



dr n. med. Iwona Rościszewska-
-Żukowska

Poradnia Neurologiczna,
Nowe Techniki Medyczne,
Szpital Specjalistyczny
im. św. Rodziny w Rudnej Małej

Leczenie immunomodulacyjne (DMT) a ciąża

Disease modifying treatment and pregnancy

STRESZCZENIE

Wiedza na temat bezpieczeństwa terapii immunomodulacyjnej w stwardnieniu rozsianym i jej wpływu na przebieg ciąży jest niezmiernie istotna. Leki pierwszego i drugiego rzutu mają różny profil bezpieczeństwa i wraz z dostępnością do nowych danych nasze spojrzenie na konkretne terapie stale ulega zmianie. Znajomość tego zagadnienia pozwala właściwie zaplanować terapię pacjentek w wieku reprodukcyjnym, które planują ciążę, jak również uniknąć potencjalnych następstw w przypadku nieplanowanej ciąży.

Słowa kluczowe: leki immunomodulacyjne, ciąża, bezpieczeństwo

Adres do korespondencji:

dr n. med. Iwona Rościszewska-Żukowska
Poradnia Neurologiczna,
Nowe Techniki Medyczne,
Szpital Specjalistyczny
im. św. Rodziny w Rudnej Małej
Rudna Mała 600, 36-060 Głogów Małopolski
tel.: (17) 866-99-81
e-mail: iwona.roszczewska@op.pl

ABSTRACT

Knowledge about the safety of immunomodulatory therapy of MS and its impact on the pregnancy is very important. Drugs of the first-line and second-line therapy have different safety profiles and with available new data our view of specific therapies is constantly changing. Knowledge of this issue allow us to plan correctly the therapy of patients of reproductive age, who are planning a pregnancy as well as to avoid potential consequences of an unplanned pregnancy.

Key words: disease modifying treatment, pregnancy, safety

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) to choroba dotykająca głównie młodych dorosłych, w wieku reprodukcyjnym, która występuje trzykrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Dlatego zagadnienie ciąży w tej populacji to temat, z którym spotykamy się często w codziennej praktyce lekarskiej. Wiąże się to z kilkoma faktami. Przede wszystkim wraz z rosnącą dostępnością leków immunomodulacyjnych (DMT, *disease modifying therapies*) planowanie rodziny w populacji pacjentek z SM staje się częstsze, a 1/3 pacjentek podejmuje decyzję o ciąży już po ustaleniu rozpoznania [1]. Ponadto podczas gdy w populacji ogólnej wskaźnik dzietności w ostatnim dziesięcioleciu maleje, w grupie pacjentek z SM obserwujemy stały wzrost liczby ciąż [2]. Wpływ na podejmowanie decyzji o planowaniu potomstwa mają dane pochodzące z publikacji badania PRIMS i z metaanalizy Finkelsztajna, świadczące o ochronnym wpływie ciąży na aktywność rzutową (zmniejszenie liczby rzutów w okresie ciąży), który kończy się wraz z porodem [3]. Analizy aktualnych danych pochodzących z rejestrów pacjentek leczonych przed ciążą DMT potwierdziły, że poporodowa aktywność rzutowa rośnie, jednak wskaźnik rzutów nie jest wyższy niż w okresie przed ciążą [4]. Dlatego też niezmiernie ważne jest właściwe planowanie ciąży w okresie o niskiej aktywności choroby (zalecany 2-letni okres stabilności choroby) [5, 6]. Wybór leku u pacjentek w wieku reprodukcyjnym rozpoczynających terapię powinien zawsze uwzględniać planowanie ciąży, jak również pojawienie się nieplanowanej ciąży. Tym bardziej, że profil bezpieczeństwa leków pierwszego i drugiego rzutu jest różny i wraz z dostępnością nowych danych stale ulega zmianie.

LEKI PIERWSZEGO RZUTU

Leki podawane w iniekcjach

Interferon β

Interferon β (INF- β) w październiku 2019 r. został uznany przez Europejską Agencję Medyczną (EMA, European Medicines Agency) za lek bezpieczny w ciąży, który może być stosowany, jeśli jest to klinicznie uzasadnione [7]. Decyzja została podjęta na podstawie obserwacji ciąż kobiet stosujących lek w pierwszym trymestrze ciąży ($n > 2500$), u których nie stwierdzono negatywnego wpływu leku na płód i przebieg ciąży. Co prawda w badaniach przedklinicznych przeprowadzonych na małpach stwierdzono, że INF- β zwiększa ryzyko poronień w stopniu zależnym od dawki oraz niekorzystnie wpływa na płodność, ale nie znalazło to potwierdzenia u ludzi [8]. Również w pierwszych badaniach na małych grupach kobiet opisano wyższe ryzyko poronień oraz niższą masę urodzeniową noworodka [9, 10], jednak pierwsze analizy rejestrów ciążowych ($n > 1500$) [11, 12], jak również dane z rejestrów ciążowych z ostatnich lat ($n > 2500$) [13, 14] nie potwierdziły ani zwiększonej liczby samoistnych poronień, ani wyższej częstotliwości występowania wad wrodzonych płodu, czy też niższej masy urodzeniowej niż w populacji ogólnej. Opisano też brak negatywnego wpływu na płód w przypadku kontynuacji terapii INF- β w drugim i trzecim trymestrze ciąży, przy czym dane te pochodzą z obserwacji mniejszej liczby ciąż ($n < 100$) [15]. Interferon β to lek o dużej masie cząsteczkowej (INF- β_{1a} : MW = 22 500 Da, INF- β_{1b} : MW = 18 500 Da), stąd transport leku przez łożysko, jak również wydzielenie do mleka są mało prawdopodobne. Wykazano, że INF- β_{1a} i.m. przenika do mleka w znikomej ilości – 0,006% dawki przyjmowanej przez matkę [16]. Co więcej, opisano również brak negatywnego wpływu kontynuacji terapii w trakcie laktacji na zdrowie dziecka [17]. Dlatego też utrzymanie leczenia w trakcie karmienia nie jest przeciwwskazane.

