

Léky první linie a gravidita u pacientek s roztroušenou sklerózou – kazuistiky

MUDr. Marko Petržalka

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Roztroušená skleróza je chronické autoimunitní a neurodegenerativní onemocnění, které postihuje zejména mladé ženy ve věku mezi 20 a 40 lety. Většina pacientů onemocní v reprodukčním věku. Tento článek poskytuje náhled do terapie pacientek plánujících těhotenství a na příkladu dvou pacientek přibližuje reálnou klinickou praxi.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, těhotenství, interferon beta.

First line therapy and pregnancy in patients with multiple sclerosis – case reports

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune neurodegenerative disease that affects predominantly young females in age span between 20 and 40 years. Most of the patients would thus be in childbearing age. This article provides an insight into the therapy of patients planning pregnancy and on two cases-reports demonstrates the real clinical experience.

Key words: multiple sclerosis, pregnancy, interferon beta.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní a neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému. První příznaky RS se při svém typickém průběhu objevují nejčastěji ve věku 20 až 40 let. Navzdory skutečnosti, že tito pacienti trpí chronickou nevyléčitelnou nemocí, se jedná o skupinu pacientů v produktivním a reprodukčním věku. Neurolog se proto ve své praxi často setká s mladými nemocnými, které buď plánují graviditu, nebo na léčbě otěhotněly. Problematika těhotenství u pacientek s RS je důležitá i vzhledem k epidemiologii tohoto onemocnění, které jako většina autoimunit postihuje především ženy, a to u RS až dvakrát častěji než muže.

Onemocnění bez léčby progreduje a postupně invalidizuje pacienta. V současné době máme k dispozici spektrum léků, tzv. disease modifying drugs (DMDs), kterými jsme schopni rozvoj invalidity zpomalit, event. při příznivém průběhu úplně zastavit. Na začátku onemocnění

volíme zejména léky 1. linie, mezi které patří interferon beta-1a (INFβ-1a), interferon beta-1b (INFβ-1b), glatiramer acetát (GA) a teriflunomid. V těhotenství je podávání některých z těchto léků kontraindikováno či relativně kontraindikováno. Obecně je těhotenství považováno za stav zvýšené imunologické tolerance, díky které je plod (de facto alograft) chráněn před imunitním dohledem matky. Z imunologického hlediska je během těhotenství potlačen subtyp Th1 lymfocytů ve prospěch subtypu Th2, což vede ke stabilizaci autoimunitních onemocnění asociovaných s aktivitou Th1, jakým je RS (Havrdová, 2013). Proto je během těhotenství relativně bezpečné přerušení imunomodulační terapie. Rizikové může být období po porodu.

Terapie v těhotenství

Těhotenství je vhodné plánovat v době stabilizace jak klinické, tak hodnocené pomocí magnetické rezonance (MR). Pacientky nejčastěji plánují graviditu na počátku onemocnění, kdy

jsou většinou léčeny léky 1. linie. Z těchto léků je jen GA řazen do kategorie B (kategorizace rizikových léčiv v těhotenství dle FDA – amerického Úřadu pro potraviny a léčiva). Interferony beta (INFβ) jsou řazeny do kategorie C (dle FDA). Souhrn údajů o přípravku u INFβ uvádí zvýšené riziko spontánních potratů při této léčbě. Tento údaj však vychází ze studií na zvířatech a navíc v násobcích doporučené dávky u lidí (Product Information. Avonex (interferon beta-1a), 2016). Řada studií z posledních let pocházejících z registrů těhotných pacientek, které byly na léčbě INFβ v určité fázi gravidity, nesvědčí pro vyšší míru rizika komplikací během těhotenství či ovlivnění vývoje dítěte (Sandberg-Wollheim et al., 2011; Lu et al., 2012; Weber-Schoendorfer et Schaefer, 2009). Větší četnost spontánních potratů nebyla ve studiích potvrzena, některé však naznačují asociaci s nižší porodní hmotností (Amato et al., 2010).

Jediný z léků 1. linie řazen do kategorie X (dle FDA) je teriflunomid, jeho podávání v těhoten-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Marko Petržalka, markopetrzalka@gmail.com

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr.: Neurol. praxi 2017; 18(6): suppl F

Článek přijat redakcí: 6. 9. 2017

Článek přijat k publikaci: 13. 9. 2017

ství je proto kontraindikováno a u mladých žen v reprodukčním věku tento přípravek většinou nevolíme. V případě, že je přesto nasazen, je nutné užívání spolehlivé antikoncepce, eventuálně při otěhotnění na této terapii zahájení zrychlené eliminace léčiva cholestyraminem či aktivním uhlím.

