. *Peripheral Blood Mononuclear Cells*, PBMC) znatno su povećale proizvodnju IL-5 i IL-10 te smanjile koncentraciju TNF- $\alpha$  i matriks metaloproteinaze 9 (engl. *matrix metalloproteinase 9*). Kad je tretman prekinut nakon 6 mjeseci, i imbibirajuće lezije i imunski odgovor vratili su se na učinke prije tretmana. Kad se estriol ponovno uključio u sljedeća 4 mjeseca u kombinaciji s progestinom radi protekcije uterusa, opet se učinak ponovio u vidu smanjenja imbibirajućih lezija i imunomodulacije (48).

Isključni kriteriji za tu studiju bili su progresivna multipla skleroza, uzimanje glatiramer acetata 2 mjeseca prije randomizacije, pušenje ili uzimanje drugih DMT-ova ili hormonalnih tretmana. Studija je trajala od 2007. do 2014. godine. Autori su uključili 164 pacijentice s RRMS-om u dobi od 18 – 50 godina. Pacijentice u obje kohorte uzimale su 20 mg glatiramer acetata supkutano na dan. U estriol skupini (83 pacijentice) uzimale su još dodatno 8 mg estriola oralno na dan i 0,7 mg noretindrona (progesteron za suprotno djelovanje) na dan 2 tjedna svaka 3 mjeseca, počevši od 6. mjeseca terapije. Standardna doza za menopauzalne simptome iznosi 2 mg i niža je nego doza koju su uporabili autori, iako postoje i neke studije u kojima se upotrebljavalo i do 16 mg. Doza od 8 mg estriola na dan trebala bi odgovarati koncentraciji

estriola koja je prisutna rano tijekom drugog tromjesečja, stoga je bila manja nego u trećem tromjesečju kada se zna da je učinak trudnoće na protekciju od relapsa najveći. Za vrijeme trajanja njihove studije ta se doza pokazala sigurnom za maternicu i dojke, ali autori ističu da bi se, kao i za sve terapije, za potvrdu dugotrajnog učinka trebalo obaviti veće i dulje ispitivanje. Najznačajnija nuspojava u estriol skupini bila su iregularna menstruacijska krvarenja, dok je vaginalnih infekcija bilo manje (48).

Zaključak je studije da je ARR u estriol skupini iznosio 0,25, dok je u placebo skupini iznosio 0,37 i da se dosegao kriterij za smanjivanje relapsa, te da je terapija dobro tolerirana tijekom 24 mjeseca. Navedeni rezultati omogućuju daljnje istraživanje u 3. fazi (48).

Studija POPARTMUS autorice Vukusic sa suradnicima europska je, multicentrična, randomizirana, placebom kontrolirana studija faze 3 s ciljem prevencije relapsa MS-a povezanih s postpartumom. U studiji su upotrebljavali visoke doze progesterona u kombinaciji s dozama estradiola protektivnima za endometrij. Terapija se davala neposredno nakon poroda i kontinuirano prva tri mjeseca postpartalno. Ukupno 126 pacijentica bilo je uključeno, a njih 107 završilo je protokol u vrijeme objave članka, dok je bilo planirano uključiti 150 žena u svakoj skupini. Pojavila se potreba za takvom terapijom jer dotad postojeći DMT-ovi nisu prevenirali postpartalne relapse zbog odgode u djelovanju. Spolni hormoni, naročito progesteron, mogu imati učinak na imunski sustav inducirajući promjenu omjera Th1/Th2 prema Th2 stanicama. S progesteronom se povezuje i remijelinizacija. Derivat progesterona (nomegestrol acetat) davan je u dozama koje se dosežu tijekom trudnoće, tj. 10 mg na dan, a estradiol u niskim dozama radi prevencije atrofije endometrija uzrokovane progesteronom (transdermalni estradiol 75 µg jedanput na tjedan). Dojenje nije bilo dozvoljeno. Žene su bile uključene u studiju 12 tjedana s dodatnim praćenjem od 12 tjedana. Studija je prekinuta jer prijevremeni rezultati nisu pokazali nikakav pozitivan učinak na postpartalne relapse MS-a i MR (49).

U svojem osvrtnu na studije sa spolnim hormonima kao potencijalnom terapijom za MS dr. Langer-Gauld smatra kako su obje studije negativne. Dok je studija Popartmus autorice

Vukusic i suradnika i službeno prekinuta, ona dovodi u pitanje i rezultate studije Voskuhl i sur. (estriol kombiniran s glatiramer acetatom). Navodi da su rezultati te studije preoptimistični, da su uzeli krivu mjeru ishoda uspoređujući samo ARR u obje skupine. Po njoj ARR u skupini s estriolom je slučajan rezultat jer svi ostali pokazatelji koji se inače uzimaju u obzir kod praćenja ishoda studija s RRMS-om, kao što su MR i T2 lezije ne prate rezultate te su čak i na strani skupine bez estriola. Statistička značajnost nije  $p < 0,05$  nego  $p < 0,1$ . Smatra i da je studija imala velik broj sudionica koje su studiju napustile (29 %). Prema autorici, kod trudnoće je prisutno jako puno čimbenika koji utječu na modulaciju imunosnog odgovora i to se ne može svesti samo na ulogu hormona, osobito ne onih egzogeno uzetih i očekivati kako će se ponoviti učinak na MS-u iz trudnoće (50).

Navedeni osvrt prof. Voskuhl nije pokolebao. Ona 2018. godine zaključuje kako je vrijeme za faze 3 studija koje uključuju spolne hormone u liječenje MS-a. Ističe da se hormoni razlikuju u svojem djelovanju te da ih za testiranje treba odabrati prema populaciji koja se želi uključiti i učinku koji se očekuje. Autorica problem vidi u činjenici da su testiranja faze 3 potrebna za regulatorno odobrenje skupa, a hormonima na tržištu je istekla patentna zaštita i u pravilu su to jeftine terapije, tako da farmaceutska industrija tu ne vidi interes. Ističe kako je tome najbliži estriol s dvije uspješne faze 2 i trećom na putu. Smatra da bi, kad bi se odobrila, navedena terapija bila ekonomski prihvatljiva, sigurna, osobito uzevši u obzir njezin potencijal za neuroprotekciju (51).

### **3. 7. Upute američke Agencije za hranu i lijekove (FDA) za uporabu lijekova u trudnoći i dojenju**

Godine 1979. američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration, FDA*) uvela je kategorije označene slovima kao oznake rizika za primjenu lijekova u trudnoći.

Prilikom propisivanja lijeka u trudnoći ne uzima se u obzir samo rizik od primjene lijeka na fetus, već i različiti klinički i individualni faktori: utjecaj lijeka na majku, težina majčine bolesti, utjecaj bolesti na fetus i dostupne alternativne terapije. Mnoge bolesti i stanja povezani su s

nepovoljnim ishodom za trudnoću ako se njima tijekom trudnoće ne upravlja kvalitetno te njihovo netretiranje kao i nedovoljno tretiranje mogu ugroziti ženu i plod više nego izloženost samome lijeku tijekom trudnoće. Stoga je primjena tako pojednostavljenog pristupa neprimjerena s obzirom na kompleksnost odluke o korištenju lijeka tijekom trudnoće (52).

I sama istraživanja među pružateljima zdravstvene zaštite pokazala su kako stare „slovne” kategorije propisivanja lijekova u trudnoći nisu pružale jasne upute te su otvarale mogućnosti za dvije krajnosti: od toga da se ostale informacije u uputi o lijeku nisu ni čitale, do toga da su se često tražili drugi izvori za odluku o propisivanju u trudnoći. Korisnici su izrazili želju za pojednostavljenjem prezentiranih informacija, stavljanjem u središte klinički relevantnih informacija (52).

Sve navedene promjene započete su u svibnju 2005. godine, a konačna je odluka donesena u prosincu 2014. godine (49). FDA vjeruje da navedeni narativni opisi mogu mnogo bolje prikazati omjer rizika i koristi za primjenu lijeka u trudnoći nego nekadašnji slovni sustav kategorija te je stoga izbacila kategorije trudnoće A, B, C, D i X iz svih uputa o lijeku. Navedena je uredba stupila na snagu u lipnju 2015. godine. Taj se zakon primjenjuje na sve lijekove odobrene nakon lipnja 2001. godine. FDA predlaže da nositelji odobrenja lijekova odobrenih prije tog datuma ne trebaju primijeniti ovakav sadržaj i format podataka o riziku u trudnoći, ali će nakon 3 godine od donošenja dotičnog zakona morati maknuti slovne kategorije o trudnoći iz upute o lijeku.

U svom aktu Pravila i propisi: Sadržaj i format označivanja lijekova i bioloških proizvoda za ljudsku uporabu; zahtjevi za označivanje proizvoda u pogledu trudnoće i dojenja (engl. *Rules and Regulations: Content and Format of Labelling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labelling*) FDA potvrđuje svoje propise o sadržaju i formatu iz odjeljka Primjena kod specifičnih populacija (engl. *Use in Specific Populations*) i uvodi promjene u pododjeljcima Trudnoća (engl. *Pregnancy*), Porod i porođaj (engl. *Labor and Delivery*) i Majke dojilje (engl. *Nursing Mother*), te ih zamjenjuje pododjeljcima Trudnoća (engl. *Pregnancy*), Dojenje (engl. *Lactation*) i Reproductivni potencijal žena i

muškaraca (engl. *Females and Males of Reproductive Potential*), kako je navedeno u sljedećem prikazu (52).

#### IV. POSEBNI PODODJELJCI

##### **A 8.1. Trudnoća**

1. Registar trudnoća izloženih lijeku
2. Sažetak rizika
  - a. Izjava o riziku temeljena na humanim podacima
  - b. Izjava o riziku temeljena na životinjskim podacima
  - c. Izjava o riziku temeljena na farmakologiji
3. Kliničko sagledavanje
  - a. Rizik od bolesti za majku i embrij/fetus
  - b. Korekcija doze tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja
  - c. Nuspojave kod majke
  - d. Nuspojave kod fetusa/novorodenčeta
  - e. Porod ili porođaj
4. Podaci
  - a. Humani podaci
  - b. Životinjski podaci

##### **B. 8.2. Dojenje**

1. Sažetak rizika
  - a. Prisutnost lijeka u humanom mlijeku
  - b. Utjecaj lijeka na dojenče
  - c. Utjecaj lijeka na proizvodnju mlijeka
  - d. Izjava o rizicima i koristima
2. Kliničko sagledavanje
  - a. Smanjivanje utjecaja
  - b. Praćenje nuspojava
3. Podaci

##### **C. 8.3. Reproductivni potencijal žena i muškaraca**

- a. Testiranje na trudnoću
- b. Kontracepcija
- c. Neplodnost

**Slika 6.** Isječak iz uputa FDA-e za označivanje lijeka povezanih s trudnoćom, dojenjem i reproduktivnim potencijalom (52)

Ako postoji Registar o izloženosti trudnica navedenom lijeku, sve potrebne informacije o registru, uključujući i broj telefona, moraju biti navedene na početku pododjeljka Trudnoća.

Sažetak koji opisuje rizik primjene lijeka u trudnoći ako se lijek sistemski ne resorbira mora imati navedenu samo tu rečenicu. Ako se lijek sistemski resorbira slijedi izjava o usporedbi s inače nepovoljnim ishodima trudnoće neovisno o uzimanju lijeka (sve trudnoće imaju rizik od pobačaja, malformacija ili nekih drugih nepovoljnih događaja, tzv. usporedni rizik (engl. *background risk*)) te je potrebno navesti za koliko lijek povećava rizik od tih neželjenih događaja u odnosu na usporedni rizik, te ako postoji taj podatak u odnosu na populaciju trudnica koje boluju od bolesti koju lijek liječi.

Kada su dostupni i humani i životinjski podaci o riziku primjene lijeka na fetus, traži se da se zaključci na temelju humanih podataka iznesu prvi. Nakon iznošenja rizika traži se da se isti narativno i opišu. Kada su dostupni humani podaci, ali se na temelju njih ne može donijeti jasna preporuka, traži se da se vjerojatnost izazivanja fetalnih malformacija navede kao niska, srednja ili visoka.

