

VODENJE NOSEČNOSTI PRI NOSEČNICAH S KRONIČNIMI NEVROLOŠKIMI OBOLENJI

MANAGEMENT OF PREGNANCY IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC NEUROLOGICAL DISEASES

asist. Mirjam Druškovič, dr. med.

Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Povzetek

Kronične nevrološke bolezni se razmeroma pogosto pojavijo ravno v ženskem rodnem obdobju. Kljub temu danes kronična nevrološka obolenja ne predstavljajo kontraindikacije za nosečnost, imajo pa lahko nosečnost, porod in poporodno obdobje pomemben vpliv na njihov potek. Prav tako lahko tudi kronična nevrološka obolenja pomembno vplivajo na nosečnost. Ženskam zato v tem primeru svetujemo načrtovano zanositev; pri čemer je pomembna prilagoditev terapije pred zanositvijo in redno multidisciplinarno spremljanje nosečnosti (porodničar, nevrolog, anesteziolog, babica, fizioterapevt). Nosečnice običajno spremljamo v ambulanti za patološko nosečnost, kjer ocenjujemo vpliv osnovne bolezni na nosečnico in plod (razvoj in rast ploda). Kronična nevrološka obolenja niso indikacija za carski rez, razen v posameznih primerih, kadar predstavlja vaginalni porod povečano tveganje za mater ali plod oziroma v primeru porodniških indikacij, pri katerih je vaginalni porod kontraindiciran.

Ključne besede:

kronična nevrološka obolenja; nosečnost; multidisciplinarni tim; epilepsija; multipla skleroza

Abstract

During the childbearing period, women more often suffer from chronic neurological diseases. However, today these diseases do not represent a contraindication for pregnancy, yet pregnancy, childbirth and the postpartum period can have an impact on their course, as well as a chronic neurological disease can affect pregnancy. Women with chronic neurological diseases are therefore advised to plan pregnancy, adjust therapy before pregnancy and have regular multidisciplinary monitoring during pregnancy (obstetrician, neurologist, anaesthesiologist, midwife, physiotherapist). The pregnant woman is regularly monitored in the clinic for pathological pregnancy, where her condition, the growth and condition of the foetus are assessed. Chronic neurological diseases are generally not an indication for caesarean section, except in individual cases where vaginal delivery poses an increased risk for the mother, the foetus, or in the case of obstetric indications that there are contraindications for vaginal delivery. The most common chronic neurological diseases that are monitored before and during pregnancy, as well as during childbirth and the postpartum period, are epilepsy and multiple sclerosis.

Keywords:

chronic neurological diseases; pregnancy; multidisciplinary team; epilepsy; multiple sclerosis

UVOD

Nevrološke bolezni zajemajo širok spekter stanj. Ženske v rodnem obdobju sodijo v starostno skupino, ki pogosteje zboleva za kroničnimi nevrološkimi bolezenimi, kot je npr. multipla skleroza. Večini nosečnic z nevrološkim obolenjem diagnozo bolezni

postavijo pred zanositvijo in so običajno že redno obravnavane pri nevrologu pred nosečnostjo.

V današnjem času kronična nevrološka obolenja ne predstavljajo kontraindikacije za nosečnost, vendar imajo lahko nosečnost, porod in poporodno obdobje pomemben vpliv na njihov potek,

zato je potrebno takšno nosečnost skrbno načrtovati in spremljati. Prav tako lahko kronično nevrološko obolenje vpliva na potek nosečnosti, stanje ploda in seveda porod. Nosečnico med nosečnostjo spremljata: nevrolog, ki se bo glede na klinično sliko in potek nevrološkega obolenja odločil za prilagoditev zdravljenja, ter porodničar, ki bo spremljal potek nosečnosti. V obravnavo nosečnic z nevrološkim obolenjem so po potrebi vključeni tudi fizioterapevt, genetik, anesteziolog, babica in psiholog.

