

**Univerzita Karlova**

**Lékařská fakulta v Plzni**



Autoreferát disertační práce

**Roztroušená skleróza a těhotenství**

**Multiple sclerosis and pregnancy**

**MUDr. Petra Hanulíková**

Plzeň 2021

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* doktorského studijního programu *Gynekologie a porodnictví na gynekologicko – porodnické klinice LF UK v Plzni.*

Uchazeč:

*MUDr. Petra Hanulíková, Ústav pro péči o matku a dítě, Podolské nábřeží 157, Praha 4, 147 00*

Předseda oborové rady:

*doc. MUDr. Zdeněk Novotný, CSc., Gynekologicko – porodnická klinika, alej Svobody 923/80, 323 00, Plzeň*

Školitel:

*prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10, 10034*

Konzultant:

*MUDr. Eva Meluzínová, Neurologická klinika UK 2. LF, V Úvalu 84, Praha 5, 15006*

Oponenti:

*prof. MUDr. Ladislav Krofta, CSc., MBA, Ústav pro péči o matku a dítě, Podolské nábřeží 157, Praha 4, 147 00*

*Doc. MUDr. Tomáš Binder, CSc. Gynekologicko-porodnická klinika Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.*

Obhajoba disertační práce před komisí pro obhajobu disertačních prací studijního programu *Gynekologie a porodnictví*

se koná dne:                                v:        hod.

Místo obhajoby:

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátě Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Husova 3, Plzeň.

## Obsah

1. Úvod .....	6
2. Vymezení cílů a hypotézy .....	7
2.1. Výstupy analýzy.....	7
2.1.1. Sledované charakteristiky (závislé proměnné).....	7
2.1.2. Cíle analýzy .....	7
2.1.3. Hypotézy.....	7
2.2. Studovaná populace a výběrová kritéria .....	8
2.2.1. Sledované parametry .....	8
3. Statistika .....	10
4. Výsledky.....	11
4.1. Popisná statistika studovaných skupin.....	11
4.1.1. Věk rodiček, váha a pohlaví novorozence.....	11
4.1.2. Komplikace v těhotenství .....	11
4.1.3. Analgesie .....	11
4.1.4. Způsob porodu.....	11
4.1.5. Skóre dle Apgarové .....	11
4.1.6. Kojení .....	11
4.1.7. Medikace .....	12
4.1.8. Expanded Disability Status Scale – EDSS skóre .....	12
4.1.9. Vyšetření magnetickou rezonancí .....	12
4.1.10. Vývoj aktivity choroby .....	12
4.2. Vliv medikace a věku na perinatální výsledky .....	12
4.2.1. Komplikace v těhotenství .....	12
4.2.2. Způsob porodu.....	13
4.2.3. Skóre dle Apgarové v 5. minutě .....	15
4.3. Vývoj klinických parametrů před a po graviditě .....	16
4.3.1. Vývoj EDSS .....	16
4.3.2. Vývoj aktivity choroby.....	17
4.3.3. Zobrazení magnetickou rezonancí.....	17
5. Diskuse .....	19
5.1. Plánování těhotenství – vliv těhotenství na RS.....	19
5.2. Terapie RS a její úprava v těhotenství .....	19
5.3. Průběh těhotenství, porod, šestinedělí .....	21
6. Závěr.....	23
Literatura .....	25
Přehled publikační činnosti .....	277
Přednášková činnost .....	288

## Abstrakt

### Úvod:

Roztroušená skleróza (RS) je autoimunitní onemocnění CNS, které postihuje typicky mladé ženy v reprodukčním věku. Vzhledem k množství zahraničních publikovaných dat, lze bezpečnost pro těhotné s RS předpokládat. V České republice však doposud nebyla publikována práce, která by se právě vlivu RS na těhotenství a perinatálním výsledkům u pacientek s tímto onemocněním věnovala.

### Cíl práce:

Analýza klinického průběhu pacientek s RS v těhotenství a po porodu a perinatálních výsledků ve srovnání se zdravými kontrolami.

### Soubor a metodika:

Provedena byla longitudinální prospektivní studie z jednoho perinatologického centra v období 2006–2015. Analyzována byla data 68 pacientek s RS (85 porodů), porovnána byla s kohortou zdravých těhotných dle věku a pořadí porodu.

### Výsledky:

Aktivita choroby rok před graviditou a rok po porodu nevykázala statistický rozdíl (ataka v 7,4 % a 9,5 %, průměrné EDSS 1,27 a 1,49). Perinatální výsledky byly v obou kohortách srovnatelné. Hmotnost novorozenců se lišila o 159 g,  $p = 0,295$ , komplikace v těhotenství byly zastoupeny v 16,2 % u skupiny s RS a v 27,9 % u kontrol ( $p = 0,295$ ), císařský řez byl proveden v 16,2 % u pacientek s RS a ve 23,5 % u kontrol ( $p = 0,629$ ), 79,4 % pacientek s RS kojilo. V kohortě RS jsme zjistili vyšší a statisticky významný výskyt podané epidurální analgesie (29,4 % vs 8,8 %,  $p = 0,0367$ ), častěji byl porod ukončen vaginální extrakční operací.

### Závěr:

Výsledky našeho souboru potvrzují, že těhotenství nemá dlouhodobý negativní vliv na progresi RS a nedochází ke zvýšené perinatální morbiditě ve srovnání s kontrolami.

## Abstract

### Introduction:

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disorder of the CNS that typically affects young women of childbearing age. Due to the international published data, safety for pregnant women with MS can be assumed. However, no study has been published in the Czech Republic to address the effect of MS on pregnancy and perinatal outcomes.

### Objective:

Analysis of the clinical course of patients with MS during and after pregnancy, and perinatal outcomes in comparison with healthy pregnant women.

### Methods:

A single center prospective observational study in the period 2006–2015 was conducted. Complete data from 68 patients with MS were analyzed (85 deliveries) and were compared with a control cohort of 68 age- and parity - matched healthy pregnancies.

### Results:

The comparison between relapse rate and EDSS before, during and after delivery showed no statistically significant difference (relapse in 7.4% and 9.5%, EDSS 1.27 and 1.49). Perinatal outcomes were comparable in both cohorts. The weight of newborns differed by 159 g, ( $p = 0.295$ ), complications in pregnancy were represented in 16.2% in the group with MS and in 27.9% in controls ( $p = 0.295$ ), caesarean section was performed in 16.2% in patients with MS and in 23.5% of controls ( $p = 0.629$ ), 79.4% of patients with MS were breast-feeding. In the MS cohort, we found a higher and statistically significant incidence of administered epidural analgesia (29.4 % vs 8.8 %,  $p = 0.0367$ ), instrumental vaginal delivery was performed more often.

### Conclusion:

Our series confirms that pregnancy has no negative long-term impact on the progression of MS and there is no increased perinatal morbidity compared to controls.

## 1. Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je nejčastější autoimunitní zánětlivé demyelinizační onemocnění centrálního nervového systému. Patologicky je RS charakterizována multifokálními oblastmi demyelinizace se ztrátou oligodendrocytů, astroglálním zjizvením a axonálním poraněním. Typické jsou četné léze (nazývané plaky), které jsou různé velikosti a jsou rozptýleny po celé bílé hmotě CNS [1]. Právě tento jev dal nemoci RS její jméno.

Celosvětově se odhaduje cca 2 500 000 nemocných s RS. Incidence výskytu je v ČR udávána 11,2/100 000, prevalence pak 170-200/100 000 a má zvyšující se tendenci [1,2]. Etiologie onemocnění je multifaktoriální, kombinují se vlivy genetické a enviromentální [3,4,5].

RS je typickým onemocněním mladých dospělých, které postihuje častěji ženy, a to v poměru 2-3:1. A právě zvyšující se incidence onemocnění u žen v reprodukčním věku činí problematiku RS a těhotenství velmi důležitou. Pohled na možnost těhotenství u žen s RS se v průběhu let měnil. Zlepšující se diagnostikou a zejména výraznou progresí ve vývoji nemoc modifikující léčby se podmínky pro těhotenství a zejména pak možnost postarat se o potomky bez výrazného neurologického a motorického deficitu, výrazně zlepšovaly. Od prvních publikací z 50. let 20. století [6] s rozporupnými výsledky se již situace změnila. Průlomovou se stala prospektivní multicentrická studie PRIMIS z roku 1998 [7]. Tato studie jednoznačně doložila pokles aktivity choroby v průběhu gravidity, a to zejména ve třetím trimestru, kdy došlo k poklesu až o 70 %. Taktéž dokázala, že po přechodném nárůstu aktivity v časném poporodním období, je aktivita choroby srovnatelná s rokem před otěhotněním. Tedy, že nedochází k progresivnímu chronickému zhoršování onemocnění. Epidurální analgesie ani kojení nebylo spojeno s rizikem postpartálního relapsu. V návaznosti na tuto studii byly publikovány práce zaměřené na prevenci relapsů po porodu [8,9,10]. Z jejich výsledků je patrné, že ženy s vyšší aktivitou onemocnění v roce před těhotenstvím a během těhotenství mají vyšší riziko relapsu první 3 měsíce po porodu. Jiné prediktory relapsu však identifikovány nebyly [9]. Hormonální změny (zejména ustálená vysoká hladina estrogenů) vedou ke stabilizaci onemocnění v graviditě, postpartálně vlivem poklesu hormonů a ztráty imunotolerančního stavu se aktivita onemocnění může zvyšovat [10].

Vlivem roztroušené sklerózy na průběh a výsledky těhotenství se zabývala meta analýza brazilských autorů z roku 2011 [11]. V těhotenství nebylo zaznamenáno více komplikací (výskyt malformací, gestačního diabetu, preeklampsie, předčasných porodů, fetální růstové restrikce) či zvýšené procento abortů. Procento provedených císařských řezů se nelišilo od běžné populace a jednotlivé rozdíly v jejich počtu byly ovlivněny zejména regionálně. Neonatální výsledky byly srovnatelné s běžnou populací.

Vzhledem k množství zahraničních publikovaných dat, lze bezpečnost pro těhotné s RS předpokládat. V České republice však doposud nebyla publikována práce, která by se právě vlivu RS na těhotenství a perinatálním výsledkům u pacientek s tímto chronickým onemocněním věnovala. V mé disertační práci uvádím komparativní studii, jejíž cílem bylo studovat klinický průběh pacientek s RS během těhotenství a porovnat jejich perinatální výsledky s kontrolní skupinou zdravých pacientek.