Interferony to leki o krótkim okresie półtrwania, który dla INF- β_{1a} i.m. wynosi ok. 10 h, dla INF- β_{1a} s.c. – 69 ± 37 h, dla INF- β_{1b} – od 8 min do 4,3 h, dlatego okres oczyszczania organizmu z leku (*washout*) przy planowaniu poczęcia nie jest wymagany. Również stosowanie antykoncepcji w trakcie terapii nie jest konieczne, a leki z tej grupy nie wpływają na skuteczność doustnej antykoncepcji hormonalnej. Uważa się, że stosowanie leku w trakcie planowania potomstwa do czasu potwierdzenia ciąży jest bezpieczne. Natomiast jeśli u pacjentki wymagana jest kontynuacja terapii w trakcie ciąży, w celu uniknięcia rzutów we wczesnym okresie poporodowym terapia INF- β może być kontynuowana w trakcie ciąży [18, 19].

Możliwość terapii pacjentek w ciąży i w trakcie laktacji znalazła potwierdzenie nie tylko w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), lecz także w programie terapeutycznym [20].

Octan glatirameru

Octan glatirameru (OG) jest zaliczany do leków bezpiecznych w kontekście ciąży, który dzięki pozytywnej opinii EMA już od 2015 r. może być stosowany u ciężarnych pacjentek, ale jedynie wtedy, gdy jest to uzasadnione [21]. Dane dotyczące braku negatywnego wpływu OG na ciążę i płód pochodzą zarówno z badań przedklinicznych na zwierzętach, jak i z obserwacji klinicznych. Już pierwsze dane dotyczące ekspozycji na lek w pierwszym trymestrze ciąży nie wykazały wpływu leku na zwiększone ryzyko poronienia lub występowania wad wrodzonych [22]. Również kontynuacja terapii OG w trakcie całej ciąży nie wykazała negatywnego wpływu leku na płód i przebieg ciąży [23–25]. Globalna analiza z rejestru ciąż z 2015 r. ($n > 7400$) potwierdziła, że lek nie zwiększa ani ryzyka embio- i fetopatii, ani też nie wpływa negatywnie na przebieg ciąży [26], co potwierdziła również analiza rejestru amerykańskiego ($n > 8203$) [27]. Co więcej, ocena rozwoju dzieci matek narażonych na OG w trakcie ciąży wykazała, iż płody rozwijają się prawidłowo i nie występują u nich choroby przewlekłe [28]. Transport leku przez łożysko jest niemożliwy, gdyż octan glatirameru to mieszanina polipeptydów o dużej masie cząsteczkowej (5000–9000 Da), co prawdopodobnie hamuje również jego przenikanie do mleka. Opisano kilkadziesiąt przypadków matek karmiących w trakcie terapii OG bez negatywnego wpływu na rozwój dziecka [17, 29]. Octan glatirameru to lek o krótkim (20 h) okresie półtrwania, dlatego też wcześniejsze odstawienie leku z powodu planowanego poczęcia nie jest wymagane. W trakcie terapii OG nie trzeba stosować antykoncepcji, a podawanie leku do czasu potwierdzenia ciąży jest bezpieczne [18]. Lek może być również stosowany w przypadku konieczności kontynuacji terapii podczas ciąży. Możliwość leczenia OG w trakcie laktacji jest sugerowana przez większość ekspertów, niemniej zgodnie z zapisem w ChPL leku nie powinno się stosować w trakcie laktacji, należy zatem podjąć decyzję, czy przerwać karmienie, czy terapię [15, 19].

Leki doustne

Fumaran dimetylu

Fumaran dimetylu (DMF, *dimethyl fumarate*) to lek o nieustalonym jeszcze profilu bezpieczeństwa w ciąży. W badaniach przedklinicznych przeprowadzonych na szczurach w dawkach wyższych niż stosowane u człowieka obserwowano mniejszą masę urodzeniową, opóźnione kostnienie, a także negatywny wpływ na dojrzewanie płciowe u osesków [30]. Dane z badań klinicznych ciąż ludzkich nie wykazały zwiększonego ryzyka wad wrodzonych płodu ani nieprawidłowego przebiegu ciąży u pacjentek narażonych na działanie DMF podczas pierwszego trymestru ciąży. W pierwszych obserwacjach przypadków ciąż poza badaniami klinicznymi nie stwierdzono negatywnego wpływu leku na płód i przebieg ciąży [31, 32]. Najnowsza analiza rejestru ciąż eksponowanych na lek głównie w pierwszym trymestrze z 2020 r. (n = 345) potwierdziła wcześniejsze obserwacje [33]. Brakuje danych dotyczących kontynuacji terapii podczas ciąży. Lek ma niewielką masę cząsteczkową (144 Da), zatem łatwo może przedostawać się przez łożysko oraz do mleka. Czas połowicznego półtrwania DMF jest bardzo krótki i wynosi zaledwie 1 h, nie jest zatem wymagany *washout* przy planowaniu ciąży. Ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa DMF w ciąży nie są jeszcze zbyt liczne, a te dostępne świadczą o potencjalnym dobrym profilu bezpieczeństwa, lek można stosować u kobiet w ciąży wyłącznie, gdy jest to konieczne i gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu [30]. Nie ma konieczności