Na našem pracovišti ponecháváme pacientky na terapii GA nebo INFβ až do doby, kdy je těhotenství potvrzeno. Stabilizované pacientky po porodu většinou plně kojí čtyři až šest měsíců a zůstávají i během této doby bez terapie. Pokud se objeví na MR mozku prováděné na konci šestinedělí subklinická aktivita, případně pokud nemocná v prvních měsících po porodu vyvine relaps, je laktace ukončena a imunomodulační léčba je navržena. Některým pacientkám, které otěhotněly v době, kdy choroba nebyla zcela stabilizována, jsou aplikovány během období laktace (maximálně prvních 6 měsíců) intravenózně imunoglobuliny (IVIG) v dávce 0,2 g/kg. Příznivý efekt podávání IVIG v postpartálním období sice nemá dostatečnou oporu v klinických studiích, pro svůj relativně bezpečný farmakologický profil je však doporučováno několika autory (Špalek, 2011; Elovaara et al., 2008).

Kazuistika 1

Jedná se o 32letou nemocnou s relaps-remitentní formou RS (RR-RS), která anamnesticky prodělala jen infekční mononukleózu v dětství. Prvním příznakem onemocnění byla retrobulbární neuritida (RBN) v 23 letech věku (v roce 2008), dva roky poté prodělala myelitidu. Oba příznaky se spontánně upravily a v mezidobí nebyla neurologicky sledována. Diagnóza RR-RS byla stanovena až o několik měsíců později po další míšni atace se senzitivní symptomatikou. Na MR mozku a krční míchy byla prokázána čtyři ložiska demyelinizace a v likvoru oligoklonální pásy. Pacientka byla залечена 3 g methylprednisolonu intravenózně (i.v.) s následnou úpravou neurologického nálezu ad integrum. Iniciálně byla léčba zahájena azathioprinem v kombinaci s INFβ-1a v dávkování 1x týdně i.m. a vitaminem D 2000 IU denně. Léčbu pacientka tolerovala dobře. Kontrolní MR po roce na uvedené terapii byla bez progresce, proto byl azathioprin vysazen a nemocná ponechána jen na terapii INFβ-1a a vitaminem D.

Pacientka poprvé otěhotněla v 27 letech (v roce 2012), poslední injekci INFβ-1a aplikovala pravděpodobně ještě před koncepcí. Během

těhotenství následně v medikaci ponechán jen vitamin D. Pro Rh negativitu byla imunizována imunoglobulinem anti D. Spontánně porodila zdravého chlapce v termínu (39+5), porod proběhl bez komplikací, porodní váha byla 3 250 g, Apgar skóre 10–10–10, do 24 hodin po porodu bylo aplikováno 10 g IVIG. Pacientka plně kojila, při příznivém MR i klinickém nálezu pokračovala v kojení i terapii IVIG 1x měsíčně. V 7. měsíci po porodu však prodělala míšni ataku se senzitivní symptomatikou, kontrolní MR mozku a krční míchy potvrdila progresi počtu ložisek. Laktace byla ukončena, pacientka залечена 3 g methylprednisolonu i.v., po kterém postupně ustoupila veškerá neurologická symptomatika. Vzhledem k aktivitě onemocnění jsme pacientku převedli na INFβ-1a subkutánně (s.c.) v dávce 44 ug 3x týdně místo původně podávaného INFβ-1a v dávkování 1x týdně i.m. v době před otěhotněním. Na začátku této terapie došlo k mírné elevaci jaterních enzymů, po nasazení hepatoprotektiv se nález upravil. Kontrolní MR po roce a půl od porodu prokázala regresi nálezu, nemocná zůstávala klinicky stabilizována, EDSS 1,5 (Expanded Disability Status Scale).

Druhá gravidita byla potvrzena v lednu 2015 (dva roky od prvního porodu), aplikaci INFβ-1a pacientka ukončila přibližně v 5. týdnu tohoto těhotenství. V celém průběhu byla pacientka klinicky stabilizována (bez relapsů a s EDSS 1,5), z medikace opět užívala jen vitamin D. Pro patologický záznam na kardiokardiografu byl porod indukován v 38+4 týdnu gravidity, narodila se zdravá holčička, porodní hmotnost 2 960 g, Apgar skóre 10–10–10. Bezprostředně po porodu bylo podáno 10 g IVIG. Během šestinedělí přetrvávala klinická i MR stabilizace, plně kojila celkem šest měsíců a pokračovala v infuzích IVIG 1x měsíčně. Na kontrolní MR mozku šest měsíců po porodu byla patrná progresce počtu ložisek, laktace byla proto ukončena a znovu zahájena terapie INFβ-1a v dávce 44 ug s.c. 3x týdně. Klinicky je pacientka od ukončení laktace stabilizována, rovněž poslední kontrolní MR mozku a krční míchy v únoru 2017 byla stacionární, EDSS po celou dobu klinického sledování setrvalo na hodnotě 1,5.