Ženskam s kroničnim nevrološkim obolenjem svetujemo načrtovano zanositev. Načrtovanje nosečnosti je z zdravniškim timom najbolje začeti že pred zanositvijo, saj lahko tako bolj uspešno preprečimo ali predvidimo nekatera stanja, ki se lahko pojavijo v nosečnosti in jih na ta način bolje obvladujemo. V tem obdobju je zelo pomembna ustrezna prilagoditev obstoječega zdravljenja in razmislek o dodatku prehranskih dopolnil pred spočetjem (folna kislina), saj se s tem zmanjša tveganje za plod in zaplete pri nosečnici med nosečnostjo.

Nevrološka obolenja, ki jih spremljamo v nosečnosti, so:

- epilepsija,
- multipla skleroza,
- miastenia gravis,
- glavobol,
- možganska kap,
- poškodba hrbtenjače,
- v nosečnosti so pogoste tudi različne nevropatije:
 - o sindrom zapestnega prehoda,
 - o Bellova paraliza,
 - o meralgia paresthetica,
 - o poporodne kompresijske nevropatije.

Najpogostejši kronični nevrološki obolenji, ki ju spremljamo v nosečnosti in med porodom, sta epilepsija in multipla skleroza.

Epilepsija

Epilepsija je najpogostejša nevrološka bolezen v nosečnosti z značilnimi tonično-kloničnimi krči, ki prizadene 0,3 % do 0,8 % vseh nosečnic. Vzrok za večino epilepsij je idiopatski, 30 % jih ima družinsko obremenitev. Večina nosečnic ima diagnozo epilepsija postavljeno pred nosečnostjo.

V nosečnosti se lahko pojavi sekundarna epilepsija kot posledica operacije na možganih, intrakranialnih lezij in antifosfolipidnega sindroma (1, 2).

Multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) je degenerativna in kronična avtoimuna bolezen, ki prizadene centralni živčni sistem (CŽS), pri kateri se v zgodnjih fazah bolezni razvijejo demielinizacija, vnetje in okvara aksonov. Običajno se multipla skleroza kaže kot aktivna intermitentna bolezen (recidivno-remitentna multipla skleroza), vendar se pri približno 15 % bolnikov multipla skleroza pojavi v progresivnem poteku (primarna progresivna multipla skleroza) (3). MS večinoma prizadene ženske v rodni dobi (20–40 let). Dokazi iz prelomne raziskave Nosečnost pri MS (PRIMS) pred desetletji

so zavrnilo prepričanja, da je nosečnost škodljiva za ženske z MS. Raziskava PRIMS je tudi pokazala povečano tveganje za recidive MS v prvih 3–4 mesecih po porodu, zlasti pri bolnicah z zelo aktivno MS pred spočetjem (4).

Prednosečniško svetovanje pri kroničnih nevroloških obolenjih

Prednosečniško svetovanje je pogovor med zdravnikom specializiranim (nevrolonom, porodničarjem) o zanositvi, prilagoditvi terapije pred in ob zanositvi, o poteku nosečnosti in njenih zapletih, o porodu in poporodnem obdobju.

Epilepsija

Vsi zdravniki, ki skrbijo za ženske z epilepsijo, morajo biti seznanjeni z ustreznimi informacijami o zanositvi, tveganji in potekom nosečnosti ob prvem predpisu ustreznih antiepileptikov. Svetovanje naj bo prilagojeno vsaki posamezni bolnici glede na njeno starost, stanje epilepsije in izpostavljenost antiepileptikom (5).

Zdravljenje

Med nosečnostjo pride do fizioloških sprememb pri nosečnici, ki so lahko vzrok za spremembo koncentracije zdravila v krvi, kar poveča tveganje za epileptične napade. Konvulzije zaradi epileptičnega napada pri ženskah z epilepsijo predstavljajo tveganje za padce in tope poškodbe, hkrati pa predstavljajo tveganje za plod zaradi možnosti prehodne hipoksemije pri plodu (6).