Ako postoji velik rizik od izloženosti ploda lijeku, potrebno je referirati se na odjeljak o kontraindikacijama gdje je to još jedanput eksplicitno navedeno.

Sažetak koji opisuje rizik primjene lijeka u trudnoći također mora sadržavati sve relevantne informacije, ako su one dostupne, kako bi se zdravstvenim djelatnicima pomoglo u savjetovanju o primjeni lijeka tijekom trudnoće. To mogu biti informacije o riziku bolesti na majku i/ili na embrij/fetus, prilagodbe doziranja tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja, nuspojave lijeka u majke, nuspojave u embrija/fetusa i učinak lijeka na porod i porođaj.

Sažetak koji opisuje rizik primjene lijeka kod dojenja ako se lijek sistemski ne resorbira mora imati navedenu samo tu rečenicu. Ako se lijek sistemski resorbira, sažetak mora sadržavati relevantne informacije, u mjeri u kojoj su one dostupne, o prisutnosti lijeka u mlijeku, učincima lijeka na dojenče i učinku lijeka na proizvodnju mlijeka. Sažetak mora završavati izjavom o koristi i riziku od dojenja ako ono nije kontraindicirano. Taj dio također mora sadržavati

relevantne informacije, u mjeri u kojoj su one dostupne, o tome kako smanjiti izloženost dojenčeta u specifičnim situacijama te o dostupnim radnjama.

Akt uvodi i pododjeljak Reproductivni potencijal žena i muškaraca koji treba sadržavati relevantne informacije kad su testiranje na trudnoću i kontracepcija potrebni ili preporučeni prije, tijekom ili nakon terapije ili kad postoje humani ili životinjski podaci koji upućuju na učinak lijeka na plodnost.

FDA zahtijeva ažurno nadopunjavanje upute novim klinički značajnim informacijama kada one postanu dostupne jer u protivnom uputa o lijeku postaje netočna, lažna ili može dovesti do krivih zaključaka.

Smatra se da će se stavljanjem Registara trudnoća izloženih lijeku (engl. *Pregnancy Exposure Registry*) na prvo mjesto u pododjeljku Trudnoća povećati uključivanje pacijentica u navedeni registar jer mnogi zdravstveni djelatnici još uče o njima i njihovu značenju. S povećanjem količine podataka povećat će se i kvaliteta dostupnih informacija o primjeni lijeka u trudnoći. Ako ne postoje Registri za trudnoću, to nije potrebno eksplicitno navoditi jer oni nisu zakonom uvjetovani te bi se moglo dogoditi da smanje potrebu za prijavom primjene lijeka u trudnoći.

Čak i sigurnosni signal iz nekoliko primjera trudnoća ili epidemioloških ispitivanja može biti dovoljan da se potakne zabrinutost, stoga podaci ne moraju nužno potjecati iz kliničkih ispitivanja i prospektivnih studija (52).

### **3. 8. Upute EMA-e za označivanje rizika medicinskih proizvoda za reprodukciju i laktaciju**

Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency, EMA*) u dokumentu Smjernica EMA-e o ocjeni rizika lijekova na reprodukciju i dojenje u ljudi: od podataka do označivanja (engl. *EMA Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling*) opisuje kako procijeniti rizik od

reproduktivne i razvojne toksičnosti na temelju studija reproduktivne toksičnosti u životinja i humanih kliničkih podataka. Navodi koje informacije trebaju biti navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of Product Characteristic*, SPC), te kako upotrebljavati proizvod s obzirom na rizik primjene u trudnoći. Te je upute u lipnju 2008. odobrilo Povjerenstvo za medicinske proizvode za ljudsku primjenu (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP), a stupile su na snagu u siječnju 2009. godine (53).

Neklinička procjena treba biti temeljena na studijama reproduktivne toksičnosti te svim dostupnim farmakološkim i toksikološkim podacima. Cilj je tih studija otkriti bilo kakav utjecaj medicinskoga proizvoda na reprodukciju sisavaca.

One uključuju sljedeće:

1. Utjecaj na reprodukciju u roditeljskoj generaciji: utjecaj na muške i ženske spolne organe te relevantne endokrine sustave, uključujući proizvodnju spolnih stanica i njihov transport, reproduktivni ciklus, seksualno ponašanje, plodnost, gestaciju, porod, dojenje.
2. Razvojnu toksičnost: bilo koji neželjeni događaj kod potomaka (događaji koji su se manifestirali u embriogenom ili fetalnom razdoblju, kao i oni koji su nastupili tijekom dojenja ili su se manifestirali nakon rođenja).

Ako se zbog farmakološkog učinka lijeka očekuje učinak klase (engl. *class effect*), a on nije utvrđen, potrebno je izvršiti daljnja istraživanja.

Kod reproduktivne toksičnosti u ljudi morfološke promjene imaju veću težinu za razmatranje nego generalni rezultati (npr. zaostajanje u rastu koje može imati reverzibilan učinak i biti uzrokovano drugim čimbenicima, npr. stresom kod majke ili drugim toksičnostima).

Rijetki događaji reproduktivne toksičnosti ne moraju se pisati u SPC-u, ali moraju biti obrađeni u Planu upravljanjem rizikom (engl. *Risk Management Plan*, RMP) jer mogu dovesti do signala.

Klinička procjena primjene lijeka s obzirom na njegovu reproduktivnu toksičnost može biti temeljena na različitim vrstama kliničkih podataka. Oni uključuju prikaze slučajeva, grupe



prikaza slučajeva, epidemiološke studije i ostale vrste podataka te mogu potjecati iz različitih izvora: npr. registara o trudnoći, registara kongenitalnih malformacija, mreža teratogenih učinaka (engl. *teratogenic effects networks*), farmaceutskih kompanija i ostalih vrsta bibliografskih podataka.

Podaci se procjenjuju prema metodologiji, kvaliteti podataka i prisutnosti kontrolne neeksponirane skupine te su propisani dokumentom Smjernica za izloženost medicinskim proizvodima tijekom trudnoće: Potreba za podacima nakon odobrenja o stavljanju lijeka u promet (engl. *The Guideline on the Exposure to Medicinal Products during Pregnancy: Need for Post Authorisation Data*), tj. da bi se mogli izvući bilo kakvi zaključci, podaci moraju biti zadovoljavajuće znanstvene kvalitete.

U navedenim smjernicama EMA-e o ocjeni rizika medicinskih proizvoda u trudnoći i laktaciji među ostalim se navodi da, ako postoje kvalitetni klinički podaci, procjena o primjeni lijeka u trudnoći trebala bi se zasnivati samo na tim podacima, bez uzimanja u obzir rezultata na životinjama.

Primjena lijeka tijekom trudnoće može imati različite utjecaje ovisno u kojoj fazi trudnoće u kojoj se lijek primjenjuje. Prvo je tromjesečje najriscantnije razdoblje jer, ako utjecaj postoji, on može dovesti do teratogenog učinka te čak i do gubitka ploda. Fetotoksični se učinak očituje zaostajanjem u rastu ili tkivnim ili funkcijskim promjenama određenih organa. On se očituje od 2. tromjesečja do rođenja. Farmakološki se učinak u novorođenčeta dogodi kad je izloženost lijeku bila na kraju trudnoće i tijekom poroda. Treba imati na umu da se neki učinci i ne mogu prepoznati do kasnije životne faze, npr. različite promjene ponašanja.

Općenito gledano, malformacijski se učinci bilježe u otprilike 3 % svih trudnoća. Svaka pojedina malformacija neuobičajena je ili rijetka (53).

Na osnovi predkliničkih podataka i kliničkih podataka u ljudi svaki se lijek svrstava u određenu kategoriju i dodjeljuje mu se odgovarajući opis u SPC-u lijekova. Navedeni postupak najbolje opisuje tablica 4.

**Tablica 4.** Integrirana tablica procjene rizika pri primjeni lijeka u trudnoći i preporuke EMA-e za uporabu (53)

	NEKLINIČKI PODACI	
	Primijećeni događaji*	Nema zabilježenih događaja
HUMANI PODACI	Zaključak iz integracije podataka – opis	Zaključak iz integracije podataka – opis
Dokazana humana teratogenost (ili fetotoksičnost)	<b>Dokazan rizik u ljudi</b> – opis 1, vidi također shemu odluke za proglašenje Kontraindikacije	<b>Dokazan rizik u ljudi</b> – opis 1, vidi također shemu odluke za proglašenje Kontraindikacije
Pretpostavljena ili prisutna sumnja na teratogenost (ili fetotoksičnost)	<b>Snažna sumnja na rizik za ljude</b> – opis 2	<b>Rizik je moguć u ljudi</b> – opis 3
Niti jedna ili do 300 trudnoća izloženih lijeku u prvome tromjesečju i prospektivno praćenih s poznatim ishodom bez povećanog ishoda za malformacije	<b>Rizik je moguć u ljudi, ali nije dokazan</b> – opis 4	<b>Rizik za malformacije je nizak u ljudi, ali postoji niska razina dokaza</b> – opis 5
Najmanje 300 trudnoća izloženih lijeku u prvome tromjesečju i prospektivno praćenih s poznatim ishodom bez povećanog ishoda za malformacije	<b>Rizik za malformacije je nizak u ljudi, ali postoji niska razina dokaza</b> – opis 6	<b>Rizik za malformacije je nizak u ljudi, s umjerenom do dovoljom razinom dokaza</b> – opis 7
Najmanje 1000 trudnoća izloženih lijeku u prvome tromjesečju i prospektivno praćenih s poznatim ishodom bez povećanog ishoda za malformacije	<b>Rizik za malformacije je nizak u ljudi, s visokom razinom dokaza</b> – opis 8	<b>Rizik za malformacije je nizak u ljudi, s visokom razinom dokaza</b> – opis 8

\*Nedostatni podaci smatraju se primijećenim događajima

## **4. Rasprava**

### **4. 1. Potreba za proaktivnim savjetovanjem žena koje boluju od MS-a**

Suočavanje s dijagnozom MS-a stresan je događaj i pacijenti pri prvom susretu zapamte jako malo informacija koje su im u tom trenutku dane. Pružanje informacija o DMT-u u naknadnim interakcijama s pacijentima pridonosi boljem razumijevanju bolesti i terapije, kao i rizika odnosno koristi koje donose. Poštovanje pacijentovih preferencija važna je odrednica u njezi kroničnih bolesnika jer će u konačnici pridonijeti boljoj adherenciji i prihvaćanju terapije. Stoga kliničari moraju dobro razumjeti i u odluku o terapiji uključiti pacijentove preferencije u pogledu sigurnosti terapije, načina njezine primjene, stila života, cijene, efikasnosti, nuspojava i podnošenja terapije. Isto tako, može se uključiti i uzeti u obzir želja žene koja boluje od MS-a za majčinstvom. Drugim riječima, na odabir DMT-a može utjecati planiranje trudnoće.

DMT reducira, ali ne eliminira relapse MS-a i MR aktivnosti. Edukacija pacijenata s MS-om o realnim očekivanjima od DMT-a pridonosi boljem prihvaćanju terapije. Isto tako, kliničari trebaju informirati pacijente o tome da će možda morati uzimati i dodatnu simptomatsku terapiju, da se DMT ne ordinira za poboljšavanje simptoma, te da o svakom pogoršanju trebaju obavijestiti svog liječnika. Liječnici trebaju savjetovati pacijenta o komorbiditetima i uputiti ga na usvajanje zdravog načina života (prekidanje pušenja, fizičku aktivnost).

Aktivna se bolest očituje kliničkim relapsima ili novim MR lezijama (uključujući nove T2 lezije ili lezije bojene gadolinijem) te s vremenom može dovesti do fizičkoga i kognitivnog propadanja. Zasad nema široko prihvaćenih smjernica koje bi govorele u prilog trudnoći žena s MS-om ili protiv nje. Svaka pacijentica, njezina povijest bolesti povezana s MS-om i trenutačni neurološki deficiti trebali bi se procjenjivati individualno. Zbog uporabe DMT-a žene je svakako potrebno savjetovati i o uporabi kontracepcije, ako to primjena određenog lijeka zahtijeva.

