ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA A MATEŘSTVÍ

MUDr. Dana Horáková
Centrum pro demyelinizační onemocnění Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Roztroušená skleróza (RS) mozkomíšní je chronické onemocnění centrálního nervového systému postihující především mladé pacienty, častěji ženy v reprodukčním věku, které zvažují těhotenství. Data z kontrolovaných studií ukazují stabilizaci nemoci během gravidity, zvýšené riziko atak je během prvních 6 měsíců po porodu. V tomto období je vhodné zajištění preventivní medikací (optimálně intravenozními imunoglobuliny, které umožňují kojení). Vlastní porod může být veden fyziologickou cestou, není námitek proti epidurální anestezii. Většina medikamentů užívaných pro léčbu RS by měla být vysazena před plánovaným početím a nebo nejpozději v době zjištěné gravidity. Nejsou důkazy o tom, že by těhotenství z dlouhodobého hlediska negativně ovlivnovalo průběh RS.
Klíčová slova: roztroušená skleróza, ataka, gravidita, mateřství, porod, kojení, intravenozní imunoglobuliny, kortikoidy.

Med. Pro Praxi 2007; 4(7–8): 326–328

Seznam zkratek

IFN beta – interferon beta
IVIG – intravenozní imunoglobuliny
MRI – magnetické rezonance
PRIMS study – The Pregnancy in Multiple Sclerotis
RS – roztroušená skleróza

Úvod

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je autoimunitní onemocnění, jehož podstatou je chronický zánět centrálního nervového systému. Předpokládanou cílovou strukturou autoimunitního zánětu jsou antigeny centrálního myelinu, již časně ovšem dochází i k difusní axonální ztrátě, která je vlastní příčinou nevratné disability. Onemocnění začíná nejčastěji mezi 20.–40. rokem života a postihuje 2–3× častěji ženy než muže. Při předpokládané prevalenci 130–150 pacientů na 100 000 obyvatel je v České republice asi 13–15 000 pacientů s RS, z velké části jde o ženy v reprodukčním věku. Díky technickému pokroku posledních let (především rozvoji magneticko-rezonančních technik) a implementaci těchto poznatků do nových diagnostických kriterií (9) jsme dnes schopni diagnostikovat RS již brzy po první atace. Stále více se tedy setkáváme a budeme setkávat s pacientkami v období, kdy zvažují těhotenství, a otázka správného poradenství je velmi důležitá. V článku se pokusíme shrnout základní fakta a doporučení ohledně této problematiky.

Obecná doporučení ohledně gravidity a riziko progrese nemoci během těhotenství

Pohled na RS a mateřství se během posledních 20 let zásadně změnil. Původně negativní postoj vůči graviditě u pacientek s RS, který se táhl téměř celým 20. stoletím (a bohužel ještě u některých kolegů stále přetrvává), je v současnosti vystřídán racionálním přístupem opírajícím se o data z řady retrospektivních a prospektivních studií. První studie zabývající se vlivem těhotenství na krátkodobý a dlouhodobý průběh RS můžeme sledovat již od 50. let minulého století (10, 15, 17). Damek a Schuster ve své přehledné práci z roku 1997 (5) shrnuli výsledky předcházejících studií a uzavírají, že u pacientek s relaps remitentní formou RS dochází ke snížení počtu atak během těhotenství a naopak je zvýšené riziko relapsů během 6 měsíců po porodu. Data ovšem nesvědčí pro to, že by těhotenstství z dlouhodobého hlediska negativně ovlivňovalo progresi disability (5, 12, 16, 18). Zároveň se ani nepotvrdily původní hypotézy, že gravidita spouští RS a data spíše ukazují na zvýšené riziko vývoje RS u bezdětných pacientek než u žen se 3 a více dětmi (13, 19). The Pregnancy in Multiple Sclerosis (PRIMS study) byla první velká prospektivní studie sledující přirozený průběh choroby během těhotenství (4). Do studie bylo zařazeno 254 pacientek ve 12 evropských zemích a cílem studie bylo zjistit vliv gravidity a porodu na průběh RS. Studie potvrdila předcházející údaje o signifikantním snížení relapsů během těhotenství, zejména v obodobí třetího trimestru, a naopak rebound relapsů po porodu s maximem během prvních 3 měsíců. Součástí protokolu PRIMS studie bylo další sledování pacientek 2 roky po porodu. Do této pokračovací studie bylo zahrnuto 227 pacientek a výsledky (20) ukazují, že zvýšené riziko poporodního relapsu lze očekávat u pacientek s vyšší aktivitou rok před těhotenstvím, s relapsem během těhotenství a s vyšším stupněm postižení v době otěhotnění. Důležité je zmínit, že navzdory zvýšenému riziku relapsu v poporodním období, 72 % žen bylo v této době bez ataky a výše zmíněné indicie nejsou dostatečné pro spolehlivou predikci relapsu po porodu. Vývoj klinické disability (horšení klinického stavu) pokračoval během sledovaného období (rok před početím, během těhotenství a 2 roky po porodu) rovnoměrně, bez podstatné akcelerace v následných letech po porodu a data nesvědčí pro negativní dlouhodobý vliv těhotenství na průběh RS.

