

# Roztroušená skleróza a těhotenství z pohledu gynekologa – možnosti asistované reprodukce

## Multiple sclerosis and pregnancy from a gynecologist's perspective – assisted reproduction options

### Souhrn

Incidence RS stoupá, a to zejména u mladých žen (20–40 let). Se zvyšující se incidencí nemoci stoupají i naše zkušenosti s vedením těhotenství u těchto pacientek. V průběhu gravidity dochází průběžně k poklesu rizika relapsů, zvláště ve III. trimestru. Po porodu se po přechodném zvýšení (3 měsíce) aktivita nemoci vrací zpátky k hodnotám před graviditou. Použití „disease modifying therapy“ (DMT) u žen s RS vede ke klinické stabilizaci choroby, čímž tvoří ideální podmínky pro plánovanou koncepci. Pacienti s RS mohou v období léčby DMT použít většinu antikoncepčních metod. Průběh onemocnění RS není těhotenstvím negativně ovlivněn, péče o těhotné a perinatální výsledky jsou srovnatelné s běžnou populací. Vzhledem k četnosti poruch plodnosti v populaci se tato problematika dotýká i pacientek s RS, kdy v období stabilizace choroby lze metod asistované reprodukce využít.

### Abstract

The incidence of MS is increasing, especially in young women (20–40 years). As incidence increases, experience in the management of pregnancies in these patients also accumulates. During pregnancy, the risk of relapse declines continuously especially in the third trimester. After childbirth, disease activity after temporary increase (3 months) returns to pre-pregnancy levels at about 6 months. Use of disease-modifying therapy (DMT) in women with MS leads to clinical disease stabilization, making it ideal conditions for planned conception. MS patients may use the majority of contraceptive methods while being under DMT. The course of MS is not influenced by pregnancy, and the care of pregnant women and neonatal outcomes are similar to that of women without MS. Due to the frequency of fertility disorders in the population, this issue also affects patients with MS, where during the period of stabilization of the disease the methods of assisted reproduction can be used.

### Úvod

Roztroušená skleróza postihuje nejčastěji ženy v reprodukčním věku, což činí problematiku související s těhotenstvím velmi důležitou [1].

Pohled na těhotenství u pacientek s RS se v průběhu let měnil. Až do 90. let minulého století se těhotenství pacientkám s RS nedoporučovalo [2–4]. Průlomovou se stala prospektivní multicentrická studie „Pregnancy In Multiple Sclerosis“ (PRIMS) z roku 1998, která jednoznačně dokumentovala pokles aktivity choroby v graviditě, snížení počtu

relapsů až o 70 % ve III. trimestru [5]. K nárůstu aktivity choroby dochází poté v prvních 3 měsících po porodu. V následujícím roce postpartálně je však dle této i dalších studií aktivita choroby srovnatelná s obdobím před těhotenstvím. Tento jev je vysvětlován imunitními změnami v těhotenství, kdy dochází k imunotoleranci [6,7].

Taktéž následující studie potvrzují, že těhotenství nezhorší prognózu RS. Potvrzeno bylo, že vznik relapsu není ovlivněn způsobem porodu, podáním epidurální analgezie ani délkou kojení [8,9]. Nutné je ovšem

**Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.**

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

**Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.**

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**P. Hanulíková<sup>1,2</sup>, T. Mardesic<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

<sup>2</sup> LF v Plzni, UK

<sup>3</sup> Sanatorium Pronatal, Praha



**MUDr. Petra Hanulíková**

Ústav pro péči o matku a dítě

Podolské nábř. 157/36

147 00 Praha

e-mail: hanulikovap@gmail.com

Přijato k recenzi: 11. 6. 2018

Přijato do tisku: 5. 12. 2018

### Klíčová slova

těhotenství – roztroušená skleróza – porod – asistovaná reprodukce

### Key words

pregnancy – multiple sclerosis – childbirth – assisted reproduction

dodat, že většinu (87–97 %) tvořily pacientky s relaps-remitentní formou RS.

Vlivem RS na průběh a výsledky těhotenství se zabývala metaanalýza brazilských autorů Finkelsztejna et al z roku 2011 [10]. Metaanalýze bylo podrobeno 13 144 těhotných s RS. V těhotenství nebylo zaznamenáno více komplikací (výskyt malformací, gestačního diabetu, preeklampsie, předčasných porodů, fetální růstové restrikce) či zvýšené procento abortů. Taktéž procento provedených císařských řezů se nelišilo od běžné populace a jednotlivé rozdíl v jejich počtu byly

ovlivněny regionálně. Neonatální výsledky byly srovnatelné s běžnou populací.