## 4. 2. Liječenje multiple skleroze tijekom trudnoće

### 4. 2. 1. Primjena DMT-a u trudnoći

#### 4. 2. 1. 1. Općenito o primjeni DMT-a u trudnoći

Iako ne postoje službene smjernice, pojedine zemlje polako izdaju preporuke koje bi vodile neurologe u konzultiranju trudnica s MS-om (Velika Britanija, Poljska, Argentina).

Iz svega dosad napisanog, a to potvrđuju i smjernice Europskog odbora za liječenje i istraživanje multiple skleroze (engl. *European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis*,ECTRIMS) iz 2018. godine, možemo zaključiti kako bi bilo idealno prekinuti sve DMT terapije, tj. uzimati ih u maksimalnoj dopuštenoj mjeri u skladu s uputama o svojstvu lijeka. Glatiramer acetat i interferon-beta mogu se uzimati do trudnoće, a za druge je terapije potrebno poštivati uputu o potrebnom vremenu bez terapije do začeća iz sažetka opisa svojstava lijeka. Praćenjem trudnica koje su primile lijek, a nisu znale da su trudne prikuplja se vrijedno iskustvo o primjeni tih lijekova u trudnoći.

Najviše zbunjuje činjenica da glatiramer acetat, za kojeg dosta radova tvrdi da ima mnogo iskustva i da se može primjenjivati tijekom trudnoće ako je potreban, to nema navedeno u svojem SPC-u (broj izloženih trudnica).

#### 4. 2. 1. 2. Interferon beta u trudnoći

Europski Registar INF-beta trudnoća (engl. *European INF-beta Pregnancy Registry*) prospektivni je, opservacijski skup podataka prikupljenih od žena izloženih interferonu beta (INF-beta-1a (Avonex, Plegridy, Rebif) ili INF-beta-1b (Bataferon, Extavia)) različitih nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. *Market Authorisation Holder*, MAH) diljem 26 europskih zemalja na zahtjev Europske agencije za lijekove (EMA). Trudnice su spontano prijavljivane putem baza za farmakovigilanciju. Uključene su trudnice koje su primile lijek mjesec dana prije trudnoće i bilo kad tijekom trudnoće te samo one u kojih ishod trudnoće u vrijeme uključivanja nije bio poznat (54).

U razdoblju između 2009. i 2017. godine prikupljeni su podaci za 2447 trudnoća, ali samo je njih 948 imalo poznati ishod. Od njih je 82 % rezultiralo novorođenčecom bez kongenitalnih anomalija. Preostalih je 18 % imalo sljedeće ishode: ektopična trudnoća 0,4 %, spontani pobačaj 10,7 %, namjerni pobačaj 0,6 % (zbog fetalnog defekta), namjerni pobačaj (bez fetalnog defekta i nepoznato) 4,2 %, mrtvorodena djeca 0,1 % (s fetalnim defektima) i 0,2 % (bez fetalnih defekata) te živorođena djeca s kongenitalnim anomalijama 1,8 % (54).

Prevalencija spontanih pobačaja bila je u okvirima opće populacije (10,7 % u odnosu na 10 – 21 %), dok je prevalencija kongenitalnih anomalija u živorođene djece iznosila 2,1 % u odnosu na 2,1 – 4,1 %. Isti je bio slučaj sa svim zbrojenim kongenitalnim anomalijama (živorođenom i mrtvorodeno djecom te namjernim pobačajima) 2,8 % u odnosu na 2,6 – 6,9 % (54).

Većina je trudnica bila izložena tijekom prvog tromjesečja (82,6 %), dok je prije začeća bilo izloženo njih 13 %, tijekom drugog tromjesečja 3,3 % te tijekom trećeg tromjesečja 1,2 %. Srednja vrijednost trajanja izloženosti iznosila je 4,31 tjedan (54).

Autori zaključuju kako ipak skoro 61,3 % ukupnog broja prijavljenih trudnoća i dalje čeka povratnu informaciju (25,3 %) ili su one izgubljene u praćenju 35,9 %. To je znatan postotak koji bi mogao izmijeniti trenutačne rezultate na pozitivnije ili negativnije vrijednosti. Isto tako, ističu kako nisu razdvojili podatke na IFN-beta-1a i INF-beta-1b jer tako predstavljeni rezultati ne bi dosegli statističku značajnost. Studija nije bila dizajnirana kako bi se utvrdilo utječu li na neki način veličina doze INF-beta ili duljina izloženosti na rezultat. Nisu bile razlučene ni druge potencijalne interakcije kao što su: obiteljska anamneza, starost majke, pušenje i konzumacija alkohola, komorbiditeti ili izloženost nekim drugim terapijama. Ukupno 54 % slučajeva prikupljeno je iz Njemačke, ali to ne bi trebalo utjecati na to da se rezultati ne mogu preslikati i na ostatak europske populacije. Zaključak je studije kako se terapija interferonom beta može održati do trenutka začetka (54).

Nakon europskog Registra INF-beta trudnoća, Povjerenstvo za medicinske proizvode za ljudsku primjenu (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) kao dodatno je istraživanje zatražilo studiju koja bi prognozirala ishode trudnoće u pacijentica s MS-om koje nisu bile izložene INF-beta i koja bi služila kao usporedna studija za europski registar, a tome je poslužio Nordijski registar (55).

Studija je trajala od 1996. do 2014. i bile su uključene 1983 trudnice s MS-om iz Švedske i Finske s ukupno 2831 ishodom trudnoća. Podaci su retrospektivno analizirani iz nacionalnih registara koji registriraju ishode trudnoća. Žene koje su tijekom trudnoće ili tri mjeseca prije zadnjeg menstruacijskog razdoblja primale IFN-beta kao terapiju smatrane su izloženima. Ishodi koji su se pratili uključivali su namjerne pobačaje zbog fetalnih anomalija (engl. *termination of pregnancy due to foetal anomaly, TOPFA*), pobačaje iz drugih razloga, glavne kongenitalne anomalije (engl. *major congenital anomalies, MCA*) u živorođene i mrtvorodene djece i živorođenu djecu (55).

Istraživanje je uključivalo 6 kohorti.

**Tablica 5:** Studijske kohorte u Farmakoepidemiološkom izvještaju, studija temeljena na registru iz nordijskih zemalja, prilagođeno prema (55)

Status izloženosti prema INF-beta i drugom DMT-u za MS	Glavna studijska populacija: sve trudne žene s MS-om			Žene bez MS-a
	Neizložene drugim vrstama DMT-a za MS	Izložene drugim vrstama DMT-a za MS	Sveukupno	
<b>Izložene INF-beta</b>	<b>Kohorta 1: INF-beta (+) / druge vrste DMT-a za MS (-)</b> Izložene samo INF-beta , 797	Izložene i INF-beta i drugim vrstama DMT-a za MS (skupina koja nije proučavana)	<b>Kohorta 2: INF-beta (+) / druge vrste DMT-a za MS (+/-)</b> sve pacijentice izložene INF-beta, bez obzira jesu li izložene drugim vrstama DMT-a za MS, 856	N/P
<b>Neizložene INF-beta</b>	<b>Kohorta 3: INF-beta (-) / druge vrste DMT-a za MS (-)</b> Nisu izložene niti jednom lijeku, 1647	<b>Kohorta 5: INF-beta (-) / druge vrste DMT-a za MS (+)</b> samo izložene DMT-u druge linije (izuzeti su INF-beta, glatiramer acetat, dimetilfumarat)	<b>Kohorta 4: INF-beta (-) / druge vrste DMT-a za MS (+/-)</b> sve pacijentice neizložene INF-beta bez obzira na izloženost drugim terapijama, 1975	<b>Kohorta 6:</b> Žene iz opće populacije bez dijagnoze MS-a (2,9 milijuna)

INF-beta – interferon beta, MS – multipla skleroza (engl. *multiple sclerosis*), DMT za MS – terapija koja mijenja tijek bolesti multiple skleroze (engl. *multiple sclerosis disease modifying therapy, MS DMT*), N/P – nije primjenjivo (engl. *not applicable, NA*)

Kohorta 5 kreirana je kako bi predstavljala druge pacijentice koji imaju agresivniji MS i zato su bile isključene terapije prve linije

Rezultati studije pokazali su da su teški ishodi trudnoća u svih žena s MS-om (kohorte od 1-4) činili 3,2 %, a među njima su najveći dio činile velike kongenitalne anomalije (MCA) u živorođene djece 2,7 %, koje su pratili namjerni pobačaji zbog fetalnih anomalija (TOPFA) 0,7 % i mrtvorodena djeca 0,5 %. Prevalencija namjernih pobačaja iz drugih razloga iznosila je 13,6 %, MCA sveukupno 2,9 % i živorođenih 94,4 %.

U kohorti 3 (žene neizložene niti jednoj DMT za MS) teški ishodi trudnoća činili 4,0 %, a među njima MCA u živorođene djece 3,3 %, namjerni pobačaji zbog fetalnih anomalija 0,8 % i mrtvorodena djeca 0,6%. Prevalencija namjernih pobačaja iz drugih razloga iznosila je 11,6 %, MCA sveukupno 3,5 % i živorođenih 95,2 %.

U kohorti 1 (žene izložene INF-beta) teških ishoda trudnoće bilo je 2,2 %, a njih su činili MCA u živorođene djece 1,8 %, TOPFA 0,7 % i mrtvorodena djeca 0,3 %. Prevalencija namjernih pobačaja iz drugih razloga iznosila je 16,3 %, MCA sveukupno 1,9 % i živorođenih 92,8 %.

Ova studija nije pronašla dokaze za povećani rizik od teških ishoda trudnoće, namjernih pobačaja zbog fetalnih anomalija (TOPFA), velikih kongenitalnih anomalija (MCA) te mrtvorodene djece u žena koje su bile izložene INF-beta, neovisno o izloženosti i drugim vrstama DMT-a. Ova je studija pokazala da su žene izložene INF-beta odlučivale prekinuti trudnoću iz drugih razloga, a ne zbog fetalnih anomalija, češće nego one koje nisu bile izložene (55)

#### **4. 2. 1. 3. Natalizumab i trudnoća**

Natalizumab je potentna terapija za liječenje MS-a. Za razliku od interferona beta i glatiramer acetata koje, ako se terapija prekine, prati ponašanje aktivnosti MS-a slično onome opisanome u studiji PRIMIS, kod prekida terapije natalizumabom u 1/3 pacijentica primjećuje se reaktivacija bolesti, u nekih i za vrijeme trudnoće. Stoga kod pacijentica koje su na natalizumabu treba mudro izabrati između potencijalnog rizika za fetus i rizika od aktivacije majčine bolesti. Svi prikupljeni podaci o ishodima trudnoća izloženih natalizumabu kliničarima

su jako vrijedni kako bi bolje odvagali i rasvijetlili navedeni rizik. Studija talijanskih autora pratila je 83 žene liječene natalizumabom s 92 trudnoće, od kojih je 69 bilo izloženo natalizumabu. Izloženim trudnicama smatrale su se one koje su prekinule uzimanje natalizumaba manje od 8 tjedana prije početka zadnje menstruacije. Kontrolne su skupine bile pacijentice koje bile izložene INF-beta te trudnice s MS-om u kojih je terapija na vrijeme prekinuta. Autori su također navedene stope uspoređivali s podacima iz službenih registara Italije o kongenitalnim anomalijama (MCA). Djeca su nakon poroda praćena svakih 6 mjeseci do 2. godine starosti. Stopa spontanih pobačaja iznosila je 17,4 %, što je u rasponu one opće populacije (iz Talijanskog registra 14 %), dok je rizik od kongenitalnih anomalija iznosio 3,7 %, što je prema podacima europske mreže registara EUROCAT više nego u općoj populaciji u Italiji (2,2 – 2,4 %). Autori su također zabilježili i manju porođajnu dužinu i težinu novorođenčadi. Ova studija pruža dokaz klase 3 kako žene koje su izložene natalizumabu tijekom trudnoće imaju veću stopu spontanih pobačaja u odnosu na trudnoće izložene interferonu beta ili pacijentice koje ne primaju nikakvu terapiju. Autori smatraju kako postotak izraženih MCA-a zahtijeva provođenje dodatnih studija radi pojašnjenja izravne veze s primjenom lijeka (56).