Vlastní mechanizmus, proč během těhotenství dochází ke snížení počtu relapsů a naopak proč se relapse rate výrazně zvyšuje po porodu (4) není zatím jednoznačně znám. Obecně se předpokládá pozitivní vliv hormonů (progesteron a estrogen), které vedou k potlačení buněčné imunity a k a k shiftu směrem k Th2 odpovědi (jedná se o přesměrování z u RS normálně převládající prozánětlivé subpopulace lymfocytů CD4 Th1 na subpopulaci CD4 Th2, která produkuje protizánětlivé cytokiny typu interleukin 4, 10 a další) (2, 8). Celý imunitní systém je tedy v období gravidity nastaven tak, aby matčin organizmus toleroval antigeny přítomné na buňkách plodu. To je samozřejmě pro autoimunitní onemocnění příznivé. Tato ochrana však náhle končí porodem.

Obligátní otázkou je riziko přenosu RS na potomky. Dle současných poznatků je RS nemoc s polygenní dědičností, přičemž zatím známe pouze menší část genů které jsou u pacientů abnormní a není možná žádná prenatální diagnostika. Navíc přítomnost určité kombinace genů ještě nemusí nutně znamenat pozdější propuknutí nemoci a tedy i z etického hlediska by prenatální diagnostika byla diskutabilní. Vlastní riziko vývoje PR u dětí pacientů se udává kolem 3–5 % (riziko ve zdravé populaci je 0,01 %), což je stále považováno za klinicky nevýznamné a RS není z genetického rizika považována za rizikovou.

Jak postupovat v případě plánování těhotenství a během těhotenství, léčba ataky

Obecně se snažíme, aby těhotenství bylo plánované, tedy aby přišlo v době, kdy je pacientka klinicky stabilní a má dobré rodinné zázemí. Definice klinické stabilizace je do určité míry relativní, většinou doporučujeme alespoň 6–12 měsíců bez ataky. Tento interval má zcela praktický význam. V řadě případů totiž ještě 3–6 měsíců po proběhlé atace není stav stabilizován a pacientka vyžaduje podání dalších léků, které bychom právě v počátku gravidity nemohli podat. Pokud pacientka prodělává jednu ataku za druhou, často s neupravujícím se neuro-

logickým deficitem, pak upřednostňujeme zahájení agresivní protizánětlivé terapie a odsunutí gravidity na dobu klinické stabilizace. Před vlastním početím je nutné vysadit většinu protizánětlivých léků. Léky ze skupiny cytostatik (Azathioprine, Methotrexat, CellCept, …) vysazujeme minimálně 3–6 měsíců před plánovanou graviditou, Cyclophosphamide 6 měsíců a u Mithoxantronu by tento interval měl být alespoň 9 měsíců. Samozřejmě riziko stoupá s celkovým množstvím podané látky, tedy vždy, pokud je žena v produktivním věku, je snaha omezit podání těchto látek na nezbytné minimum. Pokud pacientka užívá cytostatika a otěhotní neplánovaně, pak je nezbytná genetická konzultace a pacientka musí být poučena o riziku poškození plodu. Rozhodnutí o případném přerušení gravidity je vždy individuální.

Důležitou problematikou je otázka vysazení moderních preparátů typu interferonu beta (IFN beta) a glatiramer acetátu. Data o vlivu IFN beta nejsou zcela jednoznačná. Sandberg-Wollheim et al. (14) analyzovali výsledky z 8 klinických studií s IFN beta, ve kterých bylo hlášeno 69 těhotenství. Výsledky ukázaly, že výskyt potratu u pacientek užívajících IFN beta ještě krátce po početí byl lehce zvýšený, rozdíl byl ovšem nesignifikatní proti zdravé populaci. Odlišné výsledky byly referovány v práci Boskovice (3). Autoři sledovali 16 pacientek, které byly exponovány IFN beta ještě krátce po početí (v průměru 9 týdnů) a srovnávali průběh těhotenství s 12 pacientkami, které vysadily IFN alespon 1 měsíc před početím a skupinou 18 zdravých dobrovolníků. Ve skupině léčené IFN byl zaznamenán signifikantně vyšší výskyt potratů než u zdravých dobrovolníků ($p = 0,03$). V obou pracích autoři shrnují, že dostupná data nesvědčí pro teratogenicitu IFN, nelze ovšem vyloučit lehce zvýšené riziko spontánních potratů a zpomalení intrauterinního růstu plodu. Pacientkám by tedy mělo být doporučeno vysazení IFN krátce před plánovaným početím nebo nejpozději v době zjištěné gravidity. Obdobné doporučení platí i pro glatiramer acetát.