## 2. Vymezení cílů a hypotézy

Na našem pracovišti, ve Fakultní nemocnici v Motole, jsme ve spolupráci s neurology provedli prospektivní observační longitudinální studii, jejíž cílem bylo zhodnotit klinický průběh pacientek s RS během těhotenství a porovnat jejich perinatální výsledky s kontrolní skupinou zdravých pacientek. Sledovali jsme jak parametry neurologické, tedy vliv těhotenství na RS ve smyslu poklesu či vzestupu aktivity choroby, tak opačně vliv RS na průběh a výsledek těhotenství. Tedy možné komplikace v graviditě, způsob vedení porodu a novorozenecké výsledky 86 pacientek s RS ve srovnání se zdravými kontrolami stejného věku a parity.

### 2.1. Výstupy analýzy

#### 2.1.1. Sledované charakteristiky (závislé proměnné)

- Komplikace v těhotenství,
- Způsob porodu,
- Skóre dle Apgarové v 5. minutě

#### 2.1.2. Cíle analýzy

- Popsat oba soubory zvláště z hlediska charakteristik, které jsou k dispozici
- Identifikovat rozdíly mezi skupinami
- Zjistit, zda lze predikovat některý z výstupů pomocí charakteristik: medikace a věk. V případě identifikace významné závislosti některých výstupů na vysvětlující proměnné bude odhadnuta predikční schopnost této vysvětlující proměnné a budou hledány cut-off hodnoty pro stanovení klinických norem

#### 2.1.3. Hypotézy

- Pacientky s RS a kontroly se neliší ve sledovaných parametrech, výstupech a výsledcích
- Výsledky jsou ovlivněny medikací
- Výsledky jsou ovlivněny věkem. Tento efekt se liší u kontrol a pacientek RS. Konkrétně starší skupina pacientek RS má vyšší výskyt komplikací než stejně stará kontrolní podskupina
- U pacientek s RS zhoršení EDSS (+progrese na MRI) v časném poporodním období (v 6 týdnech, do 6 měsíců) a stacionární stav (ve srovnání se stavem v graviditě) po 1 roce

## 2.2. Studovaná populace a výběrová kritéria

Observační longitudinální studie byla provedena ve Fakultní nemocnici Motol (FNM), která je zároveň perinatologickým centrem i centrem pro nemocné s RS. Do studie bylo zařazeno 85 pacientek s RS (RS) a 86 zdravých kontrol (HC) v časovém období leden 2006 až říjen 2015. Tato studie navazuje na retrospektivní data získaná v letech 2003-2011. Do studie byly zařazeny pacientky s RS, které byly plně sledovány v RS centru FNM a u kterých bylo potvrzeno těhotenství na gynekologicko – porodnickém pracovišti. Prenatální péče byla poskytována na gynekologicko – porodnické klinice FNM dle doporučených postupů České gynekologické a porodnické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČGPS ČLS JEP): „Zásady dispenzární péče ve fyziologickém těhotenství“, „Pravidelná ultrazvuková vyšetření v průběhu prenatální péče“ a „Roztroušená skleróza a těhotenství“. Na stejném pracovišti byl veden porod a hospitalizace v rámci časného šestinedělí.

Neurologická péče probíhala v RS centru FNM dle neurologických doporučení se standardní kontrolou v začátku gravidity (s pozitivním gravitestem, cca 5. – 7. týden gravidity), dále ve III. trimestru a následně postpartálně. V případě akutních obtíží proběhla kontrola kdykoliv. U pacientek neurologové zaznamenávali medikaci před a v průběhu těhotenství, počet relapsů v těhotenství a v intervalu 6 týdnů, 6 měsíců a 12 měsíců po porodu. Ve stejných intervalech byla hodnocena také tíže neurologických příznaků pomocí Expanded Disability Status Scale (EDSS) a byla provedena magnetická rezonance (MRI). Hodnocení eventuální progresse onemocnění proběhlo i ve srovnání se stavem před graviditou.

K pacientkám s RS byly po porodu přiřazeny zdravé kontrolní pacientky dle věku a parity. Analyzovali jsme různé klinické proměnné (viz sledované parametry) podle standardních postupů. Hodnocení byla prováděna během těhotenství, ihned po porodu, v období šestinedělí, za 6 a 12 měsíců po porodu. Ze studie byly vyřazeny pacientky, které z nějakého důvodu neměli plnou gynekologickou či neurologickou péči na našich pracovištích.

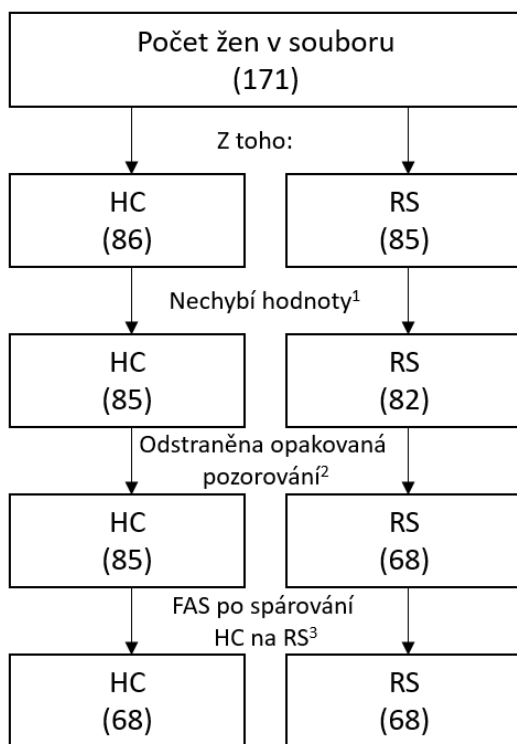
### 2.2.1. Sledované parametry

- Epidemiologická data
- Gynekologická data: komplikace v graviditě, způsob porodu, podání epidurální analgesie, váha novorozence, pohlaví novorozence, Apgarové skóre v 1., 5. a 10. minutě, kojení
- Neurologická data: léčba (před těhotenstvím, v graviditě), Expanded Disability Status Scale – EDSS skóre (1 rok před graviditou, v graviditě, v šestinedělí, 6 měsíců po porodu, 12 měsíců po porodu a vždy během relapsu), výskyt relapsu průběžně po celou dobu sledování (v těhotenství, v šestinedělí, 6 měsíců po porodu, 12 měsíců po porodu), vyšetření magnetickou rezonancí (1 rok před graviditou, v šestinedělí, 6 měsíců po porodu, 12 měsíců po porodu).



Ze souboru 85 RS a 86 HC byly vyřazeny ženy, u kterých chyběla buď hodnota jednoho či více výstupových hodnot (vysvětlovaná proměnná: komplikace při porodu, způsob porodu, Apgar-5) anebo nebyl zaznamenán faktor (vysvětlující proměnná: léčba, věk při porodu) (85 HC, 82 RS). V souboru 82 RS bylo pro několik pacientek zaznamenáno více porodů (58 RS s jedním porodem, 9 pacientek s 2 porody, 2 pacientky se 3 porody). Pokud měla pacientka zaznamenáno více porodů (9 pacientek s 2 porody, 2 pacientky se 3 porody), byl pro tuto pacientku vybrán poslední porod z důvodu odstranění závislých, opakovaných měření, které by mohly zkreslit výsledky statistického testování v analýze. Po této deduplikaci zůstalo 68 RS s jedním analyzovaným porodem. Za účelem redukce efektu vlivných faktorů (kovariát): věk při porodu a pořadí porodu na analýzu závislosti je finální analyzovaný soubor (FAS) získán párováním HC na RS dle věku a pořadí porodu.

Výběr FAS zobrazuje Obrázek 1.



Obrázek 1. Výběr pacientů do analyzovaného souboru (FAS)

**Legenda:** Ze souboru byly vyřazeny nejprve<sup>1</sup> ženy, u kterých chyběla buď hodnota jednoho či více outcomes, anebo nebyl zaznamenán faktor (vysvětlující proměnná). V souboru 82 RS pacientek bylo pro několik pacientek zaznamenáno více porodů. Pokud měla pacientka zaznamenáno více porodů (9 pacientek s 2 porody, 2 pacientky se 3 porody), byl pro tuto pacientku vybrán poslední porod<sup>2</sup>. Za účelem redukce efektu vlivných faktorů (kovariát): věk při porodu a pořadí porodu na analýzu závislosti<sup>3</sup> je finální analyzovaný soubor (FAS) získán párováním HC na RS dle věku a pořadí porodu.

### 3. Statistika

Nejprve byl vytvořen finální soubor k analýze (FAS). Za účelem redukce latentního efektu vlivných faktorů věku při porodu a pořadí porodu na analýzu závislosti parametrů porodu (výsledky) na sledovaných faktorech (vysvětlujících proměnných) byly do FAS párovány HC na RS dle věku a pořadí porodu metodou propensity score matching implementované v balíčku MatchIt systému R.

Číselné charakteristiky rodiček jsou shrnuty pro každou skupinu (HC, RS) statistikami průměr± směrodatná odchylka (medián) a rozdíly mezi skupinami testovány parametrickým t-testem pro normálně rozdělenou veličinu, pro nenormálně rozdělenou veličinu neparametrickým Mann-Whitney U testem. Normalita testována Lilliefors testem. Kategoriální charakteristiky shrnuty jako počet (%). Skupinové rozdíly pro kategoriální proměnné testovány chí-kvadrát testem dobré shody s Yatesovo korekcí na spojitost. Standardizovaný rozdíl (velikost efektu) pro číselné proměnné vyjádřen mírou Cohenovo D, pro kategoriální proměnné Cramerovo koeficientem kontingence (hodnoty > 0,8 naznačují velký rozdíl).

Vliv DMD léčby na výsledky byl zjišťován namísto porovnání jednotlivých DMD preparátů pro kategorizovanou DMD léčbu do 3 skupin na léky první linie: interferony beta, glatiramer acetát; eskalační linie: diemthyl fumarát, fingolimod, natalizumab; bez DMD) z důvodu dostatečného (alespoň 10 RS pacientek) zastoupení počtu RS pacientek v těchto skupinách.

