Léčba interferony- β během gravidity a laktace

MUDr. Eva Meluzínová, MUDr. Jana Libertínová

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Roztroušená skleróza je autoimunitní a neurodegenerativní onemocnění postihující centrální nervový systém. Jedná se o nemoc se začátkem mezi 20. a 30. rokem života a až 3× častěji bývají postiženy ženy – často jde tedy o pacientky v reprodukčním věku. Jejich léčbu je třeba vést od počátku s ohledem na případnou graviditu. Mezi léky první linie, které lze v těhotenství podávat, byly vedle glatiramer-acetátu v roce 2019 zařazeny i interferony- β . Jejich výhodou je zcela bezpečné podávání nejen během gravidity, ale i po dobu laktace. Práce pojednává o plánování gravidity a zejména o zcela nové možnosti terapeutického zajištění pacientek s roztroušenou sklerózou po dobu laktace.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, interferon- β , glatiramer-acetát, těhotenství, laktace.

Interferons- β treatment during pregnancy and breast-feeding

Multiple sclerosis is autoimmune and neurodegenerative disease of central nervous system. The onset is usually between 20th and 30th year of life and females are affected three times more often than males. Thus, a large proportion of patients consists of women with childbearing potential and the choice of the treatment should reflect potential pregnancy planning very early in the course of the disease. In 2019 interferons- β have been assigned as the first line treatment options along with glatiramer acetate. The advantage of the treatment is a favourable safety profile not only in pregnancy but during lactation as well. Pregnancy planning, lactation and treatment strategies are discussed in this work.

Key words: multiple sclerosis, interferon- β , glatiramer acetate, pregnancy, lactation.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní a neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému, postihující zejména osoby mezi 20.–30. rokem života. Ženy onemocní 2–3× častěji než muži, a tak bývají otázky ohledně těhotenství jedny z nejčastějších během rozhovorů s mladými pacientkami po stanovení diagnózy. Ještě ve druhé polovině 20. století bylo ženám s RS těhotenství pro riziko vzplanutí onemocnění po porodu zakazováno a případná gravidita byla dokonce indikací k interrupci (Hener et al., 1961). Díky moderním terapeutickým přístupům je dnes možné chorobu stabilizovat, což je základní předpoklad pro plánování gravidity i její příznivý průběh. Samotné těhotenství je obdobím imunotolerance a má na průběh RS spíše příznivý vliv, dochází většinou k útlumu její aktivity.

Plánování gravidity a interferony- β

Těhotenství dovolíme u stabilizovaných pacientek, u kterých se v posledním roce nevyskytla ataka onemocnění a které mají zároveň i stacionární nález na magnetické rezonanci (MR) mozku. Některé z léků používaných pro léčbu RS mohou mít negativní vliv na vývoj plodu a neplánované početí se v takovém případě může stát pro vyvíjející se plod velmi rizikovým. Mezi léky první linie, které je možné v těhotenství bez rizika podávat, byly ke glatiramer-acetátu (GA) v září 2019 zařazeny i interferony- β (IFN- β). Došlo k tomu na základě zhodnocení dat několika rozsáhlých registrů:

- evropský těhotenský registr zahrnoval 2 447 těhotných léčených některým z preparátů IFN- β , výsledek gravidit byl znám u 948 žen (Hellwig, Geissbuehler et Sabidó, 2018),

- rozsáhlá analýza byla provedena na základě databáze firmy Bayer, do které bylo zařazeno a prospektivně sledováno 2 581 těhotných vystavených účinku IFN- β během gravidity; výsledky jsou známy pro 1 348 gravidit (Hellwig et al., 2020),
- zpracována byla i data národních registrů Finska a Švédska.

V žádném z uvedených studií nebylo shledáno vyšší riziko předčasných porodů či vývojových vad v porovnání s běžnou populací.

