Management léčby RS u pacientek ve fertilním věku

Pavel Hradílek
RS Centrum, Neurologická klinika FN, Ostrava – Poruba

DMD první linie

- IFN-beta – není nutno vysazovat před graviditou, možno podávat i v graviditě a v laktaci Hale TW, Siddiqui AA, Baker TE. Transfer of interferon beta-1a into human breastmilk. Breastfeed Med2012; 7(2): 123-125

- Glatiramer-acetát – není nutno vysazovat před graviditou, v graviditě a laktaci zatím podávat nelze

- Teriflunomid – v graviditě kontraindikován, před graviditou nutno nejen vysadit, ale také aktivně eliminovat z organismu (cholestyramin, aktivní uhlí), v laktaci kontraindikován Vukusic S et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. Mult Scler Journal 2019

- Dimethyl-fumarat – je akceptovatelné nevysazovat před graviditou, pokud jde o pacientku, která je schopna graviditu zjistit čas (do 5.-6. týdne), v laktaci kontraindikován Everage NJ, Liu S, Yun Jet al. Pregnancy outcomes with delayed-released dimethylfumarate: interim results from an international registry, ECTRIMS-ACTRIMS 2017

Fingolimod

- přestupuje placentární bariéru a specificky moduluje S-1-P receptor na mnoha fetálních tkáních účastnících se angiogeneze, kardiogeneze a neurogeneze
- u lidských gravidit byly popsány vývojové vady plodu, které ale svou četností v populaci 578 gravidit s expozicí fingolimodu během prvního trimestru nepřevyšovaly běžný výskyt v populaci (1), potenciál slabého teratogenu však u fingolimodu nelze vyloučit

- ***<u>Obecné doporučení</u>: u pacientek užívajících fingolimod aktuálně nelze doporučit otěhotnění. Pacientky, které plánují graviditu, by měly přerušit léčbu fingolimodem alespoň 2 měsíce před plánovaným otěhotněním (před vysazením antikoncepce)***
- ***CAVE: riziko rebound fenoménu RS po vysazení fingolimodu – než pacientka stihne otěhotnět***

- 1 - Thöne J, Thiel S, Gold R et al. Treatment of multiple sclerosis during pregnancy – safety considerations. Expert opinion on drug safety 2017; 16(5): 523-534.

Imunorekonstituční léky

- **Cladribin**:
- Těhotenství možno za 6 měsíců po pulsu

- **Alemtuzumab**:
- Těhotenství možno 4 měsíce po pulsu
- na průběh gravidity mohou mít negativní vliv i pozdní nežádoucí účinky ALM, zejména rozvoj autoimunitního onemocnění štítné žlázy u pacientky - matky. Protilátky proti receptoru TSH mohou přestupovat placentární bariéru a mohou být příčinou transientní neonatální Gravesovy nemoci

- Laktaci rovněž nelze doporučit pro pravděpodobný průnik do mateřského mléka

- Thöne J, Thiel S, Gold R et al. Treatment of multiple sclerosis during pregnancy – safety considerations. Expert opinion on drug safety 2017; 16(5): 523-534.

Natalizumab

- ***Obecné doporučení: Aktuálně je většinou doporučeno přerušit léčbu NTZ až při potvrzení gravidity.***
- ***Jde-li o vysoce aktivní průběh nemoci, případně je-li velká obava z „rebound fenomenu“ po přerušení NTZ, nebo dojde-li po původním přerušení NTZ k dalšímu relapsu je možno zvážit podávání NTZ po celou dobu gravidity, v těchto případech je však nutno aktivně pátrat po možných hematologických abnormitách novorozenců (zejm. trombocytopenie) (4,5)***

- 1 - Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. Mult scler 2011; 17(8): 958-963
- 2 - Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R et al. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. Mult scler 2015; 21(2): 198-205
- 3 - Portaccio E. Pregnancy outcomes and disease activity after exposure to natalizumab in patients with multiple sclerosis. ECTRIMS Online Lib 2014; 11: 64544
- 4 - Ciron J, Hautecoeur P, Mathis S et al. Natalizumab throughout pregnancy: risk of low platelet count in the newborn at delivery. Rev Neurol (Paris) 2016. 172(2): 165-166
- 5 - Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. JAMA Neurology 2014; 71(7)¨: 891-895