### Plánování těhotenství

S každou pacientkou s RS plánující těhotenství je důležitá individuální osobní konzultace s ošetřujícím neurologem a gynekologem. Zatímco neurolog řídí léčbu a konzultuje správné načasování těhotenství do období stabilizace choroby, gynekolog je odpovědný za načasování koncepce eventuální antikoncepcí. Dále by měly být individuálně zodpovězeny dotazy týkající se fertility, rizika přenosu choroby na potomka, vhodné prekoncepční přípravy vč. event. vitamínové suplementace a pak zejména otázky týkající se samotného těhotenství, vedení porodu a období šestinedělí.

Obecně lze říci, že fertilita není u pacientek s RS výrazně ovlivněna. Koncepci může ovlivňovat samotné rozhodnutí mít potomka při tomto onemocnění. V dotazníkové studii týkající se téměř 6 000 respondentů se necelých 80 % rozhodlo nemít rodinu po diagnóze RS. Celá jedna třetina z tohoto počtu pak uváděla důvody v souvislosti s jejich základním onemocněním [11].

Roztroušená skleróza je polygenně přenosná choroba. Etiologie onemocnění je multifaktoriální, kombinují se vlivy genetické a enviromentální [1]. Riziko onemocnění je pro potomky rodičů, z nichž jeden onemocněl RS, obecně udáváno mezi 3–5 % [12], což je však výrazně vyšší než riziko vzniku RS v běžné populaci (0,3 %). Pokud jsou nemocní rodiče oba anebo se jedná o monozygotická dvojčata, stoupá toto riziko dokonce až na 30 % s výrazným regionálním ovlivněním [13,14].

Těhotenství by u nemocných s RS mělo být plánováno v době klinické stabilizace onemocnění. Ideální je rok bez ataky. Nutno je upravit chronickou terapii zavedením neteratogenních léčiv. Vhodné je též vyřešení chronických infekcí (časté urogenitální symptomy s infekcemi močového traktu), léčba imunosupresivy je v těhotenství vzhledem k možnému ovlivnění plodu kontraindikována.

K plánovanému početí je možné využít hormonální antikoncepci. Při jejím předpisu se můžeme řídit doporučeními – US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use americké společnosti The US Centers for Disease Control and Prevention, vycházejícími z doporučení Světové zdravotnické organizace [15,16].

Obecně lze říci, že většina dostupných preparátů a metod je pro pacientky s RS

bezpečná a nevede ke zhoršení či progresi onemocnění. Antikoncepci lze tedy bez obav doporučit pacientkám s RS nejen ke správnému načasování těhotenství do období stabilizace choroby, ale též pacientkám s poruchami menstruačního cyklu. Volba preparátu se řídí zejména požadavkem pacientky, jejím věkem a mírou disability.

Užívat mohou jak dlouhodobě působící antikoncepci ve formě intrauterinních tělísek (s obsahem mědi či hormonu levonorgestrelu [LNg-IUD]), dále antikoncepci obsahující pouze progesteron (progestin-only pills; POPs) využívanou zejména v období laktace po porodu či progestinové implantáty (implants) k dlouhodobé antikoncepci. Bariérové metody (prezervativy, spermicidy) či další metody (metody plodných dnů, přerušovaná soulož) jsou pro pacientky s RS taktéž bezpečné [17]. Pozornost vyžaduje pouze kombinovaná hormonální antikoncepce zastoupená perorálními kombinovanými preparáty obsahující etinyl estradiol + gestagen, hormonální náplasti a vaginální kroužek. Tyto preparáty jsou vhodné pro pacientky bez výrazného pohybového omezení. U pacientek s prodlouženou imobilitou upoutaných na invalidní vozík je nutné vzít v úvahu zvýšené riziko tromboembolické nemoci. Při užívání těchto hormonálních preparátů toto riziko ještě narůstá. Nicméně je nutné zmínit se o tom, že takto kompromitované pacientky většinou nezvažují těhotenství či nejsou ve věku, kdy je těhotenství zvažováno. Antikoncepce je vhodná i pro pacientky užívající léčbu s teratogenním potenciálem, kde je eventuální gravidita kontraindikována. Zde můžeme doporučit i některou z metod dlouhodobé antikoncepce (nitroděložní tělíska, podkožní implantáty). Těchto metod s výhodou využijeme i v situaci, kdy pacientka již těhotenství neplánuje. Po porodu, v případě, že žena kojí, užíváme čistě gestagení preparáty. Nejčastěji perorální preparáty (POPs), využít však lze i metod dlouhodobé antikoncepce a zavést nitroděložní tělísko s obsahem gestagenu (LNg-IUD). V případě zástavy laktace či po skončení laktace se předpis antikoncepce již neliší od období před porodem (volba dle přání, věku a disability pacientky).

