



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

*Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου*



---

**«Σκλήρυνση κατά πλάκας και εγκυμοσύνη: Μία  
συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας»**

*Μεταπτυχιακή εργασία*

**Συγγραφέας: Λήδα Ζαφείρη, MD**

---



Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υπεύθυνο μου Joachim Burgman, νευρολόγο και ερευνητή στην ΣΚΠ στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Ουψάλας και την επιβλέπουσα μου, Κα. Μαρία Καραλέξη στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αττικό για την καθοδήγηση και την υποστήριξή τους.

## Περιεχόμενα

Σελίδα

1.Εισαγωγή .....	Error! Bookmark not defined.-5
2.Η γονιμότητα σε ασθενείς με ΣΚΠ.....	Error! Bookmark not defined.-8
Α)Εισαγωγή .....	Error! Bookmark not defined.
Β)Ποσοστό γονιμότητας και ατεκνίας σε ασθενείς με ΣΚΠ...	Error! Bookmark not defined.
Γ)Αίτια μειωμένου ποσοστού γονιμότητας και ατεκνίας σε ασθενείς με ΣΚΠ.....	6-8
Δ)Αντιμυλλέριος ορμόνη(ΑΜΗ) και γονιμότητα .....	Error! Bookmark not defined.
3.Η περίοδος προ της σύλληψης σε γυναίκες με ΣΚΠ.....	Error! Bookmark not defined.
Α)Γενική πληροφόρηση .....	Error! Bookmark not defined.
Β)Επιμέρους συστάσεις.....	Error! Bookmark not defined.
4.Η επίδραση της εγκυμοσύνης στην ΣΚΠ .....	Error! Bookmark not defined.-11
Α)Επίδραση της εγκυμοσύνης στην δραστηριότητα της νόσου .....	Error! Bookmark not defined.
Β)Συσχέτιση μεταξύ κύησης/μητρότητας και πορείας νόσου.....	Error! Bookmark not defined.
Γ)Υπόβαθρο επίδρασης της εγκυμοσύνης στην ΣΚΠ .....	Error! Bookmark not defined.
5.Παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου κατά την κύηση και τον θηλασμό	Error! Bookmark not defined.
6.Αποτελέσματα της κύησης και επιλογή αναισθησίας σε ασθενείς με ΣΚΠ.....	Error! Bookmark not defined.-14
Α)Αποτελέσματα της κύησης.....	Error! Bookmark not defined.-14
Β)Μαιευτική αναισθησία.....	Error! Bookmark not defined.
7.Υποτροπές κατά την περίοδο της κύησης και μετά τον τοκετό σε ασθενείς με ΣΚΠ .	Error! Bookmark not defined.-18
Α)Επιδημιολογικά δεδομένα.....	Error! Bookmark not defined.
Β)Προγνωστικοί παράγοντες υποτροπής .....	15
Γ)Συσχέτιση υποτροπών με αναπηρία της νόσου .....	Error! Bookmark not defined.
Δ)Θεραπεία .....	Error! Bookmark not defined.-18
8.Θηλασμός και συσχέτισή του με το ποσοστό υποτροπών ...	Error! Bookmark not defined.- 20
9.Η χρήση των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων πριν, κατά την διάρκεια και μετά την εγκυμοσύνη .....	Error! Bookmark not defined.-27
Α)Εισαγωγή .....	Error! Bookmark not defined.
Β)Ενέσιμες θεραπείες : INF-b και Glatimer acetate.....	Error! Bookmark not defined.-22
Γ)Θεραπείες έγχυσης:Ocrelizumab, Natalizumab, Alemtuzumab .....	22-25

**Δ)Από του στόματος θεραπείες:Terflunomide, Dimetyl fumarate, Fingolimod, Cladribine**

.....Error! Bookmark not defined.-27

**Συνοπτικός πίνακας ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων.....28-29**

**Βιβλιογραφικές αναφορές.....Error! Bookmark not defined.-37**

## **1. Εισαγωγή**

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) είναι μια χρόνια αυτοάνοση νόσος που επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ),δηλαδή τον εγκέφαλο, τον νωτιαίο μυελό και τα οπτικά νεύρα(1,2). Αποτελεί την κύρια αιτία νευρολογικής αναπηρίας σε νέους ενήλικες(2,3) και την κύρια αιτία αναπηρίας μη τραυματικής αιτιολογίας σε νέους ενήλικες(1,4).

Υπάρχουν τρεις κύριες κλινικές μορφές:

1.η μορφή με υφέσεις και εξάρσεις, που είναι η πιο συχνή και αποτελεί το 90%.

2.η πρωτογενής προοδευτική μορφή με συσσώρευση αναπηρίας ήδη από την αρχή της πορείας της νόσου, που αποτελεί το 10% και

3.η δευτερογενής προοδευτική με συσσώρευση αναπηρίας αργότερα στην πορεία της νόσου(2).

Η επίπτωσή της είναι 1 ανά 1000(5) και κορυφώνεται μεταξύ των 20 και 40 ετών(1). Το ποσοστό γυναικών προς ανδρών είναι 3 προς 1(3,5). Η αυξημένη συχνότητα γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας παραμένει ένα κλινικό θέμα(5).

Η διάγνωση της νόσου απαιτεί τη διασπορά των βλαβών στον χώρο και στον χρόνο και τον αποκλεισμό άλλων καταστάσεων που μπορεί να παρουσιαστούν με παρόμοια κλινική εικόνα(2). Τα διαγνωστικά κριτήρια έχουν προσαρμοσθεί για διευκολύνουν την πρωιμότερη διάγνωση(1,4).

Η ΣΚΠ οφείλεται σε ένα συνδυασμό περιβαλλοντικών, γενετικών και επιγενετικών παραγόντων κινδύνου που αλληλοεπιδρούν με άλλους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου. Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται η έλλειψη ηλιοφάνειας και βιταμίνης D, η παχυσαρκία στην πρώιμη ζωή, το κάπνισμα και η λοίμωξη από τον ιό EBV(4). Όσον αφορά στο γενετικό ρίσκο, φαίνεται το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (HLA) να παίζει καθοριστικό ρόλο. Οι φορείς του HLA DRB1\*15:01 αλληλίου υπολογίζεται ότι έχουν τριπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΚΠ σε σχέση με τους μη φορείς(1,4).

Τα τελευταία χρόνια έχουν ανακαλυφθεί πολλά νέα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, που δρουν , κυρίως, κατά της νευροφλεγμονής και είναι αμφισβητήσιμο εάν έχουν έστω και κάποιο αποτέλεσμα έναντι της νευροεκφύλισης, που είναι ο κύριος μηχανισμός προόδου της αναπηρίας(4).

Η έλλειψη εκπαίδευσης, ιδίως όσον αφορά στις επιλογές θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αποτελεί σημαντική αιτία ανησυχίας μεταξύ των γυναικών με ΣΚΠ(3). Κατά την περίοδο πριν τη σύλληψη, την περίοδο της εγκυμοσύνης και την περίοδο μετά τον τοκετό υπάρχει ανάγκη για έλεγχο της δραστηριότητας της νόσου με ταυτόχρονη αποφυγή των πιθανών κινδύνων για την μητέρα και το έμβρυο(5).

## **Σκοπός της εργασίας**

Σκοπός της εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τα δεδομένα που υπάρχουν για την σχέση μεταξύ της ΣΚΠ και της εγκυμοσύνης. Ειδικότερα, αναλύονται η περίοδος προ της κύησης, το θέμα της γονιμότητας, η αμφίδρομη σχέση μεταξύ ΣΚΠ και εγκυμοσύνης, η διαθεσιμότητα και η επιλογή της χρήσης των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων(κατά την περίοδο του προγραμματισμού της κύησης, κατά την κύηση και κατά τον θηλασμό), η θεραπεία των υποτροπών της νόσου κατά την κύηση και τον θηλασμό, η επιλογή του τρόπου τοκετού και της μαιευτικής αναισθησίας και η περίοδος του θηλασμού.

## **2. Η γονιμότητα σε ασθενείς με ΣΚΠ**

### **A) Εισαγωγή**

Το θέμα της γονιμότητας στις ασθενείς με ΣΚΠ δεν έχει μελετηθεί εκτεταμένα(6,7). Οι γυναίκες με ΣΚΠ είναι πιο πιθανό να είναι άτεκνες. Αυτό μπορεί να μην συσχετίζεται με τη γονιμότητα των ασθενών, αλλά να προκύπτει εξαιτίας: της τάσης των ασθενών να καθυστερούν την εγκυμοσύνη λόγω ψυχολογικών προβλημάτων, της πιθανής συμβολής της σεξουαλικής δυσλειτουργίας, των διαφοροποιημένων ενδοκρινών προτύπων και της επίδρασης ορισμένων φαρμάκων θεραπείας της ΣΚΠ(6). Η σχέση μεταξύ της ΣΚΠ και της υπογονιμότητας δεν είναι αιτιολογική, καθώς η υπογονιμότητα είναι αρκετά συχνή σε ζευγάρια αναπαραγωγικής ηλικίας, επηρεάζοντας το 15-20% των ζευγαριών στις δυτικές χώρες(6,8).

### **B) Ποσοστό γονιμότητας σε ασθενείς με ΣΚΠ**

Δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να εξετάζουν τα ποσοστά γονιμότητας σε ασθενείς με ΣΚΠ. Οι κύριες μελέτες πάνω στο θέμα θα συζητηθούν παρακάτω. Από αυτές προκύπτει ότι το ποσοστό γονιμότητας είναι μειωμένο σε γυναίκες με ΣΚΠ(9–12) και ότι η συχνότητα των άτεκνων γυναικών κυμαίνεται μεταξύ 22-25%. Προτείνεται ότι άλλοι λόγοι εκτός από την υπογονιμότητα, μπορούν να οδηγήσουν σε ατεκνία και σε χαμηλότερο ποσοστό γονιμότητας(9–11). Μία μεγάλη μελέτη κοόρτης βασισμένη στο Δανικό πληθυσμό με ΣΚΠ, που συμπεριέλαβε 5789 γυναίκες, έδειξε ότι οι γυναίκες με ΣΚΠ είχαν σταθερά χαμηλότερο ποσοστό γονιμότητας σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς τη νόσο και λιγότερες γεννήσεις μετά τη διάγνωση. Οι περισσότερες από τις γεννήσεις πραγματοποιήθηκαν πριν από τη διάγνωση, υποδεικνύοντας πιθανώς την επιλογή διαφορετικού οικογενειακού προγραμματισμού μετά τη διάγνωση(10). Μια Ιταλική, πολυκεντρική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 303 γυναίκες με ΣΚΠ, διαπίστωσε αυξημένο ποσοστό ατεκνίας σε αυτές τις γυναίκες. Το ποσοστό ήταν 0,43 σε γυναίκες με ΣΚΠ σε σύγκριση με 1,45 στην ομάδα ελέγχου. Ο κύριος λόγος μη απόκτησης παιδιών σε αυτή τη μελέτη ήταν η έλλειψη σταθερής σχέσης που μπορεί να αποδοθεί σε ζητήματα που σχετίζονται με την ασθένεια(11). Μια Γαλλική, αναδρομική μελέτη παρατήρησης, εξέτασε την γονιμότητα σε 115 ασθενείς με ΣΚΠ. Ο μέσος χρόνος για την επίτευξη εγκυμοσύνης και οι αυθόρμητες κυήσεις ήταν παρόμοιοι με εκείνους του γενικού Γαλλικού πληθυσμού. Παρ' όλα αυτά, ο μέσος αριθμός παιδιών ανά γυναίκα με ΣΚΠ (1,37) ήταν χαμηλότερος από αυτόν του γενικού γαλλικού πληθυσμού (1,99). Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτό μπορεί να οφείλεται σε άλλα ζητήματα εκτός από τη μειωμένη γονιμότητα, κυρίως στον φόβο των ασθενών να μην είναι σε θέση να φροντίσουν το βρέφος(9). Μια Τουρκική, αναδρομική μελέτη που περιλάμβανε 199 γυναίκες με ΣΚΠ, παρατήρησε χαμηλότερο ποσοστό γονιμότητας σε ασθενείς με ΣΚΠ πριν από τη διάγνωση(12).

### **Γ) Αίτια μειωμένου ποσοστού γονιμότητας σε ασθενείς με ΣΚΠ**

#### **i) Ψυχολογικά / κοινωνικά θέματα**

Η βιβλιογραφία σχετικά με τις αναπαραγωγικές αποφάσεις των γυναικών με ΣΚΠ είναι λιγοστή. Τα κύρια ζητήματα που σχετίζονται με την ΣΚΠ, που εμποδίζουν αυτούς τους ασθενείς από το να αποκτήσουν παιδιά, αποτελούν ο φόβος επιδείνωσης της νόσου (συμπεριλαμβανομένης της διακοπής / καθυστέρησης της έναρξης της θεραπείας), ο φόβος των αρνητικών επιπτώσεων της νόσου στο έμβρυο και της μετάδοσης της νόσου στο τέκνο, τα ζητήματα εκπλήρωσης του γονικού ρόλου, η έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης και η αποθάρρυνση από κάποιον επαγγελματία υγείας (11,13,14). Η μεγαλύτερη μελέτη που διεξήχθη πάνω στο θέμα αυτό, εξέτασε τις αναπαραγωγικές αποφάσεις 5949 ασθενών με ΣΚΠ στην Βόρεια Αμερική, συμπεριλαμβανομένων ανδρών και γυναικών. Ο πιο σημαντικός λόγος μη απόκτησης παιδιών ήταν τα συμπτώματα που παρεμποδίζουν τη γονική μέριμνα, ιδίως στις γυναίκες και το δεύτερο η επιβάρυνση του συντρόφου. Οι γυναίκες ήταν πιο πιθανό να ανησυχούν για τη διακοπή των φαρμάκων, τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, την αποθάρρυνση από κάποιον επαγγελματία υγείας και την επιδείνωση της νόσου μετά τον τοκετό. Η πιο συχνά αναφερόμενη αιτία μη σχετιζόμενη με την ΣΚΠ ήταν η ολοκλήρωση του οικογενειακού προγραμματισμού πριν από τη διάγνωση, ακολουθούμενη από λόγους που σχετίζονται με την ηλικία και την οικονομική κατάσταση(14). Μία Ιταλική, πολυκεντρική μελέτη, που περιέλαβε 303 γυναίκες με ΣΚΠ, απέδωσε το χαμηλότερο ποσοστό γονιμότητας στο φόβο του γενετικού κινδύνου μετάδοσης της νόσου, στο φόβο για την μη έναρξη / διακοπή της θεραπείας και στην αποθάρρυνση από κάποιον επαγγελματία υγείας(11). Διεξήχθη μια ποιοτική μελέτη στο Ιράν το 2019 με 25 παντρεμένες γυναίκες με ΣΚΠ για να εξετάσει τις ανησυχίες σχετικά με την εγκυμοσύνη και τη μητρότητα σε αυτές τις ασθενείς. Αυτές οι γυναίκες ανησυχούσαν για την προσωπική τους υγεία φοβούμενες ότι τα συμπτώματα θα μπορούσαν να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και να υποτροπιάσουν μετά τον τοκετό. Ένα άλλο ζήτημα ήταν η πιθανή βλάβη στο έμβρυο λόγω της ΣΚΠ και των φαρμάκων καθώς και ο γενετικός κίνδυνος μετάδοσης της νόσου στο έμβρυο. Μερικές προβληματίζονταν για το ότι δεν θα ήταν σε θέση να ανταποκριθούν στις προκλήσεις για τη φροντίδα των παιδιών και για την έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης, συμπεριλαμβανομένης της παροχής συμβουλών γονιμότητας. Υπήρξαν επίσης ανησυχίες σχετικά με τη γονιμότητα, όπως ο μη φυσιολογικός εμμηνορροϊκός κύκλος, ο αντίκτυπος της νόσου και των φαρμάκων στη γονιμότητα και η πιθανή επιδείνωση της ΣΚΠ μετά από τις θεραπείες υπογονιμότητας(13).