Zato je v nosečnosti pogosto potrebna prilagoditev zdravljenja; nosečnica mora razumeti pomen rednega jemanja antiepileptičnih zdravil. Glede na njeno stanje, odsotnost napadov zadnji 2 leti, ji lahko nevrolog tudi zniža odmerek zdravil ali ji lahko celo svetuje ukinitve jemanja antiepileptikov.

Prirojene anomalije ploda

Plodovi žensk z epilepsijo so izpostavljeni večjemu tveganju za prirojene anomalije ploda v primerjavi s plodovi žensk brez epilepsije, in sicer za približno 3-krat (8). Eden glavnih dejavnikov, ki prispevajo k temu, so teratogeni učinki antiepileptikov v prvem trimesečju (8), vendar največkrat v kombinaciji z drugimi endogenimi in eksogenimi dejavniki, kot npr. genetski dejavnik, nizka koncentracija folatov v serumu in drugo (9).

Najpogostejše so srčno-žilne anomalije, ki jim sledijo mišično-skeletne anomalije. Ugotovili so povečano tveganje za spino bifido pri dveh antiepileptičnih zdravilih: valproatu (razmerje obetov (RO) 12,7; 95-odstotni interval zaupanja (IZ) od 7,7 do 20,7) in pri karbamazepinu (RO 2,6; 95-odstotni IZ od 1,2 do 5,3) (10, 11).

Med nosečnostjo so potrebe po folatu 5- do 10-krat večje kot pri ženskah, ki niso noseče, ustrezna perikonceptijska raven folata pa je bistvenega pomena za strukturni in funkcionalni razvoj možganov ploda. Perikonceptijski folat je še posebej pomemben za ženske z epilepsijo, ki jemljejo antiepileptike, ki znižujejo raven folatov (12).

Svetuje se jemanje 5 mg folne kisline na dan vsaj 3 mesece pred načrtovano nosečnostjo. Zdravljenje s folno kislino pa nosečnica nadaljuje celotno nosečnost.

Multipla skleroza

Priporočljivo je, da se bolnica z MS odloči za zanositev, ko je bolezen v mirovanju vsaj eno leto in je bolezen pod nadzorom z zdravilom, ki upočasnjuje bolezenski proces. Odsvetuje se zanositev v akutni fazi bolezni (13).

Bolnici je potrebno podati informacije o dednosti MS; čeprav MS ni dedna bolezen, obstaja genetska komponenta, ki otroke staršev z MS uvršča v skupino z nekoliko večjim tveganjem za razvoj MS (13).

Prav tako jo moramo seznaniti z nepredvidljivostjo poteka MS (14), vplivom MS na nosečnost in o možnem vplivu nosečnosti na MS (15) ter o potencialno teratogenem vplivu zdravil (8). V primeru, da ženska prejema zdravilo glatiramer acetat in INF- beta-1a subkutano ali INF-beta-1b subkutano, lahko z zdravljenjem nadaljuje tudi med nosečnostjo. Z ostalimi zdravili je potrebno med nosečnostjo prekiniti in se jih uvede po porodu po presoji nevrologa. Svetuje se ji počitek, skrb za zdravje, jemanje folne kisline.

Vodenje nosečnosti pri kroničnih nevroloških obolenjih

Nosečnice s kroničnimi nevrološkimi obolenji spremljamo v ambulantni za patološko nosečnost (APN) z rednimi pregledi na štiri tedne oziroma glede na situacijo tudi bolj pogosto. Nosečnost vodimo v sodelovanju z nevrologom, ki spremlja osnovno kronično nevrološko obolenje nosečnice in prilagaja terapijo glede na klinično sliko nevrološkega obolenja.

Vsem nosečnicam svetujemo standardne presejalne teste za odkrivanje kromosomopatij pri plodu v prvem trimesečju (v prvi vrsti nuhalna svetlina z zgodnjo morfolgijo) in natančno ultrazvočno (UZ) preiskavo med 20. – 22. tednom nosečnosti – t.i. morfolgijo ploda. Z redno UZ preiskavo spremljamo rast in stanje ploda in opravljamo še presejanje za nosečniško sladkorno bolezen, gestacijsko hipertenzijo in preeklampsijo ter prezgodnji porod. Genetsko svetovanje v povezavi z nevrološkimi obolenji svetujemo parom v primeru, ko je zaradi genetske nagnjenosti v družini zvišano tveganje za rojstvo otroka z nevrogenetsko boleznijo ali ko gre za oceno teratogenosti zdravil, ki jih nismo uspeli pravočasno (pred zanositvijo) ukiniti ali pa jih zaradi narave bolezni nosečnica kljub tveganjem mora jemati (16).