Účinek antikoncepce není snížen žádným z preparátů používaných k dlouhodobé terapii pacientek s RS [17].

Prekoncepčně je též nutno upravit stávající medikaci, což je plně v rukou neurologa.

Gynekolog by se měl v otázce medikace podílet na možné prekoncepční vitamínové suplementaci a úpravě životního stylu. Nepochybně by mělo být vyřazení kouření a úprava spánkového režimu [18]. Z vitamínových doplňků lze doporučit užívání kyseliny listové v prevenci rozštěpu neurální trubice v dávce 0,4–1,0 g/den a vitamínu D [18]. Nedostatek vitamínu D se podílí na etiologii RS a těhotné ženy s RS mají dle provedených studií nižší hladinu tohoto vitamínu ve srovnání se zdravými těhotnými [19]. O optimální dávce se diskutuje a pohybuje se v rozmezí 1 000–2 000 IU/den v závislosti na sérové hladině vitamínu D [20].

Aktuální a velmi důležitá je též otázka infekce lidským papillomavirem (human papilloma virus; HPV), jejíž incidence u těhotných i v naší populaci stoupá. Virové a HPV infekce ošetřené konizací nesnižují fertilitu, ale zvyšují riziko předčasného porodu. Důležitá je tedy prevence tohoto stavu a tou je vakcinace proti HPV. Ideálně je vakcinovat dívky ještě před zahájením sexuálního života, v ČR je doporučeno očkování dívek ve 13. roce. Dle recentní práce italských autorů Meggiolaro et al z roku 2018 HPV vakcinace nezvyšuje riziko vzniku RS a jiných autoimunitních onemocnění [21]. U nově diagnostikovaných pacientek s RS je tedy vhodná spolupráce neurologů s gynekology se zjištěním, zda byla pacientka očkována či nikoliv. Pokud ne, vakcinace proti HPV by měla být doporučena s ohledem na imunosupresivní efekt řady používaných léků. Zatím nejasnou otázkou je vliv nové moderní biologické léčby RS na vznik či perzistenci HPV infekce. O této problematice existuje zatím velmi málo literárních údajů. V literatuře můžeme dohledat práci holandských autorů Rolfese et al z roku 2013, kteří popisují perzistenci HPV virů vysokého rizika a cervikálních dysplázií u čtyř pacientek léčených natalizumabem [22]. Tuto situaci vysvětlují nedostatečným vymizením (clearance) HPV viru, tak jak ji vidíme v běžné populaci. U aktivních cervikálních lézí je pak biologická léčba kontraindikována. S ohledem na celou situaci je potřeba dalších studií.

### Těhotenství

Jak již bylo řečeno, těhotenství je obdobím imunotolerance a pro pacientky s RS tedy ve většině případů obdobím klidovým. Těhotné pacientky s RS, pokud jsou před graviditou stabilizovány, sledujeme jako fyziologické (zdravé) těhotné.

Vhodná je konzultace neurologa a gynekologa již záhy po diagnostice těhotenství. Gynekolog v tomto období potvrdí pomocí UZ těhotenství a naplánuje další kontroly. Součástí prvních gynekologických kontrol je i provedení kompletních krevních odběrů doporučených v I. trimestru těhotenství (stanovení krevní skupiny RhD, skríníng nepravidelných antierytrocytárních protilátek, stanovení hematokritu a počtu erytrocytů, leukocytů i trombocytů, hladiny hemoglobinu, sérologické vyšetření HIV, povrchového antigenu viru hepatitidy B [HBsAg] a protilátek proti syfilis, glykémie na lačno) a vydání těhotenské průkazky [23]. Doporučujeme provedení kombinovaného skríníngu v I. trimestru k vyhledání aneuploidii. Součástí kombinovaného skríníngu jsou krevní odběry (free beta lidský choriogonadotropin [hCG], těhotenský protein A [pregnancy associated plasma protein-A; PAPP-A]) v 9.–11. týdnu těhotenství následované UZ vyšetřením ve 12.–13. týdnu těhotenství (změření temeno-kostrční délky, šířového projasnění, srdeční frekvence plodu). Tento test se vyznačuje vysokou senzitivitou (90 %) a nízkou falešnou pozitivitou (3 %) [24].

