

Julia Rudnicka-Czerwiec¹, Małgorzata Popiel¹, Halina Bartosik-Psujek^{1,2}

Stosowanie leczenia immunomodulacyjnego u ciężarnych pacjentek ze stwardnieniem rozsianym

The use of immunomodulatory therapy in pregnant patients with multiple sclerosis

¹ Klinika Neurologii z Pododdziałem Leczenia Udaru Mózgu, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 w Rzeszowie, Rzeszów, Polska

² Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów, Polska

Adres do korespondencji: Julia Rudnicka-Czerwiec, ul. Słocińska 114D, 35-330 Rzeszów, tel.: +48 669 866 328, e-mail: julia_rudnicka@interia.pl

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, która dotyka głównie młodych dorosłych – kobiety zapadają na nią 2–3 razy częściej niż mężczyźni. Największa zachorowalność w wieku prokreacyjnym niesie ze sobą kwestię współistnienia choroby z ciążą. Istotnym problemem jest leczenie stwardnienia rozsianego u kobiet w ciąży, gdyż do tej pory żaden z leków modyfikujących przebieg choroby nie został uznany za w pełni bezpieczny dla płodu. W niniejszym artykule, na podstawie analizy piśmiennictwa, zebrano informacje dotyczące mechanizmów działania leków modyfikujących przebieg stwardnienia rozsianego: interferonu beta, octanu glatirameru, natalizumabu, fingolimodu, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, alemtuzumabu, mitoksantronu, kladrybiny, okrelizumabu, a także stosowanych w rzutach choroby: metyloprednizolonu, immunoglobulin. Omówiono profil bezpieczeństwa leków stosowanych w ciąży oraz wskazania do przerwania lub kontynuowania terapii u ciężarnych pacjentek. Posumowano również dane na temat terapii pomostowej przed planowaniem potomstwa. Octan glatirameru jako jedyny z leków modyfikujących przebieg choroby nie jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia. Można rozważyć kontynuację terapii interferonem beta, natalizumabem, fumaranem dimetylu, alemtuzumabem i okrelizumabem, gdy ryzyko wysokiej aktywności choroby przewyższa ryzyko dla płodu. W przypadku leków o największej toksyczności i długim okresie półtrwania w organizmie (teryflunomid, mitoksantron, kladrybina) należy zachować właściwy dla każdej substancji odstęp między odstawieniem leku a planowaniem ciąży. Leczenie rzutu stwardnienia rozsianego u ciężarnych nie różni się od terapii pacjentek niebędących w ciąży – metyloprednizolon przenika przez barierę łożyskową, lecz ulega metabolizacji do nieaktywnych postaci. Stosowany w pierwszym trymestrze zwiększa ryzyko rozszczepu wargi i niskiej wagi urodzeniowej, natomiast w drugim i trzecim trymestrze jest raczej bezpieczny. W ramach terapii pomostowej w okresie planowania ciąży zaleca się rozważenie stosowania octanu glatirameru i interferonu beta.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, leczenie immunomodulujące, ciąża, karmienie piersią

Abstract

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease which mainly affects young adults – women are 2–3 times more likely to be affected than men. The highest incidence in the procreative age entails the issue of the coexistence of the disease with pregnancy. The treatment of multiple sclerosis in pregnant women is an important problem, as, so far, none of the drugs modifying the course of the disease has been considered completely safe for the foetus. In this article, on the basis of the analysis of relevant literature, information was collected on the mechanisms of action of drugs modifying the course of multiple sclerosis: beta interferon, glatiramer acetate, natalizumab, fingolimod, dimethyl fumarate, teriflunomide, alemtuzumab, mitoxantrone, cladribine, and ocrelizumab, as well as medicines used in relapse: methylprednisolone, immunoglobulins. The safety profile of drugs used in pregnancy is discussed, as well as the indications for interruption or continuation of a therapy in pregnant patients. Data on bridging therapy before planning the offspring were also summed up. Glatiramer acetate is the only drug modifying the course of the disease which is not contraindicated for use during pregnancy as part of the National Health Fund's drug program. The continuation of interferon beta, natalizumab, dimethyl fumarate, alemtuzumab and ocrelizumab therapy can be considered when the risk of high disease activity outweighs the risk to the foetus. In the case of drugs with the highest toxicity and long half-life in the body (teriflunomide, mitoxantrone, cladribine), an interval between drug withdrawal and pregnancy planning adequate for each of the substances should be maintained. The treatment of multiple sclerosis relapse in pregnant women is no different from the one used in non-pregnant patients – methylprednisolone crosses the placental barrier but is metabolised to inactive forms.

Used in the first trimester, it increases the risk of cleft lip and low birth weight, while remaining relatively safe in the second and third trimester. As part of bridging therapy, it is recommended during pregnancy planning to consider the use of glatiramer acetate and interferon beta.

Keywords: multiple sclerosis, immunomodulatory treatment, pregnancy, breastfeeding

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, która dotyczy głównie młodych dorosłych między 20. a 40. rokiem życia, z istotną przewagą kobiet. Największa zachorowalność w wieku prokreacyjnym niesie ze sobą problem współistnienia choroby z ciążą (Karussis, 2014).

Badacze od lat analizują wzajemny wpływ ciąży i chorób autoagresywnych, w tym SM.

Ciąża u pacjentek z SM jest okresem zmniejszenia aktywności choroby, natomiast w okresie pierwszych trzech miesięcy po porodzie obserwuje się zwiększoną aktywność rzutową (Coyle, 2014). Jednak oceniając okres ciąży, porodu i położa łącznie, stwierdzono, że ciąża nie pogarsza przebiegu SM oraz nie powoduje pogłębienia niesprawności (Birk *et al.*, 1990; Nelson *et al.*, 1988; Rouillet *et al.*, 1993; Sadovnick *et al.*, 1994). Istnieją pojedyncze doniesienia, że ciąża wręcz poprawia rokowanie, łagodząc wieloletni przebieg choroby (Teter *et al.*, 2014). Istotnym problemem jest leczenie SM w ciąży, gdyż do tej pory żaden z leków modyfikujących przebieg choroby nie został uznany za całkowicie bezpieczny dla płodu. Z tego względu zazwyczaj w przypadku nieplanowanej ciąży, po jej potwierdzeniu, leczenie jest natychmiast przerywane, a kobietom planującym powiększenie rodziny leki odstawia się z wyprzedzeniem (Vukusic i Marignier, 2015). Takie postępowanie nie zawsze jest optymalne dla pacjentek z agresywnym przebiegiem SM. Wówczas należy indywidualnie rozważyć kontynuację terapii, biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko dla płodu i progresji choroby u matki.