sowania antykoncepcji w trakcie terapii. Podawanie leku w okresie laktacji jest przeciwwskazane (tab. 1).

Teryflunomid

Teryflunomid (TER) jest przeciwwskazany w ciąży oraz u kobiet w wieku prokreacyjnym, które nie stosują antykoncepcji. W badaniach przedklinicznych przeprowadzonych na szczurach i królikach, w dawkach z zakresu dawek terapeutycznych u ludzi wykazano, że lek ma działanie embriotoksyczne i teratogenne [34]. Co prawda dotychczasowe dane nie potwierdziły negatywnego wpływu leku na przebieg ciąży, jednak wymaga to dalszych obserwacji. Pierwsza analiza ciąż z badań klinicznych, jak również analizy następne, zarówno z badań klinicznych, jak i pochodzących z praktyki klinicznej (n = 222), nie wykazały zwiększonego ryzyka występowania wad wrodzonych, jednak nieco częściej niż w populacji ogólnej obserwowano poronienia samoistne [35, 36]. Lek ma małą masę cząsteczkową, dzięki czemu swobodnie dyfunduje do mleka i przenika przez łożysko. Istnieją dane o przenikaniu leku w małych ilościach do nasienia, co może się wiązać z ryzykiem przeniesienia leku do organizmu kobiety i mieć wpływ na ciążę. Dlatego też zarówno pacjentki, jak i pacjenci leczeni teryflunomidem powinni unikać nieplanowanej ciąży. Kobiety stosujące TER muszą stosować antykoncepcję w trakcie terapii i do 2 lat od jej zakończenia. Co ważne, nie obserwowano interakcji między TER a doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Zalecenia dotyczące antykoncepcji mężczyzn stosujących TER nie są spójne. Zgodnie z ChPL preparatu zarejestrowanego przez EMA

TABELA 1

Bezpieczeństwo leków pierwszego rzutu.				
	INF- β Avonex [®] , Rebif [®] , Betaferon [®] , Extavia [®] , Plegridy [®]	Octan glatirameru Copaxone [®] , Remurel [®]	Fumaran dimetylu Tecfidera [®]	Teryflunomid Aubagio [®]
Transport przez łożysko	mało prawdopodobny	mało prawdopodobny	tak	tak
Okres półtrwania	Avonex [®] ok. 10 h Rebif [®] ok. 69 ± 37 h Betaferon [®] 8 min – 4,3 h Plegridy [®] 78 ± 15 h	ok. 20 h	ok. 1 h	18–19 dni
Dane z badań na zwierzętach	efekt abortywny	brak negatywnego wpływu	mała masa urodzeniowa, opóźniony wzrost kości efekt abortywny	wpływ teratogeny
Ekspozycja w pierwszym trymestrze	brak negatywnego wpływu na ciążę ludzkie (n > 2500)	brak negatywnego wpływu na ciążę (n > 2500)	brak negatywnego wpływu na ciążę (n = 300)	możliwy nieco zwiększony efekt poronny; jak dotąd brak potwierdzonej teratogenności (n = 208)
Ekspozycja w ciąży	brak negatywnego wpływu na ciążę (n < 100)	brak negatywnego wpływu na ciążę (n = 216)	brak danych	brak danych
Możliwość terapii w ciąży	tak	tak	tak/nie	nie
Konieczność antykoncepcji	nie	nie	tak	tak
Czas odstawienia (<i>washout</i>)	nie	nie	nie	2 lata
Możliwość terapii w okresie laktacji	tak	tak/nie?	nie	nie

MW (*molecular weight*) – masa molekularna.

lub ChPL preparatu zatwierdzonej przez EMA ryzyko przenoszenia leku przez męski układ rozrodczy jest niewielkie [34]. Według zaleceń amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) mężczyźni przyjmujący lek i ich partnerki powinni stosować skuteczną antykoncepcję, a w przypadku decyzji o podjęciu starań o ciążę należy przeprowadzić procedurę przyspieszonej eliminacji leku z organizmu, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn [37]. Czas półtrwania leku jest bardzo długi, ponadto TER ma wydłużoną nawet do 2 lat potencjalną szkodliwość dla płodu. Dlatego też bezwzględnie wymagana jest skuteczna antykoncepcja przez 2 lata od zakończenia leczenia. W przypadkach planowania ciąży niezbędne jest podanie cholestyraminy celem przyspieszenia wydalania leku z organizmu, do czasu, aż stężenie leku w surowicy będzie poniżej 0,02 mg/l w dwukrotnych pomiarach wykonywanych co 14 dni. Ciąża eksponowana na TER jest ciążą dużego ryzyka i powinna podlegać intensywnej kontroli ultrasonograficznej (USG). Stosowanie tego leku w trakcie laktacji jest przeciwwskazane (tab. 1).