Ošetřujícího neurologa pacientka s RS konzultuje s pozitivním gravitestem stran úpravy stávající medikace. Neurolog v této době též indikuje laboratorní odběry vč. vyšetření hormonů štítné žlázy.

Funkce štítné žlázy může koncepci, graviditu a vývoj plodu významně ovlivnit [25]. Onemocnění štítné žlázy je v populaci časté. Ještě častěji se můžeme setkat s koincidencí autoimunitní tyreoiditidy u pacientek s RS (5,5 vs. 2,2 % u běžné populace) [26]. Udává se, že 15–18 % žen je v graviditě ohroženo poruchou funkce štítné žlázy [27]. V graviditě se plně rozvinutá hypotyreóza při cíleném vyšetření odhalí u 1 % žen, subklinická hypotyreóza pak u 4–5 % žen a u eufunkčních žen je přítomnost protilátek proti štítné žláze: protilátky proti tyreoidální peroxidáze, anebo tyreoglobulinu v důsledku různých forem chronického zánětu (chronická autoimunitní lymfocytární tyreoiditida) u dalších cca 8 % [27]. Po celou dobu těhotenství se zvyšují nároky na činnost štítné žlázy stejně tak jako nároky na dostatečnou dávku jódu pro syntézu hormonů. Zdravá štítná žláza dokáže zvýšené nároky splnit, při její hypofunkci či nedostatku jódu je však produkce nedostatečná. Vývoj plodu, diferenciace buněk mozkové tkáně, je závislý na tyreoidálních hormonech, a to zejména v I. trimestru těhotenství. Rozvinutá hypo-

tyreóza matky jejich diferenciaci zhoršuje se všemi známými dopady na plod, ohrožen je zdárný psychomotorický vývoj.

Podle doporučení American Thyroid Association [28] a České endokrinologické společnosti [29] by měly být vyšetřeny všechny ženy se zvýšeným rizikem poruch činnosti štítné žlázy. Do této rizikové skupiny patří jak ženy s tyreopatií v rodinné či osobní anamnéze, ženy starší 30 let, tak i pacientky s jiným autoimunitním onemocněním. Vzhledem k častému sdružení autoimunitních onemocnění u pacientek s RS (právě tyreoiditida, dále i Crohnova choroba a další) je u těchto pacientek vyšetření plně indikováno. Standardně by měly být vyšetřeny hladiny tyreostimulačního hormonu, protilátky proti tyreoidální peroxidáze k odhalení autoimunitních poruch a hladina volného tyroxinu. V případě pozitivních výsledků je těhotná odeslána k nastavení terapie k endokrinologovi.

Časně ani pozdní těhotenské komplikace nejsou v přímé souvislosti se základním onemocněním RS. Těhotné tedy sledujeme dle doporučení České gynekologické a porodnické společnosti pro fyziologické těhotné ve čtyřtýdenních intervalech do 36. týdne, poté následují kontroly po týdnu [23]. I další péče v těhotenství se u stabilizovaných pacientek neliší od běžné populace. Pouze zařazujeme další UZ vyšetření nad rámec standardně prováděných ve fyziologické graviditě. Po skríníngovém UZ ve 20.–22. týdnu těhotenství s vyhledáním morfologických odchylek provádíme biometrické měření plodu ve 26. týdnu. Následuje další standardní skríníngový UZ ve 30.–32. týdnu těhotenství (poloha plodu, biometrie, morfologie plodu) a poté UZ vyšetření vč. dopplerovské flowmetrie ve 36. týdnu těhotenství k odhalení poruchy růstu plodu [30].