Kazuistika 2

Jedná se o 33letou pacientku s RR-RS, která stejně jako předchozí pacientka anamnesticky prodělala infekční mononukleózu, jinak se s ničím neléčila. První projevy RS se objevily v 27

letech pacientky (v roce 2011), kdy se v návaznosti na infekci horních cest dýchacích rozvinul těžký únavový syndrom, následně parestzie všech končetin, frustní symetrická akroparéza s hypestezií horních končetin a pocitem svírání/obruče na trupu. MR mozku a krční míchy prokázala víceložiskový proces charakteru demyelinizace supra i infratentoriálně, vyšetření zrakových evokovaných potenciálů (VEP) prokázalo prodloužení latence vlny P vpravo, v doplněném vyšetření likvoru byly prokázány oligoklonální pásy ve třídě IgG. Pacientka byla přeléčena methylprednisolonem i.v. (v celkové dávce 4 g), odezněly subjektivní potíže a došlo k normalizaci neurologického nálezu. Následně byla zahájena terapie GA, přidán vitamin D, konkomitantně byl podáván ještě 1 g methylprednisolonu i.v. měsíčně po dobu tří měsíců. Nález na kontrolní MR mozku byl po zahájení terapie v regresi, klinicky byla pacientka stabilizována, EDSS bylo 1,0.

První gravidita byla potvrzena již dva měsíce od nasazení DMDs, poslední injekci GA pacientka aplikovala pravděpodobně ve 4. týdnu gravidity. Během gravidity u pacientky ponechána terapie vitaminem D. Spontánní porod proběhl bez komplikací, v 39+6 týdnu gravidity narozena zdravá holčička s porodní hmotností 2 970 g. Po porodu aplikován IVIG 10 g. Na kontrolní MR mozku měsíc po porodu byla patrná progresce nálezu ve smyslu tří nových aktivních ložisek a zvětšení stávajících ložisek. Laktace byla proto ukončena, podán puls 3 g methylprednisolonu i.v. a znovu zahájena terapie GA. Po dobu prvních pěti měsíců souběžně podáván 1 g methylprednisolonu i.v. měsíčně. Na kontrolní MR mozku rok po porodu byla patrná progresce nálezu, proto byla pacientka převedena v rámci první linie na INFβ-1a s.c. 44 ug s.c. 3x týdně. Po zavedení této terapie se u pacientky rozvinul těžký únavový syndrom, porucha spánku, zhoršení depresivního ladění až projevy panických atak. Po zavedení terapie escitalopramem tyto potíže odezněly a escitalopram mohl být pozvolna vysazen. Kontrolní MR po 12 měsících terapie INFβ-1a s.c. 3x týdně prokázala regresi nálezu, EDSS bylo 1,0, nemocná byla bez psychických potíží.

V říjnu 2014 (dva roky po prvním porodu) pacientka znovu otěhotněla, poslední injekci INFβ-1a s.c. aplikovala pravděpodobně v 5. týdnu těhotenství. Během gravidity užívala jen vitamin D. Spontánně porodila v 40+0 týdnu

gravidity, zdravou holčičku, s porodní hmotností 3 460 g, Apgar skóre 10–10–10. Bezprostředně po porodu provedena kontrolní MR mozku, která bez progresu, neurologicky byla zcela stabilizována, EDSS se nezměnilo (1,0). I přes výše uvedenou klinickou i MR stabilizaci se pacientka obávala laktace a jejího případného nepříznivého vlivu na průběh základního onemocnění, proto byla na její přání laktace farmakologicky zastavena a čtyři dny po porodu znovu zahájena terapie INFB-1a s.c. 3x týdně. MR mozku půl roku po porodu prokázala jedno drobné nové ložisko, další kontrolní MR rok po porodu byla stacionární, proto jí byla terapie INFB-1a ponechána. Tato nemocná je po celou dobu dalšího sledování zcela stabilizovaná, EDSS trvale na hodnotě 1.0. Přechodně byla průkazná jen subklinická aktivita onemocnění na výše uvedených kontrolních MR mozku a po převedení na INFB-1a došlo k odeznění i této subklinické aktivity onemocnění.

Pozn.: V SPC přípravku Rebif je uvedeno:

„Ženy v reprodukčním věku by měly používat účinné metody antikoncepce. Pacientky plánující těhotenství a pacientky, které otěhotní během léčby přípravkem Rebif, by měly být upozorněny na potenciální riziko a mělo by být zváženo ukončení léčby. U pacientek s vysokou četností relapsů před zahájením léčby je třeba zvážit riziko těžkého relapsu po vysazení přípravku Rebif v případě otěhotnění proti

možnému zvýšenému riziku spontánního potratu“ (Rebif: EPAR - Product Information, 2017).