Epilepsija

Pri večini žensk z epilepsijo nosečnost mine brez zapletov in kar 90 % otrok, rojenih ženskam z epilepsijo, je zdravih. Vendar pa ženske z epilepsijo med nosečnostjo sodijo v skupino s povečanim tveganjem za zaplete v nosečnosti, kot so spontani splav,

gestacijska hipertenzija, preeklampsija, indukcija poroda, porod s carskim rezom in prezgodnji porod (17).

Poleg tega obstajajo določena tveganja za plod: mrtvorojenost, prezgodnji porod, majhna gestacijska starost ob porodu, nizka ocena po Apgarjevi po 5 minutah, neonatalna hipoglikemija, neonatalna okužba, sindrom dihalne stiske, velike prirojene anomalije pri plodu in vpliv na kognitivni in vedenjski razvoj otroka (18).

Preprečevanje epileptičnih napadov

Za preprečevanje epileptičnih napadov v nosečnosti je pomembno zagotoviti, da nosečnica kljub nosečnosti nadaljuje z jemanjem antiepileptičnih zdravil, saj se s tem zmanjša verjetnost spremembe pogostosti epileptičnih napadov. Raziskave so pokazale, da je vzrok za večjo pojavnost napadov povezan s pogostejšim spominjanjem odmerka antiepileptikov. V primeru pogostih napadov se svetuje določitev koncentracije antiepileptičnih zdravil v krvi nosečnice (19).

Epilepsija in gestacijska hipertenzija/preeklampsija

Zgodnje raziskave niso pokazale povečanega tveganja za razvoj preeklampsije med nosečnicami z epilepsijo. Vendar pa je metaanaliza iz leta 2015, ki je vključevala 17 raziskav, pokazala povečano tveganje za gestacijske hipertenzivne motnje (RO 1,37; 95-odstotni IZ 1,21 do 1,55) pri nosečnicah z epilepsijo (17).

Podobno so potrdili tudi z nacionalno kohortno raziskavo na Švedskem. Leta 2017 je bila pojavnost preeklampsije 4 % pri nosečnicah z epilepsijo v primerjavi z 2,8 % v kontrolni skupini (18). Izpostavljenost različnim antiepileptikom je bila povezana z različnimi izidi pojave gestacijskih hipertenzivnih motenj; lamotrigin (Lamictal) in levetiracetam (Keppra) nista povzročala nagnjenosti k blagi preeklampsiji, medtem ko je bil valproat (Na valproat) povezan s povečanim tveganjem za blago preeklampsijo (20).

Epilepsija in prezgodnji porod

Tveganje za prezgodnji porod (tj. porod pred < 37 tednom nosečnosti) je pri ženskah z epilepsijo povečan, gre za iatrogeni prezgodnji porod (17), predvsem zaradi nenadzorovanih tonično-kloničnih krčev (21).

Multipla skleroza

Vpliv MS na nosečnost

MS nima pomembnega vpliva na zanositev, nosečnost (ni povečanega tveganja za spontani splav ali mrtvorojenost), prezgodnji porod, razvoj ploda/prirojene napake (13).

Vpliv nosečnosti na MS

Nosečnost je povezana z zmanjšanjem možnosti za ponovitev epizode MS, in sicer je tveganje najmanjše v tretjem trimesečju,

nosečnost pa deluje podobno blagodejno kot večina visoko učinkovitih imunskih terapij MS (22).

Nosečnost lahko oteži (odloži) diagnozo še neodkrite MS, saj je lahko klinična slika MS podobna običajnim simptomom nosečnosti (23).