- NTZ je vylučován do lidského mateřského mléka

- ***<u>Obecné doporučení:</u> laktaci u pacientek na NTZ nelze doporučit. Pokud pacientka přesto na laktaci při léčbě NTZ trvá, je nutno monitorovat u dítěte případný rozvoj hematologických abnormit***

- Thöne J, Thiel S, Gold R et al. Treatment of multiple sclerosis during pregnancy – safety considerations. Expert opinion on drug safety 2017; 16(5): 523-534

Anti-CD20 B-ly protilátky – gravidita, laktace

- Ve zvířecích studiích ani u pozorovaných lidských gravidit po léčbě RTX nebylo popsáno zvýšené riziko kongenitálních anomálií (1). Spíše je nutno vzít v úvahu mechanismus účinku léku, který deplecí B buněk vede k významné imunosupresi, která by mohla mít svá rizika i pro novorozené dítě.
- T1/2 OCR je průměrně 26 dnů, za 19 týdnů (4,5 měs.) dochází k téměř úplné eliminaci z organismu, reportován outcome 267 gravidit na OCR (3), nenaznačují odchylky od běžné populace
- ***Obecné doporučení*: pacientky by měly ještě 12 měsíců po poslední aplikaci léku dodržovat ATK, laktace není doporučena (u opic prokázán průnik látky do mateřského mléka), reálně pravděpodobně lze akceptovat graviditu 4-6 měsíců po infuzi**

- 1 - Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. Blood 2011; 117(5): 1499-1506
- 2 - Vaidyanathan A, McKeever K, Anand B et al. Developmental immunotoxicology assessment of rituximab in cynomolgus monkeys. Toxico Sci: off J Soc Toxico 2011; 119(1): 116-125
- 3 – Oreja-Guevara, Wray S, Buffels R et al. Pregnancy outcomes in Patiemnts treated with Ocrelizumab (ECTRIMS 2019)
- EMA. Ocrevus (ocrelizumab) – EPAR summary of product characteristics 2015 (available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004230/WC500241124.pdf.