Natalizumab je humano protutijelo koje selektivno inhibira adhezijske molekule vezivanjem na  $\alpha 4$ -podjedinicu ljudskih integrina, koja je izrazito prisutna na površini svih leukocita osim neutrofila. Receptor  $\alpha 4\beta 1$  igra aktivnu ulogu kod fertilizacije, implantacije i razvoja placente te srčanog razvoja. U predkliničkim studijama natalizumab je povisio rizik od smrti fetusa i hematoloških promjena. Prema SPC-u, natalizumab ostaje u krvi i pokazuje farmakodinamičke učinke 12 tjedana nakon posljednje doze. Stoga, kad bi se trudnoća željela započeti bez utjecaja lijeka (tzv. konzervativni pristup), trebalo bi se poštovati razdoblje od 3 mjeseca bez primjene lijeka. Natalizumab je velika molekula i njezin transfer može biti ograničen, naročito u prvom razdoblju trudnoće kada se događa organogeneza, no u 3. se tromjesečju on povećava. S time su povezane i prijave novorođenčadi s hematološkim promjenama kada bi ona bila izložena u trećem tromjesečju, dok za novorođenčad izloženu u prvome tromjesečju to nije navedeno (56).

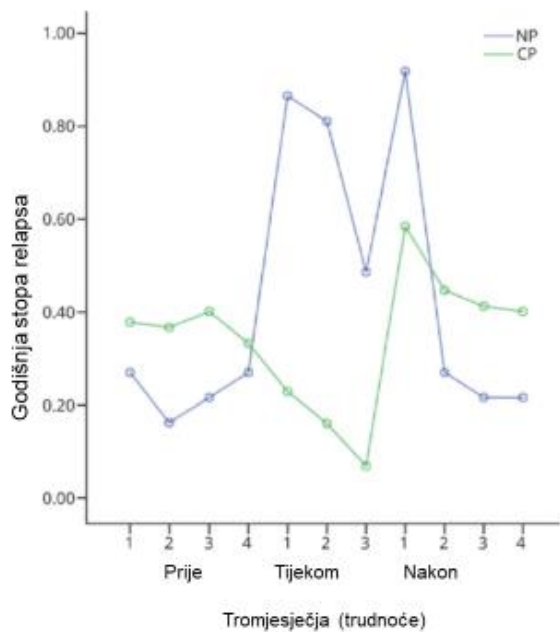


Prema SPC-u registar za praćenje trudnica koje su bile izložene natalizumabu sadržava 355 trudnoća. Rođeno je 316 djece, od toga 29 s prirođenim manama, a njih 16, tj. 5 % s teškim manama. Nema dokaza o određenom obrascu prirođenih mana. Prema registru bilo je 10 % spontanijih pobačaja (56).

Autori studije ističu kako podaci iz registara možda ne prikazuju realno stanje stvari jer se prijavljivanje vrši na dobrovoljnoj osnovi, zbog čega ne budu obuhvaćeni svi slučajevi pa se time i ne prikazuje ispravna slika, ili se u analize ne uključuje korekcija ishoda prema čimbenicima utjecaja majki ili kontrolne skupine trudnica s bolesti koja se liječi. Stoga strogo provedena postmarketinška ispitivanja mogu dodatno pridonijeti rasvjetljavanju navedene problematike (56).

Autori zaključuju kako su potrebni dodatni oprez i praćenje te da dosad prikupljeni podaci ne upućuju jasno na potreban oprez. Također smatraju da bi podatak o kongenitalnim anomalijama trebalo istražiti u većim studijama. S obzirom na velik rizik od povrata bolesti predlažu primjenu lijeka do trenutka začeca, nakon čega preporučuju prestanak njegove primjene. Smatraju da je sa svim nepoznanicama potrebno upoznati i pacijenticu kako bi mogla sudjelovati u donošenju odluke (56).

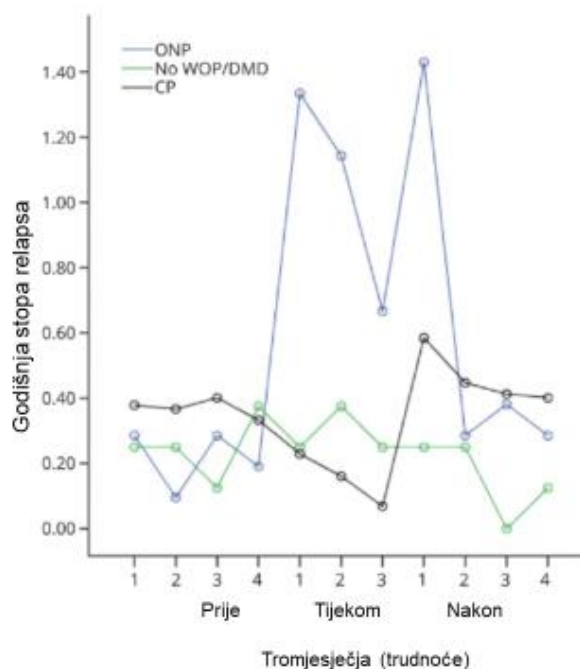
U drugom nastavku rada autori su promatrali utjecaj natalizumaba na ARR. Od 83 uključene žene s 92 poroda, pratili su samo 74 trudnoće koje su završile živim porodom u 70 žena koje su pratili godinu dana nakon poroda. Sve su imale relapsno-remitirajući tijek bolesti. Za potrebe praćenja imali su 2 skupine: trudnoće izložene natalizumabu (engl. *natalizumab pregnancies*, NP) i kontrolnu skupinu (engl. *control pregnancies*, CP) koju su činile pacijentice koje nisu primale terapiju i one koje su primale terapiju interferonom beta – sveukupno 345 žena i 350 poroda. Da bi bolje razlučili važnost „washout” perioda, skupinu NP podijelili su u dvije podskupine: trudnice koje su primile zadnju infuziju prije zadnjeg menstruacijskog razdoblja (engl. *washout pregnancies*, WOP) i one koje su primile infuziju nakon zadnje menstruacije (engl. *no washout pregnancies*, noWOP) (57).



**Slika 7.** Godišnja stopa relapsa u godini prije, tijekom i nakon trudnoće u trudnoćama izloženima natalizumabu (NP) i kontrolnim trudnoćama (CP), preuzeto iz Porttacio i sur. (57)

U 36,5 % trudnoća u skupini izloženoj natalizumabu (NP) uslijedio je barem jedan relaps, dok se isto dogodilo u 10 % kontrolnih trudnoća (CP), što je povećanje od 3,5x. U prvome tromjesečju postpartalno 21,7 % skupine NP i 13,7 % skupine CP doživjelo je relaps (57).

Ukupno je 16,2 % pacijentica doživjelo pogoršanje EDSS-a na kraju prve godine praćenja. U gotovo 91,7 % slučajeva to se dogodilo zbog relapsa tijekom trudnoće i nakon poroda (57).



**Slika 8.** Godišnja stopa relapsa u godini prije, tijekom i nakon trudnoće u „no washout” trudnoćama (engl. *no washout pregnancies*, No WOP) i trudnoćama s ranim uključenjem DMT-a (DMD), drugim trudnoćama izloženima natalizumabu (engl. ONP) i kontrolnim trudnoćama (CP), preuzeto iz Portaccio i sur. (57)

U No WOP trudnoćama i onima s ranim postpartalnim uključenjem DMT-a rizik od relapsa smanjio se na 3,1 %, u odnosu na 26,2 % kod ostalih trudnoća izloženih natalizumabu (ONP) (57).

Ova prospektivna studija temeljena na podacima prikupljenima iz 19 talijanskih centara jasno upućuje na to da trudnoća nije uspjela prevenirati kliničku aktivnost bolesti u pacijentica koje su prije trudnoće primale natalizumab. Autori sugeriraju davati natalizumab do trudnoće te ga uključiti odmah rano postpartalno. Ističu kako još nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene natalizumaba u trudnoći u pogledu rizika za fetus (pobačaj i kongenitalne fetalne anomalije), pa ako kod pacijentica postoji mala šansa za reaktivaciju bolesti, upućuju na poštovanje „washout” perioda (57).

Preporuke Poljskog neurološkog društva iz 2020. za natalizumab i trudnoću navode se u nastavku. Natalizumab se aktivno transportira kroz placentarnu barijeru počevši od 2. tromjesečja. Na osnovi trenutno dostupnih podataka nije moguće isključiti malo povećan

rizik od pobačaja i kongenitalnih anomalija te su potrebna daljnja praćenja. Pri prestanku terapije postoji rizik od reaktivacije bolesti. Konzervativan bi pristup bio poštovati „washout” period od 3 mjeseca prije planiranja trudnoće, što se doima jako riskantnim zbog potencijalne reaktivacije bolesti. Manje konzervativan pristup predlaže prekid terapije s početkom pokušaja začeća. Najmanje konzervativan pristup predlaže prekid terapije onda kada trudnoća bude dokazana i u slučaju reaktivacije bolesti reinicijaciju terapije u dozi od 300 mg svakih 6 tjedana te prekid primjene prije 30. tjedna trudnoće. U tom slučaju novorođenče bi trebalo ispitati na hematološke poremećaje. Pacijenti liječeni natalizumabom trebaju uzimati kontracepciju (58). Terapije koje se daju kroz kratko vrijeme i uzrokuju rekonstituciju imunskog sustava nakon poštovanja „washout” perioda (alemtuzumab i kladribin) mogle bi biti rješenje za žene s aktivnijom bolesti (alemtuzumab 4 mjeseca i kladribin 6 mjeseci nakon zadnje doze) (58).

#### **4. 2. 1. 4. Zaključak o DMT-u i trudnoći**

Posebno su obrađeni interferoni beta i natalizumab na osnovi dostupnih kliničkih podataka i analiziranih studija. Upute koje se odnose na primjenu ostalih lijekova tijekom trudnoće ispisane su u tablici na osnovi podataka iz dostupnih sažetaka opisa svojstava lijeka (59-72). Za neke je poprilično jasno da se nipošto ne smiju upotrebljavati u trudnoći, da su kontraindicirani te da je nužno savjetovati se s trudnicama i poštovati primjenu kontracepcije i „washout” perioda. To su teriflunomid, fingolimod, ozanimod, siponimod, kladribin. Za druge kliničari individualno donose odluku na osnovi stanja pacijentice. Interferon beta i glatiramer acetat mogli bi se upotrebljavati u trudnoći, ali pitanje je koliko je to opravdano jer sama trudnoća djeluje imunomodulacijski na MS, naročito možda kod aktivnosti bolesti koje bi odgovorile na te terapije. Kod nekih terapija, naročito onih koje zarobljavaju limfocite u limfnim čvorovima (antagonisti receptora SP-1) ili sprečavaju prodor reaktivnih limfocita u SŽS (natalizumab), pri prekidu terapije može doći do reaktivacije bolesti te je stoga tim trudnicama potrebno pristupiti na odgovarajući način.