## **ii) Σεξουαλική δυσλειτουργία**

Έχει παρατηρηθεί ότι είναι πιο συχνό σε ασθενείς με ΣΚΠ να έχουν σεξουαλική δυσλειτουργία με πενταπλάσια συχνότητα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό(15). Ο επιπολασμός της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε γυναίκες με ΣΚΠ ποικίλλει σε διαφορετικές μελέτες μεταξύ 30 και 80%(6,8,15). Η σεξουαλική δυσλειτουργία μπορεί να αναπτυχθεί σε κάθε στάδιο της νόσου(15,16), πλήττοντας το 10-35% των γυναικών κατά τη στιγμή της διάγνωσης(16) και βαίνοντας σταδιακά επιδεινούμενη κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου. Το πιο συνηθισμένο πρόβλημα είναι η μειωμένη λίμπιντο(15). Οι πιο συχνές μορφές σεξουαλικής δυσλειτουργίας που περιγράφονται στην ΣΚΠ είναι η μειωμένη λίμπιντο(36-86%), η δυσκολία στην επίτευξη οργασμού (28%-58%), η μείωση της αισθητικότητας στους μηρούς και στις γεννητικές περιοχές (43%-62%) και η κολπική ξηρότητα με επακόλουθη δυσπαρευνία (8%-40%) (6,8). Η σεξουαλική δυσλειτουργία μπορεί να είναι πρωτογενής, δευτερογενής ή τριτογενής. Η πρωτοπαθής είναι το αποτέλεσμα των απομυελινωτικών βλαβών στο νευρικό σύστημα, είτε στον εγκέφαλο είτε στην σπονδυλική στήλη(15-17), που μπορούν να προκαλέσουν μειωμένη αίσθηση στα γεννητικά όργανα, μειωμένη σεξουαλική λίμπιντο και οργασμικές δυσλειτουργίες (15,17). Η δευτερογενής προκαλείται από τις φυσικές αλλαγές που σχετίζονται με τη σκλήρυνση κατά πλάκας, έχοντας έμμεσο αντίκτυπο στην σεξουαλική ανταπόκριση και από την επίδραση των φαρμάκων έναντι της νόσου. Στις φυσικές αλλαγές συγκαταλέγονται η σπαστικότητα, ο πόνος, ο κακός συντονισμός, η αδυναμία, η

δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης και του εντέρου, η γνωστική βλάβη και η κόπωση. Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο βαθμός αναπηρίας και το πώς αυτή επιδεινώνεται με τον χρόνο αποτελεί έναν κρίσιμο παράγοντα, που προβλέπει την σεξουαλική δυσλειτουργία ενώ άλλες όχι. Η τριτογενής σεξουαλική δυσλειτουργία περιλαμβάνει τις ψυχοκοινωνικές και πολιτιστικές πτυχές της νόσου και τις διαταραχές της διάθεσης που μπορούν να βλάψουν την σεξουαλική λειτουργία(15–17) .

### **iii) Ενδοκρινικά πρότυπα**

Κεντρικές αλλαγές στον άξονα υποθάλαμο-υπόφυση-γονάδες εκφράζονται κλινικά ως ανωμαλίες στην περίοδο και υπογονιμότητα. Έχει παρατηρηθεί ότι οι γυναίκες με ΣΚΠ έχουν σημαντικά μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων και αυξημένα επίπεδα FSH και LH στην πρώιμη ωοθυλακική φάση. Τα επίπεδα των FSH και LH στην πρώιμη ωοθυλακική φάση έχουν ισχυρή συσχέτιση με τα ωοθηκικά αποθέματα και επίπεδα υψηλότερα του 10 IU/L υποδηλώνουν μειωμένο απόθεμα ενώ πάνω από 15IU/L σημαντικά χαμηλό απόθεμα(6,8).

### **Δ) Αντιμυλλέριος ορμόνη(AMH) και γονιμότητα**

Υπάρχουν υποψίες ότι η μείωση του αποθεματικού των ωοθηκών μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη γονιμότητα σε γυναίκες με ΣΚΠ. Η AMH αποτελεί έναν ευρέως διαδεδομένο δείκτη του αποθεματικού των ωοθηκών(7). Η αιτιολογία των μειωμένων επιπέδων AMH σε ασθενείς με ΣΚΠ δεν είναι ξεκάθαρη, καθώς η φλεγμονή στην ΣΚΠ περιορίζεται αυστηρά στο ΚΝΣ(7,18,19). Υπάρχουν τρεις μελέτες στη βιβλιογραφία που εξετάζουν τα επίπεδα AMH σε ασθενείς με ΣΚΠ, οι οποίες περιλαμβάνουν έναν περιορισμένο αριθμό ασθενών. Μία μελέτη διαπίστωσε μειωμένα επίπεδα AMH σε ασθενείς με ΣΚΠ(7), ενώ οι υπόλοιπες δύο δεν κατάφεραν να δείξουν κάποια συσχέτιση (18,19). Η μη θεραπεία με DMTs και η υψηλότερη δραστηριότητα της νόσου σχετίζονται με χαμηλότερα επίπεδα AMH, υποδηλώνοντας ότι αυτές οι παράμετροι μπορεί να επηρεάσουν την αναπαραγωγική ικανότητα αυτών των ασθενών (7,19).

Οι Thone et Al. μέτρησαν τα επίπεδα της AMH σε 76 ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας με RRMS σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων. Παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με ΣΚΠ είχαν σημαντικά μειωμένα μέσα επίπεδα AMH και ένα υψηλότερο ποσοστό είχε εξαιρετικά χαμηλά μέσα επίπεδα AMH που ορίζονται ως AMH <0,4 ng / ml σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Τα μέσα επίπεδα AMH στους ασθενείς ήταν 2,47 +/- 0,26 (ng / ml) και στους υγιείς μάρτυρες 3,34 +/- 0,34(ng/ml). Η ύπαρξη πολύ χαμηλής AMH σχετίστηκε μόνο με τη μη θεραπεία επί του παρόντος με DMTs και με τη διάγνωση της ΣΚΠ. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η γονιμότητα μπορεί να μειωθεί σε γυναίκες με ΣΚΠ λόγω της πρόωρης ανεπάρκειας των ωοθηκών(7). Σε μία πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων που δημοσιεύτηκε το 2020 από τους Sadeghpour et al., μετρήθηκαν τα επίπεδα AMH σε 23 ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας με ΣΚΠ, 23 με NMOSD και 23 HCs για τη διερεύνηση της πιθανότητας αυτές οι ασθένειες, να επηρεάζουν τη γονιμότητα. Δεν βρήκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών και των υγιών μαρτύρων. Διαπίστωσαν μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων AMH και του EDSS, αλλά μόνο σε ασθενείς με NMOSD τόσο κατά τη στιγμή της διάγνωσης όσο και κατά τη διάρκεια της μελέτης(19). Οι ασθενείς που έλαβαν μιτοξαντρόνη και κυκλοφωσφαμίδη δεν συμπεριλήφθηκαν στις δύο αυτές μελέτες(7,19). Σε μία πιλοτική μελέτη, οι Sepulveda et al. προσπάθησαν να μελετήσουν τον άξονα υπόφυση-γονάδες και το ωοθηκικό αποθεματικό σε 25 ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας με RRMS σε σύγκριση με τους μάρτυρες, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων AMH και του υπερήχου των ωοθηκών. Δεν παρατήρησαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Τα χαμηλότερα μέσα επίπεδα AMH συσχετίστηκαν αντιστρόφως με τη δραστηριότητα της νόσου που εκφράζεται ως ARR. Πρότειναν ότι πρέπει να υπογραμμίζεται η



υψηλότερη δραστηριότητα της νόσου, καθώς αυτή μπορεί να επηρεάσει το αναπαραγωγικό δυναμικό ενός ασθενούς(18).

### **3. Η περίοδος προ της σύλληψης σε γυναίκες με ΣΚΠ**

#### **A) Γενική πληροφόρηση**

Κατά τη διάγνωση ή το συντομότερο μετά την διάγνωση της ΣΚΠ, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να παρέχουν πληροφόρηση στις γυναίκες με ΣΚΠ και τους συντρόφους τους σχετικά με την ΣΚΠ και την εγκυμοσύνη καθώς και να προλαμβάνουν τυχόν ανησυχίες(3). Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να αναφέρονται σε διάφορους παράγοντες, όταν συμβουλεύουν γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με ΣΚΠ, όπως: η γονιμότητα, η επιλογή θεραπείας, η πιθανή επίπτωση της εγκυμοσύνης στην πορεία της νόσου και το αντίστροφο καθώς και η πιθανή θεραπεία κατά την εγκυμοσύνη και τον θηλασμό. Η εγκυμοσύνη υπαγορεύει επιμελή σχεδιασμό, λαμβάνοντας υπόψη την δραστηριότητα της νόσου και την πιθανή επίδραση των φαρμάκων στο έμβρυο(20). Οι αναπαραγωγικές συμβουλές θα πρέπει να επαναλαμβάνονται σε επόμενες συναντήσεις και οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να ρωτούν τις ασθενείς για πιθανές αλλαγές στα αναπαραγωγικά τους σχέδια(21,22) .

#### **B) Επιμέρους συστάσεις**

##### **i) Γενικές συστάσεις**

Δε θα πρέπει να καθυστερείται η έναρξη της θεραπείας με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα λόγω της επιθυμίας εγκυμοσύνης(3,21). Συνιστάται η σταθερότητα της νόσου τουλάχιστον 12 μήνες προτού να γίνει απόπειρα εγκυμοσύνης και έως 24 μήνες ανάλογα με την βαρύτητα της νόσου(3,20,21), εκτός αν υπάρχουν ανησυχίες γρήγορης έκπτωσης της γονιμότητας λόγω προχωρημένης ηλικίας(3).

Συνιστάται η χρήση φυλλικού οξέος 1g τον μήνα για την αποφυγή ελλειμμάτων στον νευρικό σωλήνα και η χρήση βιταμίνης D σε περίπτωση χαμηλών επιπέδων(21). Συνιστάται, επίσης, η καλή ποιότητα ύπνου, η αποφυγή καπνού και αλκοόλ(20,21), η διατήρηση υγιεινής διατροφής και η λήψη βιταμινών προ της κύησης(20).

##### **ii) Ο ρόλος της βιταμίνης D**

Τα επίπεδα της βιταμίνης D πρέπει να παρακολουθούνται στην κύηση για να διαπιστώνεται εγκαίρως αν χρειάζεται αναπλήρωση(3). Επίσης, η έλλειψη βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας είναι κοινή σε ασθενείς με ΣΚΠ και θα πρέπει να αναπληρώνεται γιατί μπορεί να έχει αρνητική επίπτωση τόσο στην υγεία της μητέρας όσο και του νεογνού(23). Σε μία Φιλανδική, προοπτική μελέτη με 193 συμμετέχουσες με ΣΚΠ φάνηκε ότι μητρικά επίπεδα βιταμίνης D <30nmol/L στην πρώιμη εγκυμοσύνη σχετίζονται με διπλάσιο κίνδυνο νόσησης από ΣΚΠ στους απογόνους(24). Ωστόσο, μία πληθυσμιακή μελέτη από την Σουηδία σε δείγμα 459 κυήσεων δεν κατάφερε να δείξει συσχέτιση μεταξύ των νεογνικών επιπέδων βιταμίνης D και του ρίσκου για ΣΚΠ(25) .

## **4. Η επίδραση της εγκυμοσύνης στην ΣΚΠ**

### **A) Επίδραση της εγκυμοσύνης στην δραστηριότητα της νόσου**

Είναι κοινή παραδοχή ότι το ποσοστό υποτροπής της νόσου μειώνεται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδίως στο τρίτο τρίμηνο, αυξάνεται τους πρώτους τρεις μήνες μετά τον τοκετό (26–31) και μετά επανέρχεται στα επίπεδα προ της εγκυμοσύνης (26–29,31).

Η μελέτη PRIMS αποτέλεσε την πρώτη μεγάλη προοπτική, Ευρωπαϊκή, πολυκεντρική μελέτη της φυσικής ιστορίας της ΣΚΠ σε εγκύους γυναίκες (26). Μελετήθηκαν 254 γυναίκες με ΣΚΠ κατά τη διάρκεια 269 κύσεων και για έως και 12 μήνες μετά τον τοκετό για τον προσδιορισμό του ποσοστού υποτροπής ανά τρίμηνο και του σκορ αναπηρίας κατά Kurtzke σε σχέση με το έτος προ της εγκυμοσύνης. Το μέσο ποσοστό υποτροπής ήταν  $0,7 \pm 0,9$  ανά γυναίκα ανά έτος το έτος πριν από την εγκυμοσύνη,  $0,5 \pm 1,3$  κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης,  $0,6 \pm 1,6$  κατά το δεύτερο τρίμηνο,  $0,2 \pm 1,0$  κατά το τρίτο τρίμηνο και αυξήθηκε σε  $1,2 \pm 2,0$  τους πρώτους τρεις μήνες μετά τον τοκετό. Δηλαδή, η μελέτη αυτή έδειξε ότι το ποσοστό υποτροπής μειώνεται κατά την κύηση, ιδίως κατά το τρίτο τρίμηνο, ενώ αυξάνεται το πρώτο τρίμηνο μετά τον τοκετό προτού να επιστρέψει στα ποσοστά που ίσχυαν προ της εγκυμοσύνης (26,27). Μία αναδρομική μελέτη του 2018 βασισμένη σε μία βάση δεδομένων ασθενών στις ΗΠΑ με ΣΚΠ, εξέτασε τα ποσοστά υποτροπής σε 2158 ασθενείς με ΣΚΠ ένα έτος πριν τον τοκετό, κατά την εγκυμοσύνη, κατά την λοχεία και ένα έτος μετά τον τοκετό. Παρατηρήθηκε ότι το ποσοστό υποτροπής μειώθηκε κατά την εγκυμοσύνη, αυξήθηκε 6 μήνες μετά τον τοκετό και μειώθηκε 6 με 12 μήνες μετά τον τοκετό, επιστρέφοντας στα επίπεδα προ της εγκυμοσύνης (29). Μια μεγάλη προοπτική, πολυκεντρική μελέτη του 2014 βασισμένη στην παγκόσμια βάση δεδομένων ασθενών με ΣΚΠ, μελέτησε τα ποσοστά υποτροπής σε 674 γυναίκες με ΣΚΠ που ολοκλήρωσαν 893 κύσεις. Φάνηκε ότι το ποσοστό υποτροπής ήταν 0,32 δύο χρόνια προ της εγκυμοσύνης, το οποίο στη συνέχεια μειώθηκε από 0,25 στο πρώτο τρίμηνο σε 0,13 στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Κατά τους πρώτους 3 μήνες μετά τον τοκετό, το ποσοστό υποτροπής κορυφώθηκε σε 0,61. Από το δεύτερο τρίμηνο και έως και τα 2 έτη μετά τον τοκετό, το ποσοστό υποτροπής σταδιακά μειώθηκε για να φτάσει τα ποσοστά του έτους προ της σύλληψης (31). Τα ποσοστά υποτροπής που παρατηρήθηκαν σε αυτή τη μελέτη ήταν τουλάχιστον 50% λιγότερα σε σύγκριση με την παλαιότερη μελέτη PRIMS (27,31). Σε μία μελέτη, όπου συλλέχθηκαν δεδομένα από 335 κύσεις γυναικών με ΣΚΠ από την εθνική βάση δεδομένων της Γερμανίας, παρατηρήθηκε προοδευτική μείωση των υποτροπών κατά την διάρκεια της κύησης και αύξηση κατά το πρώτο τρίμηνο μετά τον τοκετό (30). Σε μία πρόσφατη, Πορτογαλική προοπτική μελέτη εξετάστηκαν τα ποσοστά υποτροπής ένα χρόνο πριν την κύηση, κατά την κύηση και ένα έτος μετά τον τοκετό σε 97 γυναίκες με ΣΚΠ/127 εγκυμοσύνες. Το ποσοστό υποτροπής μειώθηκε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κυρίως στο τρίτο τρίμηνο και δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στο ποσοστό ένα έτος μετά τον τοκετό σε σχέση με το έτος προ της κύησης (28).

### **B) Συσχέτιση μεταξύ κύησης/μητρότητας και πορείας νόσου**

Παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις για να καταλήξουμε ότι η κύηση ή ο αριθμός των κύσεων έχουν αρνητική επίδραση στην μακροχρόνια πορεία και πρόοδο της νόσου (3,32–35). Οι μελέτες των τριών τελευταίων χρόνων έχουν δείξει ένα προστατευτικό

αποτέλεσμα της μητρότητας έναντι του κινδύνου νόσησης με ΣΚΠ(36,37) και της επιδείνωσης της αναπηρίας(38,39). Μάλιστα, κάποιες από αυτές, έδειξαν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του σχετικού κινδύνου νόσησης και του αριθμού των κυήσεων(36,37).