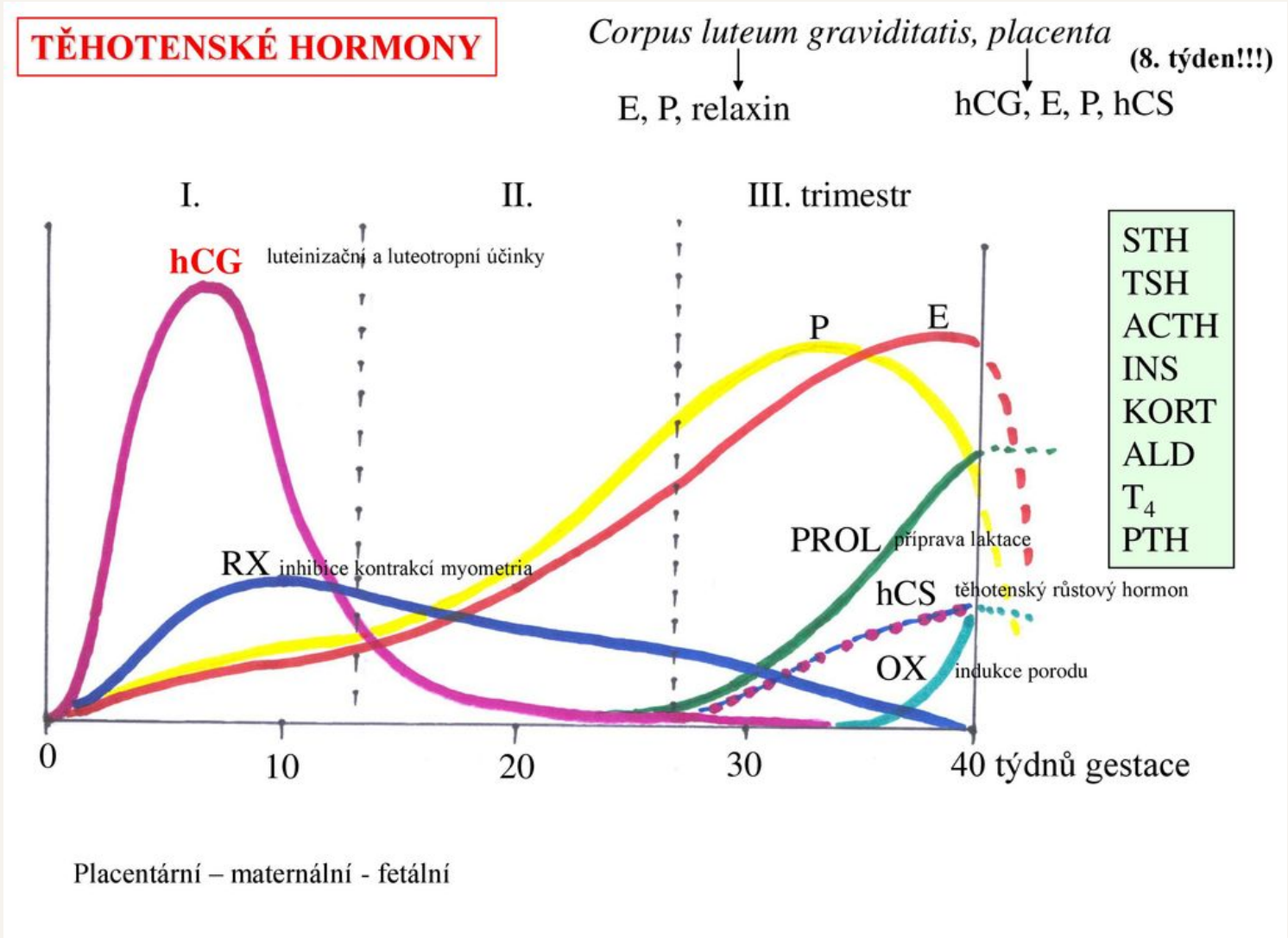
Azathioprin – gravidita, laktace

- přestupuje placentární bariéru, ale plod nemá enzymatickou výbavu, která by jej dokázala metabolizovat, což jej pravděpodobně chrání před potenciálními teratogenními efekty. V lidské populaci dosud nejsou známy případy teratogenicity. Existují rozsáhlé zkušenosti s užíváním AZA těhotnými ženami po transplantacích orgánů nebo v léčbě autoimunitních nemocí a nebyl prokázán případný teratogenní efekt

- ***<u>Obecné doporučení</u>: Léčbu AZA není nutno přerušovat před plánovanou graviditou ani během ní. AZA proniká do lidského mateřského mléka, proto nelze doporučit laktaci u pacientek užívajících AZA***

- Ferrero S, Esposito F, Pretta S et al. Fetal risks related to the treatment of multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding. Expert Rev Neurother 2006; 6(12): 1823-1831

Hladiny hormonů v těhotenství



Imunologické účinky hormonů

- Estrogeny :
- zvyšují funkční polarizaci T-lymfocytů do subsetů Th1 (produkce IFN gamma – regulační prvek obranného i poškozujícího zánětu) i Th17
- Tlumí difderenciaci B-lymfocytů, ale…zesilují tvorbu protilátek a aktivaci B-lymfocytů
- Na imunitní systém působí převážně stimulačně
- Progesteron:
- Opačné působení na imunitní systém
- Zesiluje funkční polarizaci T-lymfocytů do subsetu Th2 a také Treg (homeostatický prvek zánětlivé odpovědi)
- Prolaktin:
- Stoupá ke konci těhotenství a je udržován výhradním kojením
- Může hrát dvojí, a to protichůdnou roli
- Regenerační, remyelinizační a homeostatické funkce, podpora neurogeneze
- Stimulace imunitního systému (proliferace T-lymfocytů, stimulace makrofágů…)
- Fyziologický efekt PRL je výsledkem jemné rovnováhy mezi protektivním účinkem na CNS a stimulací imunitního systému