LEKI DRUGIEGO RZUTU

Leki doustne

Fingolimod

Fingolimod (FTY) to lek, którego profil bezpieczeństwa, wraz z dostępem do danych pochodzących z większej liczby ciąży eksponowanych na lek ($n > 700$), uległ zmianie. Aktualnie FTY jest bezwzględnie przeciwwskazany w ciąży. Dane z badań przedklinicznych wykazały teratogenne działanie leku u zwierząt, zarówno w dawkach wielokrotnie wyższych niż stosowane u człowieka, jak i porównywalnych do dawek ludzkich [38]. Pierwsze doniesienia na temat bezpieczeństwa leku w ciąży nie były spójne: w niektórych badaniach potwierdzono możliwe częstsze występowanie wad wrodzonych [39, 40], w innej, w nieco większej analizie nie wykazano negatywnego wpływu leku na płód [41]. Dane wykazały, że częstość występowania wad wrodzonych zależy od analizowanego źródła. W Novartis Safety Database (NSDB) stwierdzano je u 3,7% żywo urodzonych noworodków i u 4,7% noworodków urodzonych martwo; w Pregnancy Outcomes Intensive Monitoring Program wady wrodzone występowały u 2% żywo urodzonych noworodków i 2,8% noworodków urodzonych martwo. Natomiast w analizie rejestru Gilenya Pregnancy Exposure Registry (GPR) potwierdzono dwukrotnie częstsze występowanie wad wrodzonych w porównaniu z populacją ogólną; stwierdzono je u 6,2% noworodków urodzonych żywo oraz u 7,0% noworodków urodzonych martwo [42]. Spowodowało to wydanie przez EMA w lipcu 2019 r. komunikatu na temat restrykcji związanych ze stosowaniem FTY w aspekcie ciąży. Bezwzględnie zgodnie z zaleceniami należy informować pacjentki o możliwym działaniu teratogennym leku, wymagany jest negatywny test ciążowy przed rozpoczęciem terapii, zaleca się skuteczną antykoncepcję w trakcie terapii i do 2 miesięcy po jej zakończeniu [43]. Dane zaprezentowane w 2020 r. obejmujące licznější grupę ciąży wykazały podobną jak poprzednio częstość występowania wad wrodzonych w Novartis Safety Database, nieco mniejszą w Gilenya Pregnancy Exposure Registry. W NSDB

($n = 1064$) wady wrodzone stwierdzono u 3,3% noworodków żywo urodzonych i 4,6% w grupie łącznie żywych i martwych urodzeń. W rejestrze GPR ($n = 153$) wady wrodzone występowały częściej niż w populacji ogólnej, jednak rzadziej niż w poprzedniej analizie. Stwierdzono je u 4,6% noworodków żywo urodzonych i w przypadku 5,3% urodzeń żywych i martwych [44].

FTY to lek o małej masie cząsteczkowej, dlatego transport przez łożysko oraz wydzielanie do mleka są bardzo prawdopodobne. Czas półtrwania leku jest długi (6–9 dni), a jego eliminacja z organizmu trwa 2 miesiące. Z tego powodu leczenie FTY powinno zostać przerwane 2 miesiące przed planowaną ciążą (tab. 2).

Fingolimod nie wpływa na skuteczność doustnej antykoncepcji. W przypadku nieplanowanej ciąży lek musi być odstawiony natychmiast, a ciąża powinna być traktowana jak ciąża podwyższonego ryzyka z monitorowaniem USG. Laktacja w trakcie terapii FTY jest przeciwwskazana. Należy też pamiętać, że po odstawieniu leku istnieje duże ryzyko reaktywacji choroby (*rebound*).

Kladrybina

Kladrybina ze względu na mechanizm działania (m.in. hamuje syntezę DNA) może wpływać na gametogenezę i mieć potencjał mutagenny. W badaniach przedklinicznych przeprowadzonych na myszach wykazano letalne działanie leku na zarodek. Po podaniu samcom myszy i królików wykazano zarówno letalne działanie leku na zarodek, jak i działanie teratogenne [45]. Jak dotąd dane dotyczące ciąży ludzkich są nieliczne. Ostatnia analiza ciąży z badań klinicznych ($n = 49$) narażonych na działanie kladrybiny nie wykazała częstszego niż w populacji ogólnej występowania samoistnych poronień (22,4%), przy czym indukowane poronienia miały miejsce u 28,6% pacjentek, u 10,2% pacjentek przeprowadzono terapeutyczne aborcje, a u 38,8% stwierdzono żywe urodzenia. Wady wrodzone wystąpiły u jednego noworodka, przy czym do ciąży doszło 2 lata po przyjęciu ostatniej dawki leku [46]. Dane te wymagają dalszego potwierdzenia.