W artykule zebrano informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania: interferonu beta, octanu glatirameru, natalizumabu, fingolimodu, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, alemtuzumabu, mitoksantronu, kładrybiny, okrelizumabu, metyloprednizolonu i dożylnych immunoglobulin ludzkich. Omówiono wskazania do przerwania lub kontynuowania terapii pacjentek z SM oraz dane na temat terapii pomostowej przed planowaniem potomstwa.

LECZENIE IMMUNOMODULUJĄCE W CIĄŻY

W związku z dużym potencjalnym ryzykiem dla zdrowia płodu wszystkie leki podlegają klasyfikacji pod względem bezpieczeństwa ich stosowania w zalecanych dawkach na podstawie klasyfikacji amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA).

Ma to na celu określenie ryzyka uszkodzenia płodu w wyniku działania leku, który jest przyjmowany przez matkę w ciąży zgodnie z zaleceniem. Obecnie FDA zmieniła zasadę oznaczania zaleceń w ciąży dla produktów leczniczych wydawanych na receptę. Wymaga oznakowania zawierającego podsumowanie ryzyka, omówienia danych potwierdzających to podsumowanie oraz odpowiednich informacji, które pomogą podmiotom świadczącym opiekę zdrowotną w podejmowaniu decyzji o stosowaniu leków podczas ciąży. Kategorie A, B, C, D i X zostały wycofane.

INTERFERON BETA U KOBIET W CIĄŻY

Interferon beta (IFN, wcześniej kategoria C wg FDA) ma działanie immunomodulacyjne, antywirusowe, a także antyproliferacyjne. Zmniejsza odczyn zapalny, wpływa na limfocyty T oraz ogranicza demielinizację pochodzenia zapalnego. Nie ma jednoznacznych danych na temat negatywnego wpływu interferonów na płodność ani na ich teratogenność. Transport przez łożysko tych leków jest mało prawdopodobny, gdyż są to substancje o dużej masie cząsteczkowej: IFN β 1a *i.m.* 22 500 Da, IFN β 1b – 18 500 Da (Markowitz, 2007). Analiza danych trzech rejestrów obejmujących ponad 1500 ciąż narażonych na działanie interferonu beta 1b, interferonu beta 1a w formie domięśniowej i podskórnej na początku ciąży nie stwierdziła ani większej liczby samoistnych poronień, ani większej częstotliwości występowania wad wrodzonych płodu względem populacji ogólnej (Coyle *et al.*, 2010; Foulds *et al.*, 2010). Amato i wsp. (2010) stwierdzili, że ekspozycja ciężarnej na IFN beta koreluje z niższą masą urodzeniową, krótszą długością ciała oraz porodem przedwczesnym – przed 37. tygodniem ciąży. Nie stwierdzono natomiast wpływu IFN beta na samoistne poronienia, liczbę rozwiązań przez cięcie cesarskie czy niską masę urodzeniową (poniżej 2500 g) (Amato *et al.*, 2010). Z kolei badania przeprowadzone ostatnio w oparciu o rejestry ciąż sugerują, że narażenie na IFN beta w czasie pierwszego trymestru ciąży nie zwiększa ryzyka poronienia czy porodu przedwczesnego, nie ma również wpływu teratogennego (Coyle *et al.*, 2014; Thiel *et al.*, 2016). W oparciu o te dane pojawiają się sugestie o utrzymywaniu leczenia IFN beta przez cały okres ciąży, szczególnie u pacjentek z aktywnym przebiegiem choroby. Aktualnie jednak nie ma żadnych oficjalnych wytycznych wskazujących na taką możliwość (Thiel *et al.*, 2016). Decyzję o utrzymaniu leczenia należy rozważać indywidualnie dla każdej pacjentki, szacując ryzyko terapii dla matki i płodu oraz szczegółowo informując matkę o potencjalnym ryzyku.

Podsumowanie

Zgodnie z charakterystyką produktów leczniczych rozpoczęcie leczenia IFN beta jest przeciwwskazane w czasie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować antykoncepcję. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę lub planuje ją podczas stosowania IFN beta, powinna zostać powiadomiona o ewentualnym ryzyku i należy rozważyć przerwanie leczenia. W szczególnych przypadkach, przy wysokiej aktywności chorobowej, można rozważyć kontynuację terapii podczas ciąży, oceniając ryzyko rzutów choroby wobec możliwego zagrożenia dla płodu (Avonex – summary of product characteristics; Betaferon – summary of product characteristics; Rebif – summary of product characteristics).

OCTAN GLATIRAMERU U KOBIET W CIĄŻY

Octan glatirameru (*glatiramer acetate*, GA, wcześniej kategoria B wg FDA) to mieszanina syntetycznych polipeptydów o dużej masie cząsteczkowej: 5000–9000 Da, co uniemożliwia transport przez łożysko, dlatego bezpośredni toksyczny wpływ na płód jest mało prawdopodobny (Ziemssen i Schrempf, 2007).

Natomiast aktualnie brakuje jednoznacznych danych dotyczących przechodzenia GA do mleka matki (Copaxone – summary of product characteristics).