Porod

- Zánětlivý proces
- Ve III. trimestru je postupně oslabována imunotolerance na rozhraní matky a plodu
- Usnadněný přístup prozánětlivých elementů a mediátorů do dělohy
- Spouštěcím mechanismem jsou plodové obaly a placenta – senescence tkání s uvolňováním signálů DAMP (damage-associated molecular patterns)
- Na ty reagují buněčné struktury vrozené imunity tvorbou prozánětlivých cytokinů, chemokinů, chemoatraktantů a jsou přitahovány další imunokompetentní buňky, zejména subtypů Th1 a Th 17
- Zánětlivá reakce je postupně zesilována, naopak oslabuje homeostatické působení Treg
- Aktivita subsetů Th1 a Th17 kulminuje těsně před porodem

Kojení

- Šestinedělí je charakterizováno prudkým poklesem hladin těhotenských hormonů a vzestupem prolaktinu, jehož hladiny jsou udržovány výlučným kojením
- Zejména první 3 měsíce po porodu je zvýšeno riziko klinické i radiologické aktivity RS (PaavilainenT, Kurki T, Parkkola R et al. Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early post-partum activation of multipl sclerosis. Eur J Neurol 2007; 14(11): 1216-1221)
- Je nepochybné, že laktace je prospěšná pro dítě i matku
- V minulosti byla zpravidla u pacientek s RS snaha ukončit laktaci co nejdříve s rychlým návratem k imunomodulační terapii
- V současné době více studií ukazuje, že výlučné kojení buď neovlivňuje nebo dokonce potlačuje aktivitu onemocnění (protrahovaná laktační amenorrhea – dochází k ní díky potlačené produkci ovariálních hormonů při vysoké hladině prolaktinu a nízké hladině luteinizačního hormonu), tyto změny mají příznivé imunomodulační účinky, a tím i potřebný imunoregulační dopad na AI proces

- Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S et al. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses JAMA Neurol. 2015;72(10):1132-1138
- Langer-Gould, A, Huang, SM, Gupta, R. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. Arch Neurol 2009; 66: 958–963.
- Hellwig K, Kuge M, Gold R. Exclusive breastfeeding reduces the risk of postpartum relapses - a prospective study from the German MS and pregnancy registry. Neurology 2011; 76: A273
- Portaccio, E, Ghezzi, A, Hakiki, B. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. Neurology 2011; 77: 145–150.
- Vukusic S, Confavreux C. One can prevent post-partum MS relapses by exclusive breast feeding: no. Mult Scler. 2013;19(12):1565-1566.
- Pakpoor J, Disanto G, Lacey MV et al. Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *J Neurol*. 2012;259(10):2246-2248)
- Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. Ther Adv Neurol Disord 2016; 9(3): 198-210

Co tedy prakticky po porodu u pacientky s RS ?

- naplánovat MR mozku na konec šestinedělí
- Pokud je pacientka klinicky i radiologicky stabilní a plně kojí, můžeme laktaci i nadále doporučit
- Pokud je přítomna radiologická aktivita (MR) – je vhodné laktaci ukončit a vrátit se k původní imunomodulační léčbě
- - některá léčiva již i dle SPC lze podávat i u kojících žen
- K určení rizika expozice kojence léku podávanému matce lze použít tzv. RID (relative infant dose – lze vypočítat z denní dávky léku pro matku, koncentrace léku v mateřském mléku a objemu, který kojenec vypije – např pro IFN beta = 0,0006%)
- Pokud je přítomna i klinická aktivita (relaps/y) – zvážit možnost eskalace terapie

Glukokortikoidy - gravidita

- Podání methylprednisolonu při relapsu se jeví být bezpečné u pacientek v druhém a třetím trimestru gravidity (1), obvykle podáváme nižší dávky (1-2 g i.v.) rozdělené do jednotlivých nižších dávek
- v prvním trimestru mohou GC negativně zasahovat do organogeneze plodu
- Dlouhodobě podávané GC i v orální formě včetně tzv „tapperů“ po i.v. podaném methylprednisolonu pro ataku nejsou v graviditě doporučovány pro riziko gestačního diabetu, hypertenze, retence natria, edémů a osteoporózy (2)