Těhotenství a porod

Zařazení IFN- β mezi léky, které lze během gravidity bezpečně podávat, umožňuje ženám s RS otěhotnět bez předchozího přerušení terapie. U těch z nich, které otěhotněly neplánovaně

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Eva Meluzínová, eva.meluzinova@fnmotol.cz

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

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(4): 289–290

Článek přijat redakcí: 9. 7. 2020

Článek přijat k publikaci: 28. 7. 2020

a/nebo u kterých nebyla nemoc v době početí zcela stabilizována, je možno v léčbě dále pokračovat a chorobu tak postupně stabilizovat. U žen, které otěhotněly během klinické stabilizace, je většinou léčba v průběhu prvního trimestru přerušena, protože se stoupající hladinou těhotenských hormonů, zejména estriolu, se snižuje aktivita onemocnění. Dochází ke změně poměru subpopulací lymfocytů ve prospěch protizánětlivě působících Th2 lymfocytů, stoupá hladina protizánětlivě působících cytokinů (Maglione et al., 2019). V průběhu gravidity, po ustálení hladiny těhotenských hormonů, bývá choroba stabilní (Meluzínová, 2010). Porod je nejčastěji veden přirozenou cestou, lze použít i epidurální anestezii. Pokud je porod z indikace porodníka nutno vést císařským řezem, není popisováno větší riziko vzplanutí onemocnění (Hanulíková et al., 2013).

Šestinedělí, laktace

Šestinedělí a období laktace je díky hormonálním změnám považováno za daleko rizikovější než vlastní gravidita. Dochází k poměrně rychlému poklesu příznivě působících těhotenských hormonů a ke vzestupu prolaktinu. Postupně je tak navozena původní imunoreaktivita. Pacientky navíc bývají vyčerpané péčí o kojence a nedostatkem spánku. Zejména první tři měsíce po porodu jsou považovány za období s vyšším rizikem vzplanutí aktivity onemocnění (Paavilainen et al., 2007). O dopadu laktace na průběh RS je vedena řada diskuzí. Ještě začátkem nového tisíciletí se laktace nemocným s RS nedoporučovala, kojení bylo ukončováno záhy po porodu a pacientky byly převáděny na imunomodulační léčbu. Je nepochybné, že mateřské mléko zajistí novorozenci významnou imunologickou protekci a svým složením nejlépe odpovídá fyziologickým potřebám dítěte. Kojení je současně prospěšné i pro matku. Chrání ji před vznikem karcinomu prsu a vaječní-

ků, snižuje riziko vzniku diabetu (Lyons et al., 2020). Výsledky několika recentních, retrospektivních i prospektivních epidemiologických studií, které sledovaly aktivitu onemocnění pacientek s RS v době po porodu, potvrzují, že výlučné kojení příznivě ovlivňuje aktivitu choroby. Vysvětlením je prolongovaná laktační amenorhea, navozená potlačenou produkcí ovariálních hormonů. Tento stav má příznivé imunomodulační účinky a potřeby imunoregulační dopad na autoimunitní proces (Hellwig et al., 2015). Kromě doporučení výlučného kojení je v současné době vhodné pacientky během laktace zajistit preparáty první linie – GA nebo IFN- β . Přestup těchto léků do mateřského mléka je minimální. IFN- β i GA se vážou na plazmatické bílkoviny, což významně ztěžuje jejich přestup do mateřského mléka (Švihovec et al., 2018). K určení rizika pro kojence lze stanovit tzv. relativní dávku pro kojence (Relative Infant Dose – RID), kterou lze vypočítat pomocí denní dávky léku pro matku, koncentrace léku v mléku a objemem, které vypije novorozenec za den. Když například matka užije 100 mg léku, který má RID 1 %, pak je novorozenec exponován 1 mg léku. Obecně se jako bezpečný lék užívaný matkou označuje ten, který má RID < 10 % (Almas et al., 2016). RID, stanovený u skupiny šesti kojících matek, které užívaly IFN- β , měl hodnotu 0,0006 %. U této skupiny kojenců nebyly popisovány žádné nežádoucí účinky.