**Tablica 6.** Primjena lijekova u trudnoći na osnovi posljednjih važećih sažetaka opisa svojstava lijekova (59-72)

INN	Brand	Kontracepcija	OPIS SPC trudnoća
Glatirameracetat	Copaxone	Nije potrebno	Trenutni podatci o primjeni Copaxona u trudnica ne ukazuju na malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost. Do danas nisu dostupni relevantni epidemiološki podatci. <b>Kao mjera predostrožnosti savjetuje se izbjegavati primjenu lijeka Copaxone u trudnoći, osim ako koristi za majku opravdava rizik za plod.</b>
Interferon beta-1a	Avonex, Rebif	Nije potrebno	Velika količina podataka (više od 1000 ishoda trudnoće) ukazuju na to da ne postoji povećani rizik od velikih urođenih anomalija nakon izloženosti interferonu beta prije začeća i tijekom prvog tromjesječja trudnoće. Iskustva s izloženosti tijekom drugog i trećeg tromjesječja vrlo su ograničena. Rizik za spontani pobačaj u trudnica izloženih interferonu beta ne može se adekvatno procijeniti na temelju postojećih podataka, ali oni zasad ne upućuju na povećani rizik. <b>U slučaju kliničke potrebe primjena lijeka može se uzeti u obzir tijekom trudnoće.</b>
Peginterferon beta-1a	Plegridy	Nije potrebno	<b>U slučaju kliničke potrebe primjena lijeka može se uzeti u obzir tijekom trudnoće.</b> (tekst kao interferon beta 1 a)
Interferon beta-1b	Betaferon	Nije potrebno	<b>Ako je klinički potrebno, primjena lijeka Betaferon se može razmotriti tijekom trudnoće.</b> (tekst kao interferon beta 1 a)
Dimetilfumarat	Tecfidera	Ne preporučuje se koristiti Tecfideru za vrijeme trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste <b>odgovarajuću kontracepciju</b> . t <sub>1/2</sub> je 1h, stoga nema potrebe za wash out periodom.	Nema podataka ili su podatci u primjeni trudnica ograničeni. <b>Ne preporučuje se koristiti Tecfideru za vrijeme trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste odgovarajuću kontracepciju. Lijek se smije primjeniti za vrijeme trudnoće samo ako je potreba jasna i ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.</b>
Teriflunomid	Aubagio	Žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja i nakon liječenja sve dok je razina lijeka u plazmi iznad 0,02 mg/L. Bez postupka ubrzanje eliminacije očekuje se da će konc. teriflunomida u plazmi biti iznad 0,02 mg/L <b>tijekom prosječno 8 mjeseci</b> , iako u pojedinih bolesnika može biti potrebno i <b>do 2 godine</b> . Stoga se prije pokušaja začeća mora izmjeriti konc. lijeka u plazmi. Mora biti ispod 0,02 mg/L. <b>Ako su obje konc. mjerene u razmaku od 14 dana niže ne očekuje se rizik za plod. Postupak eliminacije provodi se kolestiraminom ili aktivnim ugljenom tijekom 11 dana.</b> Za to vrijeme i apsorpcija oralnih kontraceptiva može biti smanjena pa se preporučuju alternativne metode.	Postoje malobrojni podatci o primjeni teriflunomida u trudnica. Može prouzročiti ozbiljne prirodne mane ako se primjenjuje tijekom trudnoće. <b>Teriflunomid je kontraindiciran tijekom trudnoće.</b>
Natalizumab	Tysabri	U SPC-u ne stoji preporuka za obaveznom kontracepcijom	Podatci iz kliničkih ispitivanja, registra za prospektivno praćenje trudnoća, slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i dostupne literature ne ukazuju da izloženost natalizumabu ima učinak na ishod trudnoće (od 355 trudnoća, bilo je 316 živorođene djece, 16 ih je bilo klasificirano kao teško prirodne mane (5%). Nema dokaza o određenom obrascu prirodnih mana pri primjeni Tysabrija. Ako žena zatrudni tijekom primanja natalizumaba potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka. <b>Prilikom procjene omjera koristi i rizika primjene lijeka</b> tijekom trudnoće treba uzeti u obzir kliničko stanje bolesnice i mogući povratak aktivnosti bolesti nakon prekida primjene lijeka.
Fingolimod	Gilenya	<b>Fingolimod je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju.</b> Prije početka liječenja treba biti dostupan negativan rezultat testa na trudnoću, te je žene potrebno informirati o ozbiljnom riziku za fetus. Učinkovita kontracepcija se mora koristiti <b>najmanje 2 mjeseca nakon</b> posljednje doze. Kada se zbog planiranja trudnoće prekine terapija, potrebno je uzeti u obzir mogući povratak aktivne bolesti.	Na temelju iskustva u ljudi, podatci iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na to da je fingolimod povezan s dvostruko većim povećanim rizikom od većih kongenitalnih informacija od onih uočeni u općoj populaciji (2-3% EUROCAT). Posljedično <b>fingolimod je kontraindiciran tijekom trudnoće.</b> Potrebno je prekinuti primjenu lijeka 2 mjeseca prije planiranja trudnoće. Ako žena zatrudni, liječenje treba prekinuti, potrebno je dati medicinski savjet u pogledu rizika od štetnih učinaka na fetus, a potrebno je provesti i ultrazvučne pretrage.
Siponimod	Mayzent	<b>Siponimod je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju.</b> Prije početka liječenja treba biti dostupan negativan rezultat testa na trudnoću, te je žene potrebno informirati o ozbiljnom riziku za fetus. Učinkovita kontracepcija se mora koristiti <b>najmanje 10 dana nakon</b> posljednje doze. Kada se zbog planiranja trudnoće prekine terapija, potrebno je uzeti u obzir mogući povratak aktivne bolesti.	Nema podataka ili su podatci ograničeni. Poznati učinak klase (funkcionalni antagonist receptora za sfingozin -1-fosfat) upućuje na dvostruko veći rizik od kongenitalnih malformacija. <b>Lijek Mayzent je kontraindiciran tijekom trudnoće.</b> Primjenu lijeka treba prekinuti najmanje 10 dana prije nego se planira trudnoća. Ako žena zatrudni, liječenje treba prekinuti, potrebno je dati medicinski savjet u pogledu rizika od štetnih učinaka na fetus, a potrebno je provesti i ultrazvučne pretrage.
Ozanimod	Zeposia	<b>Lijek Zeposia je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi</b> koje ne primjenjuju učinkovitu kontracepciju. Stoga prije započinjanja terapije žene reproduktivne dobi moraju imati negativan nalaz testa na trudnoću i mora im se omogućiti savjetovanje povezano s rizikom za fetus. <b>Moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon prestanka.</b> Kada se zbog planiranja trudnoće prekine terapija, potrebno je uzeti u obzir mogući povratak aktivne bolesti.	Nema podataka ili su podatci ograničeni. Poznato je da je receptor na koji utječe ozanimod (receptor za sfingozin -1-fosfat) uključen u stvaranje krvnih žila tijekom embriogeneze. <b>Lijek Zeposia je kontraindiciran tijekom trudnoće.</b> Primjenu lijeka treba prekinuti 3 mjeseca prije planirane trudnoće. Ako žena zatrudni, liječenje treba prekinuti, potrebno je dati medicinski savjet u pogledu rizika od štetnih učinaka na fetus, a potrebno je provesti i ultrazvučne pretrage.
Kladribin	Mavenclad	U žena reproduktivne dobi, trudnoća se mora isključiti prije početka liječenja lijekom Mavenclad i u 1. godini i u 2. godini te spriječiti korištenjem učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i <b>najmanje 6 mjeseci nakon zadnje doze.</b> Žene koje uzimaju hormone kontraceptive sa sistemskim djelovanjem trebale bi dodatno koristiti i mehaničku kontracepciju najmanje 4 tjedna nakon zadnje doze lijeka.	<b>Kladribin je kontraindiciran u trudnica.</b>
Alemtuzumab	Lemtrada	Žene u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Lemtrada i <b>do 4 mjeseca nakon svakog ciklusa</b> liječenja.	Ograničeni su podatci o primjeni alemtuzumaba u trudnica. <b>Lemtrada se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za plod.</b> Poznato je da humani IgG prelazi placentalnu barijeru, pa tako može i alemtuzumab. Bolest štitnjače predstavlja poseban rizik za trudnice. Ako se hipotireoza tijekom trudnoće ne liječi, postoji povećan rizik od spontanog pobačaja i štetnih učinaka na plod, kao što su mentalna retardacija i patuljast rast.
Okrelizumab	Ocrevus	Žene reproduktivne dobi moraju koristiti kontracepciju tijekom liječenja lijekom Ocrevus i <b>još 12 mjeseci nakon posljednje infuzije</b> lijeka.	Ocrevus je humanizirano monoklonsko protutijelo IgG1 protutipa, a poznato je da imunoglobulini prolaze kroz posteljicu barijeru. Količina podataka o primjeni lijeka Ocrevus je ograničena. <b>Primjenu lijeka Ocrevus treba izbjegavati tijekom trudnoće, osim u slučajevima kada moguća korist liječenja za majku opravdava mogući rizik za plod.</b>

#### 4. 2. 2. Primjena kortikosteroida za liječenje relapsa u trudnoći

Kortikosteroidi se vežu za citoplazmatski receptor, ulaze u stanicu i inhibiraju transkripciju proinflammatoryh citokina, kao što su IL-1, IL-2 i *TNF- $\alpha$*  te proinflammatoryh enzima, uključujući kolagenazu, elastazu i aktivator plazminogena. Kortikosteroidi ne mijenjaju mehanizme koji iniciraju relapse u MS-u. Oni reduciraju posljedice svakog relapsa na akson (14).

Glukokortikoidi (GSC) su gotovo bez iznimke potentni teratogeni kad su se u laboratorijskim životinjama primjenjivali u dozama koje su manje ili slične onima primijenjenima na ljudima. Primarni defekt primijećen u većine vrsta bio je rascjep nepca. Izraelska Služba za informacije o teratogenima (engl. *Israeli Teratogen Information Service*, TIS) u svojoj je studiji u razdoblju između 1988. i 2001. godine prikupila podatke o izloženosti GSC-u i prospektivno pratila ishod trudnoće kod izloženosti GSC-u u 311 žena koje su sistemski primijenile GSC najmanje između 4. i 13. tjedna trudnoće. Za usporedbu je služila kohorta od 790 žena normalnih trudnoća. Studijom se utvrdilo da se postotak velikih anomalija nije znatno razlikovao u odnosu na kontrolnu skupinu, 4,5 % u odnosu na 2,6 % te nije zabilježen rascjep nepca kao niti jedna druga anomalija koja bi se ponavljala kao prepoznati obrazac. Zabilježen je veći broj pobačaja, 11,5 % u odnosu na 7 %, kao i prijevremenih rođenja, 22,7 % u odnosu na 10,8 %. Isto tako, djeca izložena GSC-u imala su nižu porođajnu težinu. Studija je zaključila kako je duljina primjene GSC-a bila proporcionalna prijevremenom porodu i smanjenoj težini djeteta. Kako je duljina liječenja GSC-om proporcionalna težini bolesti, studija je zaključila da su obje varijable pridonijele primijećenim ishodima. Što se tiče stope pobačaja, ona se kretala u okvirima rizika za opću populaciju (10 – 12 %) i jedini signifikantni prediktor bila je ranija gestacijska dob kod izloženosti GSC-u. Ograničenje ove prospektivne kohortne studije bilo je to da je uključivanje u studiju ovisilo o samostalnoj prijavi žene kod primjene GSC-a (telefonski poziv u TIS) i intervjuu s majkom po rođenju. Usprkos činjenici da je ova kohorta najveća dosad obrađena kohorta, ne može se isključiti slaba povezanost rascjepa nepca s primjenom GCS-a (73).

Manje od 10 % doze prednizona, prednizolona i metilprednizolona koju majka primi dođe do fetusa zbog metabolizma u placenti. Nažalost, potencijalni teratogeni učinak tih metabolita ne

zna se sa sigurnošću. Za razliku od njih, betametazon i deksametazon prolaze placentu bez promjene te fetus prima majčinu punu dozu. Zato se kod liječenja relapsa MS-a u trudnoći odabire metilprednizolon u kratkom iv. intervalu (1 g na dan tijekom nekoliko dana bez oralnog tapera) (74).

Pitanje izaziva li izloženost kortikosteroidima u prvome tromjesečju rascjep nepca i dalje je kontroverzno, ali opstetričari smatraju da je kratka primjena steroida moguća u sva tri tromjesečja trudnoće (75).

#### **4. 2. 3. MR tijekom i nakon trudnoće**

Nema dokaza da je izloženost MR snimanjima do jačine 3 tesle štetna za plod tijekom trudnoće (76). Gadolinij za koji je u studijama na životinjama dokazano da je teratogen kontraindiciran je u trudnoći jer prolazi placentarnu barijeru. Njegova uporaba treba biti ograničena samo sa situacije u kojima koristi od primjene za majku nadmašuju rizik za fetus (77). Kontrasti na bazi gadolinija ili joda slabo se izlučuju u majčino mlijeko te apsorbiraju iz crijeva dojenčeta pa se smatraju sigurnima za vrijeme dojenja (76).

