

Kojení a roztroušená skleróza

MUDr. Eva Meluzínová[†]

Neurologická klinika FN Motol a 2. LF UK, Praha

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní a neurodegenerativní onemocnění postihující mozek a míchu. Onemocnění začíná nejčastěji mezi 20.–30. rokem věku a vyskytuje se třikrát častěji u žen. Léčbu je nutné zahájit co nejdříve po stanovení diagnózy. U pacientek ve fertilním věku je vhodné zvolit lék, jehož podávání je bezpečné i po početí.

Období těhotenství má na průběh onemocnění příznivý vliv, většinou dochází k poklesu aktivity. U stabilizovaných pacientek je terapie přerušována. Pokud pacientky otěhotněly neplánovaně a choroba není stabilní, je možné v terapii některými léky pokračovat. Toto sdělení podává přehled léků, které lze podávat nejen během gravidity, ale i během laktace. Jsou zmíněny používané postupy v péči o ženy po porodu a v období laktace. Stabilizované pacientky jsou v této době zajištěny bezpečnou terapií a mohou v kojení 4–6 měsíců pokračovat. Ostatní léky jak z první, tak z eskalační linie nemají dosud prokázaný bezpečnostní profil v době gravidity nebo v době laktace, a proto nejsou v článku zmíněny.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, těhotenství, kojení, interferon-beta, glatiramer-acetát, výlučné kojení, ataka, methylprednisolon.

Breastfeeding and multiple sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune and neurodegenerative disease affecting the brain and spinal cord. Most often the disease begins between the ages of 20–30 and occurs three times as often in women. Treatment is initiated early, preferably after the first symptom of the disease. In patients of childbearing age, it is advisable to choose a drug that is safe after conception. The period of pregnancy has a favourable effect on the course of the disease, with a decrease in activity in most cases. In stable patients, therapy is discontinued. If patients have unplanned pregnancy and the disease is not stable, therapy with certain drugs can be continued. This communication gives an overview of the drugs that can be given not only during pregnancy but also during lactation. The procedures used in the care of women after childbirth and during lactation are mentioned. Stabilized patients are assured of safe therapy during this time and can continue breastfeeding for 4–6 months. Other drugs from both the first and escalation lines do not yet have a proven safety profile during pregnancy or lactation and are therefore not mentioned in the article.

Key words: multiple sclerosis, pregnancy, breastfeeding, interferon-beta, glatiramer acetate, exclusive breastfeeding, relapse, methylprednisolone.

Úvod

Onemocnění začíná nejčastěji mezi 20.–30. rokem věku a vyskytuje se třikrát častěji u žen, většinou v době, kdy plánují graviditu. Léčba je zahajována po prvním příznaku onemocnění a u žen ve fertilním věku je tak třeba léčbu volit od počátku s ohledem na případnou graviditu. Mezi léky bezpečné (Disease Modifying Drugs, DMD), které lze podávat nepřerušovaně i po početí,

řadíme injekční léky glatiramer-acetát (GA) a interferony- β (IFN- β).

Nový text SPC vydaný SÚKL pro IFN- β vychází v údajích o graviditě a laktaci ze tří rozsáhlých evropských registrů odrážejících mj. i zkušenosti po uvedení přípravku na trh. Výsledky tohoto retrospektivního sledování nenaznačují zvýšené riziko závažných vrozených anomálií po expozici IFN- β před početím nebo během těhotenství (Hellwig et al.,

2018). Dostupné údaje o přestupu IFN- β do mateřského mléka spolu s jeho chemickými a fyziologickými charakteristikami zároveň naznačují, že hladina IFN- β vylučovaného do mateřského mléka je zanedbatelná a lze jej v období laktace bezpečně podávat (Ciplea et al., 2020).

Dalším lékem, který lze bezpečně během gravidity a v době kojení podávat, je GA. Nový text SPC pro GA vychází z údajů

MUDr. Eva Meluzínová[†]
Neurologická klinika FN Motol a 2. LF UK, Praha

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(3):217-220

Článek přijat redakcí: 7. 4. 2022

Článek přijat k publikaci: 31. 5. 2022

studie COBRA i ze zkušeností získaných v reálné klinické praxi po uvedení léku na trh a dovoluje jeho podávání jak během gravidity, tak v období laktace (Ciplea et al., 2021).