Pierwsze doniesienia oceniające wpływ GA na ciążę u ludzi, opublikowane w 2003 roku przez Coyle i wsp., wskazywały na jego bezpieczeństwo. Wskaźnik poronień, ryzyko wad wrodzonych czy nieprawidłowości przebiegu ciąży były porównywalne do populacji ogólnej. Kolejne doniesienia, nawet z długoczasowego stosowania GA w ciąży, potwierdziły wcześniejsze sugestie (Coyle *et al.*, 2003; Giannini *et al.*, 2012). Ostatnio opublikowano dane z globalnej analizy ciąż osób leczonych GA, w którym wzięto pod uwagę 7469 ciąż. Nie stwierdzono wpływu GA na zwiększone ryzyko wystąpienia embrio- czy fetopatii ani na przebieg ciąży w ocenie wieloletniej w porównaniu z populacją ogólną (Sandberg-Wollheim *et al.*, 2018).

Podsumowanie

Aktualne dane wskazują, że GA nie wywołuje wad rozwojowych ani nie działa toksycznie na płód. Jako środek ostrożności zaleca się unikania GA w czasie ciąży, chyba że korzyść dla matki jest większa niż ryzyko dla płodu. Octan glatirameru jako jedyny z leków modyfikujących przebieg choroby został dozwolony do stosowania w ciąży w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia.

NATALIZUMAB

Natalizumab (NA) jest to rekombinowane przeciwciało przeciw integrynie α -4 β 1, które hamuje przechodzenie limfocytów T przez barierę krew–mózg i aktywację reakcji

immunologicznych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (Rice *et al.*, 2005). Dotychczasowe dane nie wykazały zwiększonego ryzyka dla ludzkiego płodu. Pierwsze badanie oceniające wpływ NA na ciążę (Hellwig *et al.*, 2011a), jak również analiza nowszych danych nie wykazały negatywnego wpływu na ciążę u ludzi. Obserwowane w tej grupie samoistne poronienia, częstość i charakter wad wrodzonych nie odbiegały od częstości występowania w populacji ogólnej. Nie stwierdzono specyficznego rodzaju wad wrodzonych występujących przy narażeniu na NA (Friend *et al.*, 2016). W oparciu o te dane pojawiają się sugestie o kontynuacji leczenia NA w czasie ciąży w przypadku bardzo aktywnej postaci SM. Aktualnie brak wytycznych dotyczących takiego postępowania, każdy przypadek musi być indywidualnie rozważany (Tysabri – summary of product characteristics). W przypadku przerywania stosowania NA, np. z powodu ciąży, istnieje ryzyko aktywacji choroby z dużym nasileniem objawów neurologicznych (*rebound disease*). Należy o tym informować pacjentki (Fox *et al.*, 2014).

Przedłużona terapia NA ciężarnych kobiet z bardzo aktywną postacią choroby zobowiązuje lekarza do konieczności diagnostyki hematologicznej noworodka. Negatywny wpływ leku na układ hematopoetyczny płodu stwierdzili m.in. Haghikia i wsp. w 2014 roku – w ich badaniu u 10 na 13 noworodków narażonych pod koniec ciąży na terapię tym lekiem zaobserwowano zaburzenia hematologiczne w postaci umiarkowanych anemii ($n = 8$) i trombocytopenii ($n = 6$). Zaburzenia te normalizowały się w ciągu pierwszych 4 miesięcy życia dziecka i nie wymagały dodatkowej terapii (Tysabri – summary of product characteristics).

Podsumowanie

Jeśli kobieta leczona NA zajdzie w ciążę, należy rozważyć przerwanie leczenia tym produktem. Ocena stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem NA podczas ciąży powinna uwzględnić stan kliniczny pacjentki i możliwy nawrót aktywności choroby po odstawieniu tego leku. W przypadku narażenia dziecka na NA w trzecim trymestrze ciąży zaleca się monitorowanie noworodków pod kątem możliwych nieprawidłowości hematologicznych (Tysabri – summary of product characteristics; Vaughn *et al.*, 2018).

FINGOLIMOD

Fingolimod (FTY) jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1. Po metabolizacji do czynnego metabolitu wiąże się z receptorem fosforanu sfingozyny 1 zlokalizowanym na limfocytach, co blokuje ich zdolność do wyjścia z węzłów chłonnych. Prowadzi to do odwracalnego zatrzymania limfocytów w obwodowych narządach limfatycznych i zmniejszenia liczby limfocytów obwodowych do 20–30% wartości wyjściowych (Lee *et al.*, 2010).

Fingolimod ma potwierdzone działanie teratogenne w badaniach na zwierzętach. Wykazano toksyczny wpływ

na reprodukcję, w tym poronienia i wady narządów, w szczególności przetrwały pień tętnicy i wadę przegrody komorowej. Fingolimod to lek o małej cząsteczce (masa cząsteczkowa 343,93 kDa), stąd transport przezłożyskowy, jak również sekrecja do mleka matki są bardzo łatwe (Gilenya – summary of product characteristics). Dane na temat bezpieczeństwa leku dla ciężarnej kobiety są ograniczone. W ostatnich badaniach wykazano, że FTY nie wpływa na zwiększenie ryzyka malformacji płodu w porównaniu z populacją ogólną zarówno w populacji pacjentek z SM dotąd nieleczonych lekami immunomodulacyjnymi, jak i pacjentek z SM wcześniej leczonych lekami tzw. pierwszej linii terapeutycznej. Niemniej dane oceniające wpływ FTY na przebieg ciąży są zbyt ubogie, aby można było wyciągnąć wiążące wnioski (Geissbuhler *et al.*, 2016; Karussis, 2014).

Podsumowanie

Przed rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku rozrodczym wymagany jest negatywny wynik testu ciążowego, należy również udzielić informacji dotyczących poważnego ryzyka dla płodu i konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia FTY. Ponieważ eliminacja FTY z organizmu trwa około dwa miesiące od przerwania leczenia, ryzyko dla płodu może utrzymywać się w tym okresie, wymagając dalszego stosowania antykoncepcji.

Kobieta nie powinna zająć w ciążę podczas leczenia i zaleca się stosowanie czynnej antykoncepcji. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas przyjmowania FTY, zaleca się przerwanie leczenia (Gilenya – summary of product characteristics).