Kljub temu, da imajo nosečnice z MS manj ponovitev bolezni v nosečnosti, lahko nosečnost poslabša druge simptome MS, kot so utrujenost, zmanjšanje mobilnosti, težave s hojo (13). Povečana maternica povzroča pritisk na slabše delujoči mehur, poveča se pogostost uriniranja in vnetij sečil med nosečnostjo, v primerjavi z zdravimi nosečnicami. Med nosečnostjo lahko pride tudi do težav z vidom, vendar je potrebno izključiti tudi druge vzroke, ki lahko povzročijo motnje vida med nosečnostjo (npr. preeklampsija) (23).

Pri mnogih ženskah z blago do zmerno boleznijo je mogoče zdravljenje, ki je potencialno teratogeno, pred zanositvijo popolnoma prekiniti. Zato je skrbno načrtovanje nosečnosti še pomembnejše. Vendar se je potrebno zavedati, da lahko prekinitve zdravljenja povzroči povečano stopnjo ponovitev bolezni med porodom in po porodu, zlasti pri natalizumabu in fingolimodu. Odločitve morajo biti zato skrbno pretehtane glede na starost bolnice, resnost in pogostosti predhodnih epizod bolezni, aktivnosti glede na slikanja z magnetno resonanco (MR), napredovanje bolezni, morebitno invalidnosti in tveganja, ki jih prinaša prekinitve zdravljenja. Preprečevanje ponovitve bolezni mora biti glavni cilj, obenem pa moramo poskrbeti za skrbno načrtovanje zdravljenja v primeru ponovitve.

Bolnice je potrebno med nosečnostjo spremljati, posebno pojav možnih manifestacij aktivnosti MS, vključno z akutnimi napadi (relapsi), razvoj novih lezij MS (zlasti več kot ene) na MR možganov ali hrbtenice in morebitni pojav ali napredovanje trajne invalidnosti. Med nosečnostjo je smiselno zdraviti recidiv MS (znan tudi kot poslabšanje MS ali napad MS) (24).

Porod in kronična nevrolška obolenja

Pred porodom nosečnica s kroničnim nevrolškim obolenjem opravi pregled na perinatalnem dnevnem centru (PDC), kjer v sodelovanju porodničarja, anesteziologa in babice pripravi optimalni načrt o poteku poroda in obporodni analgeziji. Kronična nevrolška obolenja načeloma niso indikacija za carski rez, razen v posameznih primerih, kadar predstavlja vaginalni porod povečano tveganje za mater ali plod ali v primeru porodniških indikacij, ki imajo kontraindikacije za vaginalni porod.

Epilepsija

Tveganje za epileptični napad pri nosečnicah z epilepsijo se med porodom poveča za 1 do 2 %, zato se med porodom svetuje redno jemanje predpisane antiepileptične terapije. Diagnoza epilepsija ni indikacija za porod s carskim rezom ali prekinitve nosečnosti, zato je za optimalno potekajoč porod potrebna multidisciplinarna obravnava nosečnice z epilepsijo (porodničar, nevrolog, anesteziolog, babica). Napade med porodom je še vedno najboljše zdraviti s hitro delujočim benzodiazepinom (25).

Porodnica lahko prejme želeno protibolečinsko terapijo med porodom.

Multipla skleroza

Porod pri nosečnicah z MS poteka podobno kot pri nosečnicah v splošni populaciji, razen v primeru hude invalidnosti. Ženske z visoko stopnjo invalidnosti, povezane z MS, so lahko izpostavljene povečanemu tveganju za porod s carskim rezom.

Dolžina bivanja v porodnišnici, delež izhodnih operacij pri vaginalnem porodu in delež porodov s carskim rezom se pri ženskah z multiplo sklerozo niso bistveno razlikovali kot pri ženskah brez MS (26).

Indikacija za izbiro ustrezne obporodne analgezije je porodniške narave.