Vliv léčby a věku na způsob porodu byl statisticky testován mezi spontánním porodem a porodem císařským řezem (s.c.). Z testování byl vynechán porod vakuumextrakcí (VEX), jelikož v analyzovaném souboru byl malý výskyt této metody. Zjištěné hodnoty skóre dle Apgarové – APGAR v 5. minutě (APGAR-5) nabývají převážně hodnot 10 a 9. Z důvodu malého zastoupení hodnot menších než 9 byl odvozen analyzovaný binární outcome APGAR-5 pro statistickou analýzu s hodnotami =10 a <10. Rozdíl ve věku testován parametrickou ANOVA mezi HC a RS s/bez komplikací porodu, dále mezi HC a RS se spontánním a s.c. způsobem porodu, a rovněž mezi HC a RS s APGAR v 5. minutě roven 10/menší než 10.

Vývoj EDSS oproti baseline (období před graviditou) hodnotě EDSS byl shrnut popisnými statistikami a znázorněn graficky špagetovými grafy zobrazující individuální trendové křivky. Pro porovnání vývoje nemoci dle MRI (zaznamenané stavy: *Progrese*, *Stabilní*, *Regrese v MRI*) v jednotlivých časových obdobích byl z důvodu malého zastoupení stav *Regrese* sloučen se stavem *Stabilní* pro statistické párové porovnání proporcí mezi jednotlivými obdobími. Testování proporcí bylo provedeno chí-kvadrát testem dobré shody v kontingenční tabulce. Proporce stavů a přechody mezi nimi jsou zobrazeny stavovým (Alluvial) diagramem.

Všechny statistické testy byly hodnoceny na 5 % hladině významnosti (P hodnota ≤ 0.05, oboustranné alternativní hypotézy) po Benjamini-Hochberg proceduře korekce P hodnot pro vícečetné testování. Všechny statistické výpočty byly provedeny se statistickým systémem R verze 3.5.3 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)).

## 4. Výsledky

### 4.1. Popisná statistika studovaných skupin

#### 4.1.1. Věk rodiček, váha a pohlaví novorozence

Průměrný věk rodiček v analyzovaném souboru (68 spárovaných HC a 68 RC) byl 31,3 let (ve skupině HC 31,5 let; ve skupině RS 31,1 let). Ve většině případů se jednalo o první porod (58,8 %), v 39,0 % o druhý porod a ve 2,2 % o třetí porod. Ve skupině RS se narodilo 48,5 % dívek a 51,5 % chlapců. V HC skupině není proporce narozených dívek (60,3 %) a chlapců (39,7 %) reprezentativní, avšak na stanovené cíle analýzy (studie) by disproporce v pohlaví novorozence neměla mít vliv. Hmotnost novorozenců se mezi skupinami lišila v průměru o 159 gramů, kde váha novorozenců u HC (průměr±směrodatná odchylka je 3324 ± 640 gramů) a RS (3165 ± 522). Tento rozdíl není statisticky významný na zvolené (5 % hladině významnosti) s P hodnotou 0,295.

#### 4.1.2. Komplikace v těhotenství

Komplikace v těhotenství (zastoupené těmito stavy: fetální růstová restrikce – FGR, gestační hypertenze – GHT, preeklampsie – PE, gestační diabetes mellitus – GDM, vrozená vývojová vada plodu – vvv) nastaly u skupiny s RS v 16,2 % (11 případů – 5x FGR, 4x GDM, 1x GHT, 1x vvv) a u kontrolní skupiny v 27,9 % (3x FGR, 2x GDM, 4x GHT, 2x PE, 8x vvv). Rozdíl není statisticky významný (P hodnota = 0,2954).

#### 4.1.3. Analgesie

Epidurální analgezie u porodu byla aplikována častěji ve skupině s RS (29,4 %) než u HC (8,8 %). Tento rozdíl je statisticky významný (0,0367).

#### 4.1.4. Způsob porodu

Způsob porodu se mezi skupinami statisticky významně nelišil (0,6298). Císařský řez byl proveden v 16,2 % u pacientek s RS a ve 23,5 % u kontrolní skupiny. Nekomplikovaný vaginální porod proběhl u většiny pacientek, zastoupení v obou skupinách bylo téměř totožné - 75 % pacientek vaginálně porodilo ve skupině s RS a 76,5 % pacientek v HC. Porod vakuumextrací (VEX) proběhl ve skupině s RS v 8,8 %, v kontrolní skupině zastoupen nebyl.

#### 4.1.5. Skóre dle Apgarové

Sledovaný outcome APGAR skóre v 5. minutě není statisticky rozdílný (průměr 9,24 u HC a 9,10 RS; P hodnota 0,2954).

#### 4.1.6. Kojení

Kojení není zaznamenáno v kontrolní skupině, ve skupině pacientek s RS 79,4 % pacientek kojilo, akutní ataku po porodu mělo 16,7 % (9/54) kojících a 53 % (7/13) nekojících.

#### 4.1.7. Medikace

Většina RS pacientek byla léčena během početí chronickou medikací (Disease modifying drugs – DMD), a to léky první linie – interferony beta ve 39,7 % a glatiramer acetátem ve 25 %. Bez chronické medikace bylo 19,1 % pacientek. Během gravidity byla pro vysokou aktivitu choroby léčena eskalačním preparátem natalizumabem pouze 1 pacientka, kortikoidy, jakou chronickou medikací v nízké dávce v graviditě dostávalo 39 pacientek s RS (57,3 %).

#### 4.1.8. Expanded Disability Status Scale – EDSS skóre

Průměrné (medián) EDSS skóre 1,27 (1,5) před graviditou se během prvního roku po porodu výrazně neměnilo (po prvním roce 1,49 (1,5)).

#### 4.1.9. Vyšetření magnetickou rezonancí

Progrese v obraze MRI, hodnocené nárůstem počtu ložisek, v období od konce šestinedělí do 6 měsíců po porodu nastala u 5,9 % pacientek, méně často než po půl roce (20,6 %) a po jednom roce po porodu (39,7 %).

#### 4.1.10. Vývoj aktivity choroby

Výskyt relapsů před a během gravidity nastal u 7,4 % pacientek. Následně aktivita nemoci hodnocená výskytem ataky se zhoršila v šestinedělí (ataka u 23,5 % pacientek) i do 6 měsíců po porodu (ataka u 73,5 % pacientek). Od jednoho roku po porodu se výskyt relapsů opět snížil na 8,8 %, tedy na hodnotu srovnatelnou s obdobím před graviditou.

### 4.2. Vliv medikace a věku na perinatální výsledky

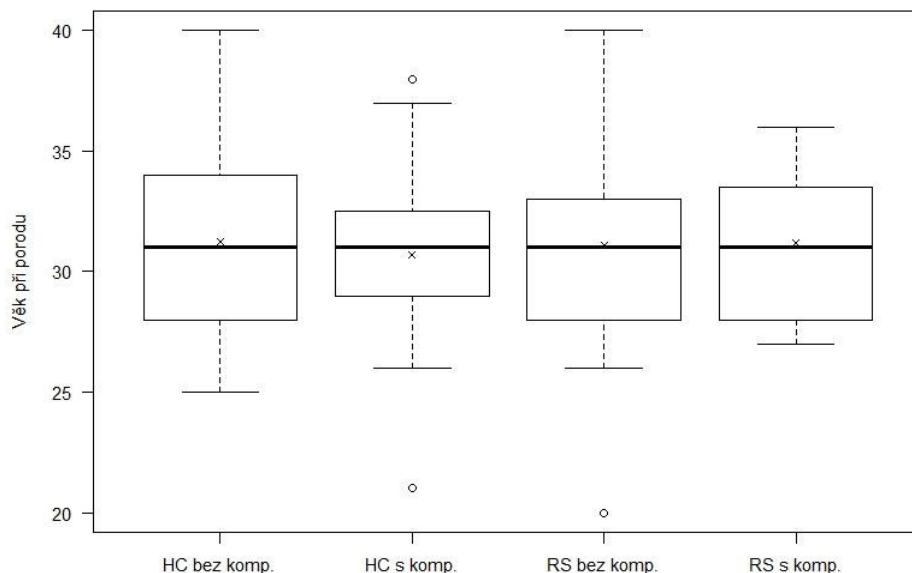
#### 4.2.1. Komplikace v těhotenství

Komplikace v těhotenství nastaly u 27 (19,9 %) žen. V RS skupině nastaly komplikace u 11 (16,2 %) těhotenství, v HC u 19 (27,9 %) rodiček.

##### 4.2.1.1. Vliv věku

Věk při porodu se neliší u HC a RS s/bez komplikací (P hodnota = 0,963). Průměrný±směrodatná odchylka (medián) věk při porodu je u HC s komplikacemi 30,7±4,08 (31,0); u HC bez komplikací 31,2±3,67 (31,0); u RS s komplikacemi 31,2±3,40 (31,0); a u RS bez komplikací 31,1±3,80 (31,0). Obrázek 2 zobrazuje rozdělení věku v těchto 4 podskupinách. Skupiny HC a RS byly párovány dle věku při porodu. Shoda ve věku mezi těmito 2 skupinami je očekávatelná. Avšak rozdíly by se mohly vyskytnout v případě závislosti komplikací na věku mezi HC bez komplikací a HC s komplikacemi, či mezi RS bez komplikací a RS s komplikacemi. Rozdíly v centrálních mírách (průměr, či medián) se ve sledovaném souboru neprojevují. Liší se variabilita hodnot, která je u těhotných (HC a RS) bez komplikací vyšší než u rodiček s komplikacemi. To je dáno tím,

že porodů bez komplikací je více (52 HC a 57 RS) než porodů s komplikacemi (16 HC a 11 RS).



**Obrázek 2.** Rozdělení věku při porodu pro HC a RS zvláště pro porody s a bez komplikace  
 Legenda: Křížek značí průměrný věk a tlustá horizontální čára uvnitř krabicového diagramu značí medián věku při porodu. HC/RS bez komp. je skupina HC/RS bez komplikací při porodu, HC/RS s komp. jsou HC/RS s komplikovaným porodem.

#### 4.2.1.2. Vliv medikace

Ze 44 pacientek, které byly léčeny v době početí léčbou první linie, se vyskytly komplikace v těhotenství u 7 z nich (15,9 %). U eskalační linie se vyskytly komplikace u 3 (28,3 %) pacientek z 11 a pouze u 1 (7,7 %) pacientky z 13 pacientek bez DMD léčby v době početí. Nejvyšší relativní výskyt (28,3 %) komplikací u pacientek na eskalační linii by mohl být vysvětlen tím, že se tato léčba volí v pokročilejší fázi nemoci či při neúspěchu terapie první linie, a může se tedy jednat o rizikové pacientky. Výskyt komplikací u eskalační linie a u pacientek bez DMD je příliš malý pro jakékoliv induktivní úsudky (statistické testování) nebo hlubší průzkumovou analýzu, např. zjištění interakce věku a léčby na komplikace při porodu.