FUMARAN DIMETYLU

Fumaran dimetylu (wcześniej kategoria C wg FDA) pobudza aktywność przeciwzapalną i zmniejsza stres oksydacyjny przez aktywację transkrypcyjnego czynnika jądrowego NRf2. Zmienia profil cytokin z Th1 do Th2 (Deeks, 2016). Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ fumaranu dimetylu na płód (Bove *et al.*, 2014). Aktualne dane z badań oceniających wpływ leku na ciążę, płód ludzki i płodność są bardzo ograniczone. Obecnie dostępne dane z prób klinicznych i terapii poza badaniami klinicznymi nie sugerują zwiększonego ryzyka wad wrodzonych płodu czy nieprawidłowego przebiegu ciąży u pacjentek narażonych na ekspozycję fumaranem dimetylu podczas pierwszego trymestru ciąży (Everage *et al.*, 2016; Gold *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2015).

Podsumowanie

Fumaran dimetylu nie jest zalecany u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują właściwej antykoncepcji. W razie nieplanowanej ciąży należy zakończyć terapię natychmiast po pozytywnym wyniku testu ciążowego. Fumaran dimetylu można stosować u kobiet w ciąży wyłącznie wtedy, gdy jest to wyraźnie konieczne

i gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu (Tecfidera – summary of product characteristics).

TERYFLUNOMID

Teryflunomid (wcześniej kategoria X wg FDA) to aktywny metabolit leflunomidu i inhibitor syntezy pirymidyn, który hamuje aktywność dehydrogenazy dihydroorotanowej (DHODH). Następstwem tego jest hamowanie proliferacji limfocytów T i B, zmniejszenie syntezy cytokin prozapalnych oraz hamowanie interakcji limfocytów T z komórkami prezentującymi antygen (Bar-Or *et al.*, 2014). Znane jest działanie teratogenne teryflunomidu i ryzyko jego zastosowania zdecydowanie przewyższa potencjalne korzyści. Masa cząsteczkowa teryflunomidu jest mała i wynosi 271 kDa, stąd transport przez łożysko, jak również sekrecja do mleka matki są wysoce prawdopodobne. Badania na szczurach i królikach wykazały wysokie ryzyko malformacji m.in. w zakresie twarzoczaszki i szkieletu (Aubagio – summary of product characteristics).

Badania oceniające wpływ leku na ciążę i płód ludzki są ograniczone. Dostępne do tej pory dane nie potwierdziły działania teratogenne, ale wymaga to jeszcze dalszej wnikliwej obserwacji (Kieseier *et al.*, 2011; O'Connor *et al.*, 2011). Ryzyko przenoszenia przez męski układ rozrodczy teryflunomidu, który mógłby wywierać toksyczny wpływ na zarodek lub płód, jest uznawane za niewielkie (Aubagio – summary of product characteristics). Mimo to wg FDA zarówno kobiety, jak i mężczyźni oraz ich partnerki powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia teryflunomidem. Natomiast według wytycznych Europejskiego Komitetu ds. Leczenia i Badań nad Stwardnieniem Rozsianym (European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis) i Europejskiej Akademii Neurologii (European Academy of Neurology) – ECTRIMS/EAN – nie ma zaleceń odnośnie do stosowania antykoncepcji w przypadku mężczyzn leczonych teryflunomidem (Montalban *et al.*, 2018).

Również według charakterystyki produktu leczniczego Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA) nie zaleca się stosowania antykoncepcji partnerkom mężczyzn leczonych teryflunomidem ani przerywania leczenia teryflunomidem u mężczyzn przed planowanym ojcostwem (Aubagio – summary of product characteristics).

Jednak biorąc pod uwagę mechanizm działania leku, zarówno pacjenci, jak i pacjentki leczone teryflunomidem powinni unikać nieplanowanej koncepcji i stosować skuteczną antykoncepcję.

Teryflunomid to lek, którego czas połowicznego rozpadu jest bardzo długi i wynosi 18–19 dni, a stałe stężenie leku w surowicy utrzymuje się nawet po 3 miesiącach. Również proces eliminacji leku jest wydłużony, gdyż około 61% dawki jest eliminowane w ciągu 21 dni i wydalane z moczem i kałem. Pozostała część może być usuwana z organizmu aktywnie poprzez procedurę eliminacyjną z zastosowaniem cholestyraminy. Z powodu wydłużonej

potencjalnej teratogenności leku – nawet do 2 lat – w przypadku każdej nieplanowanej ciąży powinna być przeprowadzona procedura eliminacyjna z zastosowaniem cholestyraminy w dawce 8 g 3 razy dziennie do uzyskania stężenia w surowicy niższego niż 0,02 mg/l lub doustne podawanie 50 g węgla aktywowanego w proszku co 12 godzin przez 11 dni. Według FDA przyspieszone usuwanie leku z organizmu powinno być rozważone u mężczyzn leczonych teryflunomidem w przypadku planowania ciąży ze względu na fakt, że lek jest stwierdzany w nasieniu do 2 lat po zakończeniu terapii. Koncepcja powinna być planowana dopiero przy poziomie leku w surowicy poniżej 0,02 mg/l.