Při plánování rodičovství u mužů doporučujeme vysazení léků (cytostatik), které by mohly vést k poškození spermií, alespoň 3 měsíce před plánovaným početím. V případě nutnosti podání Cyclophosphamidu či Mithoxantronu je vždy vhodné předem provést kryokonzervaci spermatu (lze provést většinou v centrech pro asistovanou reprodukci) pro možnost následného umělého oplodnění. Interferony, glatiramer acetát ani kortikoidy u mužských pacientů není třeba vysazovat.

Zatím ne zcela dostatečná data jsou o bezpečnosti umělého oplodnění. Jednotlivé kazuistiky ovšem svědčí pro vyšší riziko relapsů, což je zřejmě způsobeno narušením hormonální rovnováhy. V tomto případě je vždy nutno postupovat individuálně, pacientka musí být poučena o tomto vyšším riziku a je nutná úzká spolupráce s ošetřujícím gynekologem.

Z doplňků vhodných během gravidity doporučujeme kyselinu listovou (vhodné zahájit 2×1 v době 2–3 měsíce před plánovanou graviditou a pokračovat v průběhu těhotenství), zvýšený přísun vitaminu D (optimálně v přírodní formě – mořské ryby) a doporučené dávky multivitaminových preparátů (Materna, Pregnavit).

Riziko klinické ataky během těhotenství je relativně malé, bohužel ne nulové. Nejvíce problematické je období prvního trimestru, kdy dochází k utváření orgánů plodu a podání jakýchkoli protizánětlivých látek (kortikoidů, cytostatik) je doprovázeno nejvyšším rizikem vývojových vad. Při zhoršení klinického stavu je vždy nutný klidový režim, vitaminové preparáty, nízké dávky kortikoidů (krátce 10–15 mg Prednisonu), eventuálně lze vyzkoušet intravenozní imunoglobuliny (IVIG). Postup je zde vždy individuální, dle tíže ataky je nutno vážit riziko reziduálního neurologického deficitu u matky versus poškození plodu, při těžké atace se spíše kloníme k možnosti přerušení gravidity a zahájení agresivnější terapie. Ve 2. a 3. trimestru již podání kortikoidů není tak rizikové, doporučuje se podání nižších dávek Solumedrolu (125 mg denně) do celkové dávky kolem 1 500–2 000 mg. Těhotenství je nutno v těchto případech vést jako rizikové. Pokud je nelepšící se ataka v závěru gravidity, pak se přikláníme k indukci porodu, zabránění laktace a zahájení účinné léčby ihned po porodu.

Vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) v průběhu těhotenství je diskutovanou otázkou. Nejsou jednoznačná data, která by prokazovala či vylučovala negativní vliv MRI na plod. Obecně, pokud není závažná zdravotní indikace, tak se snažíme MRI, zejména v období prvního trimestru, vyhnout. Indikace lumbální punkce během gravidity je většinou z diagnostických důvodů při nově se objevivší neurologické symptomatice. Při vlastním vyšetření je nutné dodržet obecné kontraindikace lumbální punkce, jinak tento výkon v 1. a 2. trimestru nečiní zásadnější problémy, v závěru gravidity jsou samozřejmě komplikací změněné anatomické poměry.