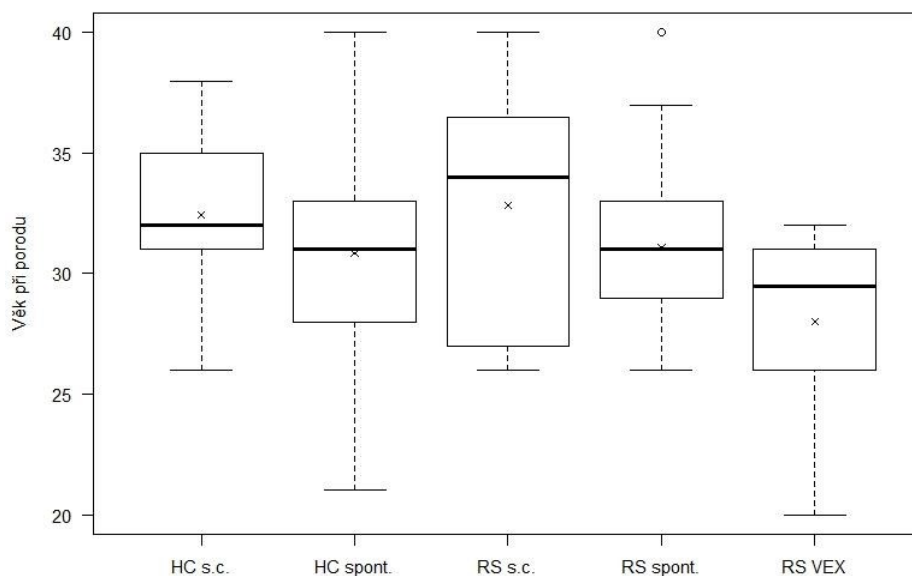
#### 4.2.2. Způsob porodu

Ze sledovaného souboru celkem 108 žen porodilo spontánně/vaginálně. V kontrolní skupině 57/108, 83,8 % a ve skupině s RS 51/108, 75,0 %. Císařský řez (s.c.) byl proveden u 22 žen. Procento ukončení per sectionem Caesaream bylo totožné ve skupině kontrol i nemocných (11 pacientek - 16,2 %). Pomocí vaginální extrakční operace porodilo 6 (8,8 %) RS pacientek (u HC nebyl VEX použit). Z důvodu malého počtu je metoda VEX vynechána ze statistického porovnání efektu věku a medikace na způsob

porodu. Bez této metody není statisticky významný rozdíl v proporcí spontánních porodů a s.c. mezi HC a RS (P hodnota = 0,6298).

#### 4.2.2.1. Vliv věku

Věk při porodu je nejnižší u RS patientek s VEX  $28,0 \pm 4,52$  (29,5). Věk u spontánního porodu je téměř identický mezi HC  $30,9 \pm 3,80$  (31,0) a RS  $31,1 \pm 3,07$  (31,0) a průměrný věk zhruba o 1,5 roku nižší než u s.c., kde pro HC  $32,50 \pm 3,33$  (32,0) a RS  $32,8 \pm 5,12$  (34,0). Rozdělení věku ve skupinách dle způsobu porodu zobrazuje Obrázek 3. Rozdíly ve věku bez VEX skupiny nejsou statisticky významné (P value = 0,262).



**Obrázek 3.** Rozdělení věku při porodu pro HC a RS dle způsobu porodu

Legenda: Křížek značí průměrný věk a tlustá horizontální čára uvnitř krabicového diagramu značí medián věku při porodu. HC/RS s.c. je skupina HC/RS s císařským řezem, HC/RS spont. jsou HC/RS se spontánním porodem. RS VEX jsou RS patientky s VEX metodou porodu. HC VEX není zobrazena, jelikož v této skupině nejsou žádné patientky.

#### 4.2.2.2. Vliv medikace

V době početí bylo bez chronické léčby (DMD) 13 patientek. Spontánně porodilo 12 (23,5 %) patientek bez DMD v době početí. U patientek s porodem císařským řezem neměla pouze 1 (9,1 %) DMD léčbu v době početí. Léčbu první linie mělo 32 (62,7 %) patientek se spontánním porodem a 7 (63,6 %) patientek s císařským řezem. Na eskalační léčbě bylo 7 (13,7 %) patientek se spontánním porodem a 3 (27,3 %) s císařským řezem. U patientek se spontánním porodem je menší procento patientek na eskalační léčbě než u patientek s porodem císařským řezem. Avšak pro statistické induktivní závěry o rozdílu v léčbě je malý počet zastoupení patientek.

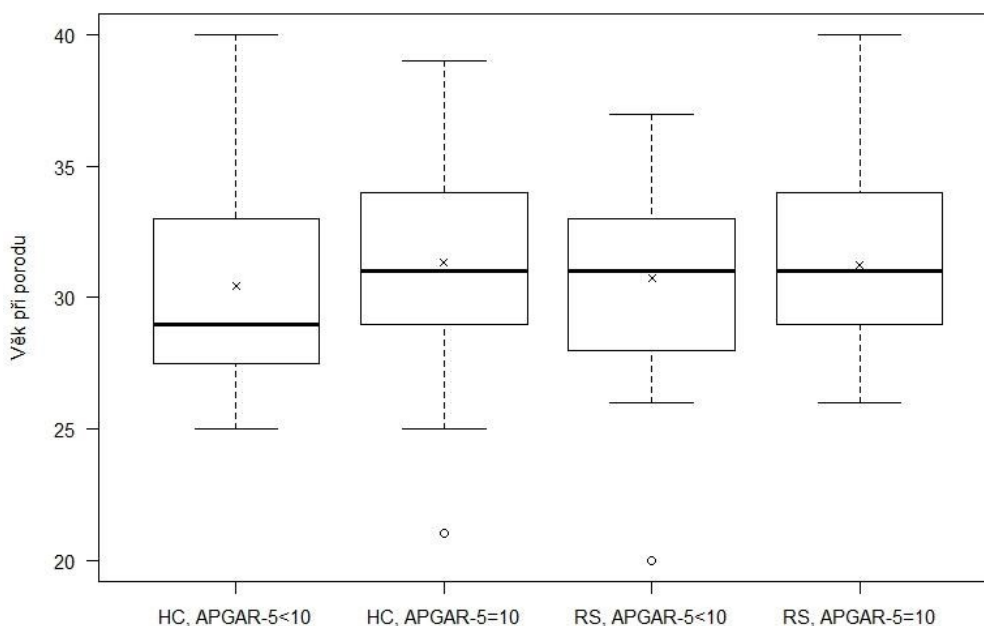
#### 4.2.3. Skóre dle Apgarové v 5. minutě

U většiny 101 (74,3 %) porodů byl APGAR v 5. minutě na hodnotě 10, z toho 49 u RS (72,0 % z RS) a 52 u HC (76,5 %). Nejnižší naměřená hodnota 7 byla u 2 (1,5 %) rodiček a to shodně 1 (1,5 %) RS a 1 (1,5 %) HC.

Rozdíl není statisticky významný (P hodnota = 0,2954)

##### 4.2.3.1. Vliv věku

Nízká hodnota APGAR-5 rovna 7 změřena u 1 RS s porodním věkem 32 let a u 1 HC s věkem 29 let. Věk u vyšších hodnot APGAR-5 u RS pacientek je nižší než věk 2 pacientek s nižšími hodnotami (7, 8). U HC jsou vyšší hodnoty APGAR-5 spojeny s vyšším věkem rodiček. Rozdíl ve věku mezi HC a RS rozdělených do 2 podskupin dle binárního odvozeného outcome (APGAR-5=10, nebo APGAR-5 mezi 7 a 9 včetně) není statisticky významný (P hodnota = 0,815) a rozdělení věku v těchto podskupinách zobrazuje obrázek 4.



**Obrázek 4.** Rozdělení věku při porodu pro HC a RS dle APGAR-5

Legenda: Křížek značí průměrný věk a tlustá horizontální čára uvnitř krabicového diagramu značí medián věku při porodu. HC/RS Apgar-5=10 je skupina HC/RS s hodnotou 10 pro Apgar v 5. minutě, HC/RS Apgar-5<10 jsou HC/RS s Apgar v 5. minutě s naměřenou hodnotou 7-9.

##### 4.2.3.2. Vliv medikace

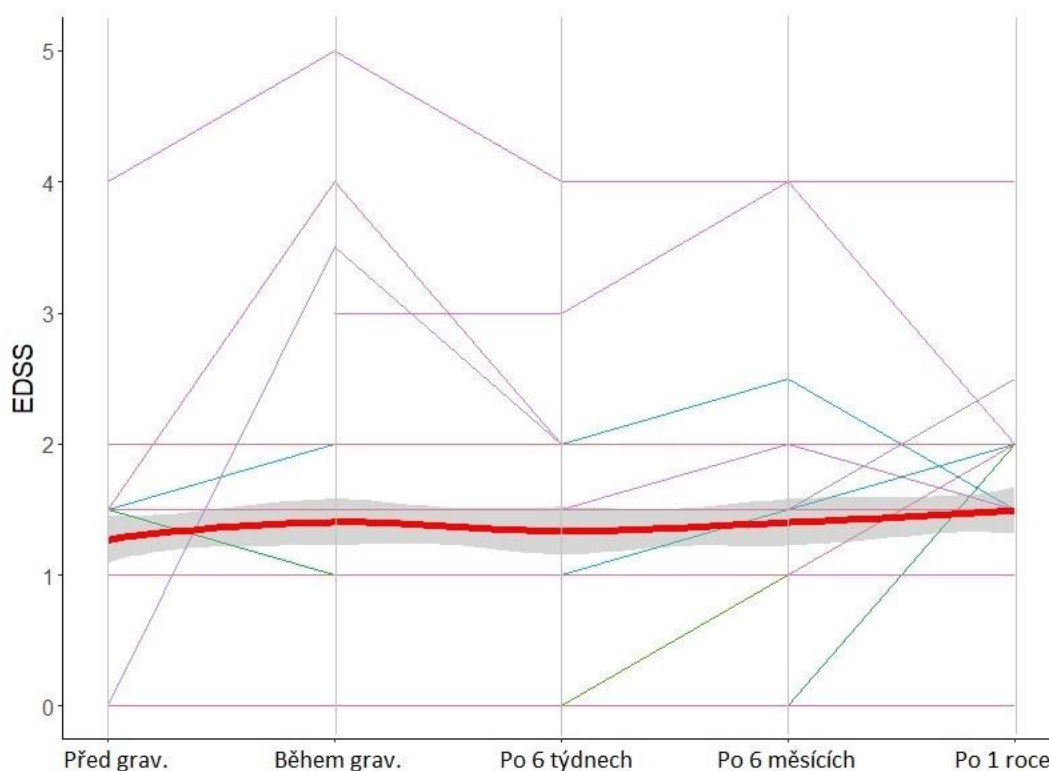
Pouze 1 (5,3 %) RS pacientka s APGAR-5<10 neměla při otěhotnění chronickou léčbu. U pacientek s hodnotou APGAR=10 bylo 12 (24,5 %) bez DMD léčby. Na prvoliniové léčbě bylo 16 (84,2 %) RS pacientek s následnou hodnotou APGAR <10 a 28

(57,1 %) RS patientek s APGAR = 10. Na eskalační linii byly v době otěhotnění 2 (10,5 %) pacientky s následnou hodnotou APGAR <10 a 9 (18,4 %) patientek s hodnotou APGAR=10. Rozdíl v typu DMD léčby při početí mezi pacientkami s APGAR=10 a s APGAR mezi 7 a 9 nebyl statisticky testován z důvodu malého zastoupení.