Podsumowanie

Teryflunomid jest przeciwwskazany w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania leku i po jego zakończeniu, dopóki stężenie teryflunomidu w osoczu przekracza 0,02 mg/l. W tym okresie kobiety powinny omówić z lekarzem prowadzącym wszelkie plany dotyczące zaprzestania stosowania antykoncepcji bądź zmiany metody antykoncepcyjnej. Pacjentka musi być pouczona, że jeżeli wystąpi opóźnienie miesiączki lub z jakiegokolwiek innego powodu będzie podejrzewała, że jest w ciąży, powinna natychmiast powiadomić o tym lekarza w celu przeprowadzenia testu ciążowego i odstawić lek. Jeżeli wynik testu będzie dodatni, lekarz i pacjentka muszą omówić ryzyko dla ciąży. Możliwe, że szybkie zmniejszenie stężenia teryflunomidu we krwi, poprzez zastosowanie procedury opisanej poniżej przyspieszonej eliminacji, może zmniejszyć ryzyko dla płodu. W przypadku kobiet otrzymujących teryflunomid, które chcą zajść w ciążę, podawanie leku należy przerwać i przeprowadzić procedurę przyspieszonej eliminacji, aby szybciej osiągnąć stężenie poniżej 0,02 mg/l. Bez zastosowania procedury przyspieszonej eliminacji można oczekiwać, że stężenie teryflunomidu w osoczu będzie przekraczać 0,02 mg/l średnio przez 8 miesięcy, jednak u niektórych pacjentów zmniejszenie stężenia teryflunomidu w osoczu poniżej 0,02 mg/l może zająć do 2 lat. Z tego powodu należy oznaczyć stężenie teryflunomidu w osoczu, zanim kobieta podejmie próbę zajścia w ciążę. Po ustaleniu, że stężenie teryflunomidu w osoczu jest mniejsze niż 0,02 mg/l, należy je ponownie oznaczyć po upływie przynajmniej 14 dni. Jeżeli w obu przypadkach stężenie w osoczu będzie mniejsze niż 0,02 mg/l, nie podejrzewa się ryzyka dla płodu (O'Connor *et al.*, 2011). W przypadku nieplanowanej ciąży konieczne jest monitorowanie ultrasonograficzne pod kątem wad wrodzonych.

ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab (wcześniej kategoria C wg FDA) to humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciw glikoproteinie CD52 obecnej na powierzchni limfocytów T i B. Po związaniu z powierzchnią limfocytów alemtuzumab powoduje ich uszkodzenie. Alemtuzumab jest przeciwciałem, a więc

od drugiego trymestru może przechodzić przez łożysko (Hu *et al.*, 2009). Badania na zwierzętach wykazały jego szkodliwy wpływ na reprodukcję. U myszy transgenicznych stwierdzono zwiększoną częstość obumarcia płodów podczas ekspozycji na lek w okresie organogenezy (Lemtrada – prescribing information; Martinelli *et al.*, 2009). Nie ma jak dotąd badań dobrze kontrolowanych, oceniających wpływ leku na ciążę i płód ludzki. Jednak biorąc pod uwagę wpływ leku na wywoływanie zaburzeń immunologicznych tarczycy (u 34% pacjentów), alemtuzumab może pośrednio wpływać na płodność, a także wywierać działanie tyreotoksyczne na płód (Alroughani *et al.*, 2016; Vaughn *et al.*, 2018). Alemtuzumab jest podawany w odstępach 12 miesięcy i jest możliwe zaplanowanie ciąży z dużym bezpieczeństwem dla matki.

Podsumowanie

Alemtuzumab nie powinien być podawany w ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają zagrożenie dla płodu. Podczas terapii zalecana jest skuteczna antykoncepcja. Przed każdym cyklem infuzyjnym wymagany jest negatywny wynik testu ciążowego. Ciążę należy planować z zachowaniem 4-miesięcznego okresu *wash out*. Pacjentki wcześniej leczone alemtuzumabem powinny być w ciąży monitorowane pod kątem rozwoju chorób tarczycy, które stanowią szczególne zagrożenie także dla płodu. W razie nieleczonej niedoczynności tarczycy w trakcie ciąży istnieje zwiększone ryzyko poronienia i negatywnego wpływu na płód, obejmującego opóźnienie umysłowe i karłowatość. U kobiet z chorobą Gravesa–Basedowa matczyne przeciwciała przeciw tyreotropinie mogą zostać przekazane rozwijającemu się płodowi, co może prowadzić do rozwoju przejściowej noworodkowej postaci choroby Gravesa–Basedowa (Lemtrada – prescribing information).

MITOKSANTRON

Mitoksantron (wcześniej kategoria D wg FDA) to cytotoksyczny chemioterapeutyk. Ze względu na mechanizm działania poprzez bezpośredni wpływ na transkrypcję i translację może być uważany za potencjalny czynnik teratogeny (Novantrone – summary of product characteristics). Mitoksantron wywiera bezpośredni wpływ na płodność męską i żeńską. W analizie czterech randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonej w 2009 roku przez Martinello i wsp. stwierdzono przemijające zaburzenia płodności i brak miesiączki u 30% badanych kobiet oraz trzymiesięczną azospermię u mężczyzn. Lek może mieć również wpływ na samą ciążę i płód. W badaniach na szczurach narażonych na ekspozycję na lek w trakcie organogenezy stwierdzono opóźnienie rozwoju płodu przy niskiej dawce – 0,01 dawki rekomendowanej u człowieka. U królików natomiast stwierdzono większą liczbę porodów przedwczesnych i brak efektu teratogennego, jednak maksymalna podawana tu dawka była dużo niższa od dawki stosowanej u człowieka (De Santis *et al.*, 2007).

Do tej pory nie ma dobrze kontrolowanych badań u człowieka. Opisano trzy przypadki kliniczne ciąży eksponowanej na lek. W 2007 roku De Santis i wsp. opisali pierwszy przypadek ciąży narażonej w pierwszym trymestrze na działanie mitoksantronu – nie odnotowano malformacji, ale stwierdzono opóźnienie rozwoju płodu (De Santis *et al.*, 2007). W 2011 roku Hellwig i wsp. opisali przypadek wystąpienia zespołu Pierre’a Robina jako powikłania stosowania mitoksantronu w ciąży – jest to zespół wad wrodzonych dotyczący głównie twarzoczaszki (Hellwig *et al.*, 2011b).

Podsumowanie

Zarówno mężczyźni, jak i kobiety powinni stosować skuteczną antykoncepcję przez cały okres leczenia i co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego przed podaniem każdej dawki. Przeciwwskazane jest stosowanie mitoksantronu w leczeniu SM u kobiet w ciąży.