Lek jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży, a każda pacjentka w wieku prokreacyjnym powinna zostać poinformowana o możliwości wystąpienia poważnego ryzyka dla płodu. W przypadku nieplanowanej ciąży terapia powinna być przerwana. Przed każdym cyklem terapii wymaga się negatywnego wyniku testu ciążowego. Masa cząsteczkowa leku jest mała, dlatego jego transport przez łożysko i do mleka jest możliwy. Okres półtrwania nie jest długi, natomiast wpływ leku na gametogenezę powoduje, że wymagany *washout* dla kladrybiny wynosi 6 miesięcy. Ze względu na dane o potencjalnym przenikaniu leku do ejakulatu skuteczna antykoncepcja jest konieczna przez 6 miesięcy po każdym cyklu zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (tab. 2). Jeśli pacjentka przyjmuje doustną antykoncepcję hormonalną, to przez 4 tygodnie po ostatniej dawce musi stosować dodatkową metodę antykoncepcji, np. barierową, gdyż brakuje dokładnych danych na temat wpływu leku na skuteczność doustnej antykoncepcji hormonalnej. Laktacja jest niezalecana w trakcie cyklu terapii oraz w ciągu tygodnia od zakończenia ostatniego cyklu [45].

TABELA 2

Bezpieczeństwo leków drugiego rzutu.					
	Natalizumab Tysabri®	Fingolimod Gilenya®	Alemtuzumab Lemtrada®	Okrelizumab Ocrevus®	Kladrybina Mavenclad®
Transport przez łożysko	tak	tak	tak	tak	tak
Okres półtrwania	11 ± 4 dni	6–9 dni	2 tygodnie	26 dni	7–14h
Dane z badań na zwierzętach	efekt abortywny zaburzenia hematologiczne	toksyczność reprodukcyjna teratogenność	efekt abortywny limfopenia	deplecja limfocytów B u osesków	embriotoksyczność teratogenność
Ekspozycja w pierwszym trymestrze	ryzyko działania poronnego ryzyko teratogenności mało prawdopodobne (n = 355)	niewiele zwiększony efekt teratogeny (n > 700)	niewiele podwyższone ryzyko działania poronnego (n = 167)	brak negatywnego wpływu (n = 116)	potencjalna teratogenność ryzyko nie może być wykluczone (n = 16)
Ekspozycja w ciąży	zaburzenia hematologiczne (n = 53) – lek stosowany w trzecim trymestrze	brak negatywnego wpływu, nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka (n = 17)	brak danych	poród przedwczesny zmniejszona waga noworodka deplecja limfocytów B u noworodka – odroczenie szczepień!	brak danych
Możliwość terapii w ciąży	tak/nie	nie	nie	tak/nie?	nie
Konieczność antykoncepcji	nie	tak	tak	tak	tak
Czas odstawienia (washout)	nie	2 miesiące	4 miesiące	12 miesięcy	6 miesięcy
Możliwość terapii w okresie laktacji	tak/nie	nie	nie	nie	nie

Leki podawane we wlewach – przeciwciała monoklonalne

Natalizumab

Natalizumab (NAT) to przeciwciało monoklonalne o dużej masie cząsteczkowej (149 kDa), które jak wszystkie przeciwciała z krwi matki swobodnie przechodzi przez łożysko, począwszy od drugiego trymestru ciąży, czyli po zakończonym okresie organogenezy. W badaniach przedklinicznych (trzy badania u kawy domowej, dwa badania u małp) nie wykazano efektu teratogenności leku, stwierdzono natomiast zwiększone ryzyko samoistnych poronień oraz zaburzenia hematologiczne u osesków. Natalizumab podawany ciężarnym małym powoduje niedokrwistość oraz małopłytkowość u osesków [47]. Wyniki obserwacji ciąż ludzkich narażonych na lek w pierwszym trymestrze nie są spójne, według niektórych autorów ekspozycja na NAT może powodować samoistne poronienia oraz mniejszą masę urodzeniową noworodka, jednak nie wpływa na zwiększone ryzyko wad wrodzonych [48, 49]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Peng i wsp. (16 badań) nie wykazano korelacji ekspozycji na NAT w pierwszym okresie ciąży z poronieniami [50]. Nie stwierdzono również, aby dłuższe narażenie płodu na lek (powyżej pierwszego trymestru) wiązało się z częstszym występowaniem wad wrodzonych lub samoistnych poronień [51, 52]. Wykazano natomiast, iż ekspozycja na natalizumab podczas trzeciego tryme-

stru wywołuje łagodne i umiarkowane zaburzenia hematologiczne u noworodków [49, 53]. NAT to lek o dłuższym okresie półtrwania (11 ± 4 dni), lecz ze względu na wysokie ryzyko zjawiska odbicia w związku z odstawieniem leku nie ma konieczności zachowania okresu *washout* i stosowania antykoncepcji w trakcie leczenia (tab. 2). Terapię NAT możemy kontynuować do pozytywnego testu ciążowego. W przypadku potwierdzonej ciąży należy rozważyć przerwanie leczenia [47]. Zdaniem ekspertów, jeśli choroba jest aktywna, ze względu na ryzyko zjawiska odbicia (najwyższe pomiędzy 12. a 16. tygodniem) kontynuacja NAT z dłuższym (6-tygodniowym) odstępem między dawkami jest zalecana do 34. tygodnia ciąży [54]. Wskazane jest ponowne włączenie terapii w ciągu 8–12 tygodni od ostatniej dawki. Według ChPL nie jest zalecane karmienie piersią [47]. Jednak według ekspertów może być rozważone [15], gdyż stężenie leku w mleku ludzkim jest niewielkie i wynosi ok. 1,74% dawki przyjętej przez matkę [55].