V uvedených kazuistických byla pacientkám plánujícím těhotenství, po zvážení všech možných rizik a benefitů, uvedená léčba DMD ponechána až do zjištění gravidity. Léčba byla indikována ošetřujícím lékařem, pacientky byly plně informovány o možnostech terapie a jejich následcích a s postupem souhlasily.

Diskuze

Uvedená těhotenství měla u obou pacientek příznivý průběh, a to i přes podávání GA nebo INFB během prvních týdnů gravidity. Je nutno uvést, že tento postup není zcela v souladu se souhrny údajů o přípravku, není s ním však v rozporu (viz poznámka výše). Všechny naše pacientky plánující graviditu jsou upozorňovány na potenciální riziko léčby DMD v době plánování těhotenství a s ponecháním terapie do početí ve většině případů souhlasí. Přínos léčby DMD 1. linie v této indikaci, tedy stabilizace nemoci před koncepcí, převažuje nad potenciálním rizikem pro plod.

Nemocná v první kazuistice od prvního porodu plně kojila a byla během prvních šesti měsíců po porodu zcela bez příznaků nemoci. V průběhu sedmého měsíce však prodělala ataku, laktace byla ukončena a medikace DMD jí byla navracena – tentokrát již INFB-1a 44 ug s.c. 3x týdně místo původního INFB-1a 30 ug i.m. 1x týdně. Kombinace INFB-1a a pulzu methylprednisolonu vedla ke stabilizaci one-

mocnění. Nemocná ve druhé kazuistice po prvním porodu byla v době šestinedělí klinicky zcela stabilizována, ale kontrolní MR prokázala aktivitu onemocnění. Proto byla laktace předčasně ukončena. Vzhledem k tomu, že terapie GA nevedla ke stabilizaci a na kontrolní MR rok po porodu byla patrna další progres, byla převedena na INFB-1a 44 ug s.c. 3x týdně. Tento postup vedl ke klinické i subklinické stabilizaci. EDSS obou nemocných po dvou porodech zůstává beze změny proti EDSS před plánovaným prvním těhotenstvím.

Závěr

Těhotenství u pacientek s roztroušenou sklerózou je nutno plánovat v době stabilizace a použít léky, které nemají teratogenní účinky na vývoj plodu. Nemocné je vhodné sledovat jak během gravidity, tak zejména v časném poporodním období. V této době je kromě sledování klinického stavu důležité i provedení kontrolní MR mozku, většinou na konci šestinedělí. Jakákoliv aktivita nemoci v tomto období by pak měla vést k ukončení laktace a k zahájení terapie s cílem stabilizace stavu. V některých případech, jak dokumentují výše uvedené kazuistiky, je vhodné zvážit i záměnu původní terapie v rámci podávaných léků 1. linie. V uvedených kazuistikách se jednalo o převedení nemocných na vysokodávkovaný interferon beta, který vedl u obou pacientek k jejich stabilizaci.

LITERATURA

1. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Zipoli V, Martine-Illi V, Moiola L, Patti F, La Mantia L, Mancardi GL, Solaro C, Tola MR, Pozzilli C, De Giglio L, Totaro R, Lugesia A, Di Tommaso V, Paolicelli D, Marrosu MG, Comi G, Pellegrini F, Trojano M. Pregnancy and fetal outcomes after interferon- exposure in multiple sclerosis. *Neurol* 2010; 75: 1794–1802.
2. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, van Schaik IN, Scolding N, Soelberg Sørensen P, Udd B. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008; 15: 893–908.

3. Havrdová E, Meluzínová E, Nytrková P. Těhotenství a menopauza. Kapitola v: Roztroušená skleróza. Praha: Mladá fronta 2013: 418–419.
4. Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick D, Tremlett H. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. *Neurol* 2012; 79: 1130–1135.
5. Product Information. Avonex (interferon beta-1a) [online]. 2016. Dostupný na WWW: https://www.avonex.com/content/dam/commercial/multiple-sclerosis/avonex/pat/en_us/pdf/Avonex_Prescribing_Information.pdf (accessed 28 Aug.2017).
6. Rebif: EPAR - Product Information [online]. 2017. Dostup-

- ný na WWW: https://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf (accessed 10 Nov.2017).
7. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler* 2011; 17: 423–430.
8. Špalek P. Intravenózní imunoglobulín v léčbě autoimunitních neurologických onemocnění. *Neurol. praxi* 2011; 12: 383–387.
9. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler* 2009; 15: 1037–1042.