Μία παλαιότερη μελέτη από τους Nielsen et Al. που βασίστηκε στα Δανέζικα μητρώα ασθενών με ΣΚΠ και περιέλαβε 6332 γυναίκες αξίζει να αναφερθεί. Έδειξε μειωμένο κίνδυνο ΣΚΠ στους ασθενείς που είχαν αποκτήσει παιδιά σε σχέση με τους άτεκνους. Μάλιστα ο σχετικός κίνδυνος συσχέτιστηκε αντιστρόφως με τον αριθμό των παιδιών, την ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό και την εγγύτητα στον χρόνο από την πιο πρόσφατη γέννηση(36). Μια μελέτη κοόρτης που περιέλαβε όλες τις γυναίκες με RRMS στο Ισραήλ που είχαν εγγραφεί στο μητρώο δεδομένων Sheba Medical Center Multiple Sclerosis από το 1995 έως το 2018 μελέτησε τη σχέση μεταξύ μητρότητας και αναπηρίας. Η μητρότητα συσχέτιστηκε με μειωμένο κίνδυνο εξέλιξης σε μέτρια αλλά όχι σε σοβαρή αναπηρία. Ο κίνδυνος ήταν συγκρίσιμος ανεξαρτήτως του αριθμού των κυήσεων(38). Μία μελέτη ασθενών - μαρτύρων του Ιρανικού πληθυσμού, που συμπεριέλαβε 399 γυναίκες ασθενείς, έδειξε μία προστατευτική επίδραση της μητρότητας στον κίνδυνο νόσησης με ΣΚΠ, υπογραμμίζοντας την αντίστροφη σχέση μεταξύ του αριθμού των κυήσεων και της ηλικίας πρώτης κύησης σε σχέση με τον κίνδυνο νόσησης(37). Σε μία πρόσφατη μελέτη του 2020 στις ΗΠΑ, που συνέκρινε 137 γυναίκες με ΣΚΠ με γυναίκες χωρίς την νόσο, φάνηκε ότι η ατεκνία οδηγεί σε μετάβαση σε νεότερη ηλικία στην SPMS και ότι ο αριθμός των κυήσεων έχει ένα «φαινόμενο δόσης» στο να καθυστερήσει την μετάβαση στην προοδευτική μορφή της νόσου(39). Μία μελέτη διατομής, που περιέλαβε 501 γυναίκες με ΣΚΠ, έδειξε ότι η κύηση πριν από το CIS είναι προστατευτική για τη λήψη διάγνωσης ΣΚΠ στην ανάλυση μονής μεταβλητής, αλλά το αποτέλεσμα χάθηκε στο μοντέλο πολλαπλών μεταβλητών και δεν τροποποίησε τον κίνδυνο EDSS 3.0(40).

### **Γ) Υπόβαθρο επίδρασης της εγκυμοσύνης στην ΣΚΠ**

Πιστεύεται ότι η κύηση έχει τόσο ανοσοτροποποιητικό όσο και νευροπλαστικό ρόλο, προκειμένου να παρέχει εξελικτικό πλεονέκτημα, ώστε να αυξήσει την πιθανότητα επιβίωσης του βρέφους ως αλλομόσχευμα και να προστατέψει τον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο από βλάβη λόγω των μητρικών προσβολών(41). Οι σύνθετες ανοσολογικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω των υψηλών επιπέδων οιστρογόνων, προγεστερόνης και άλλων ορμονών, μπορεί να παρέχουν αντιφλεγμονώδη και νευροπροστατευτικά αποτελέσματα στην εξέλιξη της νόσου(37). Τα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης αυξάνονται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, φτάνοντας τα μέγιστα επίπεδα στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, οπότε και παρέχουν την μεγαλύτερη προστασία έναντι της νόσου(41). Από ανοσολογικής απόψεως, η εγκυμοσύνη σχετίζεται με στροφή από την κυτταρική προς την χυμική ανοσία προκειμένου να ανεχθεί ο οργανισμός της μητέρας το έμβryo-ξένο μόσχευμα, που περιέχει πατρικές πρωτεΐνες κατά το ήμισυ. Αυτό πραγματοποιείται μέσω της έκκρισης από την μονάδα έμβryo-πλακούντας κυτοκινών, όπως η IL-10, που ρυθμίζουν προς τα κάτω την παραγωγή κυτοκινών από την μητέρα που μεσολαβούν την κυτταρική ανοσία(27). Η προστατευτική επίδραση του τοκετού δεν σχετίζεται αποκλειστικά με τη μείωση της ανοσολογικής απόκρισης κατά την εγκυμοσύνη, καθώς αυτή είναι μικρής διάρκειας. Μια πιθανή πρόσθετη εξήγηση θα μπορούσε να είναι η νευροπλαστικότητα που προκαλείται από τον τοκετό. Αρκετές μελέτες ανέφεραν ότι μητρικός εγκέφαλος εμφανίζει σημαντική πλαστικότητα και ότι η μητρότητα μπορεί να αλλάξει την πορεία της γήρανσης του εγκεφάλου(38).

## **5. Παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου κατά την κύηση και τον θηλασμό**

Σύμφωνα με τις οδηγίες που προέκυψαν από μία παγκόσμια σύνοδο ακτινολόγων και νευρολόγων, οι γυναίκες με ΣΚΠ θα πρέπει να παρακολουθούνται για επανενεργοποίηση της νόσου στην διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αν υπάρχει υποψία επανενεργοποίησης της νόσου θεωρείται ασφαλές να χρησιμοποιηθεί MRI 1.5 Tesla χωρίς σκιαγραφικό. Η MRI είναι 5-10 φορές πιο ευαίσθητη στην ανίχνευση απομυελίνωσης σε σχέση με τις κλινικές παραμέτρους(42). Ο υπέρηχος και η MRI αποτελούν τα προτεινόμενα μέσα απεικόνισης στην διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω της έλλειψης ιονίζουσας ακτινοβολίας. Σύμφωνα με το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ακτινολόγων και το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων, η MRI δεν έχει συσχετιστεί με γνωστούς κινδύνους για το έμβρυο, αλλά η απόφαση θα πρέπει να εξατομικεύεται και η εξέταση να χρησιμοποιείται με σύνεση. Η MRI 3 Tesla έχει αρχίσει να κερδίζει αποδοχή, αλλά λείπουν προοπτικές ή μακροπρόθεσμες μελέτες που να αξιολογούν την ασφάλειά της στη διάρκεια της κύησης(43). Διάφορες μελέτες σε ζώα έχουν δείξει μειωμένη ανάπτυξη των οφθαλμών, μειωμένο ποσοστό ζωντανών γεννήσεων και μειωμένο βάρος γέννησης μετά από την χρήση MRI κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι μέχρι τώρα μελέτες σε ανθρώπους δεν έχουν δείξει ανεπιθύμητα αποτελέσματα. Έχει προταθεί η απώλεια ακοής ως πιθανή ανεπιθύμητη συνέπεια της MRI λόγω του ακουστικού θορύβου, που θεωρείται τόσο μεγαλύτερος όσο αυξάνεται η δύναμη του μαγνητικού πεδίου. Πιστεύεται ότι ο κίνδυνος ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων είναι μεγαλύτερος στο πρώτο τρίμηνο, οπότε επιτελείται και η οργανογένεση(43).

Η χρήση του σκιαγραφικού κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να περιορίζεται μόνο στις περιπτώσεις που μπορεί να αλλάξουν την διαχείριση του ασθενούς λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων στο έμβρυο(43,44). Σε περίπτωση χορήγησης σκιαγραφικού θα πρέπει να ελέγχεται η θυρεοειδική λειτουργία του εμβρύου μία εβδομάδα μετά την γέννηση για πιθανό υποθυρεοειδισμό(44,45). Μία μελέτη κοόρτης από τους Ray et Al. μελέτησε 397 κυήσεις που εκτέθηκαν σε γαδολίνιο σε οποιοδήποτε τρίμηνο της κύησης. Διαπίστωσαν μια αυξημένη συχνότητα αυτοάνοσων, φλεγμονωδών και διηθητικών δερματολογικών νόσων καθώς και αυξημένα ποσοστά θνησιγένειας και νεογνικού θανάτου(43,46).

Οι ποσότητες του γαδολινίου και άλλων ιονισμένων παραγόντων, που είναι πιθανό να φτάσουν στην κυκλοφορία του νεογνού κατά τον θηλασμό, είναι πάρα πολύ μικρές και για αυτόν τον λόγο η λήψη σκιαγραφικού στην διάρκεια του θηλασμού θεωρείται ασφαλής. Λιγότερο από 0,04% της δόσης εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και λιγότερο από 1% απορροφάται από το γαστρεντερικό σύστημα του νεογνού. Ωστόσο, αν υπάρχει επιθυμία να αποφευχθεί εντελώς η έκθεση του εμβρύου, μπορεί η μητέρα να αποφύγει τον θηλασμό για 24-48 ώρες μετά την χορήγηση του σκιαγραφικού μέσου(44,45,47).

## **6. Αποτελέσματα της κύησης και επιλογή αναισθησίας σε ασθενείς με ΣΚΠ**

### **A) Αποτελέσματα της κύησης**

Γενικά θεωρείται ότι η ΣΚΠ δεν επηρεάζει τον μαιευτικό κίνδυνο του εμβρύου(5). Οι παλαιότερες μελέτες δεν έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο καισαρικής τομής και αυτό είναι σύμφωνο με τις σύγχρονες γυναικολογικές πρακτικές φυσιολογικού τοκετού στις γυναίκες με ΣΚΠ(48). Ωστόσο δύο μελέτες, μία πρόσφατη από την Καλιφόρνια και μία εθνική μελέτη στις ΗΠΑ έδειξαν οριακά αυξημένο ποσοστό καισαρικών τομών στις ασθενείς με ΣΚΠ(49,50) καθώς και μία προοπτική μελέτη από την Χιλή τριπλάσιο ποσοστό καισαρικών τομών(51). Προηγούμενες μελέτες δεν έχουν δείξει αυξημένο ποσοστό ενδομήτριου θανάτου ή συγγενών ανωμαλιών(48). Από τις πρόσφατες μελέτες, μία μελέτη του 2018 στις ΗΠΑ βρήκε αυξημένο ποσοστό συγγενών ανωμαλιών(52). Τα δεδομένα σχετικά με την πιθανότητα πρόωρου τοκετού είναι αμφιλεγόμενα(48). Δύο μελέτες του 2018 προτείνουν ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού(48,52). Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων του ουροποιητικού στην μητέρα (48), γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τις μελέτες που περιγράφονται παρακάτω(48,49,52) και που προτείνουν ένα αυξημένο ρίσκο για λοιμώξεις γενικά(49,53).

Μία αναδρομική μελέτη του 2018 στις ΗΠΑ στην οποία μελετήθηκαν 2.115 εγκυμοσύνες ασθενών με ΣΚΠ προσπάθησε να συγκρίνει τα αποτελέσματα της κύησης σε σχέση με γυναίκες χωρίς την νόσο. Οι γυναίκες με ΣΚΠ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του τοκετού ήταν πιο πιθανό να βιώσουν λοιμώξεις, καρδιαγγειακά και αφροδίσια νοσήματα, αιματολογικές αλλοιώσεις και νευρολογικά προβλήματα. Επίσης, τα έμβρυα των μητέρων με ΣΚΠ είχαν αυξημένο κίνδυνο για προωρότητα, επίκτητη βλάβη κατά τον τοκετό και συγγενείς ανωμαλίες(52). Μία άλλη μελέτη του ίδιου έτους που συνέλεξε δεδομένα από δύο Αμερικάνικες βάσεις δεδομένων, συμπεριέλαβε 3.875 εγκυμοσύνες σε ασθενείς με ΣΚΠ και παρατήρησε αυξημένα ποσοστά λοιμώξεων όλων των τύπων εκτός της γρίπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και αυξημένα ποσοστά πρόωρου τοκετού. Προηγούμενες μελέτες είχαν δείξει αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος αλλά λοιμώξεις άλλου τύπου δεν είχαν μελετηθεί εκτενώς(48). Μία αναδρομική μελέτη από την Καλιφόρνια, που συνέλεξε δεδομένα από 1.185 γεννήσεις ασθενών με ΣΚΠ, δεν διαπίστωσε σημαντικές νοσηρότητες κατά και περί τον τοκετό. Σημειώθηκε ελαφρώς αυξημένη συχνότητα λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος, καισαρικής τομής και επαγωγής του τοκετού(49). Μία αναδρομική μελέτη ανέλυσε δεδομένα από τη βάση δεδομένων MS Clinics και το Μητρώο Βάσεων Δεδομένων της Βρετανικής Κολομβίας. Έγιναν συγκρίσεις μεταξύ των γεννήσεων σε γυναίκες σε 432 γυναίκες με ΣΚΠ και 2.975 γυναίκες χωρίς την νόσο ως προς την ηλικία κύησης, το βάρος γέννησης, την υποβοηθούμενη κοιλική τομή και την πιθανότητα καισαρικής τομής. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες. Υπήρχε ένας ελαφρώς αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων του τοκετού μεταξύ των μητέρων με μεγαλύτερα επίπεδα αναπηρίας, αν και τα ευρήματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά(54). Σε μία μεγάλη εθνική μελέτη βάσης δεδομένων των ΗΠΑ για τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ΣΚΠ, επιληψία, ΣΔ και τον γενικό μαιευτικό πληθυσμό μελετήθηκε μεταξύ άλλων η διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο, ενδομήτρια περιορισμός ανάπτυξης (IUGR), η πρόωρη ρήξη μεμβρανών, οι υπερτασικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένης της προεκλαμψίας και η καισαρική τομή. Παρατηρήθηκε οριακά μεγαλύτερο ποσοστό καισαρικών τομών και IUGR(50). Μία

προοπτική μελέτη του 2021 από την Χιλή, που συμπεριέλαβε 151 γυναίκες με ΣΚΠ/299 εγκυμοσύνες, συνέκρινε τα αποτελέσματα της κύησης πριν και μετά την διάγνωση. Τα αποτελέσματα της κύησης, όπως η ηλικία κύησης και το βάρος/μέγεθος σε γέννηση δε διέφερε μεταξύ των δύο κατηγοριών. Παρατηρήθηκε μία αυξημένη τάση για καισαρική τομή στις γυναίκες μετά την διάγνωση με τριπλάσια αύξηση και ποσοστό 66%(51). Σε μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση του 2020 μελετήθηκαν τα αποτελέσματα της κύησης σε γυναίκες που εκτέθηκαν σε ανοσοτροποποιητικά φάρμακα στη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε σχέση με τις αυτόματες εκτρώσεις, τον πρόωρο τοκετό και τις συγγενείς ανωμαλίες. Δεν βρέθηκαν αυξημένα ποσοστά ανεπιθύμητων εκβάσεων. Τα κύρια φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν κατά την κύηση από αυτές τις γυναίκες ήταν τα INFs,GA,Natalizumab.Ο κύριος περιορισμός ήταν τον μικρό δείγμα των επιμέρους μελετών(55).

### **Πρόσθετοι συλλογισμοί**

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τον φυσιολογικό τοκετό, όταν οι επαγγελματίες υγείας συμβουλεύουν έγκυες γυναίκες με σοβαρή αναπηρία και σπαστικότητα της λεκάνης ή των ποδιών κατά τους πρώτους μήνες της εγκυμοσύνης, οι οδηγίες της Ένωσης Βρετανών Νευρολόγων προτείνουν να κατευθύνουν τους ασθενείς σε έναν νευρο-φυσιοθεραπευτή για να συνεργαστούν με τον ασθενή και τους μαιευτήρες ειδικοί κατά τη διάρκεια του τοκετού. Κατά τη στιγμή του τοκετού, η σπαστικότητα μπορεί να ρυθμιστεί με τη χορήγηση βενζοδιαζεπινών ή / και επισκληρίδιας αναισθησίας(5).

### **B) Μαιευτική αναισθησία**

Οι μέθοδοι της νευραξιακής αναισθησίας, συμπεριλαμβανομένων της επισκληριδίου αναισθησίας, της νωτιαίας αναισθησίας ή συνδυασμού των δύο δεν έχει φανεί να αυξάνουν των κίνδυνο υποτροπών και θεωρούνται ασφαλείς στην ΣΚΠ(5). Ιστορικά υπήρχαν ανησυχίες ότι τα τοπικά αναισθητικά μπορεί να δράσουν σε απομυελινωτικές εστίες στο νωτιαίο μυελό και να οδηγήσουν σε υποτροπές(5,56), γεγονός που δεν επιβεβαιώνεται από σύγχρονες μελέτες (5,56,57).

Μία αναδρομική, Κολομβιανή μελέτη από τους Lu et Al. συνέκρινε 431 τοκετούς γυναικών με ΣΚΠ από τις οποίες 116 έλαβαν επισκληρίδιο αναισθησία, 82 νωτιαία αναισθησία και 4 συνδυασμό των δύο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Βρήκαν ότι οι πολύτεκνες γυναίκες με ΣΚΠ έχουν αυξημένη πιθανότητα για επισκληρίδιο αναισθησία σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ιδίως σε περίπτωση καισαρικής τομής. Ίσως αυτό να έχει να κάνει με το ότι οι ασθενείς αντιλαμβάνονται πιο πολύ τον πόνο ή οι θεράποντες πιστεύουν ότι οι ασθενείς πονάνε πιο πολύ(58). Οι Harazim et . Al ανέλυσαν 70 τοκετούς σε γυναίκες με ΣΚΠ και έδειξαν ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υποτροπών 6 μήνες μετά τον τοκετό που να σχετίζεται με τον τρόπο του τοκετού ή την επιλογή μαιευτικής αναισθησίας(56). Σε μία αναδρομική μελέτη από τους Lavie et Al. συμπεριλήφθηκαν συνολικά 389 γυναίκες, 215 από τη μελέτη PRIMIS και 174 από τη μελέτη POPARTMUS και μελετήθηκε το ποσοστό υποτροπής 3 μήνες μετά τον τοκετό σε σχέση με την λήψη νευραξιακής αναισθησίας. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ νευραξιακής αναλγησίας και υποτροπής μετά τον τοκετό(57). Μία αναδρομική, Ιταλική μελέτη από τους Pasto et. Al μελέτησε 423 τοκετούς σε ασθενείς με ΣΚΠ για να αξιολογήσει αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του τρόπου τοκετού, της μαιευτικής αναισθησίας και των υποτροπών εντός ενός έτους από τον τοκετό. Δεν αποδείχθηκε κάποια αιτιολογική συσχέτιση(59).