### 4.3. Vývoj klinických parametrů před a po graviditě

#### 4.3.1. Vývoj EDSS

EDSS v jednotlivých časových obdobích (periodách) se oproti hodnotě EDSS před graviditou nejvíce zvedlo (tj. zhoršil se klinický stav) z hodnoty 0 na 3,5 (tj. o 3,5) v období během gravidity u jedné pacientky. Další výrazné a druhé nejvyšší zhoršení nastalo opět během gravidity u pacientky z hodnoty 1,5 na hodnotu 4,0 (během relapsu). Tyto velké nárůsty se v dalších obdobích snižují a stabilizují, jak ukazuje obrázek 5 (hodnoty EDSS v jednotlivých časových obdobích). U většiny patientek nedošlo ke (skokovému) výkyvu, ale EDSS zůstalo stejné po sledované období nebo narostlo maximálně o 1 bod pozvolně v období po porodu. Nejčastěji docházelo k nárůstu z hodnoty 0, a to v průměru o 0,7 během gravidity, o 0,4 po šestinedělí, o 0,6 po šesti měsících po porodu a o 0,9 po jednom roce po porodu.



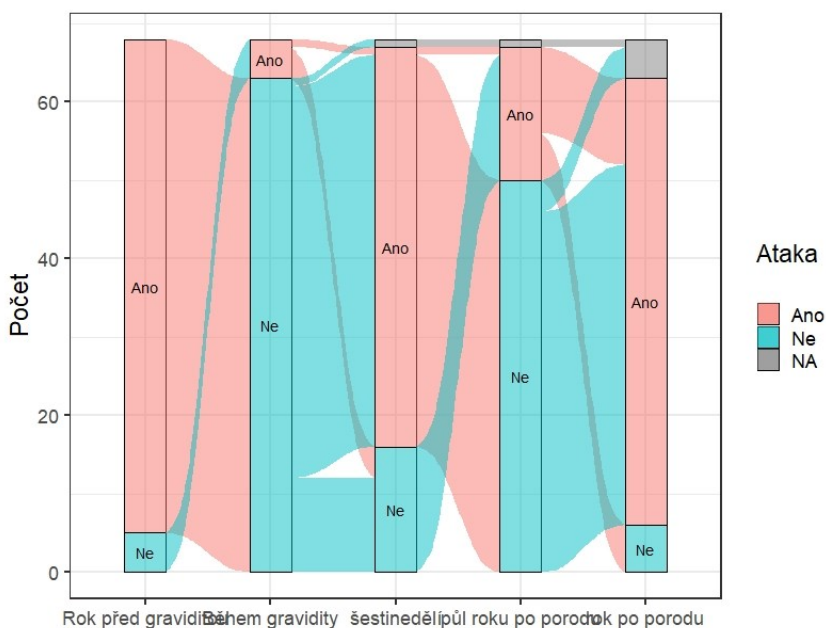
**Obrázek 5A.** EDSS pro všechny pacienty v jednotlivých časových obdobích

Legenda: barevné křivky (spojnice) zobrazují hodnoty EDSS pro jednotlivé pacienty. Svislé šedé čáry oddělují jednotlivé časové periody. Průměrné EDSS odhadnuté v jednotlivých periodách znázorňuje tlustá červená křivka (bodový odhad) a šedá plocha kolem ní (95% intervalový odhad). Zkratka grav. značí graviditu.



### 4.3.2. Vývoj aktivity choroby

Rok před graviditou a v timepointu rok po porodu je výskyt atak (relapsů) malý (7,4 %, 9,5 %) a srovnatelný. Během šestinedělí je výskyt rovněž relativně nízký (23,9 %) a ve srovnání s výskytem rok po porodu není statisticky významný (P hodnota = 0,0514). Větší výskyt 74,6 % v timepointu půl roce po porodu je oproti 23,9 % během šestinedělí statisticky významný (P hodnota <0,0001). Nízký počet relapsů nastal během gravidity (7,4 %) a ve srovnání se 74,6 % v půl roce po porodu je rovněž statisticky významný (P hodnota <0,0001). Počty a proporce atak shrnuje Obrázek 6.



**Obrázek 6.** Stavový (Alluvial) diagram ve sloupcích zobrazuje počty pacientek s jednotlivými stavy (Ano – ataka nastala, Ne – ataka nenastala) v 5 časových periodách. Šířka toků (flows) mezi periodami odpovídá počtu pacientek, které přechází do jednotlivých stavů v následující periodě. NA část sloupce značí počet chybějících stavů v dané časové periodě.

**Legenda:** Stavový (Alluvial) diagram ve sloupcích zobrazuje počty pacientek s jednotlivými stavy (Ano – ataka nastala, Ne – ataka nenastala) v 5 časových periodách. Šířka toků (flows) mezi periodami odpovídá počtu pacientek, které přechází do jednotlivých stavů v následující periodě. NA část sloupce značí počet chybějících stavů v dané časové periodě.

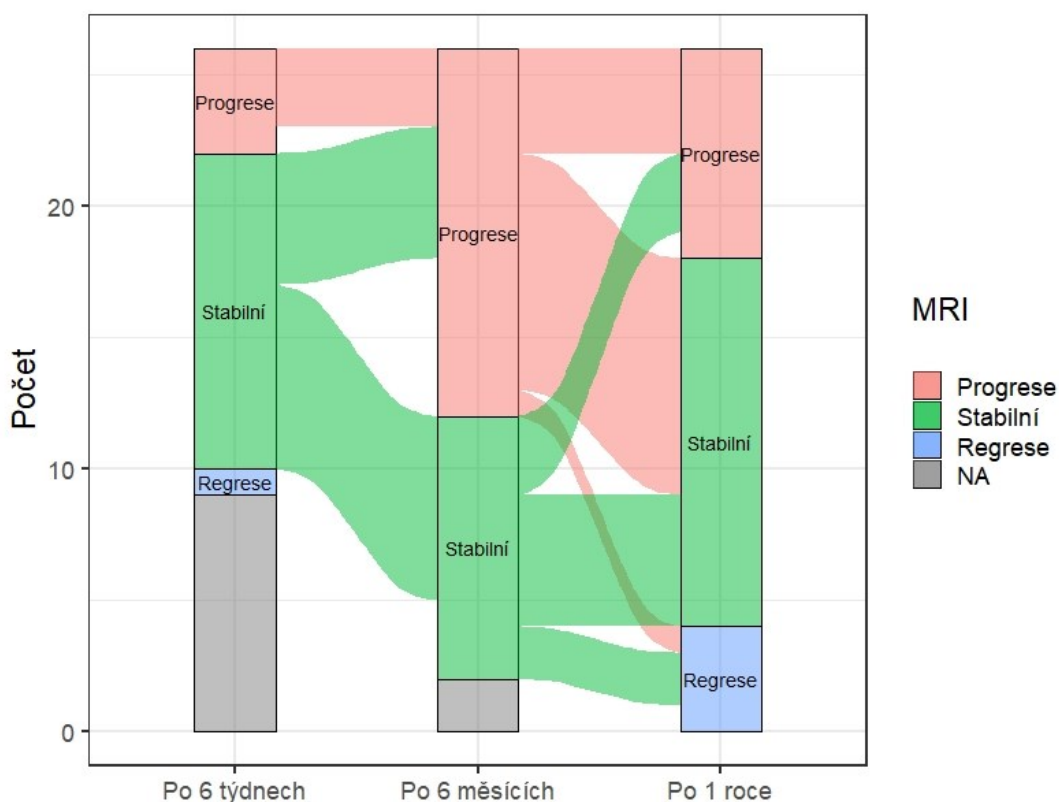
### 4.3.3. Zobrazení magnetickou rezonancí

MRI data byla zaznamenána pouze ve 3 časových obdobích (po 6 týdnech, po 6 měsících, po 1 roce). Progrese (hodnocena zvýšeným počtem ložisek při zobrazení MRI bez podání gadolinia) byla zaznamenána v rámci těchto období 45x (4x po 6 týdnech, 14x po 6 měsících a 27x po 1 roce). Stabilní MRI se vyskytlo 48x (12x po 6 týdnech, 10x po 6 měsících a 26x po 1 roce). Regrese v MRI se vyskytla pouze 5x (1x po 6 týdnech, 4x po 1 roce).

Proporce výskytů jednotlivých stavů (progrese, stabilní/regrese) MRI se liší po 6 týdnu (23,5 % progrese, 76,5 % stabilní/regrese) ve srovnání se stavy v 6 měsíci (58,3 % progrese, 41,7 % stabilní/regrese) a po jednom roce (47,4 % progrese, 52,6 %

stabilní/regrese), kdy stabilní/regresivní pacientky switchují na progresivní pacienty dle MRI.