#### **4. 2. 4. Ostali korisni savjeti kod planiranja trudnoće**

Bove i suradnici iz Centra izvrsnosti za reprodukciju i zdravlje djece pacijentica s multiplom sklerozom (engl. *The Multiple Sclerosis Centre of Excellence on Reproduction and Child Health*, MS-CERCH) ohrabruju žene da primjenjuju razne strategije (npr. predikcija ovulacije, savjetovanje o plodnosti) kako bi povećale mogućnost začeća dok su relativno zdrave dok još nisu na DMT-u (76). Naoko izgleda da je to u suprotnosti s rezultatom studije autorice Hughes iz 2014. godine koja je na osnovi globalnog registra MSBase zaključila da ranija uporaba DMT-a, bilo kad 2 godine prije trudnoće, smanjuje mogućnost postpartalnog relapsa za 45 % (75). Taj se zaključak vjerojatno naročito odnosi na žene s većom aktivnosti bolesti te s većim EDSS rezultatom, kojima je potrebno da uz pomoć DMT-a stave aktivnost bolesti pod kontrolu, tako da se preporuke odnose na žene s različitom aktivnošću bolesti. Iz navedenoga se još jedanput

može zaključiti potreba za individualnim pristupom u planiranju trudnoće kod pacijentica s MS-om.

Kod odabira DMT-a idealno bi bilo odabrati onaj koji ne zahtijeva „washout” period jer se nikad ne zna koliko će dugo pacijentici trebati da zatrudni, a za to vrijeme bi bila bez terapije i potencijalno izložena novom riziku od aktivacije bolesti (76).

Kao dodatak rutinski preporučenim dozama prenatalnih vitamina i 0,4 – 1 g folne kiseline, pacijentice treba savjetovati da prekinu pušenje, vode brigu o higijeni spavanja i paze na suplementaciju vitaminom D. Autori smatraju da je 1000 – 2000 IU/dan sigurno za uporabu i da ne treba pretjerivati (76).

Što se tiče straha majki za prijenos bolesti na dijete, oni navode da je taj rizik 20 – 50 puta veći nego u ostale populacije, ali je svejedno relativno nizak (3 – 5 %). Kad bi oba roditelja imala MS, to bi podiglo rizik od razvijanja MS-a kasnije u životu na 20 % (76).

Autori ističu činjenicu da 13 – 19 % žena doživi depresiju u prvih 6 mjeseci postpartalno, a najsnažniji čimbenici rizika koji na to utječu su ranije depresivne epizode, stresne životne situacije, loš bračni status i socijalna podrška. Smatraju da žene s MS-om imaju povećan bazični rizik za poremećaje ponašanja pa upućuju kliničare da istraže stanje kod svojih pacijentica, iako utjecaj primjene antidepresiva i ostalih nefarmakoloških intervencija nije istražen u žena s MS-om (76).

## **4. 3. Dojenje i multipla skleroza**

### **4. 3. 1. Utjecaj dojenja na MS**

Dobrobit dojenja za bebe je nedvojbeno, kao i dobrobiti koje majka ima od dojenja. Dojenje pruža smanjen rizik od infekcije kod beba i smanjuje rizik od raka dojke i jajnika kod majki. Dojenje također ima potencijalnu dugotrajnu korist za djecu u vidu smanjenog krvnog tlaka, koncentracije kolesterola i debljine (78).



Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*, WHO) ističe: „...dojenčad bi se trebala hraniti isključivo dojenjem prvih 6 mjeseci života da bi postigla optimalan rast, razvoj i zdravlje” (79).

Hellwig i suradnici u svojem su radu promatrali 201 trudnicu koje su se po porodu podijelile u svojoj namjeri da isključivo doje 2 mjeseca (59,7 %) ili ne (40,3 %). Smatrali su kako je bitno izvući zaključke iz velike, moderne kohorte, jer se zaključci koji su dotad doneseni ne bi mogli više primijeniti od kada žene primaju DMT prije trudnoće. Ukupno 38,3 % žena koje nisu isključivo dojile imalo je postpartalni relaps, u usporedbi s 24,2 % žena koje su isključivo dojile. Autori zaključuju kako isključivo dojenje djeluje kao svojevrsni prirodni umjereno učinkoviti tretman za MS s prirodnim krajem i da žene koje žele dojiti treba poduprijeti u toj namjeri jer ono ne podiže rizik od postpartalnih relapsa. Autori ističu kako su žene u skupini koja nije dojila upotrebljavale interferon beta ili glatiramer acetat, te kako ne mogu isključiti činjenicu da bi terapija natalizumabom ili fingolimodom koji su potentniji lijekovi imala potencijal da reducira postpartalni relaps u skladu s onime zabilježenim u skupini koja je isključivo dojila (80).

U svom sustavnom pregledu i metaanalizi iz 2019. godine Krysko i suradnici analizirali su je li dojenje povezano s postpartalnim smanjenjem rizika. U istraživanje su bile uključene 2974 žene iz 16 studija. Kod isključivog dojenja (samo dojenje bez nadohrane 2 mjeseca nakon rođenja) uočena je jača povezanost nego kod neisključivog dojenja. Zaključili su kako dojenje djeluje protektivno za sprječavanje postpartalnih relapsa. Žene koje su isključivo dojile imale su 37 % manju šansu za postpartalni relaps, iako postoje određena ograničenja ove analize. Naime, nisu sve analizirane studije jednako postavljene da bi izbjegle ometajuće čimbenike. Npr. žene koje imaju aktivniju bolest izbjegavat će dojenje da bi primile DMT. Isto tako, ako je u studiji traženo da žena 2 mjeseca isključivo doji, a ona se nakon mjesec dana i doživljenog relapsa prebaci u skupinu koja ne doji, to automatski smanjuje broj žena koje su doživjele relaps u dojenoj skupini. To je u svojoj studiji izbjegla Hellwig koja je žene na početku studije podijelila prema namjeri da doje ili ne bez mogućnosti prelaska iz jedne u drugu skupinu. Kako su neke studije rađene retrospektivno, postoji opasnost da su majke previše prijavljivale da su

dojile jer je to društveno prihvatljivo. Smatra se da su hormonalne promjene koje se povezuju s dojenjem mehanizam kojim isključivo dojenje smanjuje broj postpartalnih relapsa. One uključuju visoke razine prolaktina i supresiju pulsa gonadotropin-oslobađajućeg hormona i luteinizirajućeg hormona koji rezultiraju amenorejom povezanom s dojenjem. Kada se uvede dodatno hranjenje, doze prolaktina padaju, nastavlja se aktivnost ovarija i vraća se menstruacija te se gubi protektivni učinak dojenja. Autori predlažu dobro dizajnirane opservacijske prospektivne studije koje bi oponašale randomizirane studije kako bi se potvrdili navedeni zaključci (81).

#### **4. 3. 2. Primjena DMT-a za vrijeme dojenja**

Većina DMT-a, osim interferona beta, ne smije se primjenjivati tijekom dojenja, stoga je na kliničaru da na osnovi aktivnosti bolesti odluči hoće li će sugerirati majkama da doje ili da se odmah uključe DMT kako bi se prevenirali postpartalni relapsi. Većini DMT-a treba određeno vrijeme kako bi ostvarili svoje djelovanje. Stoga je pristup postpartalnom relapsu možda najizazovniji dio terapije MS-a tijekom trudnoće.

**Tablica 7.** Čimbenici koji određuju kompatibilnost imunomodulacijske terapije za MS s dojenjem uz sažetak smjernica. Modificirano prema Langer-Gould AM (82)

Imunomodulacijska terapija	Može li se otkriti u izdojenome mlijeku?	Mogućnost transluminalnog a prijenosa? <sup>a</sup>	Očekivani učinak kod izlaganja dojenčeta <sup>b</sup>	Kompatibilnost s laktacijom
<b>Velike molekule</b>				
<b>glatiramer acetat</b>	nije otkriveno, mala vjerojatnost	moguć prijenos kao i kod ostalih aminokiselina	nema	da
<b>interferon-β</b>	0,0006 % relativna doza za dojenče <sup>c</sup>	nemjerljivo mala	simptomi poput gripe	da
<b>Monoklonska protutijela</b>				
<b>natalizumab</b>	<1:200 serumske razine u majke; 2 do 5 % relativna doza za dojenče	nemjerljivo mala	infekcije <sup>d</sup> , poremećaj odgovora na cijepljenje ili diseminacija bolesti kod živih cjepiva <sup>d</sup> , hepatitis <sup>d</sup> , anemija <sup>d</sup>	da, ako postoji potreba
<b>rituksimab/okrelizumab</b>	okvirno 1:240 vrijednosti doze u serumu u majke	nemjerljivo mala	infekcije zbog deplecije limfocita B <sup>d</sup> , poremećaj odgovora na cijepljenje ili diseminacija bolesti kod živih cjepiva <sup>d</sup>	da, ako postoji potreba
<b>alemtuzumab</b>	nije otkriveno, mala vjerojatnost	nemjerljivo mala	posljedice bolesti štitnjače majke, neonatalna Gravesova bolest, infekcije, poremećaj odgovora na cijepljenje ili diseminacija bolesti kod živih cjepiva <sup>d</sup>	ne
<b>Male molekule</b>				
<b>dimetilfumarat</b>	otkriven u životinjskome mlijeku / za ljude nema podataka, ali vrlo vjerojatno prisutan u velikim količinama	visoka	neurokognitivni poremećaji, limfopenija, probavne tegobe, infekcije <sup>d</sup> , odgovor na cijepljenje <sup>d</sup>	ne
<b> fingolimod</b>	otkriven u životinjskome mlijeku / za ljude nema podataka, ali vrlo vjerojatno prisutan u velikim količinama	umjerena	infekcije <sup>d</sup> , odgovor na cijepljenje <sup>d</sup> , kardiovaskularni učinci <sup>d</sup> , plućna toksičnost <sup>d</sup> , hepatitis <sup>d</sup>	ne
<b>teriflunomid</b>	otkriven u životinjskome mlijeku / za ljude nema podataka, ali vrlo vjerojatno prisutan u velikim količinama	visoka	pancitopenija, infekcije, odgovor na cijepljenje <sup>d</sup> , hepatotoksičnost, naknadna pojava tumora <sup>d</sup>	ne
<b>kladribin</b>	za ljude nema podataka, ali je vrlo vjerojatno prisutan	visoka	limfopenija <sup>d</sup> , infekcije <sup>d</sup> , odgovor na cijepljenje <sup>d</sup> , naknadna pojava tumora <sup>d</sup>	ne

<sup>a</sup>Vjerojatnost prijenosa imunomodulacijske terapije iz crijeva u cirkulacijski sustav dojenčeta, uz pretpostavku da je velika količina lijeka prisutna u majčinu mlijeku

<sup>b</sup>Uz pretpostavku da su velike količine lijeka prenesene u krvotok dojenčeta

<sup>c</sup>RID – engl. *Relative infant dose*. Postotak se računa prema omjeru doze lijeka koju dojenče primi mlijekom i doze lijeka koju je uzela majka (u danu, po kg TM-a)