### Vedení porodu

Porod je u pacientek s RS stejně jako u ostatní populace veden dle rozhodnutí porodníka. Provedené studie odhalily, že je u pacientek s RS mírně zvýšené riziko protrahované II. doby porodní a vaginální extrakční operativy (použití forcepsu či vakuumextraktoru) ve srovnání s běžnou populací [31–36]. Se stoupajícím motorickým deficitem je tato situace zvýrazněna [37]. Důležité je ovšem uvést, že do těhotenství častěji vstupují pacientky s lehčími formami RS. U stabilizovaných těhotných je tedy preferováno vaginální vedení porodu, není-li jiná porodnická indikace k provedení císařského řezu.

Volba analgezie/anestezie pro rodičky s RS závisí obvykle na způsobu porodu. Použití epidurální analgezie u spontánního porodu či různého typu svodné (epidurální, spinální) anestezie u císařského řezu není spojeno se zvýšením aktivity choroby postpartálně [38]. Komplikace byly popisovány pouze historicky, kde zhoršení souviselo spíše s dávkou anestetika než s typem použité anestezie [39]. Z našeho pohledu se použití epidurální analgezie u spontánního porodu jeví vhodné i z důvodu snížení fyzického vyčerpání v průběhu porodu.

Způsobem vedení porodu a perinatálními výsledky se zabývala již zmíněná metaanalýza brazilských autorů Finkelsztejna et al z roku 2011 [10]. Průměrné procento provedených císařských řezů bylo 21,4 % (v rozsahu 9,6–41,10 %). V nejrozsáhlejší studii sledující 7 697 žen v USA v roce 2009 byl císařský řez proveden téměř polovině pacientek s RS (42,4 %). Ovšem i u běžné populace bylo procento císařských řezů vysoké, a to 32,8 %. Nízké procento císařských řezů udávali v roce 2008 v Norsku, císařským řezem porodilo 17,2 % žen s RS a jen 7,8 % kontrol. Z těchto výsledků můžeme usuzovat, že procento provedených císařských řezů je ovlivněno zejména regionálně. Perinatální výsledky novorozenců matek s RS jsou dle recentních studií srovnatelné s běžnou novorozeneckou populací. Ve zmíněné metaanalýze z roku 2011 někteří autoři uváděli lehce nižší průměrnou porodní hmotnost novorozenců, jinak se perinatální výsledky nelišily od běžné populace, srovnatelné byly i zastoupení komplikací v těhotenství, procento novorozenců s nízkou porodní hmotností (pod 2 500 g) či předčasně (před 37. gestačním týdnem) narozených novorozenců [10].

### Šestinedělí

Rané šestinedělí (prvních 7 dní po porodu) probíhá u pacientek s RS bez zvláštností. Délka hospitalizace se neliší od běžné populace a nejčastěji trvá 3–4 dny po spontánním porodu a 4–6 dní po císařském řezu. Možnost a délka kojení je dle tíže onemocnění plně v rukou neurologa.

### Roztroušená skleróza a porucha plodnosti

Jakkoliv se udává, že onemocnění RS není příčinou poruchy plodnosti, exaktní studie o vlivu RS na plodnost nebyla dosud provedena a negativní vliv RS na řadu reprodukčních procesů lze předpokládat [40].

RS a možné příčiny poruchy plodnosti u žen:

- neuro-imuno-endokrinní interakce na buněčné a molekulární úrovni;
- dysfunkce hypotalamo-hypofyzo-ovariální osy projevující se poruchami cyklu;
- snížené libido, dyspareunie, anorgazmie;
- autoimunita, předčasné ovariální selhání (6–8 % žen s RS má poruchu funkce štítné žlázy).

RS a možné příčiny poruchy plodnosti u mužů:

- snížené libido, erektilní dysfunkce, anejakulace, retrográdní ejakulace (longitudinální studie sledující hodnoty spermioqramu u mužů s RS nebyla provedena).