Rozdíly v proporci MRI stavů mezi 6 týdnem a 6 měsícem (P hodnota = 0,1751), a mezi 6 týdnem a po jednom roce (P hodnota = 0,2130) nejsou statisticky významné zjevně z důvodu malého počtu MRI hodnot naměřených v 6 týdnu. Rozdíl v proporci stavů mezi 6 měsícem a po 1 roce není velký a (samozřejmě) ani statisticky významný (P hodnota = 0,5150). Obrázek 6 ukazuje proporce stavů v jednotlivých časových obdobích a přechody mezi nimi.



**Obrázek 7.** Stavy MRI a přechody mezi nimi

**Legenda:** Stavový (Alluvial) diagram ve sloupcích zobrazuje počty pacientek s jednotlivými stavy ve 3 časových periodách. Šířka toků (flows) mezi periodami odpovídá počtu pacientek, které přechází do jednotlivých stavů v následujícím periodě. NA část sloupce značí počet chybějících stavů v dané periodě.

## 5. Diskuse

### 5.1. Plánování těhotenství – vliv těhotenství na RS

Dle publikovaných dat víme, že těhotenství nemá negativní dopad na zhoršení onemocnění a nevede k progresi postižení [4,5,10]. Taktéž data z naší studie ukazují nízký počet relapsů během gravidity přes nárůst aktivity choroby postpartálně se aktivita navrácí k hodnotám před graviditou. Tedy rok před graviditou a rok po porodu je výskyt relapsů malý (7,4 %, 9,5 %) a srovnatelný. Též aktivita choroby hodnocena pomocí EDSS škály zůstala stejná po sledované období nebo narostla maximálně o 1 bod pozvolně v období po porodu. Nárůst invalidity jsme neprokázali. Na MRI provedené v jednom roce po porodu jsme zaznamenali v 47,4 % progresi, v 52,6 % byl nález stabilní či s regresí. V námi publikované práci z roku 2013 [12] byl počet relapsů a s tím spojen relaps rate – RR nízký v graviditě (5,3 %, RR 0,08) i po porodu (22,4 %, RR 0,46). Data z PRIMS [7] též ukazují, že vznik relapsu není ovlivněn kojením, způsobem porodu či epidurální analgezií. V našem souboru většina pacientek kojila (79,4 %), relaps byl zastoupen u kojících žen jen v 16,7 %. Ve studii z roku 2009 autoři udávali snížení rizika vzniku relapsu u kojících žen, kde se relaps vyskytl u 87 % žen nekojících ve srovnání s 36 % žen, které kojily plně [13]. Další práce však protektivní vliv kojení na vznik relapsu neprokázala [14]. Epidurální analgezie byla v našem souboru aplikována častěji ve skupině s RS (29,4 %) než u HC (8,8 %). Tento rozdíl je statisticky významný (0,0367). V dříve publikovaném souboru jsme neprokázali negativní vliv použití epidurální analgezie při porodu na vznik relapsu. Při jejím použití mělo relaps 13,6 % žen, bez použití epidurální analgesie pak 25,9 % žen.

### 5.2. Terapie RS a její úprava v těhotenství

Otěhotnění je plánované do klinické stabilizace nemoci. Remisi onemocnění zajistí chronická terapie (DMD).

Terapii je před graviditou nutno upravit, a to vysazením jednoznačně teratogenních léčiv. Většinu DMD lze ponechat až do diagnózy gravidity, což zajišťuje pacientkám velmi nízké riziko vzplanutí choroby před otěhotněním. Dle amerického „Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv“ - US Food and Drug Administration (FDA) můžeme přípravky DMD rozdělit do skupin dle reprodukční bezpečnosti. Glatiramer acetát a interferon beta lze od roku 2020 podávat bezpečně jak během gravidity, tak během laktace. Dimetylfumarát, fingolimod a alemtuzumab náleží do kategorie C. Teriflunomid má prokázané teratogenní účinky (kategorie X), proto se u žen plánujících těhotenství jeho užívání nedoporučuje [15-17].

Vzhledem ke zmiňované imunotoleranci v graviditě je u pacientek, které otěhotněly během klinické stabilizace, většinou léčba v průběhu prvního trimestru přerušena. Užívání interferonů a glatiramer acetátu nevede ke zvýšenému procentu vzniku fetálních abnormalit, zvýšení spontánních abortů, neonatálních komplikací či vývojových abnormalit novorozenců [18-20]. U těch pacientek, které otěhotněly neplánovaně a/nebo u kterých nebyla nemoc v době početí zcela stabilizována, je tedy v současné době možné pokračovat v léčbě interferony beta nebo glatirameracetátem a chorobu tak postupně stabilizovat [17,19,20].

V našem souboru byly interferony i glatiramer acetát (léčba u 64,7 % žen) vysazeny při diagnóze gravidity.

U pacientek s vysokou aktivitou choroby je v rámci eskalace nejčastěji užíván natalizumab. Lze jej ponechat do diagnózy gravidity, nezvyšuje riziko abortů či vrozených malformací [21]. U tohoto preparátu je vysoké riziko „rebound fenomenu“ při jeho vysazení (nejčastěji 12.-16. týdnů po vysazení) [19]. V případě, že se jedná o onemocnění s vysokou aktivitou, panuje obava z „rebound fenomenu“ či dojde-li k relapsu onemocnění po vysazení natalizumabu během těhotenství, je možné zvážit jeho podávání po celou dobu gravidity. Natalizumab nemá díky velikosti molekuly zajištěn přestup placentární bariérou v I. trimestru, ve II. a III. trimestru je již aktivně transportován. Léčbu natalizumabem je vhodné v graviditě upravit prodloužením intervalu podávání ze 4-6 týdnů na 6-8 týdnů s poslední infuzí ve 34. týdnu těhotenství. Podání ve III. trimestru může být spojeno s mírnými hematologickými abnormitami u novorozence (anemie, trombocytopenie) a doporučuje se proto podání nejpozději zhruba šest týdnů před odhadovaným termínem porodu [21,22]. Tyto změny se spontánně upraví, je však nutné na tuto skutečnost upozornit neonatologa.

V našem souboru užívalo Natalizumab před graviditou 10,3 % pacientek a jedna pacientka v graviditě. Komplikace v těhotenství nebyly prokázány. U novorozence pacientky s vysokou aktivitou choroby, která užívala Natalizumab i v graviditě, byly po porodu prokázány hematologické abnormity – anemie a trombocytopenie. Tyto se spontánně upravily do 6 týdnů.

V našem souboru užívalo v těhotenství kortikoidy v nízké chronické dávce 39 žen (57,3 %), ostatní byly bez léčby. Ponechání pacientek v těhotenství bez léčby má v průběhu let stoupající trend. Relaps v těhotenství mělo 5 (7,4 %) žen, její léčbu představovalo podání kortikosteroidů v menších jednotlivých dávkách i ve snížené celkové dávce proti běžné léčbě relapsu netěhotných (125 mg/den, celkově 1 500–2 000 mg). Kortikoidy sice prostupují placentární bariérou, ale jsou trofoblastem konvertovány na méně aktivní formu. Konečná fetální koncentrace představuje jen přibližně 1/10 koncentrace, která je v mateřském séru [1]. Podání steroidů pacientkám v době relapsu proběhlo většinou za hospitalizace.

Studiemi nebyl prokázán vliv kortikoidů na mrtvorozenost, spontánní aborty či riziko prematurity. Některými autory uváděné riziko vzniku orofaciálního rozštěpu při terapii v I. trimestru nebylo rozsáhlou dánskou retrospektivní studií jednoznačně potvrzeno [23]. Při podání intravenózních kortikosteroidů v I. trimestru je vždy nutné s ohledem na tíži relapsu uvážit. Obezřetnost je potřeba při podání kortikoidů pacientkám s diabetem.

Léčba po porodu se řídí aktivitou choroby. Při vyšší aktivitě RS nebo aktivitě na MRI se kojení nedoporučuje a pacientky se dle tíže aktivity vrací buď k původní terapii, nebo je volena terapie eskalační. Při klinické stabilizaci v posledním roce před otěhotněním a stabilizaci prokázané na MRI po porodu je laktace umožňována.

V našem souboru kojilo 79,4 % žen s RS.

### 5.3. Průběh těhotenství, porod, šestinedělí

V těhotenství dochází k poklesu aktivity choroby. Onemocnění RS nemá zásadní negativní vliv na průběh a výsledek těhotenství. Ve srovnání s běžnou populací těhotných není zvýšené riziko těhotenských komplikací [11]. Případné časně ani pozdní těhotenské komplikace nejsou v přímé souvislosti se základním onemocněním.

Ani v našem souboru nebylo procento komplikací zvýšené. Komplikace se vyskytly u 19 (27,9 %) kontrol a u 11 (16,2 %) pacientek s RS.

Těhotné pacientky s RS, které jsou před graviditou stabilizovány, sledujeme jako fyziologické těhotné – dle daných doporučení ČGPS [24].

Porod je u pacientek s RS nejčastěji veden per vias naturales. Děložní činnost je pod neurohormonální kontrolou, takže kontrakce nejsou ovlivněny případnou míšní afekcí v souvislosti s RS.

V našem souboru 51 (75 %) pacientek s RS porodilo vaginálně, ve skupině kontrol byl porod zastoupen v 76,5 % pacientek. Vaginální extrakční operací (vakuumextrakcí) bylo ukončeno 8,8 % porodů pacientek s RS, u kontrolní skupiny VEX proveden nebyl. Indikace k císařskému řezu, ať už plánovanému či akutnímu, byly čistě porodnické.

Perinatální výsledky novorozenců matek s RS jsou dle našich dat i recentních studií srovnatelné s běžnou novorozeneckou populací. Skóre dle Apgarové se nelišilo v obou sledovaných skupinách, průměrná hmotnost novorozence u kontrol byla  $3324 \pm 640$  g, u pacientek s RS pak  $3165 \pm 522$  g. Rozdíl není statisticky významný. Ve zmíněné metaanalýze z roku 2011 někteří autoři uváděli lehce nižší průměrnou porodní hmotnost novorozenců (též bez statistické významnosti), jinak se perinatální výsledky nelišily od běžné populace [11]. Průměrný věk rodiček v našem souboru byl ve skupině s RS  $31,1 \pm 3,71$  let a v kontrolní skupině  $31,5 \pm 3,87$ . Vzhledem k tomu, že pacientky z kontrolní skupiny byly párovány dle věku a parity, je tedy věk srovnatelný. Pokud budeme srovnávat věk s průměrným věkem rodičky dle dat Českého statistického úřadu (ČSÚ), pak je rozdíl patrný, ale též minimální. Průměrný věk rodičky v roce 2015 byl 30,0 let.