## **7. Υποτροπές κατά την περίοδο της κύησης και μετά τον τοκετό σε ασθενείς με ΣΚΠ**

### **A) Επιδημιολογικά δεδομένα**

Η μελέτη PRIMS αποτέλεσε την πρώτη μεγάλη προοπτική, Ευρωπαϊκή, πολυκεντρική μελέτη της φυσικής ιστορίας της ΣΚΠ σε εγκύους γυναίκες. Παρακολουθήθηκαν 254 γυναίκες κατά τη διάρκεια 269 κύσεων και μέχρι το τέλος του δεύτερου έτους μετά τον τοκετό. Η μελέτη έδειξε σημαντική μείωση του ποσοστού υποτροπής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η οποία μειώθηκε περαιτέρω στο 3ο τρίμηνο, ακολουθούμενη από αύξηση της υποτροπής τους πρώτους 3 μήνες μετά τον τοκετό(26). Αυτά τα στοιχεία επιβεβαιώνονται περαιτέρω από άλλες μελέτες(28,31). Μια μεγάλη, προοπτική, πολυκεντρική μελέτη του 2014 έδειξε ότι το ποσοστό υποτροπής ήταν 0,32 δύο χρόνια προ της εγκυμοσύνης, το οποίο στη συνέχεια μειώθηκε από 0,25 στο πρώτο τρίμηνο σε 0,13 στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Κατά τους πρώτους 3 μήνες μετά τον τοκετό, το ποσοστό υποτροπής κορυφώθηκε σε 0,61(31). Τα ποσοστά υποτροπής που παρατηρήθηκαν σε αυτή τη μελέτη ήταν τουλάχιστον 50% λιγότερα σε σύγκριση με την παλαιότερη μελέτη PRIMS(26,31). Παρόλα αυτά το 72% των γυναικών δεν ανέφεραν υποτροπή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου(26). Από το δεύτερο τρίμηνο και έως και τα 2 έτη μετά τον τοκετό, το ποσοστό υποτροπής δεν διέφερε από εκείνο του προγεννητικού έτους(26,31).

### **B) Προγνωστικοί παράγοντες υποτροπής**

Οι υπάρχουσες μελέτες έχουν αναφέρει διαφορετικά στοιχεία μεταξύ του κινδύνου υποτροπής μετά τον τοκετό και του ποσοστού υποτροπής προ καθώς και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, του EDSS πριν από την εγκυμοσύνη και της χρήσης ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων πριν από την εγκυμοσύνη(26,28,30,31,60–65).

Η μεγαλύτερη, διεθνής μελέτη που βασίζεται σε μητρώα ασθενών με ΣΚΠ έδειξε ότι το χαμηλό ποσοστό υποτροπής δύο χρόνια πριν από την εγκυμοσύνη και η χρήση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων προ της εγκυμοσύνης αποτελούν τους δύο παράγοντες που δρουν προστατευτικά έναντι των υποτροπών μετά τον τοκετό. Η προστατευτική δράση των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων αναφέρεται για πρώτη φορά σε αυτή τη μελέτη. Η χρήση τους κατά την περίοδο πριν από τη σύλληψη συσχετίστηκε με μείωση κατά 45% του κινδύνου υποτροπής τους πρώτους 3 μήνες μετά τον τοκετό. Τα στοιχεία αυτά υπογραμμίζουν την ανάγκη επαρκούς ελέγχου της δραστηριότητας της νόσου πριν από την εγκυμοσύνη και του ρόλου των φαρμάκων ως πιθανού τροποποιητή της δραστηριότητας της νόσου μετά τον τοκετό(31). Άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν την προστατευτική δράση των φαρμάκων αυτών(28,30). Η μελέτη PRIMS και μια Ιταλική, προοπτική μελέτη έχουν δείξει ότι το ποσοστό υποτροπής πριν από την εγκυμοσύνη, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και το EDSS πριν από την εγκυμοσύνη συσχετίζονται με τις υποτροπές μετά τον τοκετό(26,63). Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν μόνο την επίδραση της δραστηριότητας της νόσου πριν από την εγκυμοσύνη στις υποτροπές μετά τον τοκετό (62,64), άλλες μόνο την επίδραση της δραστηριότητας της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης(28,30,62), ενώ άλλες δεν βρήκαν καμία σχέση μεταξύ του ποσοστού υποτροπής πριν από την εγκυμοσύνη και το ποσοστό υποτροπών μετά τον τοκετό(30,60).

## **Γ) Συσχέτιση υποτροπών με πορεία της νόσου**

Μία Πορτογαλική μελέτη κοόρτης και μία Ιταλική, προοπτική μελέτη έχουν συσχετίσει τις υποτροπές μετά τον τοκετό με πρόοδο της αναπηρίας κατά την διάρκεια του έτους μετά τον τοκετό(28,63) .

## **Δ)Θεραπεία**

### **i) Κορτικοστεροειδή**

Η θεραπεία με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή είναι μια συνήθης πρακτική για ασθενείς με οξείες υποτροπές της ΣΚΠ(3,53,66). Το τρίμηνο της εγκυμοσύνης, ο τύπος του κορτικοστεροειδούς, η διάρκεια της θεραπείας και η βαρύτητα της νόσου είναι επιμέρους θέματα που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε περιπτώσεις θεραπείας με κορτικοστεροειδή κατά την κύηση(3,53,66–69). Τα κορτικοστεροειδή πρέπει να αποφεύγονται κατά το πρώτο τρίμηνο, αλλά θεωρούνται ασφαλή κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε περιπτώσεις σοβαρών υποτροπών λόγω των κινδύνων που ενέχουν για αποβολή, κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και χαμηλό βάρος γέννησης(3,53,66).

Δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες που να αξιολογούν την επίδραση των ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών στις υποτροπές μετά τον τοκετό. Σε μια αναδρομική μελέτη 52 ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή, το 17,9% υποτροπίασε κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου μετά τον τοκετό σε σύγκριση με το 46,2% σε εκείνους που δεν έλαβαν θεραπεία. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στο ποσοστό υποτροπής στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μετά τον τοκετό(70). Μια προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τον Seze και υπολοίπους, που συμπεριέλαβε 20 ασθενείς με ΣΚΠ, ήταν η πρώτη μελέτη που αξιολόγησε την επίδραση των ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών στις υποτροπές μετά τον τοκετό. Η χορήγηση 1g ενδοφλέβιας κορτικοστεροειδών μηνιαίως κατά τη διάρκεια των 6 μηνών μετά τον τοκετό μείωσε τις υποτροπές κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου μετά τον τοκετό χωρίς σημαντική διαφορά στο δεύτερο τρίμηνο(71). Αυτή η τακτική μπορεί να εφαρμοσθεί σε γυναίκες που θηλάζουν και ταυτόχρονα υπάρχει κίνδυνος υποτροπής, που όμως δεν επιθυμούν, να ξεκινήσουν με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της γαλουχίας(53). Για την αντιμετώπιση των υποτροπών μετά τον τοκετό συνίσταται μεθυλπρεδνιζολόνη 1g για 3-5 ημέρες(5).

Τα επίπεδα πρεδνιζολόνης στο μητρικό γάλα φαίνεται να είναι αμελητέα, περίπου 0,1% της δόσης των μητέρων. Σε μια μελέτη ασθενών με ΣΚΠ που έλαβαν μέτριες δόσεις πρεδνιζολόνης(έως 80mg) εκτιμήθηκε ότι η πρεδνιζολόνη που προσλήφθηκε από το μητρικό γάλα θα μπορούσε να αυξήσει το πολύ 10% τα ενδογενή επίπεδα των βρεφών, γεγονός που έχει αμφίβολη κλινική σημασία. Η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται 2 ώρες μετά τη γαλουχία και μειώνεται γρήγορα. Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να προκαλέσουν καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά. Αυτές οι επιδράσεις θα μπορούσαν να ελαχιστοποιηθούν εάν η μητέρα θηλάσει 3-4 ώρες μετά τη λήψη μιας χαμηλής -μέτριας δόσης(53,67). Μία μελέτη με 16 θηλάζουσες γυναίκες με ΣΚΠ που έλαβαν 1g μεθυλπρεδνιζολόνης για τη θεραπεία των υποτροπών έδειξε ότι πολύ χαμηλά επίπεδα απεκκρίθηκαν στο μητρικό γάλα, όταν επιλέχθηκαν δείγματα έως και 12 ώρες μετά τη θεραπεία. Εκτός από αυτήν τη μελέτη υπάρχουν μόνο αναφορές περιπτώσεων σχετικά με αυτό το θέμα(72). Ο βέλτιστος χρόνος για θηλασμό δεν είναι καθιερωμένος(53,72). Οι συγγραφείς της προαναφερθείσας μελέτης συνέστησαν το θηλασμό μετά από 2-4 ώρες από τη λήψη της έγχυσης(72). Άλλοι ερευνητές προτείνουν ότι μπορεί να είναι συνετό για τις μητέρες να θηλάζουν 24-48 ώρες μετά τη φαρμακευτική αγωγή. Αυτές οι γυναίκες πρέπει να ενθαρρύνονται να



χρησιμοποιούν μια αντλία μαστού για να έχουν διαθέσιμο μητρικό γάλα όταν δεν μπορούν να θηλάσουν(53).

Υπάρχουν αμφιλεγόμενα δεδομένα σχετικά με το εάν η έκθεση σε κορτικοστεροειδή εκ του στόματος στην αρχή της εγκυμοσύνης σχετίζεται με κίνδυνο για στοματικές σχιστίες (υπερωισχιστία και λαγώχειλο) και συγγενείς ανωμαλίες. Μια μελέτη πληθυσμού από τη Δανία, η οποία περιέλαβε 1449 γυναίκες που χρησιμοποίησαν εισπνεόμενα ή από του στόματος κορτικοστεροειδή 30 ημέρες πριν από την εγκυμοσύνη και κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου δεν διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο για στοματική σχιστία ή συγγενείς δυσπλασίες στους απογόνους αυτών των γυναικών. Αυτό δεν ευθυγραμμίζεται με μερικές από τις προηγούμενες μελέτες που ανασκοπήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη. Ένας περιορισμός της μελέτης ήταν ότι δεν καταγράφηκαν οι αποβολές ή οι προκληθείσες εκτρώσεις που θα μπορούσαν να σχετίζονται με συγγενείς ανωμαλίες. Δύο μελέτες επιπολασμού, που συμπεριέλαβαν γυναίκες που χρησιμοποίησαν από του στόματος κορτικοστεροειδή στην αρχή της εγκυμοσύνης διαπίστωσαν έναν εκτιμώμενο κίνδυνο μεταξύ 2 και 2,1 για συγγενείς δυσπλασίες στους απογόνους. Τρεις μελέτες ασθενών-μαρτύρων, που εξέτασαν τους απογόνους μητέρων που χρησιμοποίησαν από του στόματος κορτικοστεροειδή στην αρχή της εγκυμοσύνης, έδειξαν αύξηση μεταξύ 1,3 και 5,2 στον εκτιμώμενο κίνδυνο για στοματική σχιστία(68).

## **ii) Ανοσοσφαιρίνες (IVIGs)**

Οι ανοσοσφαιρίνες αποτελούν μια ασφαλή θεραπεία τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο(73,74). Είναι, όμως, μία ακριβή θεραπεία(73). Τα δεδομένα από διαφορετικές μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους στις υποτροπές μετά τον τοκετό είναι αμφιλεγόμενα(73–79). Απαιτούνται μεγάλες μελέτες ελέγχου για να καθοριστεί ο ρόλος των IVIGs στην αποτροπή υποτροπών μετά τον τοκετό(78).

Μια συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2018 απέτυχε να δείξει κάποιο όφελος από τη χρήση των IVIGs για την αποτροπή υποτροπών μετά τον τοκετό. Περιορισμοί αυτής της μελέτης ήταν οι διαφορετικές δόσεις και θεραπευτικές αγωγές, ο ποικίλλων χρόνος θεραπείας, οι διαφορές στην αξιολόγηση των υποτροπών με την πάροδο του χρόνου και ο περιορισμένος αριθμός ασθενών(23). Μια αναδρομική μελέτη 132 εγκύων στη Σλοβενία που δημοσιεύτηκε μετά από αυτή τη μετανάλυση έδειξε παρόμοια αποτελέσματα. Δεν παρατηρήθηκε κάποια επίδραση των IVIGs στις μεταγεννητικές υποτροπές κατά το πρώτο έτος μετά τον τοκετό. Από την άλλη πλευρά, οι περισσότερες γυναίκες που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία είχαν ενεργό μαγνητική τομογραφία κατά τον πρώτο χρόνο μετά τον τοκετό, υποστηρίζοντας το γεγονός ότι οι IVIGs είναι αποτελεσματικές στην πρόληψη της υποκλινικής φλεγμονώδους δραστηριότητας μετά τον τοκετό(79). Μια μελέτη ασθενών μαρτύρων από τους Fragoso et al. περιέλαβε 134 εγκυμοσύνες γυναίκες με RRMS, όπου η ομάδα θεραπείας έλαβε IVIGs μετά τον τοκετό, απέτυχε να δείξει κάποιο όφελος από τις IVIGs(78). Οι περισσότερες από τις παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα των IVIGs στη μείωση των υποτροπών μετά τον τοκετό(74–77). Σε μια αναδρομική μελέτη κόορτης σε 108 ασθενείς, οι Achiron et al. χώρισαν τους ασθενείς σε 3 ομάδες: η ομάδα I δεν έλαβε θεραπεία, η ομάδα II έλαβε IVIGs 0,4 g / kg / ημέρα για πέντε συνεχόμενες ημέρες στην πρώτη εβδομάδα μετά τον τοκετό, με επιπλέον αναμνηστικές δόσεις στις έξι και 12 εβδομάδες και η ομάδα III έλαβε το ίδιο θεραπευτικό σχήμα, αλλά καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης. Αυτή η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με IVIGs μπορεί να έχει αξιοσημείωτη επίδραση στη μείωση του ποσοστού υποτροπής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της περιόδου μετά τον τοκετό. Πρότειναν ότι η επιλογή της χρήσης IVIGs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να εξεταστεί(75). Μια μελέτη των Orvieto et. al, που έκανε χρήση του ίδιου σχήματος με τον Achiron, δεν παρατήρησε υποτροπή κατά τους πρώτους έξι μήνες μετά τον τοκετό στις ασθενείς με ΣΚΠ,

υποδηλώνοντας μια ευνοϊκή επίδραση των IVIGs(74). Οι Hellwig et al. ακολούθησαν 124 εγκυμοσύνες σε μια προοπτική μελέτη που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με IVIGs ή ανοσοτροποποιητικά φάρμακα μετά τον τοκετό ή δεν έλαβαν καθόλου θεραπεία. Τα σχήματα των IVIGs ήταν μεταβλητά. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι IVIGs μπορούν να μειώσουν τις υποτροπές μετά τον τοκετό και ως εκ τούτου να χρησιμοποιηθούν σε γυναίκες που δεν επιθυμούν να θηλάσουν(76). Οι Haas et al, συμπεριέλαβαν 43 γυναίκες ασθενείς από τις οποίες οι 31 έλαβαν 60g IVIGs τις 3 πρώτες μέρες μετά τον τοκετό και σε περίπτωση ενεργού νόσου πριν τον τοκετό 10g IVIGs μηνιαίως και έδειξαν μείωση του ποσοστού υποτροπής περίπου στο ένα τρίτο μετά τον τοκετό (77). Οι Haas et al. έχουν, επίσης, μελετήσει διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα IVIG χωρίς να βρίσκουν σημαντικές διαφορές. Η πρώτη ομάδα έλαβε 150 mg / kg σωματικού βάρους (BW) IVIG την πρώτη ημέρα μετά τον τοκετό και η δεύτερη ομάδα II έλαβε 450, 300 και 150 mg / kg BW την πρώτη, δεύτερη και τρίτη ημέρα αντίστοιχα. Και οι δύο ομάδες έλαβαν στη συνέχεια 150 mg / kg BW πέντε φορές σε διαστήματα τεσσάρων εβδομαδιαίων(80).