<sup>d</sup>Vjerojatan, ali nepoznat rizik

**Tablica 8.** Preporuke za uporabu DMT-a tijekom dojenja na osnovi sažetka opisa svojstava lijeka (59-72)

INN	Brand	OPIS SPC dojenje
Glatiramer acetat	Copaxone	Nije poznato izlučuju li se glatirameracetat ili njegovi metaboliti u ljudsko mlijeko. Ne može se isključiti rizik na novorođenče/dojenče. <b>Odluka se mora donijeti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti primjenu lijeka Copaxone</b> , uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za majku.
Interferon beta-1a	Avonex, Rebif	Ograničene dostupne informacije o prenošenju interferona beta-1b u majčino mlijeko, zajedno s kemijskim/fiziološkim karakteristikama interferona beta, upućuju na zaključak da su razine interferona beta-1b izlučene u majčinom mlijeku zanemarive. Ne predviđaju se štetni učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Avonex <b>se može koristiti tijekom dojenja</b> .
Peginterferon beta-1a	Plegridy	Ograničene dostupne informacije o prenošenju interferona beta-1b u majčino mlijeko, zajedno s kemijskim/fiziološkim karakteristikama interferona beta, upućuju na zaključak da su razine interferona beta-1b izlučene u majčinom mlijeku zanemarive. Ne predviđaju se štetni učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Plegridy <b>se može koristiti tijekom dojenja</b> .
Interferon beta-1b	Betaferon	Ograničene dostupne informacije o prenošenju interferona beta-1b u majčino mlijeko, zajedno s kemijskim/fiziološkim karakteristikama interferona beta, upućuju na zaključak da su razine interferona beta-1b izlučene u majčinom mlijeku zanemarive. Ne predviđaju se štetni učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Betaferon <b>se može koristiti tijekom dojenja</b> .
Dimetilfumarat Teriflunomid	Tecfidera Aubagio	Nije poznato izlučuju li se dimetilfumarat ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. <b>Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili terapiju</b> . Mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu. Teriflunomid je <b>kontraindiciran tijekom dojenja</b> .
Fingolimod	Gilenya	Zbog mogućnosti nastanka ozbiljnih nuspojava na fingolimod u dojenčadi, žene koje uzimaju Gilenyu <b>ne smiju dojeti</b> .
Siponimod	Mayzent	Nije poznato izlučuje li se siponimod ili njegovi glavni metaboliti u majčino mlijeko. <b>Ne smije se koristiti tijekom dojenja</b> .
Ozanimod	Zeposia	Zbog mogućnosti nastanka ozbiljnih nuspojava ozanimoda/metabolita u dojenčadi, žene koje primaju ozanimod <b>ne smiju dojeti</b> .
Natalizumab	Tysabri	Natalizumab se izlučuje u majčino mlijeko. Učinak natalizumaba na novorođenčad/dojenčad je nepoznat. <b>Dojenje treba prekinuti</b> tijekom liječenja.
Kladribin	Mavenclad	Nije poznato izlučuje li se kladribin u majčino mlijeko. Zbog mogućnosti ozbiljnih nuspojava u dojene dojenčadi, <b>dojenje je kontraindicirano tijekom liječenja i 1 tjedan nakon zadnje doze</b> .
Alemtuzumab	Lemtrada	Nije poznato izlučuje li se alemtuzumab u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za dojenju novorođenčad/dojenčad. <b>Stoga dojenje treba prekinuti tijekom svakog ciklusa liječenja i 4 mjeseca nakon posljednje infuzije u sklopu svakog ciklusa liječenja</b> . Međutim koristi od imuniteta stečenog kroz majčino mlijeko mogu nadilaziti rizike od potencijalne izloženosti dojenog novorođenčeta/ dojenčeta alemtuzumabu.
Okrelizumab	Ocrevus	Nije poznato izlučuju li se se okrelizumab/metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad i dojenčad. Ženama treba savjetovati da <b>prekinu dojenje</b> dok se liječe lijekom Ocrevus.

### **4. 3. 3. Liječenje relapsa kortikosteroidima za vrijeme dojenja**

Bove i suradnici sugeriraju postpartalno praćenje magnetskom rezonancijom uz primjenu gadolinija kako bi se pratile subklička aktivnost MS-a i odluka za ranijim nastavkom liječenja (76).

Za liječenje postpartalnih relapsa razine metilprednizolona u majčinu mlijeku mogu činiti najviše 1,45 % majčine doze. Svejedno, da bi se još više smanjile te koncentracije, preporučuje se odgoda od 2 – 4 h za dojenje nakon iv. primjene metilprednizolona (75).

## **5. Zaključak**

Žena u reproduktivnoj dobi mogla bi predstavljati prototip bolesnika s MS-om s obzirom na vrijeme otkrivanja bolesti i njezinu sve veću prevalenciju kod žena. Stoga se trudnoća nameće kao tema koju bi proaktivno trebalo raspraviti sa svakom takvom pacijenticom i ovisno o njezinim željama skrojiti najbolji terapijski plan koji bi joj pomogao u donošenju odluke. Ovisno o primjeni DMT-a pacijenticu bi svakako trebalo savjetovati i o adekvatnoj kontracepciji.

Do 1998. godine i zaključaka studije PRIMIS, tj. do relativno nedavno, žene s MS-om bile su odgovarane od trudnoće jer se smatralo da će trudnoća pogoršati tijek bolesti. Ta je studija dokazala suprotno, tj. da trudnoća ima neutralan, a neki čak sugeriraju i donekle protektivan učinak zbog imunomodulacijskih i epigenetskih promjena u trudnoći koje još treba istražiti.

U proteklih 20 godina pojavili su se brojni DMT-ovi na tržištu, ali je iskustvo njihove primjene tijekom trudnoće i dojenja ograničeno i tek akumulacijom podataka o izloženosti tim lijekovima moći će se donijeti jasnije smjernice. Zasad je to još dosta individualno jer liječnik kliničar na osnovi svoje procjene mora zaključiti kojim smjerom ići. Za neke je terapije jasno da su kontraindicirane i da se ne smiju upotrebljavati u trudnoći. Za nekoliko se njih odluka temelji na omjeru rizika i koristi za majku i fetus te ju je potrebno donijeti individualno. Kliničaru bi svakako pomogli precizni i lako dostupni biomarkeri koji bi na vrijeme sugerirali u kojem se smjeru bolest kreće, prije nego što to učine MR snimke. Isto tako, ostaje otvoreno pitanje što s pacijenticama s PPMS-om. Većina je studija rađena s pacijenticama oboljelima od RRMS-a te se i svi zaključci najizravnije odnose na njih.

Ako se iz dobro isplaniranih epidemioloških studija pronađe koje su to promjene u stilu života moderne žene utjecale na navedeni porast incidencije MS-a, jednostavnim bi se savjetima za promjenu ponašanja mogao prevenirati poticaj za nastanak bolesti, što bi bila najjednostavnija i najefikasnija metoda.

Iz imunomodulacijskog mehanizma djelovanja trudnoće na MS mogu se dobiti ideje za nove terapije. Pitanje je može li primjena egzogene hormonske nadomjesne terapije biti jedno od mogućih farmakoeekonomski isplativih rješenja, budući da se to tek treba dokazati velikim kliničkim ispitivanjima.

Na osnovi dosadašnjih spoznaja liječnik kliničar može ovoj temi pristupiti mnogo vještije nego njegov kolega 20 godina ranije, a zahvaljujući akumulaciji podataka o uporabi DMT-a u trudnoći i dojenju te pronalasku novih terapijskih rješenja, budućim će naraštajima to sigurno biti još i jednostavnije.

## 6. Literatura

1. Koch-Henriksen N, Soelberg Sørensen. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010; 9: 520-532.
2. Benjak T, Štefančić V, Draušnik Ž i sur. Prevalence of multiple sclerosis in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. *Croat Med J* 2018; 59: 65-70.
3. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA i sur. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-146.
4. Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR i sur. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol* 2016; 80: 499-510.
5. Rice GPA, Kremenchutzky M, Cottrell DA, Baskerville J, Ebers GC. Observations from the natural history cohort of London, Ontario. In Filippi M, Comi G eds. *Topics in neuroscience: primary progressive multiple sclerosis*. Milano: Springer Verlag Italia, 2002.
6. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GPA, Hader W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122: 625-39.
7. Noseworthy JH, Paty DW, Wonacott T, Feasby T, Ebers GC. Multiple sclerosis after age 50. *Neurology* 1983; 33:1537-44.
8. Harbo HF, Gold R, Tintore M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2013; 6(4): 237-248.
9. Hellwig K. Pregnancy in Multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2014; 72(1): 39-42.
10. Airas L, Kaaja R. Pregnancy and multiple sclerosis. *Obstetric Medicine* 2012; 5: 94-97.
11. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tournaire P, Moreau T and the Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 1998; 339(5): 285-291.



12. Plivamednet: Lazibat I. Multipla skleroza: heterogena bolest-klinički fenotipovi, ožujak 2019. dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/14448/Multipla-skleroza-heterogena-bolest-klinicki-fenotipovi.html>. datum pristupa 20. 3. 2021.
13. Grigoriadis N., Pesch V. van. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology. *European Journal of Neurology* 2015; 22 (Suppl. 2): 3-15.
14. Alastair, Alsdair. Multiple sclerosis, *The Lancet* 2002; 359: 1221-31.
15. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis?. *Revue neurologique* 2018; 6: 449-457.
16. Benoit A, Durand-Dubief F, Amato MP. History of multiple sclerosis in 2 successive pregnancies: a French and Italian cohort. *American Academy of Neurology* 2016; 87: 1-15.
17. Finkelsztejn A, Brooks JBB, Paschoal Jr FM, Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, published Online 15 March 2011
18. Hughes SE, Spelman T, Gray OM. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2014; 20(6): 739-746.
19. Nguyen AL, Vodenhnalova K, Kalincik T et al. Association of Pregnancy With the Onset of Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol.*, Published online, September 2020.
20. Paavilainen T, Kurki T, Parkkola R i sur. Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early post-partum activation of multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2007; 14: 1216-1221.
21. Jalkanen A, Alanen A, Airas L. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler* 2010; 16(8): 950-955.

22. Grinsted L, Heltberg A, Hagen C, Djursing H. Serum sex hormone and gonadotropin concentrations in premenopausal women with multiple sclerosis. *J Intern Med* 1989; 226 (4): 241-244.
23. Lombardi G, Celso M, Bartelli M, Cilotti A, Del Popolo G. Female sexual dysfunction and hormonal status in multiple sclerosis patients. *J Sex Med* 2011; 8(4): 1138-1146.
24. Sloka JS, Phillips PW, Stefanelli M, Joyce C. Co-occurrence of autoimmune thyroid disease in a multiple sclerosis cohort. *J Autoimmune Dis* 2005, 9
25. Marrie RA, Yu BN, Leung S, Elliot L, Warren S, Wolfson C i sur. The incidence and prevalence of thyroid disease do not differ in the multiple sclerosis and general populations: a validation study using administrative data. *Neuroepidemiology* 2012; 39 (2): 135-142.
26. Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler* 2006; 12(2): 209-214.
27. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod* 2005; 20 (5): 1144-1147.
28. Hellwig K, Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clinical Immunology* 2013; 149: 219-224.
29. Laplaud DA, Leray E, Barriere P, Wiertlewski S, Moreau T. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurology* 2006; 66(8): 1280-1281.
30. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, Confavreux C, de Seze J, Brassat D i sur. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(8): 796-802.
31. Hellwig K, Beste C, Brune N, Haghikia A, Muller T, Schimrigk S i sur. Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *J Neurol* 2008; 255 (4): 592-593.

32. Hellwig K, Schimrigk S, Beste C, Muller T, Gold R. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2009; 61 (2): 65-68.
33. Correale J, Farez MF, Ysrraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after reproduction technology. *Ann Neurol* 2012; 72 (5): 682-694.
34. Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. *Nat rev Neurol* 2015; 11(5): 280-289.
35. Pasto L i sur. for the MS Study Group of the Italian Neurological Society. Epidural analgesia and caesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: the Italian cohort study. *BMC Neurol* 2012; 12: 165-171.
36. Lu E, Zhao Y, Dhlgren L, Preston R i sur. Obstetrical epidural and spinal anaesthesia in multiple sclerosis. *J Neurol* 2013; 260: 2620-8.
37. Spence RD, Voskuhl RR. Neuroprotective effects of estrogens and androgens in CNS inflammation and neurodegeneration, *Front Neuroendocrinol* 2012, 33 (1): 105-115.
38. Voskuhl RR, Gold SM. Sex-related Factors in Multiple Sclerosis: Genetic, Hormonal and Environmental Contributions. *Nat Rev Neurol*. 2015; 8(5): 255-263.
39. Harbo HF, Gold R, Tintore M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2013; 6(4): 237-248.
40. Qiu K, He Q, Liu H. Pregnancy-Related Immune Changes and Demyelinating Diseases of the Central Nervous System, *Frontiers in Neurology* 2019; 10: 1-12.
41. Robinson DO, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Horm Behav* 2012; 62(3): 263-271.
42. Airas L, Saraste M, Rinta S i sur. Immunoregulatory factors in multiple sclerosis patients during and after pregnancy: relevance of natural killer cells. *Clinical and Experimental Immunology* 2007, 151: 235-243.