Okrelizumab

Okrelizumab (OCR) to również przeciwciało monoklonalne, a więc lek przechodzący przez barierę krew-łożysko po pierwszym trymestrze mimo dużej masy cząsteczkowej (145 kDa). W badaniach

przedklinicznych przeprowadzonych na małpach nie wykazano efektu teratogennego ani embriotoksyczności, również w dawce 2–10-krotnie większej niż stosowana u ludzi [56]. Dane dotyczące wpływu leku na ciążę i płód ludzki nie są liczne ($n = 234$); nie stwierdzono częstszego niż w populacji ogólnej występowania samoistnych poronień, porodów przedwczesnych lub wad wrodzonych [57]. W badaniach przedklinicznych przeprowadzonych na małpach, u których OCR podawano w pierwszym tryestrze oraz w późniejszym okresie ciąży, u osesków stwierdzono deplecję limfocytów B w surowicy i w tkance limfatycznej chłonnej [56]. Jak dotąd brak jest danych oceniających występowanie zaburzeń hematologicznych u kobiet otrzymujących OCR w trakcie ciąży. Jednak w przypadku innych przeciwciał anti-CD20 (rytuksymab) obserwowano limfopenię u noworodków matek narażonych na lek [58]. Okres półtrwania OCR jest długi – wynosi 26 dni, dlatego *washout* (ChPL zgodne z zaleceniami EMA) wynosi 12 miesięcy [56] (tab. 2). Według wytycznych amerykańskich *washout* powinien wynosić 6 miesięcy. Należy unikać stosowania leku w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu (ChPL) [56]. Zdaniem ekspertów w uzasadnionych przypadkach można planować poczęcie już po 4–6 tygodniach od wlewu, można również podać lek w ciąży, jeśli wystąpi rzut choroby [15]. Z powodu potencjalnej deplecji limfocytów B u noworodka matki eksponowanej w ciąży na OCR należy monitorować liczbę limfocytów B u noworodka i w razie potrzeby odroczyć szczepienia do momentu normalizacji limfocytów w surowicy. Leku nie powinno się stosować w okresie karmienia [56].

Alemtuzumab

Alemtuzumab (ALZ) to przeciwciało monoklonalne, a więc kolejna molekula o dużej cząsteczce (150 kDa), która od drugiego tryestru ciąży może swobodnie przechodzić przez łożysko. W badaniach przeprowadzonych na myszach nie stwierdzono działania teratogennego, natomiast ekspozycja leku w okresie organogenezy wykazała zwiększoną częstość występowania samoistnych poronień oraz zmniejszenie ilości limfocytów B i limfocytów T u osesków [59]. W analizie ciąży z badań klinicznych z 2017 r. ($n = 248$) wykazano częstsze niż w populacji ogólnej występowanie samoistnych poronień, natomiast nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych płodu [60]. Obserwacje ciąży pochodzących z rutynowej praktyki klinicznej obejmujące nieliczne grupy pacjentek nie przyniosły jak dotąd odmiennych wyników [61, 62]. Terapia ALZ wiąże się z ryzykiem występowania chorób autoimmunologicznych, m.in. choroby Gravesa-Basedowa, najczęściej obserwowanej w trzecim i czwartym roku po zakończeniu

terapii [63]. Stąd terapia ALZ u matki, zakończona nawet kilka lat przed ciążą, może wpłynąć negatywnie na płód i rozwój choroby tarczycy u noworodka. Opisano przypadek wystąpienia kryzy tyreotoksycznej u dziecka, która korespondowała z chorobą Gravesa-Basedowa matki, u której ostatnia infuzja ALZ miała miejsce rok przed porodem [59, 64]. W obserwacjach serii przypadków ciąży ($n = 59$) aż u 20% noworodków matek leczonych alemtuzumabem rozwinęły się choroby autoimmunologiczne [65]. Należy zwrócić uwagę na obserwację noworodka w tym kierunku.

Okres półtrwania leku jest długi (2 tygodnie), a brak obecności leku w surowicy stwierdza się dopiero po 30 dniach od ostatniego wlewu. Dlatego wskazane jest planowanie ciąży z zachowaniem wydłużonego, 4-miesięcznego okresu *washout*, a w trakcie leczenia (do 4 miesięcy po każdym wlewie) wymaga się skutecznej antykoncepcji. Przed każdym wlewem konieczny jest negatywny wynik testu ciążowego. Alemtuzumabu nie powinno się stosować u pacjentek ciężarnych, jednak w uzasadnionych przypadkach lek może być podawany w czasie ciąży, ale jedynie, jeśli potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu [59]. Karmienie należy przerwać na okres kursu terapii oraz 4 miesięcy po ostatnim wlewie (tab. 2).