### **iii) Πλασμαφαίρεση**

Υπάρχουν στην βιβλιογραφία μόνο τρεις αναφορές περιπτώσεων ασθενών με ΣΚΠ που έλαβαν πλασμαφαίρεση κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης(81–83). Τα χειρόγραφα συναίνεσης και οι δημοσιεύσεις παραλείπουν επίσης σε μεγάλο βαθμό τις συστάσεις, πέραν της δήλωσης ότι η πλασμαφαίρεση θεωρείται γενικά ασφαλής σε έγκυες ασθενείς . Παρέχουν, επίσης, την σύσταση η έγκυος να βρίσκεται ελαφρώς στην αριστερή πλάγια θέση για να ελαχιστοποιήσει την επίδραση πίεσης της μήτρας στην κάτω κοίλη φλέβα, που μπορεί να προκαλέσει υπόταση. Ωστόσο, τεχνικές λεπτομέρειες σχετικά με την κατάλληλη ανταλλαγή όγκων καθώς και η περιγραφή των πιθανών επιπλοκών για την έγκυο δεν παρέχονται. Η εγκυμοσύνη οδηγεί σε αιμοδυναμικές αλλαγές με αύξηση του όγκου πλάσματος ως και 50% ανά τρίμηνο. Ως εκ τούτου, η αδυναμία να υπολογίσει κανείς την αύξηση του όγκου του πλάσματος, μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση του όγκου της πλασμαφαίρεσης και αναποτελεσματική θεραπεία. Τα επίπεδα του ινωδογόνου αυξάνονται πάνω από 50% σε σχέση με τα επίπεδα προ της εγκυμοσύνης, ιδίως προ του τοκετού. Θα πρέπει να μετρούνται οι παράγοντες πήξης προ της πλασμαφαίρεσης και να επιβεβαιώνεται ότι δεν διαλύονται, διότι μειωμένα επίπεδα ινωδογόνου έχουν συσχετιστεί με αιμορραγία μετά τον τοκετό και εμβρυικό θάνατο(82).

## **8. Θηλασμός και συσχέτισή του με το ποσοστό υποτροπών**

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) συνιστά αποκλειστικό θηλασμό κατά τους πρώτους 6 μήνες μετά τον τοκετό και συνέχιση του θηλασμού σε συνδυασμό με συμπληρωματικά τρόφιμα καλής ποιότητας σε επαρκείς ποσότητες για 2 χρόνια ή περισσότερο(84). Τα δεδομένα σχετικά με την πιθανή συσχέτιση μεταξύ του θηλασμού και του ποσοστού υποτροπής μετά τον τοκετό σε γυναίκες με ΣΚΠ είναι αμφιλεγόμενα. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι ο θηλασμός μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής μετά τον τοκετό(30,60,61,65), ενώ ορισμένες άλλες απέτυχαν να δείξουν κάποια συσχέτιση(26,62,64).

Δύο μετααναλύσεις από το 2012 και το 2020 έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος για υποτροπή μετά τον τοκετό περιορίζεται έως και 50% για τις γυναίκες που θηλάζουν σε σύγκριση με εκείνες που δεν θηλάζουν. Οι περιορισμοί των δύο μελετών ήταν η ετερογένεια και ότι πολλές μελέτες εξαρτούνταν από την ανάκληση του ιστορικού θηλασμού(61,64). Η δεύτερη μετανάλυση ανέφερε μεγάλη πιθανότητα συστηματικού σφάλματος, που αναφέρθηκε επίσης σε άλλες μελέτες, υπό τη μορφή, ότι οι γυναίκες με μια ηπιότερη ασθένεια τείνουν να θηλάζουν(61). Μια προοπτική μελέτη κοόρτης βασιζόμενη στο Γερμανικό μητρώο που εξέτασε 201 ασθενείς έδειξε ότι οι γυναίκες που ακολούθησαν αποκλειστικό θηλασμό είχαν σημαντικό χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής κατά τους πρώτους έξι μήνες μετά τον τοκετό σε σύγκριση με εκείνες που δεν το έκαναν(30). Μία προοπτική μελέτη κοόρτης που συμπεριέλαβε 32 γυναίκες με ΣΚΠ στην Καλιφόρνια, έδειξε ότι οι ασθενείς που θηλάζουν αποκλειστικά είχαν κίνδυνο υποτροπής περίπου στο ένα πέμπτο σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν θηλάσαν μετά τον τοκετό(60). Οι παραπάνω μελέτες δεν βρήκαν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η αυξημένη δραστηριότητα της νόσου έκανε τις γυναίκες λιγότερο επιρρεπείς στο θηλασμό και έτσι θα μπορούσε να εξηγήσει υψηλότερο ποσοστό υποτροπής σε γυναίκες που δεν θηλάζουν. Και στις δύο μελέτες ο αποκλειστικός θηλασμός ορίστηκε ως θηλασμός για τουλάχιστον δύο μήνες χωρίς τακτική αντικατάσταση οποιουδήποτε γεύματος με συμπληρωματική σίτιση(30,60).

Στη μεγαλύτερη αναδρομική μελέτη PRIMIS δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ υποτροπών μετά τον τοκετό και της γαλουχίας αν και η μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί για να προσδιοριστεί αυτός ο κίνδυνος και η μελέτη ανήκει στην εποχή προ των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων(26). Μία Ιταλική μελέτη κοόρτης 298 γυναικών με ΣΚΠ έδειξε ότι το ποσοστό υποτροπής πριν, κατά τη διάρκεια και 1 έτος μετά την εγκυμοσύνη δεν διέφερε μεταξύ των γυναικών που θηλάζουν ή όχι(62). Μια Φιλανδική μελέτη 61 γυναικών με ΣΚΠ δεν έδειξε διαφορά στην υποτροπή μετά τον τοκετό μεταξύ του θηλασμού > 2 μήνες σε σύγκριση με εκείνη την ομάδα θηλασμού <2 μήνες(64). Μια προοπτική, Πορτογαλική μελέτη κοόρτης που μελέτησε 97 γυναίκες με ΣΚΠ έδειξε ότι ο θηλασμός δεν έχει καμία επίδραση στις υποτροπές μετά τον τοκετό(28).

Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες με ενεργό νόσο προ της εγκυμοσύνης είναι επιρρεπείς στο να μην θηλάσουν και να ξεκινήσουν τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα αμέσως μετά την εγκυμοσύνη (26,61,64,65) ενώ άλλες, που υποστηρίζουν μια ευεργετική επίδραση του θηλασμού στις υποτροπές, δεν δείχνουν κάποια συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της νόσου και της επιλογής για θηλασμό(30,60).

Απαιτούνται περαιτέρω έρευνες και μεγαλύτερες μελέτες για να προσδιοριστεί επαρκώς η ύπαρξη οποιασδήποτε συσχέτισης μεταξύ θηλασμού και υποτροπής σε ασθενείς με ΣΚΠ. Πολλές μελέτες απέτυχαν να εξετάσουν τις διαφορές μεταξύ αποκλειστικού θηλασμού και θηλασμού που συμπληρώνονται με τροφές άλλου τύπου.

Προτείνεται ότι ο θηλασμός προστατεύει από υποτροπές οδηγώντας σε χαμηλή και μη παλμική έκκριση GH και LH που οδηγούν σε καταστολή της ανάπτυξης ωθηκών ωθυλακίων με αποτέλεσμα την αμηνόρροια εκ του θηλασμού (30,60,61) .Οι ίδιοι συγγραφείς της μελέτης της Καλιφόρνιας έχουν δείξει ότι το πλεονέκτημα του θηλασμού εξαρτάται από την αύξηση των παραγόμενων από INF- $\gamma$  CD4 + T κυττάρων που σχετίζονται με την αμηνόρροια εκ της γαλουχίας(62)

Η ασφάλεια σχετικά με την χρήση των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων κατά τον θηλασμό θα συζητηθεί στο κεφάλαιο των φαρμάκων.

## **9. Η χρήση των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων πριν, κατά την διάρκεια και μετά την εγκυμοσύνη**

### **A) Εισαγωγή**

Η χρήση των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων κατά την διάρκεια της κύησης θα πρέπει να λαμβάνει υπόψιν τις ανάγκες του κάθε ασθενούς, δηλαδή, την ηλικία, τις προηγούμενες υποτροπές και την αναπηρία λόγω της νόσου, την δραστηριότητα στην MRI, τους κινδύνους που μπορεί να προκύψουν από την διακοπή της θεραπείας και τις προτιμήσεις του ασθενούς. Τα περισσότερα φάρμακα ανήκουν στην κατηγορία κύησης C κατά τον FDA και δεν συστήνονται στην διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός αν τα οφέλη υπερβαίνουν τους κινδύνους για το έμβρυο(3,5). Ορισμένα φάρμακα απαιτούν μία περίοδο έκπλυσης προτού να γίνει προσπάθεια σύλληψης. Τα περισσότερα φάρμακα αντενδείκνυνται κατά τον θηλασμό(3).

### **B) Ενέσιμες θεραπείες: INF-β και GA**

#### **1. Interferon-beta**

Η INF-b είναι ένα πολυπεπτίδιο με μοριακό βάρος 18.5 kDA και ως εκ τούτου δεν περνάει τον πλακούντα (3,85). Έχει καταταχθεί στην κατηγορία κύησης C από τον FDA(3).

Διάφορες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η έκθεση σε INF-b κατά την διάρκεια της κύησης δεν αυξάνει τον κίνδυνο αυτόματων εκτρώσεων ή συγγενών ανωμαλιών(86–89). Συνεπώς, η χρήση INF-b έως την κύηση θεωρείται ασφαλής και μπορεί, αν υπάρχει ανάγκη, να χρησιμοποιηθεί στη διάρκεια της εγκυμοσύνης(3).

Μία πρόσφατη προοπτική μελέτη βασισμένη στην Ευρωπαϊκή βάση δεδομένων της έκθεσης σε INF-b κατά την κύηση μελέτησε τα αποτελέσματα της κύησης σε 984 εγκυμοσύνες ασθενών με ΣΚΠ. Δεν βρέθηκε η έκθεση να αυξάνει τον κίνδυνο αυτόματων εκτρώσεων ή συγγενών ανωμαλιών. Οι ασθενείς εκτέθηκαν κατά κύριο λόγο στον πρώτο τρίμηνο της κύησης και διέκοψαν τη θεραπεία όταν διαπίστωσαν ότι ήταν έγκυες(86). Δύο παλαιότερες μελέτες, μία μελέτη κοόρτης που συμπεριέλαβε 396 εγκυμοσύνες από Ιταλικά κέντρα και μία μελέτη που βασίστηκε στην παγκόσμια βάση δεδομένων επιβεβαιώνουν αυτά τα δεδομένα, δείχνοντας ότι η έκθεση σε INF-b δεν αυξάνει τον κίνδυνο για συγγενείς ανωμαλίες ή αυτόματες εκτρώσεις. Παρομοίως, η έκθεση ήταν πιο συχνή κατά τις πρώτες βδομάδες του πρώτου τριμήνου και οι ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία όταν επιβεβαιώθηκε η εγκυμοσύνη(87,88). Μία πρόσφατη μελέτη, που συμπεριέλαβε 411 εγκυμοσύνες με έκθεση σε INF-b κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ή έως έξι μήνες προ της κύησης από τη βάση δεδομένων της Σουηδίας και 232 της Φιλανδίας, έδειξε ότι η έκθεση δεν επηρεάζει την ηλικία κύησης, τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά του νεογέννητου, δηλαδή το ύψος, το βάρος και την περίμετρο της κεφαλής. Προτείνουν ότι αυτό οφείλεται στο ότι δεν περνάει τον πλακούντα λόγω του υψηλού μοριακού βάρους και άρα δεν φτάνει στο έμβρυο(85). Μία μελέτη κοόρτης που βασίστηκε στις ίδιες βάσεις δεδομένων αλλά είχε μεγαλύτερο χρονικό εύρος για τα Φιλανδικά δεδομένα κατέληξε ότι τα δυσμενή αποτελέσματα δεν ήταν αυξημένα στην ομάδα που εκτέθηκε στην INF-b. Ο όρος δυσμενή αποτελέσματα συμπεριέλαβε τον εκλεκτικό τερματισμό της κύησης λόγω συγγενούς ανωμαλίας, τη γέννηση με συγγενή ανωμαλία και την θνησιγένεια (89).

Λόγω του υψηλού μοριακού βάρους αμελητέες ποσότητες περνούν στο μητρικό γάλα και ως εκ τούτου οι θηλάζουσες μπορεί να το χρησιμοποιήσουν, χωρίς να υπάρχει λόγος ανησυχίας για το νεογνό(3).

## **2. Glatimer Acetate**

Το Glatimer acetate είναι ένα μεγάλο πολυπεπτίδιο με μοριακό βάρος 5-9kDa και λόγω του υψηλού μοριακού βάρους δεν περνάει τον πλακούντα(3). Αποτελεί το μόνο ανοσοτροποποιητικό φάρμακο που ανήκει στην κατηγορία Β για την κύηση σύμφωνα με τον FDA(3,90).

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι το Glatimer acetate δε συσχετίζεται με δυσμενή αποτελέσματα της κύησης σε περίπτωση έκθεσης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης(90-94) και για αυτό τον μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, αν εκτιμηθεί ότι το όφελος για την μητέρα υπερβαίνει τον κίνδυνο για το έμβρυο(3). Δε συστήνεται η διακοπή του φαρμάκου προ της εγκυμοσύνης(95).

Μία πρόσφατη, μεγάλη μελέτη που ανέλυσε δεδομένα 5402 ασθενών με ΣΚΠ με έκθεση στο GA κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης από μία παγκόσμια φαρμακευτική βάση, δεν έδειξε αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών σε αυτές τις ασθενείς(90). Μία προοπτική μελέτη κοόρτης βασισμένη στο Γερμανικό μητρώο συμπεριέλαβε 246 εγκυμοσύνες ασθενών με ΣΚΠ από τις οποίες οι 156 είχαν εκτεθεί στο GA με το μεγαλύτερο ποσοστό να έχει σταματήσει τη θεραπεία στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Δεν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων σε αυτούς που εκτέθηκαν υπό την μορφή αυτόματων εκτρώσεων, πρόωρου τοκετού, καισαρικών τομών, μειωμένου βάρους γέννησης ή συγγενών ανωμαλιών, καταλήγοντας στο ότι η χρήση του στο πρώτο τρίμηνο της κύησης θεωρείται ασφαλής. Πρότειναν ότι αυτό οφείλεται στα χαρακτηριστικά του φαρμάκου, δηλαδή ότι λόγω του υψηλού μοριακού βάρους δεν περνάει τον πλακούντα και άρα δεν επιδράει στο έμβρυο(91). Μία προοπτική, πολυκεντρική Ιταλική μελέτη περιέλαβε 423 εγκυμοσύνες ασθενών με ΣΚΠ, από τις οποίες υπήρχε έκθεση στις 17 στο GA για χρονικό διάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα αυτόματων εκτρώσεων, πρόωρου τοκετού, μειωμένου βάρους και ύψους γέννησης ή συγγενών ανωμαλιών σε σχέση με ασθενείς με ΣΚΠ που δεν εκτέθηκαν(92). Μία προοπτική μελέτη παρατήρησης από τους Salminen et Al. ήταν η πρώτη μελέτη που αξιολόγησε τη χρήση του φαρμάκου σε όλη την διάρκεια της εγκυμοσύνης σε εννέα ασθενείς με ΣΚΠ. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα της κύησης. Πρότειναν ότι η θεραπεία με GA κατά την διάρκεια της κύησης είναι καλά ανεκτή και θα πρέπει να θεωρείται αποδεκτή σε ασθενείς με προηγουμένως πολύ ενεργή RRMS(93).

Αν λάβει κανείς υπόψιν το μεγάλο μοριακό του βάρος, είναι απίθανο το GA να εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και ο θηλασμός θεωρείται ασφαλής(3). Μία μελέτη του 2020 βασισμένη στη Γερμανική βάση δεδομένων ΣΚΠ και εγκυμοσύνης προσπάθησε να ερευνήσει, αν η έκθεση σε GA ή INF-b κατά τη διάρκεια του θηλασμού είναι ασφαλής για το νεογνό σε 74 νεογνά, από τα οποία 39 εκτέθηκαν σε INF-b, 34 σε GA και 1 και στα δύο. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα στα παιδιά κατά το πρώτο έτος της ζωής σχετικά με την σωματική, κινητική και λεκτική ανάπτυξη, τον αριθμό νοσηλείων και την ανάγκη χρήσης αντιβιοτικών(96).

## **Γ) Θεραπείες έγχυσης: Ocrelizumab, Alemtuzumab, Natalizumab**

### **1. Ocrelizumab**

Η Οκρελιζουμάμπη αποτελεί ένα ανασυνδυασμένο, μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι των CD20 B-λεμφοκυττάρων(3). Έχει εγκριθεί για την RRMS και την PPMS. Έχει μοριακό βάρος 145kDA και μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα μετά το πρώτο τρίμηνο. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι 26 ημέρες(3). Ανήκει στην κατηγορία κύησης C κατά τον FDA. Σύμφωνα με τον FDA οι ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για τουλάχιστον 6 μήνες από την διακοπή του φαρμάκου και σύμφωνα με τον EMA έως και 12 μήνες(3).