Jeżeli mitoksantron będzie stosowany podczas ciąży lub gdy pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia tym lekiem, należy ją poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu i zapewnić poradę genetyczną (Novantrone – summary of product characteristics).

KLADRYBINA

Kladrybina (wcześniej kategoria D wg FDA) jest nukleozydowym analogiem deoksyadenozyny. Powoduje wybiórczą delecję dzielących się i nie dzielących się limfocytów T i B (Leist i Weissert, 2011). W oparciu o dane dotyczące stosowania u ludzi innych substancji hamujących syntezę DNA można sądzić, że kladrybina stosowana w ciąży może powodować powstawanie wad wrodzonych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję oraz działanie letalne na zarodek po podaniu ciężarnym myszom i działanie teratogenne u myszy (również po podawaniu tylko samcom) i królików (Mavenclad – summary of product characteristics). Nie ma danych dotyczących wpływu kladrybiny na ciążę i płód u ludzi, jednak ze względu na silne, potencjalne działanie letalne i teratogenne kladrybina nie może być stosowana w ciąży i wymagany jest okres półrocznej przerwy między ostatnią dawką leku a poczęciem.

Podsumowanie

Zarówno mężczyźni, jak i kobiety powinni stosować skuteczną antykoncepcję przez cały okres leczenia i co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego przed podaniem każdej dawki. Przed rozpoczęciem leczenia w roku pierwszym i drugim kobietom w wieku rozrodczym i mężczyznom zdolnym do zapłodnienia należy udzielić informacji o możliwości poważnego ryzyka dla płodu i konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji.

Kladrybina jest przeciwwskazana u kobiet w okresie ciąży (Mavenclad – summary of product characteristics).

OKRELIZUMAB

Okrelizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest selektywnie skierowane przeciwko limfocytom B. Powoduje zmniejszenie liczby i pogorszenie funkcjonowania limfocytów B z ekspresją antygeny CD20. Zdolność odnowy limfocytów B i wcześniej nabytej odporności humoralnej zostają zachowane, a odporność wrodzona i całkowita liczba limfocytów T nie są zmniejszone (DiLillo *et al.*, 2008; Krumbholz *et al.*, 2012).

Jako immunoglobulina okrelizumab przenika przez barierę łożyskową. W badaniach na zwierzętach (toksyczność dla zarodka i płodu) nie wykazano działania teratogenne, wykryto natomiast deplecję limfocytów B w śledzionie i węzłach chłonnych. Ponadto stwierdzono zgony w okresie okołoporodowym (niektóre związane z infekcją bakteryjną), toksyczne działanie na nerki oraz poważne obniżenie poziomu krążących limfocytów B u noworodków badanych zwierząt. Jak dotąd nie ma badań dotyczących stosowania okrelizumabu u ciężarnych chorych na SM. Zgłaszano przypadki przemijającego zmniejszenia liczby limfocytów B we krwi obwodowej oraz limfopenii u niemowląt kobiet poddanych ekspozycji na inne przeciwciała anti-CD20 w okresie ciąży (Ocrevus – summary of product characteristics).

Podsumowanie

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować antykoncepcję w trakcie leczenia okrelizumabem oraz przez 12 miesięcy od ostatniego wlewu. Należy unikać okrelizumabu u kobiet w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

LECZENIE RZUTU SM U KOBIET W CIĄŻY

Jeżeli podczas ciąży wystąpi ostry, ciężki nawrót SM, należy rozważyć zastosowanie leczenia mogącego poprawić stan ogólny, przyspieszyć powrót do zdrowia i stworzyć warunki do lepszego rozwoju ciąży. Do leczenia rzutów choroby stosowane są glikokortykosteroidy. Pochodne niefluorowane glikokortykosteroidów (prednizon i metyloprednizolon) stosowane podczas ciąży w małym stopniu przechodzą przez łożysko (do 10%). W dużej mierze są one metabolizowane przez łożyskową dehydrogenazę 11-beta-hydroksysterooidową, w wyniku czego we krwi płodu znajdują się w niewielkim stężeniu i ich stosowanie jest uważane za bezpieczne w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Podstawowe leczenie rzutu choroby to zastosowanie krótkotrwałe (3–5 dni) glikokortykosteroidów: standardowo 1 g metyloprednizolonu dożylnie na dobę. Wpływają korzystnie (i w różnym czasie) na tempo poprawy funkcjonowania chorej. Przed ich zastosowaniem należy wykluczyć obecność ognisk infekcji.

Istnieją doniesienia o możliwej niższej masie urodzeniowej dzieci oraz nieco większym ryzyku porodu przedwczesnego. Metylprednizolon (*i.v.*) stosowany w pierwszym trymestrze ciąży zwiększa ryzyko rozszczepu wargi i niskiej wagi urodzeniowej, w drugim i trzecim trymestrze wydaje się bezpieczny (Losy *et al.*, 2016). W leczeniu rzutów SM u kobiet w ciąży nie zaleca się przepisywania glikokortykosteroidów fluorowanych, takich jak betametazon i deksametazon, które przechodzą przez łożysko i wykrywane są we krwi płodu w dość dużych stężeniach. Leki te wolno zastosować w krótkotrwałej terapii w przypadkach rozpoczynającego się porodu przedwczesnego w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu. W przypadku braku poprawy można zastosować kolejne podanie metyloprednizolonu lub dożylnie wlewy immunoglobulin (wcześniej kategoria C wg FDA). Nie ma ustalonego schematu stosowania IgG. Zaleca się podanie 0,2–0,4 g IgG/kg masy ciała przez 5 kolejnych dni. Stosowanie IgG u kobiet z aktywną chorobą podczas ciąży, w celu zmniejszenia ryzyka nawrotów po porodzie, nie jest aktualnie zalecane. To zalecenie oparte na wcześniejszych badaniach otwartych, które postulowały zmniejszenie liczby nawrotów w okresie poporodowym przez podawanie dożylnie IgG (Achiron *et al.*, 1996; Haas, 2000), nie zostało potwierdzone w badaniach randomizowanych (Coyle *et al.*, 2004; Hale, 2010). Ostatnie badania nie potwierdzają skuteczności tej terapii. Zaleca się szybki powrót do leczenia immunomodulującego (Alroughani *et al.*, 2018, 2016; Nelson *et al.*, 1988).