PODSUMOWANIE

Ponieważ nie można przeprowadzić kontrolowanych badań klinicznych oceniających wpływ poszczególnych DMT na ciążę i płód, właściwy wybór terapii u pacjentki w wieku prokreacyjnym powinien być oparty na aktualnych danych pochodzących z obserwacji ciąży narażonych na lek oraz na danych z badań na zwierzętach. Pomocna w podejmowaniu decyzji może się okazać znajomość właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych konkretnego preparatu. Wieloletnie doświadczenie w odniesieniu do ciąży w przypadku znanych od ponad 20 lat DMT podawanych w formie iniekcji pozwoliło zaliczyć te formy terapii do grupy leków bezpiecznych w przypadku pacjentek w wieku prokreacyjnym. Dane dotyczące nowszych leków podawanych doustnie są jeszcze niezbyt liczne i wymagają potwierdzenia. Leki drugiego rzutu stosowane u pacjentek z aktywną bądź agresywną postacią SM cechują się różnym profilem bezpieczeństwa w ciąży. Również ryzyko reaktywacji choroby po odstawieniu leku jest możliwe w przypadku części leków drugiego rzutu. Powinno być ono zawsze brane pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu terapii, ale również o kontynuacji, zmianie lub zaprzestaniu leczenia w związku z ciążą.

Piśmiennictwo

1. Van der Kop M, Pearce M, Dahlgren L et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011; 70: 41-50.
2. Houtchens M, Edwards N, Schneider G et al. Pregnancy rates and outcomes in women with and without MS in the United States. *Neurology*. 2018; 91(17): e1559-69.
3. Confavreux Ch, Hutchinson H, Hours M et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998; 339(5): 285-91.
4. Langer-Gould A. Prezentacja: ANN Annual Meeting, 2019. Platform Session S6.007.
5. Fragoso Y, Adoni T, Vasconcelos C. Practical evidence-based recommendations for patients with multiple sclerosis who want to have children. *Neurol Ther*. 2018; 7(2): 207-32.
6. Hughes S, Spelman T, Gray O et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014; 20(6): 739-46.

7. Rebif®. ChPL. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_pl.pdf. Updated 16.10.2019. Avonex®. ChPL. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_pl.pdf. Updated 16.10.2019. Betaferon®. ChPL. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_pl.pdf. Updated 16.10.2019. Plegridy®. ChPL. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_pl.pdf. Updated 17.10.2019.
8. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: Management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 115: 3-9.
9. Boskovic R, Wide R, Wolpin J et al. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: A longitudinal cohort. *Neurology.* 2005; 65: 807-11.
10. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM et al. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2005; 65: 802-6.
11. Coyle PK, Roberts S, Scheuerle A et al. The Betaseron (Interferon Beta-1b) Pregnancy Registry. *Int J MS Care.* 2010; 12: 26-8.
12. Foulds P, Richman S, Glick G et al. Pregnancy outcomes from the Avonex® (interferon beta-1a) pregnancy exposure registry. *Mult Scler.* 2010; 16: 894-6.
13. Hellwig K, Geissbuehler Y, Sabidó M et al. Pregnancy outcomes in interferon-beta-exposed patients with multiple sclerosis: results from the European Interferon-beta Pregnancy Registry. *J Neurol.* 2020; 267: 1715-23.
14. Burkill S, Vattulainen P, Geissbuehler Y et al. The association between exposure to interferon-beta during pregnancy and birth measurement in offspring of women with multiple sclerosis. *PLoS One.* 2019; 14(12): e0227120.
15. Hellwig K. The fetal/child perspective – risks related drug exposure of the child, breastfeeding and when to reassume medication. ECTRIMS. 2019 Online Library.
16. Hale TW, Siddiqui AA, Baker TE. Transfer of interferon b-1a into human breastmilk. *Breastfeed Med.* 2012; 7: 123-5.
17. Cilpea A, Langer-Gould A, Stahl A et al. Safety of potential breast milk exposure to INF-β or glatiramer acetate. One-year infant outcomes. *Neurology.* 2020; 7(4): e757.
18. Montalban X, Gold R, Thompson A et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2018; 25: 215-37.
19. Dobson R, Dassan P, Roberts M et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol.* 2019; 19: 106-14.
20. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-sierpnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2020-r>.
21. Copaxone®. ChPL. http://Charakterystyka-17286-20190724000000-7104_B-20190810000940-2.pdf.
22. Coyle P, Johnson K, Pardo L. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate (Copaxone). *Neurology.* 2003; 60: 60-2.
23. Fragoso YD, Finkelsztein A, Kaimen-Maciel DR et al. Long term use of glatiramer acetate by 11 pregnant women with multiple sclerosis; a retrospective, multicentre case series. *CNC Drugs.* 2010; 24: 969-76.
24. Salminen HJ, Leggett H, Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J Neurol.* 2010; 257: 2020-3.
25. Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A et al. Pregnancy and fetal outcomes after glatiramer acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol.* 2012; 12: 124-6.
26. Neudorfer O, Baruch P, Kolodny S et al. Pregnancy Outcomes in patients with MS expose to branded glatiramer acetate. Prezentacja: AAN. 2017; P1365.
27. Hellwig K, Neudorfer O, Melamed-Gal S et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis and exposure branded glatiramer acetate during all three trimesters. Prezentacja: ECTRIMS. 2017; P765.
28. Queiber-Wahrendorf A, Neumann D, Adamus E. Early childhood development up to kindergarten age after glatiramer acetate exposure during early pregnancy in women with multiple sclerosis. Prezentacja: AAN. 2017; P1348.
29. Hellwig K, Gold R. Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2011; 258: 502-3.
30. Tecfidera®. ChPL. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_pl.pdf.
31. Gold RJ, Phillips JT, Havrdova E et al. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. *Neurol Ther.* 2015; 4: 93-104.
32. Li J, Fox R, Phillips J et al. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: Preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and post-marketing experience. Prezentacja: ECTRIMS. 2015; P608.
33. Hellwig K, Rog D, McGuigan Ch et al. Interim analysis of pregnancy outcomes following exposure to dimethyl fumarate in a prospective international registry. ECTRIMS-ACTRIMS. 2020; P0345.
34. Aubagio®. ChPL. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130826126472/anx_126472_pl.pdf.
35. Kieseier B, Benamor M. Pregnancy outcome following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther.* 2014; 3: 133-8.
36. Vukusic S, Coyle P, Jurgensen 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.* 2020; 26(7): 829-36.
37. Aubagio®. ChPL. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/202992s006lbl.pdf.
38. Gilenya®. ChPL. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161208136419/anx_136419_pl.pdf.
39. Collins W, Francis G, Koren G et al. Lack of interaction between fingolimod (FTY720) and oral contraceptives, and pregnancy experience in clinical program of fingolimod in MS. *AAN.* 2011; P7184.
40. Geissbuehler Y, Butzkueven H, Hernandez-Diaz S et al. Multinational Gilenya Pregnancy Exposure Registry: preliminary results. Prezentacja: AAN. 2013; P403.
41. Geissbuehler Y, Koren G, Wang H et al. Pregnancy outcomes after exposure to fingolimod and in the general population. Prezentacja: ECTRIMS. 2015; P61.
42. Lopez-Leon S. Effect of fingolimod on pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis. Prezentacja: ECTRIMS. 2019; P411.
43. EMA. Updated restrictions for Gilenya: multiple sclerosis medicine not to be used in pregnancy. <https://www.ema.europa.eu/en/news/updated-restrictions-gilenya-multiple-sclerosis-medicine-not-be-used-pregnancy>.