S ohledem na vysoké procento párů s poruchou plodnosti v populaci (15–20 % párů ve fertilním věku) lze očekávat, že i někteří pacienti s RS budou patřit mezi páry, které budou potřebovat léčbu metodami asistované reprodukce, přičemž jejich porucha plodnosti nemusí souviset se základním onemocněním. Vzhledem ke známé skutečnosti, že pohlavní hormony ovlivňují aktivitu onemocnění RS, mohou nezbytné hormonální manipulace v souvislosti s asistovanou reprodukcí ovlivnit průběh nemoci. Jak již bylo uvedeno, došlo v průběhu posledních desetiletí k radikální změně pohledu na těhotenství žen s RS, u kterých bylo ještě před 50 lety těhotenství kontraindikováno. Tuto změnu přinesla citovaná studie PRIMs, která prokázala menší počet relapsů onemocnění během těhotenství a vyšší riziko relapsu po porodu, zejména v prvních 3 měsících [8]. Ochranný vliv těhotenství na průběh RS se vysvětluje vysokými hladinami cirkulujících steroidů a jejich protizánětlivým a imunoregulačním působením. I přes tuto radikální změnu postoje k těhotenství u žen s RS zásadním požadavkem pro nekomplikované těhotenství, porod a poporodní období zůstává pečlivá příprava a plánování těhotenství, ať již v souvislosti s plánovanou sponzánní koncepcí nebo před léčbou metodami asistované reprodukce.

Součástí hormonální přípravy před mimotělním oplodněním je ovariální stimulace a manipulace s hypotalamo-hypofyzární osou zabraňující předčasné sekreci lutropinu a předčasné ovulaci. Na zvýšené riziko relapsu RS v souvislosti s mimotělním oplodněním poprvé upozornila práce Laplauda et al z roku 2007 [41], kde – byť na malém počtu pacientů – byl častější relaps one-

mocnění v prvních 3 měsících po umělem oplodnění (*in vitro* fertilizace; IVF) ve srovnání se 3 měsíci před IVF a s dalšími dvěma tříměsíčními obdobími po IVF ( $p < 0,05$ ). K relapsu došlo pouze u žen stimulovaných v protokolu využívajícím agonisty gonadotropin-uvolňujícího hormonu (GnRH) (tzv. „dlouhý“ protokol), nebyl popsán relaps po stimulaci antagonisty GnRH. Ke stejným závěrům došla i studie Hellwigové et al z roku 2009 [42]. Riziko stimulace s agonisty GnRH u žen s RS potvrdila i práce Correaleho et al z roku 2012 [43]. V této studii 16 pacientek absolvovalo celkem 26 cyklů IVF po stimulaci vaječnicků výlučně agonisty GnRH. K relapsu RS v prvních 3 měsících po IVF došlo v 58 % a bylo popsáno devítinásobné riziko vyšší aktivity onemocnění na MR. V 73 % exacerbací se jednalo o nové symptomy a ve 27 % došlo ke zhoršení preexistujících symptomů. Nejrozsaáhlejší soubor popisuje práce Michela et al z roku 2012 [44], kde prohledáním 13 univerzitních databází našli 32 žen s RS, které absolvovaly celkem 70 cyklů IVF. V prvních 3 měsících po IVF bylo potvrzeno vyšší riziko relapsu RS (1,60 vs. 0,80 %), přičemž signifikantně vyšší riziko relapsu bylo zjištěno po stimulaci agonisty GnRH u „dlouhém“ protokolu ( $p = 0,025$ , Wilcoxonův párový test). Agonisté GnRH mohou přímo stimulovat imunitní systém a tím zvyšovat riziko relapsu onemocnění, navíc oproti stimulaci protokoly využívajícími antagonisty GnRH jsou používány významně vyšší dávky gonadotropinů, stimulace trvá déle a dochází k výrazně vyššímu kolísání hladin gonadotropinů a steroidů během stimulace. Signifikantně vyšší riziko relapsu ( $RR = 1,67$ ) bylo nalezeno u žen, které po mimotělním oplodnění neotěhotněly – tyto ženy ale měly již před IVF agresivnější průběh RS – tzv. annualized relapse rate (ARR) 0,98 oproti ženám, které otěhotněly (0,38). Je tedy možné, že ženy s agresivnějším průběhem RS mají menší naději na otěhotnění po IVF.

Předpokládanými mechanismy, které zhoršují průběh RS, jsou dočasné vysazení léků v souvislosti s asistovanou reprodukcí a očekávaným těhotenstvím, zvýšený stres v souvislosti s léčbou poruchy plodnosti a imunologické změny navozené hormony, a především výrazným kolísáním jejich hladin.

### Závěr

Roztroušená skleróza postihuje ve dvou třetinách případů ženy v reprodukčním věku. Díky změně pohledu na těhotné s RS, díky

novým možnostem léčby, a tím zlepšení celkového stavu pacientek s touto chorobou a nejnovějším poznatkům o průběhu těhotenství se budeme s těhotnými s RS setkávat stále častěji.