Υπάρχουν στην βιβλιογραφία λιγοστές μελέτες σχετικά με την χρήση του φαρμάκου στην εγκυμοσύνη με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Η μεγαλύτερη μελέτη από τους Guevara et Al. συνέλεξε δεδομένα από 362 εγκυμοσύνες ασθενών που είχαν εκτεθεί στο φάρμακο, από τις οποίες οι 267 αφορούσαν σε ασθενείς με ΣΚΠ. Δεν φάνηκε να υπάρχει αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων της κύησης, συμπεριλαμβανομένων του πρόωρου τοκετού και των συγγενών ανωμαλιών(Ectrims, 2019) . Μία πρόσφατη μελέτη από τους Kumpf et Al. μελέτησε τα αποτελέσματα της κύησης σε ασθενείς με ΣΚΠ, οπτική νευρομυελίτιδα ή άλλη νευροανοσολογική νόσο που εκτέθηκαν σε Οκρελιζουμάμπη/Ριτουξιμάμπη 12 μήνες πριν ή κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 64 ασθενείς με ΣΚΠ. Παρατηρήθηκε σημαντικά αυξημένη συχνότητα πρόωρου τοκετού και μειωμένο βάρος γέννησης τους βρέφους στις ασθενείς που εκτέθηκαν στην διάρκεια της εγκυμοσύνης(97).

Έχει αναφερθεί παροδική εξάντληση των B-λεμφοκυττάρων στην περιφέρεια και λεμφοκυττοπενία σε νεογνά μητέρων, που χρησιμοποιούν αντι-CD20 θεραπείες. Αν χρησιμοποιηθεί στην εγκυμοσύνη θα πρέπει να ελέγχονται τα B-κύτταρα του εμβρύου από τον ομφάλιο λώρο(3).

Δεδομένα για την μεταφορά της Οκρελιζουμάμπης στο μητρικό γάλα δεν υπάρχουν αλλά αναμένεται να είναι πολύ χαμηλή(97). Παρόλα αυτά δεν συστήνεται ο θηλασμός(3,97).

## **2. Alemtuzumab**

Η Αλεμτουζουμάμπη αποτελεί ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι των CD 52 υποδοχέων, οδηγώντας σε εξάλειψη των B και T λεμφοκυττάρων(3,5). Έχει μοριακό βάρος 150 kDA και δεν διέρχεται τον πλακούντα κατά το πρώτο τρίμηνο. Το φάρμακο έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής 4-5 ημέρες(3) και δεν ανιχνεύεται στο πλάσμα 1 μήνα μετά την τελευταία δόση. Εντούτοις, συνιστάται οι ασθενείς να μην μένουν έγκυες τουλάχιστον τέσσερις μήνες από την τελευταία έγχυση για την ελαχιστοποίηση της έκθεσης του βρέφους(3,5,98).

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αυξημένη θνησιμότητα και μειωμένα επίπεδα B και T λεμφοκυττάρων στους απογόνους κατά την έκθεση στην εγκυμοσύνη(3,5). Η βιβλιογραφία σχετικά με την έκθεση στο φάρμακο κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης σε ανθρώπους είναι λιγοστή. Μία πρόσφατη μελέτη από τους Oh et Al. συνέλεξε δεδομένα από την φάση 2 και 3 του κλινικού προγράμματος για 264 εγκυμοσύνες ασθενών με RRMS που είχαν έκθεση στο φάρμακο. Κατέληξαν ότι το πιο συχνό αποτέλεσμα είναι οι φυσιολογικές γεννήσεις και δε βρέθηκε αυξημένη συχνότητα συγγενών ανωμαλιών ή αυτόματης έκτρωσης.

Είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι το ενδεχόμενο αυτοάνοσης θυρεοειδικής νόσου παραμένει υψηλό για 4 χρόνια από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Αυτό έχει αυξημένη σημασία κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς μητρικά αντισώματα έναντι των υποδοχέων της TSH μπορεί να διαπεράσουν το πλακούντα και να προκαλέσουν παροδική νεογνική νόσο του Graves. Ως εκ τούτου, σε περίπτωση γνωστής αυτοάνοσης θυρεοειδικής νόσου θα πρέπει οι θυρεοειδικές ορμόνες να ελέγχονται μηνιαίως κατά την κύηση(3,5).

Όπως ισχύει για τα περισσότερα μονοκλωνικά αντισώματα η Αλεμουζουμάμπη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και ως εκ τούτου ο θηλασμός δεν συνιστάται(3,5).

### **3. Natalizumab**

Η Ναταλιζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της α4 ιντεγκρίνης στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων, που δρα ως μόριο προσκόλλησης(3,5). Η αναστολή της α4 ιντεγκρίνης μπορεί να επηρεάσει τη γονιμοποίηση, την εμφύτευση, την ανάπτυξη του πλακούντα, την αιμοποίηση και την καρδιακή ανάπτυξη(99,100). Η Ναταλιζουμάμπη είναι ένα πολύ μεγάλο μόριο με μοριακό βάρος 150 kDA(3), που δεν διέρχεται τον πλακούντα μέχρι τις 13-14 εβδομάδες της κύησης, αλλά διέρχεται ενεργά τον πλακούντα στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης(3,5).

Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η έκθεση στο φάρμακο δεν οδηγεί σε τετρατογένεση, αλλά έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εκτρώσεων(3,67,101–103). Για αυτό το λόγο κατατάσσεται στην κατηγορία κύησης C και θα πρέπει να χρησιμοποιείται στην εγκυμοσύνη μόνο αν τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων(3). Συνιστάται η διακοπή της Ναταλιζουμάμπης 3 μήνες πριν την προσπάθεια σύλληψης(3,99,100).

Μία παγκόσμια μελέτη παρατήρησης βασισμένη στη βάση δεδομένων έκθεσης στη Ναταλιζουμάμπη κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, που αποτελεί την μεγαλύτερη μελέτη έκθεσης στην Ναταλιζουμάμπη, συμπεριέλαβε 369 κύσεις ασθενών με ΣΚΠ που εκτέθηκαν στο φάρμακο 3 μήνες προ της σύλληψης ή κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν βρέθηκαν αυξημένος κίνδυνος αυτόματων εκτρώσεων, έκτοπων κυήσεων, πρόωρου τοκετού ή μειωμένου σωματικού βάρους κατά την γέννηση. Το ποσοστό μείζονων, συγγενών ανωμαλιών στο έμβρυο ήταν 5,05% , που ήταν μεγαλύτερο σε σχέση με αυτό που παρατηρήθηκε από το MACDP. Ωστόσο, δεν υπήρχε συγκεκριμένο πρότυπο ανωμαλιών που να υποδεικνύει την επίδραση του φαρμάκου(99). Μία Γερμανική, προοπτική μελέτη παρατήρησης συνέκρινε τα αποτελέσματα της κύησης σε 101 γυναίκες με RRMS που εκτέθηκαν στο φάρμακο στο πρώτο τρίμηνο της κύησης με ασθενείς χωρίς έκθεση σε ανοσοτροποποιητικά φάρμακα και υγιείς. Δεν βρέθηκαν διαφορές ως προς τη συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών και του πρόωρου τοκετού. Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα αυτόματων εκτρώσεων και χαμηλού βάρους γέννησης, που ωστόσο, δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών με ΣΚΠ που εκτέθηκαν στη Ναταλιζουμάμπη και των ασθενών που δεν εκτέθηκαν(101). Μία Πανιταλική μελέτη διερεύνησε 98 κύσεις ασθενών με ΣΚΠ και τις συνέκρινε με ασθενείς που λάμβαναν ενέσιμες θεραπείες, ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία και με τον υγιή πληθυσμό. Βρήκαν αυξημένο κίνδυνο αυτόματων εκτρώσεων, αλλά εντός των φυσιολογικών ορίων αυτού του γενικού πληθυσμού και χαμηλότερο σωματικό βάρος και ύψος γέννησης. Δεν βρέθηκε αυξημένη συχνότητα συγγενών ανωμαλιών(100). Μία προοπτική μελέτη παρατήρησης περιέλαβε 35 γυναίκες με ΣΚΠ που έμειναν τυχαία έγκυες και τις συνέκρινε με 23 γυναίκες με τη νόσο που δεν λάμβαναν θεραπεία κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Όλες οι γυναίκες προέβησαν σε διακοπή του φαρμάκου, όταν διαπίστωσαν την εγκυμοσύνη. Δεν βρέθηκε αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων της κύησης κατά την χρήση του φαρμάκου στην πρώιμη εγκυμοσύνη, συμπεριλαμβανομένων των αυτόματων εκτρώσεων και των συγγενών ανωμαλιών. Υπήρχε μία τάση τα νεογνά των μητέρων που εκτέθηκαν να έχουν χαμηλότερο βάρος γέννησης, αλλά αυτό παρέμεινε εντός φυσιολογικών ορίων(102). Σε μία πρόσφατη μελέτη κοόρτης βασισμένη στην Αυστριακή βάση δεδομένων μελετήθηκαν 12 εγκυμοσύνες ασθενών με RRMS που εκτέθηκαν σε Ναταλιζουμάμπη κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων της κύησης, όπως χαμηλό βάρος γέννησης, πρόωρος τοκετός , συγγενείς ανωμαλίες(104).



Μετά από την διακοπή του φαρμάκου προ ή κατά την διάρκεια της κύησης έχει παρατηρηθεί επανενεργοποίηση της νόσου ή ανάκαμψη της νόσου στο 1/3 των ασθενών σε 2-6 μήνες. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Για αυτό η διακοπή του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ίσως να μην αποτελεί επιλογή και θα πρέπει να συζητούνται αναλυτικά με τον ασθενή τα πιθανά οφέλη έναντι των κινδύνων(3,100). Όταν η σύλληψη πραγματοποιείται σύντομα μετά την διακοπή του φαρμάκου μειώνεται ο κίνδυνος επιδείνωσης της νόσου. Σε περιπτώσεις ενεργής νόσου θα μπορούσε να γίνεται διακοπή του φαρμάκου όταν επιβεβαιωθεί η κύηση(105).

Σε μία προσπάθεια να αποφευχθεί η επιδείνωση της νόσου κατά την εγκυμοσύνη έχει χρησιμοποιηθεί η εκτεταμένη διαλειμματική χορήγηση του φαρμάκου κάθε 6 με 8 εβδομάδες έναντι της μηνιαίας χορήγησης. Το φάρμακο, ωστόσο, θα πρέπει να διακόπτεται στο τρίτο τρίμηνο και να επαναχορηγείται σύντομα μετά τον τοκετό(3).

Η Ναταλιζουμάμπη μπορεί να προκαλέσει αιματολογικές διαταραχές στο έμβρυο, όπως αναιμία και θρομβοκυττοπενία κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης. Για αυτό συνίσταται ο αιματολογικός έλεγχος των νεογνών(5,100).

Η Ναταλιζουμάμπη ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα. Αν οι μητέρες επιλέξουν να θηλάσουν, θα πρέπει να ελέγχονται τα νεογνά για αιματολογικές ανωμαλίες(3).

## **Δ) Από του στόματος Θεραπείες: Teriflunomide, Dimethyl Fumarate, cladribine, Fingolimod**

### **1. Teriflunomide**

Η Τεριφλουνομίδη είναι ένα μικρό μόριο με μοριακό βάρος 270Da(3). Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 16-18 ημέρες, αλλά μπορεί να χρειαστούν έως δύο χρόνια μετά την διακοπή του φαρμάκου για να φτάσει σε αμελητέες ποσότητες στο πλάσμα, λόγω της εκτεταμένης εντεροηπατικής ανακύκλωσης. Η κύηση συνίσταται όταν η συγκέντρωση είναι μικρότερη από 0,02mg/ml. Ως εκ τούτου, προτείνεται η επιταχυνόμενη διαδικασία έκπλυσης με χολεστυραμίνη ή με ενεργό άνθρακα μετά την διακοπή της θεραπείας, που μπορεί να εφαρμοστεί επίσης σε περίπτωση μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης. Πρέπει να σημειωθεί ότι το φάρμακο ανιχνεύεται και στο σπέρμα. Η Τεριφλουνομίδη ανήκει στην κατηγορία κύησης Χ κατά τον FDA γιατί έχει συσχετιστεί με τερατογένεση και εμβρυικούς θανάτους σε μελέτες ζώων(3,5,106). Συνίσταται ενεργή αντισύλληψη κατά την διάρκεια χρήσης του φαρμάκου και για δύο χρόνια μετά την διακοπή του φαρμάκου πριν γίνει προσπάθεια σύλληψης(3).

Ωστόσο οι μελέτες σε ανθρώπους δεν έχουν δείξει αυξημένη συχνότητα τερατογένεσης σε ασθενείς που εκτίθενται σε Τεριφλουνομίδη στην διάρκεια της εγκυμοσύνης, γεγονός που φαίνεται να οφείλεται σε διαφορές στην συγγένεια του φαρμάκου με το ένζυμο διυδροροστική αφυδρογονάση (106–108). Η μεγαλύτερη μελέτη διερεύνησε 437 εγκυμοσύνες ασθενών με ΣΚΠ, που προέκυψαν από τις βάσεις κλινικών δεδομένων και την εμπειρία μετά την εισαγωγή του φαρμάκου στην αγορά και είχαν τυχαία εκτεθεί στην Τεριφλουνομίδη. Σε αντίθεση με τις μελέτες σε ζώα, δεν βρέθηκε αυξημένη συχνότητα συγγενών ανωμαλιών και ούτε διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα αυτόματων εκτρώσεων(108). Μία μελέτη κοόρτης βασισμένη στην Δανέζικη βάση δεδομένων μελέτησε τα αποτελέσματα της κύησης σε 31 περιπτώσεις, από τις οποίες οι 13 ήταν γυναίκες που εκτέθηκαν και 18 αφορούσαν σε συντρόφους ανδρών που έκαναν χρήση του φαρμάκου. Δεν βρέθηκε αυξημένη συχνότητα αυτόματων εκτρώσεων, συγγενών ανωμαλιών ή πρόωρου τοκετού σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Επειδή η Τεριφλουνομίδη αποτελεί ένα μικρό μόριο φαίνεται να εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και ως εκ τούτου ο θηλασμός αντενδείκνυται(3,5).

## **2. Dimethyl fumarate**

Το Dimethyl fumarate αποτελεί ένα μικρό μόριο με μοριακό βάρος 144Da(3). Έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, 1 ώρα, και για αυτό ο προγραμματισμός της κύησης δεν αποτελεί πρόβλημα μετά την διακοπή του(3,5). Κατατάσσεται στην κατηγορία κύησης C από τον FDA(3).

Σε πολύ υψηλές και τοξικές δόσεις σε ζώα έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα αυτόματων εκτρώσεων, καθυστερημένη οστεοποίηση και σεξουαλική ωρίμανση καθώς και μειωμένο σωματικό βάρος γέννησης(3,5,109).

Οι μελέτες σε ανθρώπους δεν έχουν δείξει αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων της κύησης(109,110). Η μεγαλύτερη μελέτη συμπεριέλαβε 63 κυήσεις από κλινικές δοκιμές και 153 κυήσεις από την εμπειρία μετά την εισαγωγή του φαρμάκου στην αγορά, που εκτέθηκαν στο φάρμακο το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Μέρος των ασθενών είχαν ως διάγνωση την ΣΚΠ. Η χρήση του φαρμάκου δεν συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα συγγενών ανωμαλιών ή άλλων ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων της κύησης(109). Μία πρόσφατη, προοπτική μελέτη ανέλυσε τα δεδομένα από 132 εγκυμοσύνες ασθενών με ΣΚΠ που εκτέθηκαν στο φάρμακο οποιαδήποτε στιγμή κατά την διάρκεια της κύησης, βασιζόμενη σε μία παγκόσμια βάση δεδομένων. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων της κύησης, όπως, αυτόματων εκτρώσεων, συγγενών ανωμαλιών, πρόωρου τοκετού(110).

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για την έκκριση του φαρμάκου στο μητρικό γάλα, αλλά το μικρό του μοριακού βάρος καθιστά την έκκριση στο μητρικό γάλα πιθανή. Για αυτό τον λόγο, η χρήση του στον θηλασμό θα πρέπει να αποφεύγεται(3,5).