44. Prach LM, Moore A, Rezzallah B et al. Cumulative update on pregnancy outcomes after fingolimod treatment in patients with multiple sclerosis. ECTRIMS-ECTRIMS. 2020; P1118.
45. Mavenclad®. ChPL. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_pl.pdf.
46. Giovannoni G, Galazka A, Schick R et al. Pregnancy outcomes during the clinical development program of cladribine in multiple sclerosis: An integrated analysis of safety. *Drug Saf.* 2020; 43(7): 635-43.
47. Tysabri®. ChPL. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_pl.pdf.
48. 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.
49. Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks. *Neurology.* 2018; 90(10): e823-e831.
50. Peng A, Qiu X, Zhang L et al. Natalizumab exposure during pregnancy in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Science.* 2019; 396: 202-5.
51. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol.* 2014; 71(7): 891-5.
52. Friend S, Richman S, Bloomgren G et al. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol.* 2016; 16(1): 150. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0674-4>.
53. Kumpfel T, Thiel S, Meinel I et al. Long-term exposure to natalizumab during pregnancy - a prospective case series from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. Prezentacja: ECTRIMS. 2017.
54. Portaccio E, Muiola L, Martinelli V et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II maternal risks. *Neurology.* 2018; 90: 832-9.
55. Baker T, Cooper S, Kessler L et al. Transfer of natalizumab into breast milk in a mother with multiple sclerosis. *J Hum Lact.* 2015; 31(2): 233-6.
56. Ocrevus®. ChPL. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_pl.pdf.
57. Bove R, Oreja-Guevera C, Hellwig K et al. Pregnancy outcomes in patients treated with ocrelizumab. ACTRIMS-ECTRIMS. 2020; P1132.
58. Chakravarty E, Murray E, Kelman A et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood.* 2011; 117: 1499-506.
59. Lemtrada®. ChPL. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130912126598/anx_126598_pl.pdf.
60. Rog D. Pregnancy outcomes in patients with RRMS Treated With Alemtuzumab From the Clinical Development Program. Prezentacja: ECTRIMS. 2017; P749.
61. McCarthy C, Brown J, Tuohy O et al. Long-term safety of alemtuzumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: pregnancy and infection data from a cohort of patients on open label studies in Cambridge, UK. Long-term safety of alemtuzumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: pregnancy and infection data from a cohort of patients on open label studies in Cambridge. Prezentacja: ECTRIMS. 2015.
62. Gerbershagen KS, Thiel S, Limmroth V et al. Disease activity during pregnancy and pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis (MS) treated with alemtuzumab – A case series from the German MS and pregnancy registry. Prezentacja: ECTRIMS. 2016; P862.
63. Daniels G, Vladoic A, Brinar V et al. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 80-9.
64. Rog D. Pregnancy outcomes in patients with RRMS treated with alemtuzumab from the clinical development program. Prezentacja: ECTRIMS. 2017; P749.
65. Celius E, Ciplea A, Drułović J et al. Alemtuzumab and pregnancy – case series from the German MS and Pregnancy Registry, Norway and Serbia. Prezentacja: ECTRIMS. 2018; P915.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Artykuł sponsorowany przez firmę Roche.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

M-PL-00001054