43. Patas K, Broder Engler J, Friese MA, Gold SM. Pregnancy and multiple sclerosis: fetomaternal immune cross talk and its implications for disease activity. *Journal of Reproductive Immunology* 2013; 97: 140-146.
44. Maglione A, Roll S, De Mercanti SF, Cutrupi S, Clerico M: The Adaptive Immune System in Multiple Sclerosis: An Estrogen-Mediated Point of View. *Cells* 2019; 8: 1:21.
45. Watson CS, Alyea RA, Cunningham KA, Jeng YJ. Estrogens of multiple classes and their role in mental health disease mechanisms. *Int. J. Women's Health* 2010; 2: 153-166.
46. Smith, R, Studd JW, A pilot study of the effect upon multiple sclerosis of the menopause, hormone replacement therapy and menstrual cycle. *J.R. Soc. Med.* 1992; 85: 612-613.
47. Pozzilli C., Giglio LD, Barletta VT i sur. Oral contraceptives combined with interferon  $\beta$  in multiple sclerosis. *American Academy of Neurology*, 2015, 1-8.
48. Voskuhl RR, Wang H, Wu TCJ i sur. Estriol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet neurol* 2016; 15: 35-46.
49. Vukusic S, Ionescu I, El-Etr M i sur. The prevention of Post-Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple sclerosis (POPART'MUS) trial: Rationale, objectives and state of advancement. *Journal of the Neurological Sciences* 2009; 286: 114-118.
50. Langer-Gauld A. Sex hormones and multiple sclerosis: another informative failure. *Lancet Neurol* 2015, Published Online november 24, 2015
51. Voskuhl R. It is time to conduct phase 3 clinical trials of sex hormones in MS -Yes. *Multiple sclerosis Journal* 2018, Vol.24 (11): 1413-1425.
52. Federal Register/Vol. 79, No. 233/ Thursday, December 4, 2014/ Rules and Regulations : Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling

53. EMA (engl. European Medicines Agency) Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling, July, 200852.
54. Hellwig K, Geissbuehler Y, Sabido M i sur. Pregnancy outcomes in interferon-beta-exposed patients with multiple sclerosis: results from the European Interferon-beta Pregnancy Registry. *Journal of Neurology*; Published online 26 February 2020
55. Gyllensten H, Juuti R, Hakkarainen K et all. Pregnancy outcomes in Multiple Sclerosis population exposed und unexposed to interferon beta-a register-based study in Nordic countries, Pharmacoepidemiological study report ER-9430, Version 2.0, June 2019
56. Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A i sur. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I. Fetal risks. *American Academy of Neurology* 2018, Published Ahead of Print on February 7, 2018
57. Portaccio E, Moidola L, Martinelli V i sur. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: Maternal risks, *American Academy of Neurology* 2018, published Ahead of Print on February 7, 2018
58. Kalinovska A, Kulakowska A, Adamczyk-Sowa M i sur. Recommendations for neurological, obstetrical and gynaecological care in women with multiple sclerosis: a statement by a working group convened by the Section of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology of the Polish Neurological Society, *Polish Journal of Neurology and Neurosurgery* 2020; 54: 1-11.
59. Sažetak opisa svojstava lijeka Copaxone, mrežne stranice EMA-e, datum pristupa 20. 8. 2020.
60. Sažetak opisa svojstava lijeka Avonex, mrežne stranice EMA-e, datum pristupa 20. 8. 2020.
61. Sažetak opisa svojstava lijeka Betaferon, mrežne stranice EMA-e, datum pristupa 20. 8. 2020.

62. Sažetak opisa svojstava lijeka Rebif, mrežne stranice EMA-e, datum pristupa  
20. 8. 2020.
63. Sažetak opisa svojstava lijeka Plegridy, mrežne stranice EMA-e, datum pristupa  
20. 8. 2020.
64. Sažetak opisa svojstava lijeka Tecfidera, mrežne stranice EMA-e, datum pristupa  
20. 8. 2020.
65. Sažetak opisa svojstava lijeka Aubagio, mrežne stranice EMA-e, datum pristupa  
20. 8. 2020.
66. Sažetak opisa svojstava lijeka Fingolimod, mrežne stranice EMA-e, datum pristupa  
20. 8. 2020.
67. Sažetak opisa svojstava lijeka Tysabri, mrežne stranice EMA-e, datum pristupa  
20. 8. 2020.
68. Sažetak opisa svojstava lijeka Mayzent, mrežne stranice EMA-e, datum pristupa  
20. 8. 2020.
69. Sažetak opisa svojstava lijeka Zeposia, mrežne stranice EMA-e, datum pristupa  
20. 8. 2020.
70. Sažetak opisa svojstava lijeka Mavenclad, mrežne stranice EMA-e, datum pristupa  
20. 8. 2020.
71. Sažetak opisa svojstava lijeka Lemtrada, mrežne stranice EMA-e, datum pristupa  
20. 8. 2020.
72. Sažetak opisa svojstava lijeka Ocrevus, mrežne stranice EMA-e, datum pristupa  
20. 8. 2020.
73. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S i sur. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod toxicol* 2004; 18: 93-101.

74. Elliott AB, Chakravarty EF. Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases. *Women's Health (Lond Engl)* 2010; 6: 431-440.
75. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol disord* 2016; 9(3): 198-210.
76. Bove R, Alwan S, Friedman J i sur. Management of Multiple Sclerosis During Pregnancy and the Reproductive Years. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 1157-68.
77. Committee on Obstetric P. Committee Opinio No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactaton. *Obstet Gynecol.* 2017; 130(4): e 210-e6.
78. Hoddinott P, Tappin D, Wright C. Breast feeding. *BMJ* 2008; 336: 881-7.
79. World Health Organization. Infant and young child nutrition. Global strategy on infant and young child feeding (<https://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9241562218/en/>, datum pristupa 29. 9. 2020.)
80. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S i sur. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA Neurol*, published online August 31, 2015
81. Krysko KM, Rutatangwa A, Graves J, Lazar A, Waubant E. Association between Breastfeeding and Postpartum Multiple Sclerosis Relapses: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*; Published online December 9, 2019
82. Langer-Gould AM. Pregnancy and Family Planning in Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)* 2019; 25(3); 773-92.

## 7. Popis kratica

ANN	godišnja stopa relapsa (engl. <i>Annualized Relapse Rate</i> )
APC	antigen-prezentirajuće stanice (engl. <i>Antigen Presenting Cells</i> )
ART	tehnike potpomognute oplodnje (engl. <i>Assisted Reproductive Techniques</i> )
CHMP	Povjerenstvo za medicinske proizvode za ljudsku primjenu (engl. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
CIS	klinički izolirani sindrom (engl. <i>Clinically Isolated Syndrome</i> )
CP	kontrolne trudnoće (engl. <i>control pregnancies</i> )
CTLA-4	protein povezan s citotoksičnim T-limfocitima (engl. <i>Cytotoxic T Lymphocyte-Associated protein 4</i> )
CUA	kumulativan broj kombiniranih jedinstvenih aktivnih lezija (engl. <i>Combined Unique Active Lesions</i> )
DMT	terapija koja mijenja tijek bolesti (engl. <i>Disease Modifying Therapies</i> )
E1	estron
E2	17 $\beta$ -estradiol
E3	estriol
EAE	eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis (engl. <i>Experimental Autoimmune Encephalomyelitis</i> )
EBV	Epstein-Barrov virus
ECTRIMS	Europski odbor za liječenje i istraživanje multiple skleroze (engl. <i>European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> )
EDSS	engl. <i>Expanded Disability Status Scale</i>



EMA	Europska agencija za lijekove (engl. <i>European Medicines Agency</i> )
ER	estrogenski receptor
ERE	elementi koji reagiraju na estrogen (engl. <i>Estrogen Response Elements</i> )
FDA	Agencija za hranu i lijekove (engl. <i>Food and Drug Administration</i> )
FOXP3	(od engl. <i>forkhead box P3</i> )
FSH	folikulostimulirajući hormon
GM-CSF	čimbenik rasta granulocita i makrofaga (engl. <i>Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor</i> )
GnRH	gonadotropin-oslobađajući hormon (engl. <i>Gonadotropin Releasing Hormone</i> )
GSC	glukokortikoidi
GWAS	(engl. <i>Genome Wide Association Studies</i> )
HHV6	<i>humani herpes virus 6</i>
HLA	humani leukocitni antigen (engl. <i>Human Leukocyte Antigen</i> )
IL	interleukin
INF	interferon
KMB	krvno-moždana barijera
LH	luteinizirajući hormon
MAH	nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. <i>Market Authorisation Holder</i> )
MBP	mijelinski bazični protein

MCA	glavne kongenitalne anomalije (engl. <i>Major Congenital Anomalies</i> )
MHC	sustav tkivne podudarnosti (engl. <i>Major Histocompatibility Complex</i> )
miRNA	mikroRNK (engl. <i>microRNA</i> )
MMP-2/MMP-9	matriksne metaloproteinaze 2 i 9 (engl. <i>matrix metalloproteinase</i> )
MR	snimke magnetskom rezonacijom (engl. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
MS	multipla skleroza
MS-CERCH	Centar izvrsnosti za reprodukciju i zdravlje djece pacijentica s multiplom sklerozom (engl. <i>The Multiple Sclerosis Centre of Excellence on Reproduction and Child Health</i> )
NAGM	naizgled normalna siva tvar (engl. <i>normal-appearing gray matter</i> )
NAWM	naizgled normalna bijela tvar (engl. <i>normal-appearing white matter</i> )
NK	prirodne stanice ubojice (engl. <i>Natural Killer cells</i> )
noWOP	(engl. <i>no washout pregnancies</i> )
NP	trudnoće izložene natalizumabu (engl. <i>natalizumab pregnancies</i> )
OC	oralni kontraceptivi (engl. <i>oral contraceptives</i> )
PBMC	mononuklearne stanice periferne krvi (engl. <i>Peripheral Blood Mononuclear Cells</i> )
PD-1	protein programirane smrti stanice 1 (engl. <i>Programmed cell Death protein 1</i> )
PIRT	pulsna imunorekonstitucijska terapija (engl. <i>pulsed immune reconstitution therapy</i> )
PPMS	primarno progresivna multipla skleroza

PRIMS	<i>Pregnancy in Multiple Sclerosis Study</i>
RA	reumatoidni artritis
RMP	plan upravljanjem rizikom (engl. <i>Risk Management Plan</i> )
RORC	(engl. <i>RAR-related orphan receptor C</i> )
RRMS	relapsno-remitirajuća multipla skleroza
SAD	Sjedinjene Američke Države
SC	supkutano
SLE	sistemska eritemski lupus
SPC	sažetak opisa svojstava lijeka (engl. <i>Summary of Product Characteristics</i> )
SPMS	sekundarno progresivna multipla skleroza
SŽS	središnji živčani sustav
TF	transkripcijski faktor (engl. <i>Transcription Factors</i> )
TGF- $\beta$	transformirajući čimbenik rasta beta (engl. <i>Transforming Growth Factor-beta</i> )
Th1 T	pomoćnički tip 1 (engl. <i>T helper type 1</i> )
Th2 T	pomoćnički tip 2 (engl. <i>T helper type 2</i> )
TIS	izraelska Služba za informacije o teratogenima (engl. <i>Israeli Teratogen Information Service</i> )
TNF- $\alpha$	čimbenik nekroze tumora $\alpha$ (engl. <i>Tumour Necrosis Factor <math>\alpha</math></i> )
TOPFA	namjerni pobačaji zbog fetalnih anomalija (engl. <i>termination of pregnancy due to foetal anomalies</i> )

- VCAM-1 vaskularna stanična adhezijska molekula 1 (engl. *Vascular Cell Adhesion Molecule 1*)
- VLA-4 vrlo kasni antigen (engl. *Very Late Antigen 4*)
- WOP (engl. *washout pregnancies*)