## **3. Cladribine**

Η Κλαντριμπίνη αποτελεί ένα ανάλογο πουρίνης που έχει εγκριθεί από τον FDA για την RRMS και την ενεργό SPMS. Λόγω του χαμηλού μοριακού του βάρους, που είναι 285Da διέρχεται τον πλακούντα. Λόγω του μηχανισμού δράσης του, που είναι η πρόκληση της απόπτωσης στα κύτταρα, θεωρείται ότι, ίσως, να έχει ανεπιθύμητα αποτελέσματα στην γαμετογένεση και εμβρυογένεση και για αυτό κατατάσσεται στην κατηγορία κύησης D από τον FDA. Συνίσταται η αποφυγή της κύησης κατά την χρήση του φαρμάκου και τουλάχιστον για έξι μήνες από την τελευταία δόση του τόσο στις γυναίκες όσο και στους άνδρες(3).

Υπάρχει μόνο μία μελέτη στην βιβλιογραφία που να αξιολογεί τα αποτελέσματα της κύησης σε ασθενείς με ΣΚΠ που εκτέθηκαν στο φάρμακο ή σε συντρόφους ασθενών βασισμένη στο κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης του φαρμάκου. Αυτή συμπεριέλαβε 70 εγκυμοσύνες ασθενών από τις οποίες το 40% κατέληξε σε ζωντανές γεννήσεις, το 26% σε εκλεκτικό τερματισμό της κύησης, το 23% σε αυτόματες εκτρώσεις και το 10% σε θεραπευτικό τερματισμό της κύησης. Βρέθηκε ένα αυξημένο ποσοστό τερματισμού της κύησης. Βρέθηκαν δύο περιπτώσεις συγγενών ανωμαλιών(111).

Ο θηλασμός θα πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες που λαμβάνουν το φάρμακο(3).

## **4. Fingolimod**

Η Φιγκολιμόδη έχει μικρό μοριακό βάρος 307Da και μπορεί να διέλθει τον πλακούντα(3). Αποτελεί έναν αγωνιστή υποδοχέων της σφινγκοσίνης 1, που είναι υπεύθυνοι για την δημιουργία του

αγγειακού συστήματος στην περίοδο της οργανογένεσης(3,5). Για αυτό τον λόγο, δεν είναι τυχαίο που έχει συσχετιστεί σε μελέτες ζώων με εμβρυοτοξικότητα και τερατογένεση(ελλείμματα κοιλιακού διαφράγματος, παραμένον truncus arteriosus). Ανήκει στην κατηγορία κύησης C και θα πρέπει να αποφεύγεται στην εγκυμοσύνη. Συνίσταται η διακοπή του δύο μήνες πριν την προσπάθεια σύλληψης και η αποτελεσματική αντισύλληψη κατά την διάρκεια της χρήσης του(3,112,113).

Οι μελέτες σε ανθρώπους δεν έχουν οδηγήσει σε καταληκτικά αποτελέσματα. Μία μελέτη συνέλλεξε δεδομένα από 1246 κυήσεις ασθενών με ΣΚΠ που εκτέθηκαν στην Φιγκολιμόδη και προήλθαν από κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης, το πρόγραμμα επιτήρησης του φαρμάκου και αυτόματες αναφορές. Δεν βρέθηκε αυξημένη συχνότητα μείζονων συγγενών ανωμαλιών και αυτόματης έκτρωσης(113). Στο κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης του φαρμάκου συμπεριλήφθηκαν 66 εγκυμοσύνες με ενδομήτρια έκθεση στην Φιγκολιμόδη. Παρατηρήθηκαν 24 γεννήσεις, 9 αυτόματες εκτρώσεις, 24 εκλεκτικές εκτρώσεις, 4 εν εξελίξει εγκυμοσύνης και 1 με άγνωστο αποτέλεσμα. Παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό αυτόματων εκτρώσεων σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Παρατηρήθηκαν δύο περιπτώσεις συγγενών ανωμαλιών αλλά δε φάνηκε να σχετίζονται αποκλειστικά με την Φιγκολιμόδη. Διαπιστώθηκαν 5 περιπτώσεις ανώμαλης εμβρυϊκής ανάπτυξης ανάμεσα σε αυτούς που έκαναν εκλεκτική έκτρωση και στις ζωντανές κυήσεις. Σε όλες τις περιπτώσεις η έκθεση στο φάρμακο πραγματοποιήθηκε στο πρώτο τρίμηνο(112). Μία πρόσφατη, πολυκεντρική προοπτική μελέτη συνέκρινε τα αποτελέσματα τις κύησης μεταξύ 63 εγκυμοσύνων που εκτέθηκαν Φιγκολιμόδη στο πρώτο τρίμηνο τις κύησης και 62 που εκτέθηκαν σε INF-b. Δε βρέθηκε αυξημένη συχνότητα μείζονων συγγενών ανωμαλιών ή αυτόματων εκτρώσεων στην ομάδα που εκτέθηκε στην Φιγκολιμόδη, προτείνοντας ότι χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να διερευνηθούν αυτούς τους κινδύνους (114).

Η εγκυμοσύνη δεν έχει φανεί να προστατεύει έναντι των υποτροπών μετά την διακοπή της Φιγκολιμόδης. Δύο μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών έχουν δείξει ποσοστό υποτροπής 42-100% μετά την διακοπή του φαρμάκου(3,115). Η λεμφοκυττοπενία <300/μl τους 3 πρώτους μήνες χρήσης του φαρμάκου προβλέπει πρωιμότερες και βαρύτερες υποτροπές κατά την διακοπή(115). Για να προληφθεί αυτό, μπορεί να γίνει αλλαγή στην Ναταλιζουμάμπη προ της κύησης αλλά δε θα πρέπει να αρχίζεται προτού γίνει ανάκαμψη του αριθμού των λεμφοκυττάρων <800/μl, που συνήθως παίρνει 6-8 εβδομάδες από την διακοπή της θεραπείας(3).

Η Φιγκολιμόδη μπορεί να ανιχνευτεί στο μητρικό γάλα και για αυτό δε συνίσταται η χρήση της στην διάρκεια του θηλασμού(3).

## Συνοπτικός πίνακας ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων

**Table 1.** Approved disease modifying therapies (DMTs) for MS: overview of their use before, during and after pregnancy.

DMT	Relevant pharmacokinetic properties	Wash-out period preconception	Use in pregnancy (P) and during breastfeeding (BF)	Effect in neonate	Practical recommendations with regard to pregnancy and breastfeeding
<b>Injectable DMTs</b>					
Interferon beta (IFNβ)	MW ≈ 18.5–22.5 kDa t <sub>1/2</sub> ≈ 10–69h not crossing placenta	Not required	P: No increased risk of fetal abnormalities or adverse pregnancy outcomes (N > 3,500) BF: Theoretically safe (RID < 0.006%)		Pregnancy: Stop contraception. Continue IFNβ at least until pregnancy confirmed. Continue through entire pregnancy depending disease activity. In unplanned pregnancy, continue IFNβ depending disease activity. Breastfeeding: Considered safe. (Benefit of breastfeeding outweighs the risk of treatment).
Glatiramer acetate (GA)	MW ≈ 5–9 kDa t <sub>1/2</sub> ≈ 20h not crossing placenta	Not required	P: No increased risk of fetal abnormalities or adverse pregnancy outcomes (N > 8,000) BF: Theoretically safe		Pregnancy: Stop contraception. Continue GA at least until pregnancy confirmed. Continue through entire pregnancy depending disease activity. In unplanned pregnancy, continue GA depending disease activity. Breastfeeding: Considered safe. (Benefit of breastfeeding outweighs the risk of treatment).
<b>Oral DMTs</b>					
Teriflunomide	MW ≈ 270Da t <sub>1/2</sub> 15–18 days high PB extensive enterohepatic recycling crosses placenta	Use accelerated elimination procedure	P: No evidence of increased risk of fetal abnormalities or adverse pregnancy outcomes (N > 500) BF: Contraindicated: likely transfer but no data		Pregnancy: Discontinue teriflunomide before conception Use accelerated elimination procedure. Maintain effective contraception as long as teriflunomide plasma concentration is > 0.02 mcg/mL. Switch to an alternative treatment if required. In unplanned pregnancy accelerated elimination procedure should be done as soon as possible. Breastfeeding: Contraindicated during treatment.
Dimethyl fumarate (DMF)	MW ≈ 144Da t <sub>1/2</sub> ≈ 1h high Vd crosses placenta	Not required	P: No evidence of increased risk of fetal abnormalities or adverse pregnancy outcomes (N < 200) BF: Contraindicated: likely transfer but no data		Pregnancy: Discontinue DMF before conception. If required start alternative treatments e.g. natalizumab. In unplanned pregnancy discontinue DMF immediately. Breastfeeding: Contraindicated during treatment.
Fingolimod	MW ≈ 307Da high oral AUC t <sub>1/2</sub> 6–9 days high PB crosses placenta	2 months	P: No evidence of increased risk of fetal abnormalities or adverse pregnancy outcomes (N < 500) BF: Contraindicated: transferred		Pregnancy: Discontinue fingolimod before conception. Maintain effective contraception for at least 2 months. Consider alternative treatments e.g. natalizumab. In unplanned pregnancy discontinue fingolimod immediately. Breastfeeding: Contraindicated during treatment.

(continued)

Table 1. Continued.

DMT	Relevant pharmacokinetic properties	Wash-out period preconception	Use in pregnancy (P) and during breastfeeding (BF)	Effect in neonate	Practical recommendations with regard to pregnancy and breastfeeding
Cladribine	MW $\approx$ 285Da $t_{1/2}$ 6–20h crosses placenta	6 months after the last course	P: No evidence of increased risk of fetal abnormalities or adverse pregnancy outcomes ( $N < 50$ ) BF: Contraindicated: likely transfer but no data		Pregnancy: Maintain effective contraception for at least 6 months after last course. Discontinue any further treatment until after pregnancy. Breastfeeding: Contraindicated during treatment and for 1 week after the last dose.
Siponimod	MW $\approx$ 516Da $t_{1/2}$ $\approx$ 57h cytochrome P450 2C9 dependent crosses placenta	Not available	P: Limited data BF: Contraindicated: likely transfer but limited data		Pregnancy: Discontinue siponimod before conception. Maintain effective contraception for at least 10 days. Discuss alternative treatments. In unplanned pregnancy discontinue siponimod immediately. Breastfeeding: Contraindicated during treatment
Infusion DMDs Natalizumab	MW $\approx$ 150 kDa $t_{1/2}$ $\approx$ 11 days $\pm$ 4days Prolonged $t_{ss}$ 28 weeks crossing placenta in 2nd and 3rd trimester	Not required	No evidence of increased risk of fetal abnormalities or adverse pregnancy outcomes ( $N > 500$ ) BF: Contraindicated: transferred in human breast milk (RID 2–5% at 50 days)	After week 30 reversible hematological abnormalities in newborn	Pregnancy: • Re-active approach: Discontinue natalizumab before conception. Continue effective contraception for at least 2 months after discontinuation. If required, resume in case of relapse. • Pro-active approach: Stop contraception. Continue natalizumab at least until pregnancy confirmed. Continue natalizumab after conception. Use EID of natalizumab during pregnancy. Last dose during pregnancy at latest week 34 and resume soon after birth. In unplanned pregnancy continue natalizumab in highly active disease. Breastfeeding: Contraindicated during treatment but if women decide to breastfeed under natalizumab, infants should be monitored for hematological abnormalities.
Alemtuzumab	MW $\approx$ 150 kDa $t_{1/2}$ 4–5 days crosses placenta	4 months after the last course	P: No evidence of increased risk of fetal abnormalities or adverse pregnancy outcomes ( $N < 200$ ) BF: Contraindicated: unlikely transfer but no data	Potential for transient neonatal Graves' disease	Pregnancy: Maintain effective contraception for at least 4 months after last infusion. Discontinue any further treatment until after pregnancy. Breastfeeding: Contraindicated during treatment.
Ocrelizumab	MW $\approx$ 145 kDa $t_{1/2}$ $\approx$ 26 days crosses placenta	FDA: 6 months after the last infusion EMA: 12 months after the last infusion	P: No evidence of increased risk of fetal abnormalities or adverse pregnancy outcomes ( $N < 50$ ) BF: Contraindicated: unlikely transfer but no data	Reversible reduction in B-cell count in newborn Plan vaccinations accordingly	Pregnancy: Maintain effective contraception for at least 6 months after the last infusion. Discontinue any further treatment until after pregnancy. Breastfeeding: Contraindicated during treatment.

Abbreviations. AUC, area under the curve; DMD, disease modifying drug; EID, extended interval dose; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; MW, molecular weight; PB, protein binding; RID, relative infant dose (compared with maternal dose);  $t_{1/2}$ , terminal half-life;  $t_{ss}$ , time to steady state; Vd, volume of distribution.

## **Βιβλιογραφικές αναφορές**

1. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: Current knowledge and future outlook. *Eur Neurol*. 2014;72(3–4):132–41.
2. Nicholas R, Rashid W. Multiple sclerosis. *Am Fam Physician*. 2013;87(10):712–4.
3. Canibaño B, Deleu D, Mesraoua B, Melikyan G, Ibrahim F, Hanssens Y. Pregnancy-related issues in women with multiple sclerosis: an evidence-based review with practical recommendations. *J Drug Assess*. 2020;9(1).
4. Thompson AJ, Baranzini S, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Seminar : Multiple Sclerosis. :1–41.
5. Varytė G, Zakarevičienė J, Ramašauskaitė D, Laužikienė D, Arlauskienė A. Pregnancy and Multiple Sclerosis: An Update on the Disease Modifying Treatment Strategy and a Review of Pregnancy’s Impact on Disease Activity. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(2).
6. Cavalla P, Rovei V, Masera S, Vercellino M, Massobrio M, Mutani R, et al. Fertility in patients with multiple sclerosis: Current knowledge and future perspectives. *Neurol Sci*. 2006;27(4):231–9.
7. Thöne J, Kollar S, Nousse D, Ellrichmann G, Kleiter I, Gold R, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2015;21(1):41–7.
8. Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: Impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs*. 2015;29(3):207–20.
9. Roux T, Courtillot C, Debs R, Touraine P, Lubetzki C, Papeix C. Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. *J Neurol*. 2015;262(4):957–60.
10. Moberg JY, Laursen B, Thygesen LC, Magyari M. Reproductive history of the Danish multiple sclerosis population: A register-based study. *Mult Scler J*. 2020;26(8):902–11.
11. Ferraro D, Simone AM, Adani G, Vitetta F, Mauri C, Strumia S, et al. Definitive childlessness in women with multiple sclerosis: a multicenter study. *Neurol Sci*. 2017;38(8):1453–9.
12. Altintas A, Najar B, Gozubatik-Celik G, Menku SF. Pregnancy data in a Turkish multiple sclerosis population. *Eur Neurol*. 2015;74(5–6):296–302.
13. Ghafoori F, Dehghan-Nayeri N, Khakbazan Z, Hedayatnejad M, Nabavi SM. Pregnancy and motherhood concerns surrounding women with multiple sclerosis: A qualitative content analysis. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2020;8(1):2–11.
14. Alwan S, Yee IM, Dybalski M, Guimond C, Dwosh E, Greenwood TM, et al. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Mult Scler J*. 2013;19(3):351–8.
15. Drulovic J, Kistic-Tepavcevic D, Pekmezovic T. Epidemiology, diagnosis and management of sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg [Internet]*. 2020;120(4):791–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01323-4>
16. Delaney KE, Donovan J. Multiple sclerosis and sexual dysfunction: A need for further

- education and interdisciplinary care. *NeuroRehabilitation*. 2017;41(2):317–29.
17. Fletcher SG, Castro-Borrero W, Remington G, Treadaway K, Lemack GE, Frohman EM. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis: A multidisciplinary approach to evaluation and management. *Nat Clin Pract Urol*. 2009;6(2):96–107.
  18. Sepúlveda M, Ros C, Martínez-Lapiscina EH, Solà-Valls N, Hervàs M, Llufríu S, et al. Pituitary-ovary axis and ovarian reserve in fertile women with multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler*. 2016;22(4):564–8.
  19. Sadeghpour N, Mirmosayyeb O, Bjørklund G, Shaygannejad V. Is Fertility Affected in Women of Childbearing Age with Multiple Sclerosis or Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder? *J Mol Neurosci*. 2020;70(11):1829–35.
  20. Coyle PK, Oh J, Magyari M, Oreja-Guevara C, Houtchens M. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: An evidence-based review. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019;32(March):54–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.04.003>
  21. Liguori NF, Alonso R, Pinheiro AA, Balbuena ME, Barboza A, Bestoso S, et al. Consensus recommendations for family planning and pregnancy in multiple sclerosis in argentina. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020;43(April):102147. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102147>
  22. Langer-Gould AM. Pregnancy and family planning in multiple sclerosis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019;25(3):773–92.
  23. Jalkanen A, Kauko T, Turpeinen U, Hämäläinen E, Airas L. Multiple sclerosis and vitamin D during pregnancy and lactation. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(1):64–7.
  24. Surcel H, Ascherio A. in offspring of women in the Finnish Maternity Cohort. 2017;73(5):515–9.
  25. Ueda P, Rafatnia F, Bäärnhielm M, Fröbom R, Korzunowicz G, Lönnnerbro R, et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014;76(3):338–46.
  26. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovic-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): Clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004;127(6):1353–60.
  27. CONFAVREUX C, HUTCHINSON M, HOURS MM, CORTINOVIS-TOURNIAIRE P, MOREAU T. Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis. *Surv Anesthesiol*. 1999;43(1):25–6.
  28. Jesus-Ribeiro J, Correia I, Martins AI, Fonseca M, Marques I, Batista S, et al. Pregnancy in Multiple Sclerosis: A Portuguese cohort study. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2017;17(March):63–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2017.07.002>
  29. Houtchens MK, Edwards NC, Phillips AL. Relapses and disease-modifying drug treatment in pregnancy and live birth in US women with MS. *Neurology*. 2018;91(17):E1570–8.
  30. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S, Borisow N, Haghikia A, Elias-Hamp B, et al. Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. *JAMA Neurol*. 2015;72(10):1132–8.
  31. Hughes SE, Spelman T, Gray OM, Boz C, Trojano M, Lugaesi A, et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2014;20(6):739–46.
  32. Ramagopalan S, Yee I, Byrnes J, Guimond C, Ebers G, Sadovnick D. Term pregnancies and the