Rané šestinedělí probíhá u pacientek s RS bez zvláštností, délka hospitalizace se neliší od běžné populace. Dále je období šestinedělí vzhledem k hormonálním změnám (prudký pokles těhotenských hormonů) považováno za rizikové z hlediska zvýšení aktivity choroby [10]. Postupně je tak navozena původní imunitní reaktivita. Zejména první tři měsíce po porodu jsou považovány za období s nejvyšším rizikem vzplanutí aktivity onemocnění [7]. O dopadu laktace na průběh RS je vedena řada diskusí. Ještě začátkem nového tisíciletí se laktace nemocným s RS nedoporučovala, kojení bylo ukončováno záhy po porodu a pacientky byly převáděny na chronickou medikaci. Výsledky několika epidemiologických studií, které sledovaly aktivitu onemocnění pacientek s RS v době po porodu, potvrzují, že zejména výlučné kojení bez příkrmů příznivě ovlivňuje aktivitu choroby [25]. Pokud jsou pacientky po porodu klinicky stabilizovány a výsledek provedené MRI je rovněž bez známek nové aktivity onemocnění, lze stabilizovaným pacientkám kojení doporučit. Na druhé straně, pokud se po porodu nemoc projeví klinickou aktivitou nebo dojde ke zhoršení nálezu na kontrolní MRI, je třeba laktaci ukončit a volbu další terapie řeší ošetřující neurolog.

V našem souboru nebylo kojení zaznamenáno v kontrolní skupině, ve skupině pacientek s RS 79,4 % pacientek kojilo, akutní ataku po porodu mělo 16,7 % (9/54) kojících a 53 % (7/13) nekojících. Obdobné výsledky uvádíme i v předchozím souboru pacientek. Většina pacientek kojila (67,1 %), ataku mělo 18,4 % žen ve srovnání s 33,3 % žen, které nekojily.

## 6. Závěr

Roztroušená skleróza je typickým onemocněním mladých dospělých a postihuje ve dvou třetinách případů ženy v reprodukčním věku. Otázka gravidity u pacientek s RS je tedy velmi aktuální.

V průběhu posledních desetiletí se vnímání těhotenství u pacientek s RS výrazně posunulo. Od zcela odmítavých postojů, vedoucích k ukončení těhotenství, se stabilizovaným pacientkám s RS těhotenství může doporučit. Svůj obrovský podíl na této situaci má rozvoj diagnostiky a její posun do prvních příznaků choroby a tím včasné nasazení léčby, která zabrání výrazné progresi onemocnění a umožní klinickou stabilizaci pacientek.

V souladu s publikovanými daty i z naší práce vyplývá, že gravidita nemá na aktivitu choroby vliv. V těhotenství dochází k poklesu aktivity onemocnění a snížení počtu akutních atak. Zvýšení počtu atak v poporodním období je v souvislosti se změnou hormonální aktivity. V průběhu jednoho roku postpartálně však ke zhoršení či rychlejší progresi onemocnění nedochází. Naše hypotéza, že u pacientek s RS dojde k zhoršení EDSS (+progrese na MRI) v časném poporodním období (v 6 týdnech, do 6 měsíců po porodu) s úpravou stavu/aktivitou onemocnění po 1 roce porodu ve srovnání se stavem v graviditě byla potvrzena.

V souvislosti s RS není prokázáno zvýšené procento těhotenských komplikací. Zde se opět v naší práci shodujeme s publikovanými mezinárodními daty. Použití epidurální analgezie či kojení lze u stabilizovaných pacientek doporučit. Celkové perinatální výsledky jsou srovnatelné s běžnou populací. Potvrdili jsme tedy hypotézu, že se pacientky s RS a kontroly se neliší ve sledovaných parametrech, výstupech a výsledcích.

Prenatální péče a vedení porodu se neliší od běžné populace. Těhotné sledujeme podle nově publikovaných doporučení k péči o těhotné s RS. Rozdílem od zdravé populace je vyšetření hormonů štítné žlázy na počátku těhotenství.

Porod je nejčastěji veden per vias naturales, procento provedených císařských řezů je ovlivněno spíše regionálně a rozdíly jednoznačně nedosahují statistické významnosti. U pacientek v našem souboru bylo procento ukončení těhotenství císařským řezem totožné a relativně nízké vzhledem k obecnému trendu v České republice. V naší práci i dalších publikovaných datech můžeme zaznamenat trend v užití vaginálních extrakčních metod ve prospěch pacientek s RS. Statistická významnost splněna nebyla.

Chronická terapie je upravena ve spolupráci s neurologem, v těhotenství díky stabilizaci onemocnění zůstává stále více pacientek bez léčby nebo je nově možné u pacientek s vyšší aktivitou choroby ponechat chronickou terapii interferony či glatiramer acetátem i v průběhu gravidity. Taktéž natalizumab z biologické léčby může být zvážen k podávání i v graviditě s informováním neonatologů.

Hypotézu o vliv medikace na perinatální výsledky jsme nepotvrdili. Nejvyšší procento komplikací v graviditě se sice vyskytlo u pacientek na eskalační terapii, nicméně vlivem malých čísel nelze soubor statisticky hodnotit. Taktéž mezinárodní publikovaná data nepotvrzují negativní vliv medikace (DMD) na perinatální výsledky. Zastoupeno může být mírně vyšší procento spontánních abortů v I. trimestru gravidity, tento parametr ovšem nebyl součástí naší práce. Medikace též neovlivnila způsob vedení porodu, mírně vyšší procento

provedených císařských řezů u pacientek na eskalační terapii nelze vzhledem k malému počtu pacientek statisticky hodnotit.

Na základě publikovaných mezinárodních dat a nyní i analýzy těhotných pacientek s roztroušenou sklerózou v České republice můžeme jednoznačně deklarovat, že je gravidita pro stabilizované pacientky bezpečná. Nutno je zmínit, že do gravidity vstupují pacientky s méně agresivní, nejčastěji relaps remitentní RS. Nicméně i tyto pacientky jsou již před graviditou léčeny a je tedy nutné terapii upravit. A jak již bylo výše uvedeno, právě včasná diagnostika a léčba zajistí pacientkám schopnost se o své potomky postarat bez výrazného neurologického deficitu.

Vhodné je pacientky s RS plánující graviditu svěřit do péče neurologa a perinatologa se zkušenostmi s péčí o tyto těhotné. Na našem pracovišti tato péče probíhá na nejvyšší úrovni dle nejnovějších poznatků a data pacientek jsou dále shromažďována v registrech na celostátní i lokální úrovni.



## Literatura

1. Meluzínová E. Těhotenství a roztroušená skleróza. *Neurol pro praxi* 2010; 11(5):221-223.
2. Gilmour H, Ramage-Morin PL, Wong SL. Multiple sclerosis: Prevalence and impact. *Health Rep.* 2018 Jan 17;29(1):3-8. PMID: 29341025.
3. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol.* 2007 Apr;61(4):288-99. doi: 10.1002/ana.21117. PMID: 17444504.
4. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol.* 2007 Jun;61(6):504-13. doi: 10.1002/ana.21141. PMID: 17492755.
5. Dymont DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2004 Feb;3(2):104-10. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00663-x. PMID: 14747002.
6. Sweeney Wj. Pregnancy and multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1953 Jul;66(1):124-30. doi: 10.1016/0002-9378(53)90294-4. PMID: 13057988.
7. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovia-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group.* *N Engl J Med.* 1998 Jul 30;339(5):285-91. doi: 10.1056/NEJM199807303390501. PMID: 9682040.
8. Vukusic S, Confavreux C. Pregnancy and multiple sclerosis: the children of PRIMS. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006 Mar;108(3):266-70. doi: 10.1016/j.clineuro.2005.11.016. Epub 2006 Jan 4. PMID: 16413965.
9. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovia-Tourniaire P, Adeleine P, Confavreux C; Pregnancy In Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain.* 2004 Jun;127(Pt 6):1353-60. doi: 10.1093/brain/awh152. Epub 2004 May 6. Erratum in: *Brain.* 2004 Aug;127(Pt 8):1912. PMID: 15130950.
10. Patas K, Engler JB, Friese MA, Gold SM. Pregnancy and multiple sclerosis: fetomaternal immune cross talk and its implications for disease activity. *J Reprod Immunol.* 2013 Mar;97(1):140-6. doi: 10.1016/j.jri.2012.10.005. PMID: 23432880.
11. Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal FM Jr, Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG.* 2011 Jun;118(7):790-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02931.x. Epub 2011 Mar 15. PMID: 21401856.
12. Hanulíková P, Vlk R, Meluzínová E, Rob L. Těhotné s roztroušenou sklerózou ve FN Motol Praha 2003-2011: analýza dat. *Actual Gyn.* 2013;5:27-32
13. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, Leimpeter AD, Greenwood E, Albers KB, Van Den Eeden SK, Nelson LM. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009 Aug;66(8):958-63. doi: 10.1001/archneurol.2009.132. Epub 2009 Jun 8. PMID: 19506118.
14. Airas L, Jalkanen A, Alanen A, Pirttilä T, Marttila RJ. Breast-feeding, postpartum and prepregnancy disease activity in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010 Aug 3;75(5):474-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181eb5860. PMID: 20679640.

15. Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs*. 2015 Mar;29(3):207-20. doi: 10.1007/s40263-015-0238-y. PMID: 25773609.
16. Carrithers MD. Update on disease-modifying treatments for multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2014 Dec 1;36(12):1938-1945. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.08.006. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25218310.
17. Dobson R, Hellwig K. Use of disease-modifying drugs during pregnancy and breastfeeding. *Curr Opin Neurol*. 2021 Jun 1;34(3):303-311. doi: 10.1097/WCO.0000000000000922. PMID: 33709977.
18. Hellwig K, Geissbuehler Y, Sabidó M, Popescu C, Adamo A, Klinger J, Ornoy A, Huppke P; European Interferon-beta Pregnancy Study Group. Pregnancy outcomes in interferon-beta-exposed patients with multiple sclerosis: results from the European Interferon-beta Pregnancy Registry. *J Neurol*. 2020 Jun;267(6):1715-1723. doi: 10.1007/s00415-020-09762-y. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32100126; PMCID: PMC7293672.
19. Fragoso YD, Finkelsztejn A, Kaimen-Maciel DR, Grzesiuk AK, Gallina AS, Lopes J, Morales NM, Alves-Leon SV, de Almeida SM. Long-term use of glatiramer acetate by 11 pregnant women with multiple sclerosis: a retrospective, multicentre case series. *CNS Drugs*. 2010 Nov;24(11):969-76. doi: 10.2165/11538960-000000000-00000. PMID: 20806993.
20. Thöne J, Thiel S, Gold R, Hellwig K. Treatment of multiple sclerosis during pregnancy - safety considerations. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 May;16(5):523-534. doi: 10.1080/14740338.2017.1311321. Epub 2017 Apr 17. PMID: 28333552.
21. Marrie RA. Maternal and fetal risks of natalizumab exposure in utero: A fine balance. *Neurology*. 2018 Mar 6;90(10):443-444. doi: 10.1212/WNL.0000000000005075. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29438040.
22. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, Schneider H, Tenenbaum T, Elias-Hamp B, Menck S, Zimmermann J, Herbstritt S, Marziniak M, Kümpfel T, Meinl I, Plavina T, Gold R, Hellwig K. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol*. 2014 Jul 1;71(7):891-5. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.209. PMID: 24821217.
23. Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ*. 2011 Apr 19;183(7):796-804. doi: 10.1503/cmaj.101063. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21482652; PMCID: PMC3080529.
24. Hanulíková P., Vlk R. Roztroušená skleróza a těhotenství. Doporučený postup. *Čes. Gynek.*, 2018, 83, č. 2, s. 158–159
25. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S, Borisow N, Haghikia A, Elias-Hamp B, Menck S, Gold R, Langer-Gould A. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA Neurol*. 2015 Oct;72(10):1132-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1806. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2016 Apr;73(4):481. PMID: 26322399.

## Přehled publikační činnosti

### Publikace

Hašlík Lubomir, Vojtěch Jiří, Petra Hanulíková, Křepelka Petr, Feyereisl Jaroslav, Krofta Ladislav, In Vitro Simulation of Acute Feto-fetal Transfusion in Case of Single Intrauterine Fetal Death in Monochorionic Twins, Placenta, 2021, ISSN 0143-4004, <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.05.004> (IF 3,177)

Hanulíková P., Mardešić T, Ústav pro péči o matku a dítě, Praha, LF v Plzni, UK, Sanatorium Pronatal, Praha. Roztroušená skleróza a těhotenství z pohledu gynekologa: možnosti asistované reprodukce. Cesk Slov Neurol N 2019; 82/ 115(1): 1 – 5. (IF 0,508)

Hanulíková P, Krofta L, Feyereisl J. Role intrapartálního ultrazvuku v moderním porodnictví. Gyn Por 2021;5(2):1–4.

Hanulíková P. Těhotenství a roztroušená skleróza. Profi Medicína, 3/2021

Tomáš Binder a kolektiv. – kapitola: Diagnostika a management při poruchách placentace. Nemoci v těhotenství a řešení vybraných závažných peripartálních stavů. Grada 2021, ISBN: 978-80-271-2009-3

Hanulíková P. Péče o těhotnou s roztroušenou sklerózou. Gyn Por 2019;3(2):1–4

Hanulíková P., Vlk R. Roztroušená skleróza a těhotenství. Česká Gynekologie 2018, 83, č. 2

Hanulíková P, Hašlík L. Diferenciální diagnóza adnexálních tumorů. Gyn Por 2018;2(2):1–5.

Hanulíková P., Krofta L. Morbidně adherentní placenta – potřeba standardizace. Gyn Por 2017; 1(4):3-9.

Vlk R, Procházka M, Měchurová A, Šimetka O, Janků P et kol. - kapitola: Predikce preeklampsie. Preeklampsie. Maxdorf 2015

Takács L, Sobotková D, Šulová L. et kol. – kapitola: Porodní bolest a psychologické aspekty. Psychologie v prenatální péči. Grada 2015

Hanulíková P, Vlk R, Meluzínová E. Těhotenství a roztroušená skleróza – analýza dat 2003-2011, Česká Gynekol. 2013;78(2):142-148

Hanulíková P, Vlk R, Meluzínová E, Rob L. Těhotné s roztroušenou sklerózou ve FN Motol Praha 2003 – 2011. Analýza dat. Actual Gyn. 2013; 5:27-32

Hanulíková P, Hrubantová H, Vlk R, Binder T. Extrakční vaginální operace ve FN Motol Praha 2007-2011: analýza dat. Actual Gyn. 2012; 4:94-98

Hanulíková P, Binder T. Pregnancy and multiple sclerosis. Postgraduální medicína. 2012, 14, č.9

## **Přednášková činnost**

### **Oral presentations in English:**

- 10/2019 Hypogastric artery ligation in the management of postpartum hemorrhage, 29th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Berlin  
10/2017 Prognostic value of intraamniotic interleukin-6 and cervical length in monochorionic twins after fetal surgery, 27th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Vienna

### **Poster presentation in English:**

- 10/2020 Diagnostic accuracy of prenatal diagnosis in detecting of abnormal invasive placenta: implementation of „Pro forma for ultrasound reporting in suspected abnormally invasive placenta (AIP): an international consensus“, 30th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, online  
6/2019 Hypogastric artery ligation in the management of postpartum hemorrhage - risk stratification, 19<sup>th</sup> World Congress in Fetal Medicine, Alicante, Spain  
6/2018 Hypogastric artery ligation in management of postpartum haemorrhage, 18<sup>th</sup> World Congress in Fetal Medicine, Athens, Greece  
6/2017 - Antenatal predictors of neonatal outcome in prenatally diagnosed isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia (CDH) - the results of the perinatal center in the years 2003-2015  
Hypogastric artery ligation – therapeutic option for patients with morbidly adherent placenta 16th World Congress in Fetal Medicine, Ljubljana, Slovenia  
9/2010 Hyperechogenic solid masses of lungs: prenatal diagnosis and outcome, 20th World Congress on Ultrasound and Gynecology, Prague

### **Přednášky v českém jazyce:**

- 1/2020 Nastala doba pro přesun hodnocení podrobné fetální morfologie do I. trimestru? 68. doškolovací seminář SSG, Praha  
10/2019 Časná diagnostika nízké nidace plodového vejce do jizvy po císařském řezu: konsekvence a možnosti řešení, 40. celostátní konference Sekce ultrazvukové diagnostiky ČGPS ČLS JEP, Brno  
10/2019 Problematika těhotenství u pacientů s RS, Roztroušená skleróza, přednáškový podvečer Roche s.r.o., Praha  
10/2019 Plánování těhotenství u pacientek s RS pohledem gynekologa, Edukační seminář pro sestry – „Význam sestry při komunikaci s pacientem“, Praha  
4/2019 Péče o těhotné ženy se systémovým autoimunitním onemocněním v ÚPMD, XXXVI. celostátní konference perinatologie a fetomaternální medicíny  
11/2018 Těhotenství u pacientek s RS, M&M days by Teva, Praha  
11/2018 Morbidně adherentní placenta – korelace prenatální diagnostiky a histologického vyšetření ve vybraných případech, 8. Konference nemocničních gynekologů a porodníků – 11/2018, Mikulov  
10/2018 Ligatury hypogastrických arterií v managementu postpartální hemorrhagie

Morbidně adherentní placenta – korelace ultrazvukového nálezu, MRI, peroperačního obrazu a histologického vyšetření ve vybraných případech

39. celostátní konference Sekce ultrazvukové diagnostiky ČGPS ČLS JEP, Brno

6/2018 Možnost predikce a managementu morbidně adherentní placenty, 16. perinatologické dny ústeckého kraje, Ostrov u Tisé

5/2018 Aktuality z oblasti plánování těhotenství, porod, kojení, 6. ročník multioborové konference RS 2018, Praha/Ostrava

4/2018 Možnost predikce a managementu morbidně adherentní placenty

Doporučený postup – Roztroušená skleróza a těhotenství

XXXV. celostátní konference perinatologie a fetomaternální medicíny, Mikulov

4/2018 Abnormálně invazivní placenta – diagnostika, Traplův večer, Praha

6/2017 Těhotenství a RS z pohledu gynekologa, 5. ročník multioborové odborné konference RS 2017, Brno

4/2017 Ultrazvukové vyšetření v možnosti predikce outcome novorozence s izolovanou levostrannou diafragmatickou hernií – výsledky perinatologického centra z let 2003-2015 poster: Roztroušená skleróza z pohledu gynekologa – změny v imunitní odpovědi u pacientek s RS v těhotenství, těhotenství v éře nové léčby RS

XXXIV. celostátní konference perinatologie a fetomaternální medicíny, Karlovy Vary

4/2017 Autosomálně dominantní polycystická nemoc ledvin (ADPKD) diagnostikovaná prenatálně: kasuistika, Severočeské sympozium gynekologů zabývajících se ultrazvukovou diagnostikou, Liberec

1/2017 RS z pohledu gynekologa, Odborné sympozium pro neurology v rámci projektu Osvěta roztroušené sklerózy, Ostrava, Praha

11/2016 Kortikoterapie jako metoda volby v terapii bronchopulmonální sekvestrace u monochoriální biamniální gravidity komplikované plicní lézí a hydropsem jednoho z plodů – kazuistika, 6. konference nemocničních gynekologů a porodníků, Valeč u Hrotovic

10/2016 Autosomálně dominantní polycystická nemoc ledvin (ADPKD) diagnostikovaná prenatálně: kasuistika. 37. celostátní konference Sekce ultrazvukové diagnostiky ČGPS ČLS JEP, Brno

10/2016 RS a těhotenství, genetika, klimakterium, Konference „O roztroušené skleróze (ne)jen pro rodinu“, ROSKA Praha

9/2015 Těhotenství a roztroušená skleróza, 59. doškolovací seminář SSG ČR a Sekce ambulantních gynekologů ČGPS ČSL JEP, Milovy

11/2014 máme se bát těhotných s roztroušenou sklerózou? Konference „O roztroušené skleróze (ne)jen pro rodinu“, Praha

11/2012 Těhotenství a roztroušená skleróza – analýza výsledků z let 2003-2011, 2. konference nemocničních gynekologů a porodníků, Přerov

5/2012 Máme se bát těhotných s roztroušenou sklerózou, 11. perinatologický den ústeckého kraje, Ostrov u Tisé

4/2012 Analýza dat vaginálních extrakčních operací ve FNM, XXIX. celostátní konference perinatologie a fetomaternální medicíny, České Budějovice