K naplánování těhotenství do remise onemocnění lze bez obav využít hormonální antikoncepci. Gravidita jako taková nemá na aktivitu choroby vliv. V těhotenství dochází k poklesu aktivity onemocnění a snížení počtu akutních atak. Zvýšení počtu atak v poporodním období je v souvislosti se změnou hormonální aktivity. V průběhu jednoho roku postpartálně však ke zhoršení či rychlejší progresi onemocnění nedochází. Chronická terapie je upravena neurologem. Prenatální péče a vedení porodu se neliší od běžné populace. Zdůraznit je potřeba vitamínová suplementace (kyselina listová, vitamin D) a skrining tyreopatií. V souvislosti s RS není prokázáno zvýšené procento těhotenských komplikací. Použití epidurální analgezie či kojení lze u stabilizovaných pacientek doporučit. Celkové perinatální výsledky jsou srovnatelné s běžnou populací.

Gravidita je tedy pro stabilizované pacientky s relaps-remitentní formou RS bezpečná a těhotenství se není třeba obávat. Vhodné je pacientky s RS plánující graviditu svěřit do péče neurologa a perinatologa se zkušenostmi s péčí o tyto těhotné.

Incidence poruch plodnosti se výrazně neliší od běžné populace, nebyla však podrobně studována. V souvislosti s IVF se doporučuje jednoznačně preferovat stimulační protokoly s antagonisty GnRH. S ohledem na riziko relapsu je „dlouhý“ stimulační protokol s agonisty GnRH relativně kontraindikován.

Ženy, jejichž onemocnění je stabilizováno a jsou bez relapsů, mohou bezpečně absolvovat mimotělní oplodnění. U žen s aktivním onemocněním by měla být nemoc nejprve stabilizována a teprve poté lze přistoupit k mimotělnímu oplodnění.

### Literatura

1. Meluzínová E. Těhotenství a roztroušená skleróza. *Neurol praxi* 2010; 11(5): 297–299.
2. Sadovnick AD, Eisen K, Hashimoto SA et al. Pregnancy and multiple sclerosis. A prospective study. *Arch Neurol* 1994; 51(11): 1120–1124.
3. Rudick RA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1995; 52(9): 849–850.
4. Sweeney WJ. Pregnancy and multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66(1): 124–130.
5. Vukusic S, Confarveux C. Pregnancy in multiple sclerosis: the children of PRIMs. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108(3): 226–270. doi: 10.1016/j.clineuro.2005.11.016.
6. Patas K, Engler JB, Friese MA et al. Pregnancy and multiple sclerosis: fetomaternal immune cross talk and its