Porod a poporodní období, kojení

Porod představuje pro pacientku vždy zátěž, maximání úsilí by tedy mělo být věnováno šetrnému vedení porodu bez zbytečného prodlužování. Současné poznatky, včetně našich vlastních zkušeností, ukazují, že pacientky s RS mohou rodit fyziologickou cestou a není zasadních námitek proti epidurální anestezii (data z rozsáhlé PRIMS studie (4) nesvědčí pro asociaci mezi epidurální anestezií a zvýšením relapse rate). Porod císařským řezem není z neurologického hlediska preferován, pokud je gynekologická indikace pak není zásadních námitek. Důležitým problémem zůstává zvýšené riziko poporodních relapsů. Jednou z možností je preventivní podání kortikoidů. Francouzští autoři (6) prospektivně sledovali 2 skupiny pacientek po porodu, prvních 22 pacientek bez léčby a druhá skupina 20 pacientek byla léčena po dobu 6 měsíců 1 000 mg Solumedrolu. V obou skupinách došlo k signifikantnímu nárůstu relapsů během prvního trimestru po porodu, nárůst byl signifikantně vyšší v neléčené skupině ($2 \pm 0,66$; průměr + SD) ve srovnání s léčenou skupinou ($0,8 \pm 0,41$) ($p = 0,018$). Při léčbě nebyly pozorovány závažnější nežádoucí účinky, problematickým bodem při léčbě kortikoidy ovšem zůstává otázka kojení. Další, dnes preferovanou variantou, jsou intravenozní imunoglobuliny (IVIG), jejichž úspěšné podání v poporodním období bylo hlášeno i u mnoha jiných autoimunitních onemocnění (11). Velkou výhodou IVIG je jejich velmi dobrá snášenlivost a možnost kojení. Izraelští autoři (1) reportovali zkušenosti s podáním IVIG u 108 těhotných pacientek rozdělených do 3 skupin. Skupina I byla bez terapie, skupina II dostávala léčbu IVIG pouze po porodu (0,4 g/kg 5 po sobě následujících dní během prvního týdnu po porodu a dále v dávce 0,4 g/kg v 6. a 12. týdnu po porodu) a skupina III byla léčena již v období těhotenství (0,4 g/kg 5 po sobě následujících dní v 6.–8. týdnu těhotenství a dále 0,4 g/kg každých 6 týdnů až do 12. týdnu po porodu). Dle výsledků pacientky léčené již v období těhotenství (skupina III) měly signifikantně nižší výskyt relapsů než neléčené pacientky (skupina I). Pacientky léčené pouze v poporodním období (skupina II) měly také signifikantně nižší výskyt než neléčené pacientky (skupina I). Přesto, že výsledky studie je nutno interpretovat s určitou opatrností (retrospektivní sběr dat, výběr nebyl randomizován a skupiny nebyly zcela vybalancovány s ohledem na relapse rate před porodem), prezentovaná data jsou velmi důležitá zejména s ohledem na to, že ukazují na bezpečnost a efektivnost podání IVIG již během těhotenství. Další velkou studií prezentující efekt IVIG po porodu byla studie GAMPP navazující na předcházející výsledky menších pilotních studií (7). Studie GAMPP byla dvojitě slepá, randomizovaná studie zahrnující 163 pacientek v 9 evropských zemích (pro zajímavost centrum s největším náborem pacientek bylo v České republice). Pacientky byly léčeny preparátem Octagam, skupina I dostávala 150 mg/kg 1× měsíčně po dobu 6 měsíců s podáním 1. infuse do 24 hodin po porodu, skupina II se odlišovala pouze podáním vyšší dávky v úvodu (400 mg/kg 1. den porodu, 300 mg/kg 2. den po porodu a 150 mg/kg 3. den porodu), dále pak již 1× měsíčně 150 mg/kg po dobu 6. měsíců. Pacientky byly aktivně podporovány v kojení. V obou sledovaných skupinách se počet relapsů pohyboval na úrovni relapse rate před porodem nebo lehce nižší,

nedošlo tedy ke zvýšenému počtu relapsů v poporodním období, který lze očekávat u neléčených pacientek. Studie neprokázala výraznější efekt vyšší dávky. Bohužel i přes tyto jednoznačně pozitivní výsledky IVIG zatím nebyly registrovány jako oficiální lék pro prevenci relapsů v poporodním období a hlavní limitací jejich podání stále zůstává vysoká cena. V České republice ale ani v okolní Evropě v současnosti neexistuje žádné oficiální doporučení pro podání těchto léků. Z vlastních zkušeností bychom doporučovali jejich podání u pacientek s vyšší aktivitou před porodem nebo atakou během těhotenství. Efektivní se zdá dávka 15 g podaná v období 24–48 hodin po porodu a dále 15 g 1× měsíčně po dobu kojení, maximálně 6 měsíců. Po tomto období je vhodný návrat na původní terapii. Otázka vlastního kojení, zda vůbec a jak dlouho, zůstává zatím nedořešenou. Studie PRIMS neprokázala jednoznačnou korelaci mezi kojením a počtem relapsů po porodu. Řada klinických pozorování ovšem ukazuje na to, že protahované kojení riziko ataky zvyšuje. Podezíraným faktorem je zde pro kojení nezbytný hormon prolaktin, který má prozánětlivé účinky a zřejmě riziko ataky zvyšuje. Z vlastní praxe preferujeme kojení 3–4 měsíce (lépe pokud je pacientka v této době zajištěna IVIG), po tomto období postupné ukončení a přechod na původní terapii.