Pri bolnicah z multiplo sklerozo je mogoče uporabiti tehnike epiduralne in enojne spinalne anestezije. Ni dokazov o škodljivosti epiduralne anestezije pri bolnicah z MS. Stopnje epiduralne anestezije so nižje pri bolnicah z multiplo sklerozo, vendar več raziskav kaže, da uporaba regionalne anestezije ni v korelaciji s stopnjo poporodnega recidiva ali napredovanja invalidnosti (27).

Kronična nevrolška obolenja in poporodno obdobje

Poporodno obdobje je obdobje, ki traja od rojstva do 6 tednov po porodu. Gre za obdobje, ko je poporodna nega pomembna, porodnice pa se soočajo s številnimi izzivi, fizičnimi, socialnimi in psihičnimi, ki vplivajo na njeno počutje. Gre za ranljivo obdobje, ki ga spremlja pomankanje spanja, utrujenost, povečan stres in izzivi dojenja ter neustrezno jemanje predpisanih zdravil. Vse to lahko vpliva na poslabšanje kroničnih nevrolških obolenj.

Epilepsija

Po porodu se svetuje dojenje, čeprav je delež žensk, za katere poročajo, da dojijo, manjši pri ženskah z epilepsijo kljub raziskavam, ki kažejo na varnost dojenja pri ženskah z epilepsijo (28). Pomanjkanje spanja in izpuščeno zdravilo v poporodnem obdobju povečujeta tveganje za epileptične napade; zato je treba porodnice spodbujati, da zaprosijo za pomoč družinskih članov pri hranjenju dojenčkov, kar jim omogoča, da imajo nekaj neprekinjenega spanca v daljšem intervalu. Poleg tega raziskave tudi kažejo, da so imele ženske z epilepsijo pogosteje poporodno depresijo (26,7 %) ali anksioznost (22,4 %) kot ženske brez epilepsije (18,9 % oziroma 14,8 %), kar je povezano z visoko pogostostjo napadov (29).

Multipla skleroza

Bolnice po porodu se spodbuja k podpori družine in negovalcev za zmanjšanje stresa in pomanjkanja spanja, zlasti tiste z aktivnimi nevrolškimi simptomi.

V poporodnem obdobju, 1-6 mesecev po porodu, kar pri 20-30 % žensk pride do recidiva bolezni. Smiselno je, da se proti koncu nosečnosti pripravi poporodni načrt za spremljanje in ukrepanje v primeru poslabšanja (24). Glukokortikoidi so prvo zdravilo izbora zdravljenja poporodnih recidivov, in sicer metilprednizolon intravenozno, saj zelo malo prehaja v materino mleko (30). Omejeni retrospektivni podatki kažejo, da pulzno intravensko zdravljenje z glukokortikoidi zmanjša stopnjo ponovitve po porodu, vendar manjkajo visokokakovostni podatki. Raziskave niso pokazale koristi intravenskega imunoglobulina (IVIG) za preprečevanje ponovitve v poporodnem obdobju (31).

Več poročil je pokazalo, da je izključno dojenje povezano z zmanjšanjem stopenj recidivov MS po porodu. V dveh prospektivnih kohortnih raziskavah je bilo izključno dojenje vsaj dva meseca po porodu povezano z zmanjšano stopnjo ponovitev MS; biološki mehanizem te povezave še ni jasen, vendar avtorji sumijo, da je laktacijsko zaviranje menstruacije med izključnim dojenjem povzročilo zmanjšano tveganje za poporodne recidive (32).

Bolnice z MS imajo povečano tveganje za motnje razpoloženja in poporodno depresijo. Po porodu se svetuje kontrola pri nevrologu za oceno stanja (MR) in pogovor o zdravljenju.

ZAKLJUČEK

Kronična nevrološka obolenja ne predstavljajo kontraindikacije za nosečnost. Vendar gre za vzajemen odnos med kroničnim nevrološkim obolenjem in nosečnostjo, pri katerem lahko drug na drugega vplivata. Za optimalni potek nosečnosti pri nosečnici s kroničnim nevrološkim obolenjem je potrebno oblikovanje multidisciplinarnega tima, ki opravi prednosečniško svetovanje, ustrezno vodi nosečnost, porod in poporodno obdobje. Pri večini nosečnic s kroničnim nevrološkim obolenjem nosečnost mine brez večjih zapletov z rojstvom zdravega otroka.