- clinical characteristics of multiple sclerosis: A population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(8):793–5.
33. Koch M, Uyttenboogaart M, Heersema D, Steen C, De Keyser J. Parity and secondary progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(6):676–8.
  34. D’Amico E, Leone C, Patti F. Offspring number does not influence reaching the disability’s milestones in multiple sclerosis: A seven-year follow-up study. *Int J Mol Sci*. 2016;17(2).
  35. McCombe PA, Callaway LK. Multiparity in women with multiple sclerosis causes less long-term disability: No. *Mult Scler J*. 2014;20(11):1435–6.
  36. Nielsen NM, Jørgensen KT, Stenager E, Jensen A, Pedersen B V., Hjalgrim H, et al. Reproductive history and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology*. 2011;22(4):546–52.
  37. Salehi F, Abdollahpour I, Nedjat S, Sahraian MA, Memari AH, Rahnama M, et al. Uncovering the link between reproductive factors and multiple sclerosis: A case-control study on Iranian females. *Mult Scler Relat Disord [Internet]*. 2018;20(August 2017):164–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.01.019>
  38. Achiron A, Ben-David A, Gurevich M, Magalashvili D, Menascu S, Dolev M, et al. Parity and disability progression in relapsing–remitting multiple sclerosis. *J Neurol [Internet]*. 2020;267(12):3753–62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10093-1>
  39. Zeydan B, Atkinson EJ, Weis DM, Smith CY, Gazzuola Rocca L, Rocca WA, et al. Reproductive history and progressive multiple sclerosis risk in women. *Brain Commun*. 2020;2(2).
  40. Zuluaga MI, Otero-Romero S, Rovira A, Perez-Hoyos S, Arrambide G, Negrotto L, et al. Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology*. 2019;92(13):E1507–16.
  41. Voskuhl R, Momtazee C. Pregnancy : Effect on Multiple Sclerosis , Treatment Considerations , and Breastfeeding. 2017;974–84.
  42. Li D, Traboulsee a., Coyle PK, Arnold DL, Barkhof F, Grossman R, et al. STATEMENT Standardized MR Imaging Protocol for Multiple Sclerosis : Consortium of MS Centers Consensus. *Am J Neuroradiol*. 2006;27(2):455–61.
  43. Lum M, Tsiouris AJ. MRI safety considerations during pregnancy. *Clin Imaging [Internet]*. 2020;62(November 2019):69–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.02.007>
  44. Tirada N, Dreizin D, Khati NJ, Akin EA, Zeman RK. Imaging pregnant and lactating patients. *Radiographics*. 2015;35(6):1751–65.
  45. Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Aspelin P, Bellin MF, et al. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol*. 2005;15(6):1234–40.
  46. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316(9):952–61.
  47. Little JT, Bookwalter CA. Magnetic Resonance Safety: Pregnancy and Lactation. *Magn Reson Imaging Clin N Am [Internet]*. 2020;28(4):509–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mric.2020.06.002>
  48. Macdonald SC, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Pregnancy Outcomes in Women with Multiple



- Sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2019;188(1):57–66.
49. Fong A, Chau CT, Quant C, Duffy J, Pan D, Ogunyemi DA. Multiple sclerosis in pregnancy: prevalence, sociodemographic features, and obstetrical outcomes. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2018;31(3):382–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1286314>
  50. Kelly VM, Nelson LM, Chakravarty EF. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy: Editorial Comment. *Obstet Gynecol Surv*. 2010;65(3):156–8.
  51. Soler B, Ciampi E, Uribe-San-Martín R, Keller K, Astudillo M, Charaf V, et al. Pregnancy outcomes in women with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;48(November 2020).
  52. Houtchens MK, Edwards NC, Schneider G, Stern K, Phillips AL. Pregnancy rates and outcomes in women with and without MS in the United States. *Neurology*. 2018;91(17):E1559–69.
  53. Houtchens MK, Kolb CM. Multiple sclerosis and pregnancy: Therapeutic considerations. *J Neurol*. 2013;260(5):1202–14.
  54. Van Der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L, Synnes A, Sadovnick D, Sayao AL, et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;70(1):41–50.
  55. Lopez-Leon S, Geissbühler Y, Sabidó M, Turkson M, Wahlich C, Morris JK. A systematic review and meta-analyses of pregnancy and fetal outcomes in women with multiple sclerosis: a contribution from the IMI2 ConcePTION project. *J Neurol* [Internet]. 2020;267(9):2721–31. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09913-1>
  56. Harazim H, Štourač P, Janků P, Zelinková H, Frank K, Dufek M, et al. Obstetric anesthesia/analgesia does not affect disease course in multiple sclerosis: 10-year retrospective cohort study. *Brain Behav*. 2018;8(9):1–9.
  57. Lavie C, Rollot F, Durand-Dubief F, Marignier R, Ionescu I, Casey R, et al. Neuraxial analgesia is not associated with an increased risk of post-partum relapses in MS. *Mult Scler J*. 2019;25(4):591–600.
  58. Lu E, Zhao Y, Dahlgren L, Preston R, Van Der Kop M, Synnes A, et al. Obstetrical epidural and spinal anesthesia in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013;260(10):2620–8.
  59. Pastò L, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Giannini M, Razzolini L, et al. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: The Italian cohort study. *BMC Neurol*. 2012;12:1–7.
  60. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, Leimpeter AD, Greenwood E, Albers KB, et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(8):958–63.
  61. 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*. 2020;77(3):327–38.
  62. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Martinelli V, Moiola L, Patti F, et al. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;77(2):145–50.
  63. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Sturchio A, Martinelli V, Moiola L, et al. Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: The role of disease modifying drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):846–51.

64. Airas L, Pirttila T. Clinical / Scientific Notes PREPREGNANCY DISEASE ACTIVITY IN. *Neurology*. 2010;474–6.
65. Pakpoor J, Disanto G, Lacey M V., Hellwig K, Giovannoni G, Ramagopalan S V. Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: A meta-analysis. *J Neurol*. 2012;259(10):2246–8.
66. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: Management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;115(1):3–9.
67. Elliott AB, Chakravarty EF. Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases. *Women’s Heal [Internet]*. 2010 [cited 2021 Apr 25];6(3):431–42. Available from: [www.futuremedicine.com](http://www.futuremedicine.com)
68. Bjørn AMB, Ehrenstein V, Hundborg HH, Nohr EA, Sørensen HT, Nørgaard M. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Ther [Internet]*. 2014 Mar [cited 2021 Apr 25];21(2):73–80. Available from: <https://journals.lww.com/00045391-201403000-00003>
69. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1560–7.
70. Avila-Ornelas J, Avila M, Stosic M, Robles L. The Role of Postpartum Intravenous Corticosteroids in the Prevention of. *Int J MS Care*. 2011;13:91–3.
71. de Seze J, Chapelotte M, Delalande S, Ferriby D, Stojkovic T, Vermersch P. Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Mult Scler [Internet]*. 2004 Oct 2 [cited 2021 Apr 25];10(5):596–7. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1191/1352458504ms1079sr>
72. Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S, Sen S, Sarac Y, Emrah Mavis M. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J [Internet]*. 2018 Aug 1 [cited 2021 Apr 25];24(9):1205–11. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458517717806>
73. Rodrigues Rosa G, Terrence AO, de Almeida Guimarães Nogueira E, Martinez de Carvalho V, Castedo Paz S, Dadalti Fragoso Y. There is no benefit in the use of postnatal intravenous immunoglobulin for the prevention of relapses of multiple sclerosis: findings from a systematic review and meta-analysis Não há benefício do uso de imunoglobulina endovenosa para prevenção de surtos . 2018;(January):361–6. Available from: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180041>
74. Orvieto R, Achiron R, Rotstein Z, Noy S, Bar-Hava I, Achiron A. Pregnancy and multiple sclerosis: A 2-year experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;82(2):191–4.
75. Achiron A, Kishner I, Dolev M, Stern Y, Dulitzky M, Schiff E, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004;251(9):1133–7.
76. Hellwig K, Beste C, Chan A, Schimrigk S. Immunomodulation and postpartum relapses in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009;2(1):7–11.
77. Haas J. High dose IVIG in the post partum period for prevention of exacerbations in MS. *Mult Scler*. 2000;6(SUPPL. 2):818–20.
78. Fragoso YD, Adoni T, Alves-Leon SV, Azambuja ND, Barreira AA, Brooks JBB, et al. Postpartum Treatment With Immunoglobulin Does Not Prevent Relapses of Multiple Sclerosis in the

- Mother. *Health Care Women Int.* 2015 Oct 3;36(10):1072–80.
79. Horvat Ledinek A, Brecl Jakob G, Jerše J, Ruška B, Pavičić T, Gabelić T, et al. Intravenous immunoglobulins for the prevention of postpartum relapses in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 Apr 26];38:101519. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034819308405>
  80. Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13(7):900–8.
  81. Francis S. created signal in T-2-weighted images. 2015;1–2.
  82. Cox JL, Koepsell SA, Shunkwiler SM. Therapeutic plasma exchange and pregnancy: A case report and guidelines for performing plasma exchange in a pregnant patient. *J Clin Apher.* 2017;32(3):191–5.
  83. Dalka L, Harb A, Mikesell K, Gordon Perue G. Medically Refractory Multiple Sclerosis Is Successfully Treated with Plasmapheresis in a Super Morbidly Obese Pregnant Patient. *Case Rep Neurol Med.* 2020;2020:1–3.
  84. Portaccio E, Amato MP. Breastfeeding and post-partum relapses in multiple sclerosis patients. *Mult Scler J.* 2019;25(9):1211–6.
  85. Burkill S, Vattulainen P, Geissbuehler Y, Espin MS, Popescu C, Suzart-Woischnik K, et al. The association between exposure to interferon-beta during pregnancy and birth measurements in offspring of women with multiple sclerosis. *PLoS One.* 2019;14(12):1–10.
  86. Hellwig K, Geissbuehler Y, Sabidó M, Popescu C, Adamo A, Klinger J, et al. Pregnancy outcomes in interferon-beta-exposed patients with multiple sclerosis: results from the European Interferon-beta Pregnancy Registry. *J Neurol.* 2020;267(6):1715–23.
  87. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Zipoli V, Martinelli V, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon- $\beta$  exposure in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;75(20):1794–802.
  88. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler J.* 2011;17(4):423–30.
  89. Korjagina M, Hakkarainen KM, Burkill S, Geissbühler Y, Sabidó M, Everage N, et al. Prevalence of adverse pregnancy outcomes after exposure to interferon beta prior to or during pregnancy in women with MS: Stratification by maternal and newborn characteristics in a register-based cohort study in Finland and Sweden. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;48.
  90. Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A, Weinstock-Guttman B, Haas J, Izquierdo G, et al. Pregnancy outcomes from the Branded glatiramer acetate pregnancy database. *Int J MS Care.* 2018;20(1):9–14.
  91. Herbstritt S, Langer-Gould A, Rockhoff M, Haghikia A, Queisser-Wahrendorf A, Gold R, et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult Scler J.* 2016;22(6):810–6.
  92. Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Pastò L, Razzolini L, et al. Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol* [Internet]. 2012;12(1):1. Available from: *BMC Neurology*
  93. Salminen HJ, Leggett H, Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: Preliminary safety and birth outcomes. *J Neurol.* 2010;257(12):2020–3.

94. Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick D, Tremlett H. Disease-Modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy; A systematic review. *Neurology*. 2012;79(11):1130–5.
95. Hellwig K, Gold R. Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011;258(3):502–3.
96. Ciplea AI, Langer-Gould A, Stahl A, Thiel S, Queisser-Wahrendorf A, Gold R, et al. Safety of potential breast milk exposure to IFN- $\beta$  or glatiramer acetate: One-year infant outcomes. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2020;7(4):1–9.
97. Kümpfel T, Thiel S, Meinl I, Ciplea AI, Bayas A, Hoffmann F, et al. Anti-CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunologic disorders: A cohort study from Germany. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2021;8(1):1–11.
98. Oh J, Achiron A, Celius EG, Chambers C, Derwenskus J, Devonshire V, et al. Pregnancy outcomes and postpartum relapse rates in women with RRMS treated with alemtuzumab in the phase 2 and 3 clinical development program over 16 years. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020;43(October 2019):102146. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102146>
99. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: A global, observational, follow-up study. *BMC Neurol* [Internet]. 2016;16(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-016-0674-4>
100. Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A, Zaffaroni M, Moiola L, Martinelli V, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab I: Fetal risks. *Neurology*. 2018;90(10):e823–31.
101. Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, Amezcua L, Koren G, Hellwig K. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler J*. 2015;21(2):198–205.
102. Hellwig K, Haghighia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: Results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler J*. 2011;17(8):958–63.
103. Wehner NG, Shopp G, Osterburg I, Fuchs A, Buse E, Clarke J. Postnatal development in cynomolgus monkeys following prenatal exposure to natalizumab, an  $\alpha$ 4 integrin inhibitor. *Birth Defects Res Part B - Dev Reprod Toxicol*. 2009;86(2):144–56.
104. Guger M, Traxler G, Drabauer M, Leitner-Pohn D, Enzinger C, Leutmezer F, et al. Pregnancy Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis Exposed to Natalizumab—A Retrospective Analysis From the Austrian Multiple Sclerosis Treatment Registry. *Front Neurol*. 2020;11(August):1–6.
105. Kleerekooper I, Van Kempen ZLE, Leurs CE, Dekker I, Rispens T, Lissenberg-Witte BI, et al. Disease activity following pregnancy-related discontinuation of natalizumab in MS. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*. 2018;5(1):1–8.
106. Andersen JB, Moberg JY, Spelman T, Magyari M. Pregnancy outcomes in men and women treated with teriflunomide. A population-based nationwide Danish register study. *Front Immunol*. 2018;9(NOV):1–7.
107. Barataud-Reilhac A, Kerbrat S, Roux J, Guilleux A, Polard E, Leray E. Teriflunomide-exposed pregnancies in a French cohort of patients with multiple sclerosis. *Neurol Clin Pract*. 2020;10(4):287–97.

108. Vukusic S, Coyle PK, Jurgensen S, Truffinet P, Benamor M, Afsar S, et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult Scler J*. 2020;26(7):829–36.
109. Gold R, Phillips JT, Havrdova E, Bar-Or A, Kappos L, Kim N, et al. Delayed-Release Dimethyl Fumarate and Pregnancy: Preclinical Studies and Pregnancy Outcomes from Clinical Trials and Postmarketing Experience. *Neurol Ther*. 2015;4(2):93–104.
110. Everage NJ, Jones CC, Hellwig K, Rog D, Liu S, Mou J, et al. Pregnancy Outcomes From an International Registry of Patients Treated With Delayed-release Dimethyl Fumarate. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2019;175:S94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2019.01.264>
111. Giovannoni G, Galazka A, Schick R, Leist T, Comi G, Montalban X, et al. Pregnancy Outcomes During the Clinical Development Program of Cladribine in Multiple Sclerosis: An Integrated Analysis of Safety. *Drug Saf* [Internet]. 2020;43(7):635–43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00948-x>
112. Karlsson G, Francis G, Koren G, Heining P, Zhang X, Cohen JA, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;82(8):674–80.
113. Geissbühler Y, Vile J, Koren G, Guennec M, Butzkueven H, Tilson H, et al. Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1–9.
114. Pauliat E, Onken M, Weber-Schoendorfer C, Rousson V, Addor MC, Baud D, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fingolimod: A collaborative ENTIS study. *Mult Scler J*. 2021;27(3):475–8.
115. Sepúlveda M, Montejo C, Llufríu S, Sola-Valls N, Reyes D, Martínez-Lapiscina EH, et al. Rebound of multiple sclerosis activity after fingolimod withdrawal due to planning pregnancy: Analysis of predisposing factors. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;38.