- implications for disease activity. *J Reprod Immunol* 2013; 97(1): 140–146. doi: 10.1016/j.jri.2012.10.005.
7. Piccinni MP. Role of T-cell cytokines in decidua and in cumulus oophorus during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 64(3): 144–148. doi: 10.1159/000101738.
8. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127(Pt 6): 1353–1360. doi: 10.1093/brain/awh152.
9. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(3): 198–210. doi: 10.1177/1756285616631897.
10. Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal FM et al. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG* 2011; 118(7): 790–797. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02931.x.
11. Alwan S, Yee IM, Dybalski M et al. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Mult Scler* 2013; 19(3): 351–358. doi: 10.1177/1352458512452920.
12. Zuvich RL, McCauley JL, Pericak-Vance MA et al. Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. *Sem Immunol* 2009; 21(6): 328–333. doi: 10.1016/j.smim.2009.08.003.
13. Ristori G, Cannoni S, Stazi MA et al. Multiple sclerosis in twins from continental Italy and Sardinia: a nationwide study. *Ann Neurol* 2006; 59(1): 27–34. doi: 10.1002/ana.20683.
14. Sadovnick AD, Macleod PM. The familial nature of multiple sclerosis: empiric recurrence risks for first, second-, and third-degree relatives of patients. *Neurology* 1981; 31(8): 1039–1041.
15. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC et al. U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65(3): 1–103. doi: 10.15585/mmwr.rr6503a1.
16. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: World Health Organization 2015.
17. Houtchens MK, Zapata LB, Curtis KM et al. Contraception for women with multiple sclerosis: Guidance for healthcare providers. *Mult Scler* 2017; 23(6): 757–764. doi: 10.1177/1352458517701314.
18. 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(6): 1157–1168. doi: 10.1097/AOG.0000000000000541.
19. Jalkanen A, Kauko T, Turpeinen U et al. Multiple sclerosis and vitamin D during pregnancy and lactation. *Acta Neurol Scand* 2015; 131(1): 64–67. doi: 10.1111/ane.12306.
20. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee opinion no. 495: vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118(1): 197–198. doi: 10.1097/AOG.0b013e318227f06b.
21. Meggiolaro A, Migliara G, La Torre G. Association between Human Papilloma Virus (HPV) vaccination and risk of multiple sclerosis: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(5): 1266–1274. doi: 10.1080/21645515.2017.
22. Rolfes L, Lokhorst B, Samijn J et al. Cervical dysplasia associated with the use of natalizumab. *Neth J Med* 2013; 71(9): 494–495.
23. Unzeitig V, Měchurová A, Ľubušík M et al. Zásady dispenzární péče ve fyziologickém těhotenství – doporučený postup. *Čes Gynekol* 2015; 80(6): 456–458.
24. Kagan KO, Wright D, Valencia C et al. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod* 2008; 23(9): 1968–1975. doi: 10.1093/humrep/den224.
25. Springer D, Jiskra J, Limanová Z et al. Thyroid in pregnancy: from physiology to screening. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2017; 54(2): 102–116. doi: 10.1080/10408363.2016.1269309.
26. Sloka JS, Phillips PW, Stefanelli M et al. Co-occurrence of autoimmune thyroid disease in a multiple sclerosis cohort. *J Autoimmune Dis* 2005; 2: 9. doi: 10.1186/1740-2557-2-9.
27. Limanová Z. Optimální léčba onemocnění štítné žlázy v graviditě. *Farmakoter Revue* 2017; 2: 231–235.
28. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21(10): 1081–1125. doi: 10.1089/thy.2011.0087.
29. Horáček J, Jiskra J, Limanová Z et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility. *Vnitr Lek* 2013; 59(10): 909–931.
30. Ľubušík M, Krofta L, Vlk R. Pravidelná ultrazvuková vyšetření v průběhu prenatální péče – doporučený postup. *Čes Gynek* 2013; 78(2): 134–135.
31. Kelly VM, Nelson LM, Chakravarty EF. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. *Neurology* 2009; 73(22): 1831–1836. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c3f27d.
32. Lu E, Zhu F, van der Kop M et al. Labor induction and augmentation in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19(9): 1182–1189. doi: 10.1177/1352458512474090.
33. Lu E, Zhao Y, Zhu F et al. Birth hospitalization in mothers with multiple sclerosis and their newborns. *Neurology* 2005; 65(12): 447–452. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f0efc.
34. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK et al. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65(12): 1961–1963. doi: 10.1212/01.wnl.0000188898.02018.95.
35. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK et al. Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006; 183: 51–54. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00616.x.
36. Chen YH, Lin HL, Lin HC. Does multiple sclerosis increase risk of adverse pregnancy outcomes? A population-based study. *Mult Scler* 2009; 15(5): 606–612. doi: 10.1177/1352458508101937.
37. van der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011; 70(1): 41–50. doi: 10.1002/ana.22483.
38. Dalmas AF, Texier C, Ducloy-Bouthors AS et al. Obstetrical analgesia and anaesthesia in multiple sclerosis. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22(10): 861–864.
39. Bader AM, Hunt CO, Datta S et al. Anesthesia for the obstetric patient with multiple sclerosis. *J Clin Anesth* 1988; 1(1): 21–24.
40. Cavalla P, Rovei V, Masera S et al. Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurol Sci* 2006; 27(4): 231–239. doi: 10.1007/s10072-006-0676-x.
41. Laplaud DA, Lefrere F, Leray E et al. Increased risk of relapse in multiple sclerosis patients after ovarian stimulation for IVF. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35(10): 1047–1050. doi: 10.1016/j.gyobfe.2007.07.033.
42. Hellwig K, Schmirigk S, Beste C et al. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2009; 61(2): 65–68. doi: 10.1159/000177937.
43. Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol* 2012; 72(5): 682–694. doi: 10.1002/ana.23745.
44. Michel L, Foucher Y, Vukusic S et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after IVF. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(8): 796–802. doi: 10.1136/jnnp-2012-302235.