Literatura:

1. Olafsson E, Hallgrímsson JT, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. et al. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia*. 1998;39(8):887-92.
2. Borthen I, Eide MG, Veiby G, Daltveit AK, Gilhus NE. Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG*. 2009;116(13):1736-42.
3. Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017;27:195-204.
4. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinvis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;339:285-91.
5. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and Pregnancy. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(1):34-54.
6. Sahoo S, Klein P. Maternal complex partial seizure associated with fetal distress. *Arch Neurol*. 2005;62(8):1304-5.

7. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*. 2008;81(1):1-13.
8. Keni RR, Jose M, Sarma PS, Thomas SV. Teratogenicity of antiepileptic dual therapy: dose-dependent, drug-specific, or both? *Neurology*. 2018;90(9):e790-e6.
9. Campbell E, Devenney E, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, et al. Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsia*. 2013;54(1):165-71.
10. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2185-93.
11. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*. 2010;341:c6581.
12. Reynolds EH. Antiepileptic drugs, folate and one carbon metabolism revisited. *Epilepsy Behav*. 2020;112:107336.
13. Amato MP, Bertolotto A, Brunelli R, Cavalla P, Goretti B. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci*. 2017;38(10):1849-58.
14. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(13):938-52.
15. Rasmussen PV, Magyar M, Moberg JY, Bøgelund M, Jensen UFA, Madsen KG. Patient awareness about family planning represents a major knowledge gap in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:129-34.
16. Peterlin B. Genetsko svetovanje pri epilepsiji in drugih nevroloških boleznih. *Med Razgl*. 2005;44 Supl 3:19-22.
17. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, Bagary M, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(10006):1845-52.
18. Razaz N, Tomson T, Wikström AK, Cnattingius S. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurol*. 2017;74(8):983-91.
19. Pennell PB, French JA, May RC, Gerard E, Kalayjian L, Penovich P, et al. Changes in seizure frequency and antiepileptic therapy during pregnancy. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2547-56.
20. Danielsson KC, Borthen I, Morken NH, Gilhus NE. Hypertensive pregnancy complications in women with epilepsy and antiepileptic drugs: a population-based cohort study of first pregnancies in Norway. *BMJ Open*. 2018;8(4):e020998.
21. Soontornpun A, Choovanichvong T, Tongsong T. Pregnancy outcomes among women with epilepsy: a retrospective cohort study. *Epilepsy Behav*. 2018;82:52-5.
22. Bove R, Gilmore W. Hormones and MS: risk factors, biomarkers, and therapeutic targets. *Mult Scler*. 2018;24(1):17-21.
23. Stuart M, Bergstrom L. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Midwifery Womens Health*. 2011;56(1):41-7.
24. Bove RM, Houtchens MK. Pregnancy management in multiple sclerosis and other demyelinating diseases. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(1):12-33.
25. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. 2013;54(9):1621-7.
26. 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):20-36.
27. Bove R, Alwan S, Friedman JM, Hellwig K, Houtchens M, Koren G, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2014;124(6):1157-68.
 28. Johnson EL, Burke AE, Wang A, Pennell PB. Unintended pregnancy, prenatal care, newborn outcomes, and breastfeeding in women with epilepsy. *Neurology.* 2018;91(11):e1031-e9.
 29. Bjork MH, Veiby G, Reiter SC, Berle JO, Deltvei AK, Spigset O, et al. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia.* 2015;56(1):28-39.
 30. 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.* 2018;24(9):1205-11.
 31. Rosa GR, O'Brien AT, Nogueira EAG, Carvalho VM, Paz SC, Fragoso YD. 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. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(6):361-6.
 32. Langer-Gould A, Smith JB, Albers KB, Xiang AH, Wu J, Kerezsi EH, et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology.* 2020;94(18):e1939-e49.