- 1 - Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. Eur. J. Neurol 2005; 12(12), 939–946
- 2 - Ferrero S, Esposito F, Pretta S et al. Fetal risks related to the treatment of multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding. Expert Rev Neurother 2006; 6(12): 1823-1831

Glukokortikoidy - laktace

- Methylprednisolon:

- přechází do mléka a RID je 0,4 – 3 %. Hladiny v mléku jsou velmi nízké. Plně kojené dítě pak dostane dávku, která je nižší než jeho denní produkce kortisolu

- Pokud chceme úplně limitovat expozici kojence methylprednisolonu, je vhodné odložit další kojení za 2- 4 hodiny po infuzi (1)

- 1 - Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S et al. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. Mult Scler. 2017. PMID: 28649909

Jak tedy prakticky – minikazuistika č.1

- Žena, 28 let, bezdětná
- RBN, na MR 4 drobná ložiska demyelinizace periventrikulárně a 1 juxtakortikálně, v likvoru/seru OCB 8/0
- Zahájena léčba glatirameracetátem
- Pacientka 3 roky stabilní, pak gravidita – bez komplikací, léčba GA přerušena při zjištění gravidity
- Po porodu se pacientka klinicky cítí dobře, plně kojí, v neurologickém nálezu není progrese, na MR po šestinedělí ale 3 nové aktivní plaky, pacientka si přeje pokračovat v laktaci, co dál ?

- Zahájena léčba IFN beta-1a, pacientka na této léčbě dále klinicky stabilní a bez další progrese MR nálezu

Jak tedy prakticky – minikazuistika č.2

- Žena 25 let, bezdětná
- První ataka s kvadruparézou, mozečkovou symptomatologií, EDSS 4.0, na MR rozsáhlé demyelinizace periventrikulárně, juxtakortikálně, v mozkovém kmeni, mozečku i v míše, v likvoru/seru OCB 25/1
- Zahájena léčba Rebifem 44 ug s.c.
- Pacientka zprvu stabilizována, ale za půl roku další relaps
- Eskalace terapie na Tysabri, další 1 relaps po dvou letech terapie, pak další rok bez relapsu, na kontrolní MR mozku 2 nová ložiska
- pacientka si přeje být těhotná, co dál ?

- Po dohodě s pacientkou pokračujeme v terapii Tysabri i během gravidity, interval prodloužen na 6 týdnů, další dávka podána ihned po porodu
- 2 měsíce po porodu 1 lehký relaps tíže 1, MR po šestinedělí bez prrogrese, v dalším průběhu pacientka relativně stabilizována

Volba eskalační terapie s ohledem na případnou budoucí graviditu

- Co zvažovat ?
- Agresivitu nemoci, komorbidity, případné NÚ, časový plán budoucí gravidity…

- Možnosti:
- Imunorekonstituční léky (cladribin, alemtuzumab) – výhodou je možnost otěhotnění za 6 resp. 4 měsíce po druhém cyklu terapie, časové okno pro pokus o graviditu je velmi široké
- Fingolimod – pro pacientky plánující graviditu tato volba není vhodná
- Natalizumab – u agresivních průběhů možno zvážit podávání i během gravidity
- Anti-CD20 B-ly protilátky – zatím stran plánování gravidity problematické, dle SPC až 12 měs. po poslední dávce nutná ATK, i když většina látky je z organismu vyloučena daleko dříve…

Souhrn

- Diskuse o plánování gravidity musí začít již při první návštěvě pacientky v RS centru
- Volba preparátu s ohledem na možnou budoucí graviditu
- Rizika „rebound fenoménu“ po přerušení léčby z důvodu plánování gravidity
- Stimulace mladých žen s RS, aby plánovaly mateřství, dokud jsou na DMD léku první linie
- Laktaci lze doporučit, pokud je pacientka klinicky i radiologicky stabilní, v případě projevu aktivity nemoci je zpravidla třeba ji ukončit a zahájit odpovídající léčbu