TERAPIA POMOSTOWA PRZED ZAJŚCIEM W CIĄŻĘ

Ze szczególną ostrożnością należy wybierać lek immunomodulujący u pacjentek planujących ciążę lub niewykluczających jej w trakcie leczenia (Nelson *et al.*, 1988).

Obecnie dostępne dane sugerują, że oryginalny GA jest bezpieczny, a IFN względnie bezpieczny i mogą być proponowane pacjentkom w ramach terapii przed planowaną ciążą. Należy jednak w każdym przypadku obserwować przebieg choroby przez 1–2 lata, by wspólnie z pacjentką wybrać optymalny moment koncepcji. Dane dotyczące stosowania innych leków modyfikujących przebieg choroby (w tym fumaranu dimetylu, fingolimodu, natalizumabu, okrelizumabu, alemtuzumabu) są dość ograniczone i na obecnym etapie wykluczają możliwość ich rekomendacji w okresie poprzedzającym poczęcie.

Natomiast u pacjentek już leczonych jednym z leków o nieokreślonym profilu bezpieczeństwa w momencie planowania ciąży powinno się rozważyć terapię pomostową – przedstawienie na GA lub IFN wówczas, gdy alternatywą jest całkowite przerwanie leczenia (Nelson *et al.*, 1988).

Aktualnie brakuje wystarczających danych dotyczących utrzymywania leków modyfikujących przebieg choroby (poza GA) podczas całego okresu ciąży. Niemniej jednak w wybranych przypadkach, u pacjentek z wysoką aktywnością choroby, należy indywidualnie rozważyć taką

możliwość, biorąc pod uwagę korzyści dla matki oraz potencjalne ryzyko dla płodu.

Pacjenci przyjmujący leki modyfikujące przebieg choroby powinni uzyskać szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa ich stosowania, tak aby mogli dokonać świadomego wyboru w kwestii kontynuacji bądź przerwania terapii przed planowaną ciążą (Alroughani *et al.*, 2016; Nelson *et al.*, 1988). Podobne wątpliwości pojawiają się w kwestii leczenia pacjentek w okresie karmienia piersią. Karmienie piersią nie zwiększa ryzyka nawrotów w okresie połogu, a nawet być może wykazuje pewne działanie ochronne, stąd konieczność określenia bezpieczeństwa stosowania leków modyfikujących przebieg choroby w tym okresie (Alroughani *et al.*, 2016). Ze względu na duże masy cząsteczkowe tych preparatów przeważa opinia, że jest mało prawdopodobne, aby GA przenikał do mleka matki, zaś IFN przenika w niewielkim stopniu, zatem leki te są prawdopodobnie bezpieczne podczas karmienia piersią. Niemniej producent oryginalnego GA zaleca ostrożność podczas takiego leczenia, zaś producent IFN proponuje przerwanie karmienia piersią na czas leczenia lub przerwanie leczenia. Wszystkie inne leki modyfikujące przebieg choroby z dużym prawdopodobieństwem lub pewnością są wydzielane do mleka matki, dlatego też nie są zalecane w okresie karmienia piersią (Nelson *et al.*, 1988).

PODSUMOWANIE

W powyższym artykule podjęto próbę podsumowania informacji na temat stosowania leków modyfikujących przebieg choroby u planujących ciążę, ciężarnych i karmiących piersią kobiet z SM. Wzięto pod uwagę zarówno leki immunomodulujące pierwszej i drugiej linii, jak i te stosowane podczas rzutów choroby.

Leczenie SM w przypadku tych pacjentek musi być wysoce zindywidualizowane. Decyzja o rodzaju leczenia powinna być wynikiem otwartej rozmowy między lekarzem i pacjentką, a poczęcie powinien poprzedzać okres 1–2 lat stabilizacji choroby.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpływać na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Achiron A, Rotstein Z, Noy S *et al.*: Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of childbirth-associated acute exacerbations in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol* 1996; 243: 25–28.
- Alroughani R, Alowayesh MS, Ahmed SF *et al.*: Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology* 2018; 90: e840–e846.
- Alroughani R, Altintas A, Al Jumah M *et al.*: Pregnancy and the use of disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis: benefits versus risks. *Mult Scler Int* 2016; 2016: 1034912.

- Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A et al.; MS Study Group of the Italian Neurological Society: Pregnancy and fetal outcomes after interferon- β exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 1794–1802.
- Aubagio – summary of product characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library//EPAR_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf [cited: 16 August 2018].
- Avonex – summary of product characteristics. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/avonex-epar-product-information_en.pdf [cited: 15 August 2018].
- Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F et al.: Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs* 2014; 74: 659–674.
- Betaferon – summary of product characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf [cited: 16 August 2018].
- Birk K, Ford C, Smeltzer S et al.: The clinical course of multiple sclerosis during pregnancy and the puerperium. *Arch Neurol* 1990; 47: 738–742.
- Bove R, Alwan S, Friedman JM et al.: Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 1157–1168.
- Copaxone – summary of product characteristics. Available from: <http://www.tevauk.com/mediafile/id/15860.pdf> [cited: 16 August 2018].
- Coyle PK: Multiple sclerosis in pregnancy. *Continuum (Minneapolis)* 2014; 20 (1 Neurology of Pregnancy): 42–59.
- Coyle PK, Christie S, Fodor P et al.; Women Neurologists MS Initiative: Multiple sclerosis gender issues: clinical practices of women neurologists. *Mult Scler* 2004; 10: 582–588.
- Coyle PK, Johnson K, Pardo L et al.: Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate (Copaxone). *Neurology* 2003; 60: A60.
- Coyle PK, Roberts S, Scheuerle A et al.: The Betaseron (Interferon Beta-1b) Pregnancy Registry. *Int J MS Care* 2010; 12 (Suppl 1): 22.
- Coyle PK, Sinclair SM, Scheuerle AE et al.: Final results from the Betaseron (interferon β -1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open* 2014; 4: e004536.
- De Santis M, Straface G, Cavaliere AF et al.: The first case of mitoxantrone exposure in early pregnancy. *Neurotoxicology* 2007; 28: 696–697.
- Deeks ED: Dimethyl fumarate: a review in relapsing-remitting MS. *Drugs* 2016; 76: 243–254.
- DiLillo DJ, Hamaguchi Y, Ueda Y et al.: Maintenance of long-lived plasma cells and serological memory despite mature and memory B cell depletion during CD20 immunotherapy in mice. *J Immunol* 2008; 180: 361–371.
- Everage NJ, Liu S, Newhook T et al.: Pregnancy outcomes with delayed-release dimethyl fumarate: preliminary registry results. 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; London, UK; 14–17 September 2016; Abstract P714.
- Foulds P, Richman S, Glick G et al.: Pregnancy outcomes from the Avonex[®] (interferon beta-1a) Pregnancy Exposure Registry. *Mult Scler* 2010; 16: S315; Abstract P894.
- Fox RJ, Cree BA, De Sèze J et al.; RESTORE: MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014; 82: 1491–1498.
- Friend S, Richman S, Bloomgren G et al.: Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri[®] (natalizumab) Pregnancy Exposure Registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol* 2016; 16: 150.
- Geissbühler Y, Vile J, Koren G et al.: Cumulative data on pregnancy outcomes after exposure to fingolimod and in comparison with the general population. 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; London, UK; 14–17 September 2016; Abstract P715.
- Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A et al.: Pregnancy and fetal outcomes after glatiramer acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol* 2012; 12: 124.
- Gilenya – summary of product characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf [cited: 16 August 2018].
- Gold R, Phillips JT, Havrdova E et al.: Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. *Neurol Ther* 2015; 4: 93–104.
- Haas J: High dose IVIG in the post partum period for prevention of exacerbations in MS. *Mult Scler* 2000; 6 Suppl 2: S18–S20; discussion S33.
- Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G et al.: Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol* 2014; 71: 891–895.
- Hale TW: Medications and Mothers' Milk. 14th ed., Hale Publishing, Amarillo 2010.
- Hellwig K, Haghikia A, Gold R: Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler* 2011a; 17: 958–963.
- Hellwig K, Schimrigk S, Chan A et al.: A newborn with Pierre Robin sequence after preconceptional mitoxantrone exposure of a female with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011b; 307: 164–165.
- Hu Y, Turner MJ, Shields J et al.: Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology* 2009; 128: 260–270.
- Karussis D: The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun* 2014; 48–49: 134–142.
- Kieseier B, Mednikova Z, Trabelsi N et al.: Pregnancy outcomes from teriflunomide treatment: retrospective analysis of a global pharmacovigilance database. *Mult Scler* 2011; 17 Suppl: S199–S200; Abstract P472.
- Krumbholz M, Derfuss T, Hohlfeld R et al.: B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 613–623.
- Lee CW, Choi JW, Chun J: Neurological S1P signaling as an emerging mechanism of action of oral FTY720 (fingolimod) in multiple sclerosis. *Arch Pharm Res* 2010; 33: 1567–1574.
- Leist TP, Weissert R: Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34: 28–35.
- Lemtrada – prescribing information. Available from: <http://products.sanofi.us/lemtrada/lemtrada.pdf> [cited: 18 August 2018].
- Li J, Fox RJ, Phillips JT et al.: Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Barcelona, Spain; 7–10 October 2015; P608.
- Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A et al.: Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol Przegl Neurol* 2016; 12: 80–95.
- Markowitz CE: Interferon-beta: mechanism of action and dosing issues. *Neurology* 2007; 68 (Suppl 4): S8–S11.
- Martinelli V, Radaelli M, Straffi L et al.: Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* 2009; 30 Suppl 2: S167–S170.
- Mavenclad – summary of product characteristics. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138481/anx_138481_pl.pdf [cited: 18 August 2018].
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.:ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2018; 25: 215–237.
- Nelson LM, Franklin GM, Jones MC: Risk of multiple sclerosis exacerbation during pregnancy and breast-feeding. *JAMA* 1988; 259: 3441–3443.
- Novantrone – summary of product characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/References_document/Novantrone_30/WC500205489.pdf [cited: 18 August 2018].

- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C et al.; TEMSO Trial Group: Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293–1303.
- Ocrevus – summary of product characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004043/WC500241124.pdf [cited: 18 August 2018].
- Rebif – summary of product characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf [cited: 16 August 2018].
- Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA: Anti- α 4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology* 2005; 64: 1336–1342.
- Rouillet E, Verdier-Taillefer MH, Amarenco P et al.: Pregnancy and multiple sclerosis: a longitudinal study of 125 remittent patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1062–1065.
- Sadovnick AD, Eisen K, Hashimoto SA et al.: Pregnancy and multiple sclerosis. A prospective study. *Arch Neurol* 1994; 51: 1120–1124.
- Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A et al.: Pregnancy outcomes from the branded glatiramer acetate pregnancy database. *Int J MS Care* 2018; 20: 9–14.
- Tecfidera – summary of product characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf [cited: 16 August 2018].
- Teter B, Kavak KS, Kolb C et al.: Parity associated with long-term disease progression in women with multiple sclerosis. *J Mult Scler* 2014; 1: 101.
- Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M et al.: Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis – a prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler* 2016; 22: 801–809.
- Tysabri – summary of product characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf [cited: 16 August 2018].
- Vaughn C, Bushra A, Kolb C et al.: An update on the use of disease-modifying therapy in pregnant patients with multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2018; 32: 161–178.
- Vukusic S, Marignier R: Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era.' *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 280–289.
- Ziemssen T, Schrempf W: Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007; 79: 537–570.