GA má velkou molekulovou váhu (4 700–13 000 Da), a tím je jeho přenos do mateřského mléka nepravděpodobný. Navíc je po orálním užití depolymerizován na jednotlivé aminokyseliny. V mateřském mléku tak není detekovatelný a biologická dostupnost pro kojence je tak ztracena. Bezpečnost podávaného GA a IFN- β kojícím matkám potvrdila i německá studie, ve které byla zpracována data německého RS a těhotenského registru. Sledováno bylo celkem

74 novorozenců z 69 těhotenství (IFN- β 39, GA 34, IFN- β i GA 1). Laktace trvala průměrně 8,5 měsíce. Byl sledován psychomotorický vývoj dětí, infekční onemocnění s nutností hospitalizace a podávání antibiotik během prvního roku života. Sledované parametry se nelišily od nálezů v běžné populaci a podporují tak bezpečnost kojení matek, kterým je podáván IFN- β nebo GA během laktace (Langer-Gould et al., 2020).

Postup v klinické praxi

V průběhu šestinedělí je vhodné současně s klinickou kontrolou doplnit MR mozku a zhodnotit případnou aktivitu onemocnění. Pokud je klinická a/nebo MR aktivita průkazná, je třeba laktaci ukončit a zahájit původní léčbu, případně terapii eskalovat. Klinická stabilizace a stationární nález na MR po šestinedělí umožňují nemocným pokračovat v laktaci po dobu 4–6 měsíců po porodu. Z výše uvedených důvodů je vhodné doporučit výlučné kojení, a pokud byly v době početí léčeny IFN- β nebo GA, je namístě se k této terapii co nejdříve po porodu vrátit.

Závěr

Těhotenství u pacientek s RS dovolujeme v době stabilizace onemocnění. Léčba IFN- β nebo GA je bezpečná i během gravidity, v případě stabilizace pacientky je ale možné tuto léčbu v průběhu těhotenství přerušit. Po porodu, za předpokladu klinické i MR stabilizace, umožňujeme laktaci, nemocné během ní zajišťujeme terapií IFN- β nebo GA. Doporučujeme výlučné kojení, bez příkrmů, alespoň do 4. měsíce věku kojence. Laktace by měla být ukončena nejpozději v šesti měsících věku dítěte. Uvedená opatření vedou ke snížení rizika vzplanutí aktivity onemocnění po porodu, zároveň ale umožní kojení, které má nesmírně důležitý imunoprotektivní dopad pro kojence a je současně prospěšné i pro matku.

LITERATURA

1. 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 Manuscript ID: 0513008.
2. Hellwig K, Caron F-D, Wicklein E-M, Bhatti A, Adamo A. Pregnancy outcomes from the global pharmacovigilance database on interferon beta-1b exposure Ther Adv Neurol Disord. 2020; 13: 1756286420910310. Published online 2020 Mar 9doi: 10.1177/1756286420910310.PMCID: PMC7066586.
3. Hellwig K, Geissbuehler Y, Sabido M. Data from the European Interferon Beta Pregnancy Registry and Population Based Registries in Finland and Sweden. Presented at: 34th Congress of the European Committee for Treatment & Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). October 10–12, 2018

4. Berlin, Germany. P1753.
4. Hellwig K, Rockhoff M, Herbrist S, Borisow N, Haghighi A, Elias-Hamp B, Menck S, Gold R, Langer-Gould A. Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. JAMA Neurol 2015; 72(10): 1132–1138.
5. Hener K (ed). Speciální neurologie, 1961.
6. Kubala Havrdová E, Piřha J. Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra, verze 2.0/2020.
7. Lyons K-E, Ryan A, Dempsey E, Ross P, Stanton C. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health Nutrients 2020; 12(4): 1039.
8. Maglione A, Rolla S, Mercanti SF, Cutrupi S, Clerico M. The

- Adaptive Immune. System in Multiple Sclerosis: An Estrogen-Mediated Point of View. Cells 2019; 8(10): pii: E1280. doi: 10.3390/cells8101280. Review. PubMed PMID: 31635066; PubMed Central PMCID: PMC6829884.
9. Meluzínová E. Těhotenství a roztroušená skleróza. Neurol. praxi 2010; 11(5): 297–299.
10. Paavilainen T, Kurki T, Parkkola R, Färkkilä M, Salonen O, Dastidar P, Elovaara I, Airas L. Eur Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early post-partum activation of multiple sclerosis. J Neurol 2007; 14(11): 1216–1221. doi: 10.1111/j.1468–1331.2007.01927.x. Epub 2007 Aug 28.PMCID: 17727663 Clinical Trial.
11. Švihovec J (ed). Farmakologie, 2018.