Závěr

Pohled na RS a mateřství se v průběhu posledních 20 let zásadně změnil. Data z kontrolovaných studií ukazují, že během těhotenství dochází u většiny pacientek ke stabilizaci nemoci a zvýšené riziko relapsů lze očekávat během prvních 6 měsíců po porodu. Každá pacientka musí být plně informována o možných komplikacích a vlastní těhotenství by mělo být pečlivě naplánováno, včetně zajištění dobrého rodinného zázemí a účinné terapie po porodu. V současnosti dostupná data nesvědčí pro negativní vliv těhotenství na dlouhodobý průběh RS a nemělo by tedy již docházet ke zbytečné traumatizaci pacientek nesprávnými informacemi.

Převzato z časopisu
Neurol. pro praxi, 2007; 1: 32–34

MUDr. Dana Horáková
Centrum pro demyelinizační onemocnění
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 128 08, Praha 2
e-mail: dana.horak@post.cz

Literatura

1. Achiron A, Kishner I, Dolev M, Stern Y, Dulitzky M, Schiff E, Achiron R. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. J Neurol 251: 1133–1137, 2004.
2. Al-Shammri S, Rawoot P, Azizieh F, AbuQoora A, Hanna M, Saminathan TR, Raghupathy R: Th1/Th2 cytokine patterns and clinical profiles during and after pregnancy in women with multiple sclerosis. J Neurol Sci 222: 21–27, 2004.
3. Boskovic R, Wide R, Wolpin J, Bauer DJ, Koren G. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. Neurology 65: 807–811, 2005.
4. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med 339: 285–291, 1998.
5. Damek DM, Shuster EA. Pregnancy and multiple sclerosis. Mayo Clin Proc 72: 977–989, 1997.
6. de Seze J, Chapelotte M, Delalande S, Ferriby D, Stojkovic T, Vermersch P. Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. Mult Scler 10: 596–597, 2004.
7. Haas J. High dose IVIG in the post partum period for prevention of exacerbations in MS. Mult Scler 6 Suppl 2: S18–20; discussion S33, 2000.
8. Lopez C, Comabella M, Tintore M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Variations in chemokine receptor and cytokine expression during pregnancy in multiple sclerosis patients. Mult Scler 12: 421–427, 2006.
9. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 50: 121–127, 2001.
10. Millar JH, Allison RS, Cheeseman EA, Merrett JD. Pregnancy as a factor influencing relapse in disseminated sclerosis. Brain 82: 417–426, 1959.
11. Orvieto R, Achiron A, Ben-Rafael Z, Achiron R. Intravenous immunoglobulin treatment for recurrent abortions caused by antiphospholipid antibodies. Fertil Steril 56: 1013–1020, 1991.
12. Roullet E, Verdier-Taillefer MH, Amarenco P, Gharbi G, Alperovitch A, Marteau R. Pregnancy and multiple sclerosis: a longitudinal study of 125 remittent patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 56: 1062–1065, 1993.
13. Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. Brain 118 (Pt 1): 253–261, 1995.
14. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, Giesser B, Lopez-Bresnahan M, Stam-Moraga M, Chang P, Francis GS. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. Neurology 65: 802–806, 2005.
15. Schapira K, Poskanzer DC, Newell DJ, Miller H. Marriage, pregnancy and multiple sclerosis. Brain 89: 419–428, 1966.
16. Stenager E, Stenager EN, Jensen K. Effect of pregnancy on the prognosis for multiple sclerosis. A 5-year follow up investigation. Acta Neurol Scand 90: 305–308, 1994.
17. Tillman AJ. The effect of pregnancy on multiple sclerosis and its management. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 28: 548–582, 1950.
18. Verdru P, Theys P, D'Hooghe MB, Carton H. Pregnancy and multiple sclerosis: the influence on long term disability. Clin Neurol Neurosurg 96: 38–41, 1994.
19. Villard-Mackintosh L, Vessey MP. Oral contraceptives and reproductive factors in multiple sclerosis incidence. Contraception 47: 161–168, 1993.
20. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, Confavreux C, The Pregnancy In Multiple Sclerosis G. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. Brain 127: 1353–1360, 2004.