Porod, šestinedělí, laktace

Obecně nízká aktivita onemocnění během gravidity většinou dále klesá ve 3. trimestru. Naopak po porodu aktivita onemocnění narůstá a relaps se může objevit až u 30 % pacientek (Vukusic et al., 2004). Dochází totiž k hormonálním změnám, zejména rychlému poklesu estriolu a současně ke vzestupu prolaktinu. Pacientky navíc bývají vyčerpané péčí o kojence, často se mění denní režim, trpí spánkovým deficitem a nemají dostatek odpočinku. Zejména první tři měsíce po porodu jsou považovány za období s vyšším rizikem vzplanutí aktivity onemocnění (Paavilainen et al., 2007).

Ještě začátkem nového tisíciletí se kojení nemocným s RS nedoporučovalo, bylo ukončováno záhy po porodu a pacientky byly převáděny většinou na původní imunomodulační léčbu. Je nepochybné, že mateřské mléko zajišťuje novorozenci významnou imunologickou podporu a svým složením nejlépe odpovídá fyziologickým potřebám dítěte. Dítě také dostává ochranné protilátky produkované matkou, mateřské mléko zároveň vede k vytvoření normální střevní mikrobioty kojence, což je předpokladem vytvoření zdravé slizniční a systémové imunity (Krejsek et al., 2016). Kojení je současně prospěšné i pro matku. Chrání ji před vznikem karcinomu prsu a vaječníků, 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 zejména výlučné kojení příznivě ovlivňuje aktivitu choroby. Výlučné kojení je definováno jako nejméně dva měsíce trvající kojení bez pravidelného přikrmování (Helwig et al., 2015). Vysvětlením je prolongovaná laktační amenorrhea, navozená potlačenou produkcí ovariálních hormonů. Tento stav má příznivé imunomodulační účinky a potřebný imunoregulační dopad na autoimunitní proces (Hellwig et al., 2015). Rovněž rozsáhlá retrospektivní studie z údajů českého národního registru ReMuS (Hradílek et al., 2021) uvádí, že

aktivita onemocnění po porodu byla významně častější u žen, které buď nekojily vůbec, nebo kojily méně než tři měsíce. Naopak ženy, které kojily bez příkrmů, vykazovaly v této studii nižší aktivitu onemocnění. Kromě doporučení výlučného kojení je v současné době možné pacientky záhy po porodu a během laktace zajistit výše uvedenými 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 mateřském mléce a objemu, který 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 mléce tak není detekovatelný a biologická dostupnost pro kojence je tak ztracena.

Bezpečnost podávaného GA kojícím matkám potvrdila i neintervennční retrospektivní studie COBRA z dat německého registru. V této studii bylo sledováno celkem 60 novorozenců, jejichž matky měly stanovenou diagnózu RS a kojily při léčbě GA (COPAXONE 20 mg/ml nebo 40 mg/ml). Kontrolní skupinou byly děti matek, které v době kojení nebyly léčeny žádným DMD. V obou skupinách byli novorozenci průběžně sledováni po dobu 18 měsíců po porodu. Bezpečnostní analýza neprokázala žádný škodlivý vliv během kojení na sledované parametry (psychomotorický vývoj dětí, infekční onemocnění s nutností hospitalizace a podávání antibiotik během prvního roku života) shodně v obou souborech (Ciplea et al., 2021).

Postup v klinické praxi

Většina pacientek s RS si přeje po porodu kojit a snahou ošetřujícího lékaře je kojení většině pacientek umožnit. Základním předpokladem je stabilizace onemocnění. U žen s anamnesticky vysokou aktivitou před těhotenstvím bychom měli po porodu uvažovat spíše o brzkém návratu k původní DMD léčbě nebo léčbu s ohledem na aktuální aktivitu onemocnění i eskalovat.

Všechny nemocné přicházejí v průběhu šestinedělí na klinickou kontrolu a současně je doplněna kontrolní MR mozku.

Pokud je klinická a/nebo MR aktivita průkazná, je třeba laktaci ukončit a zvolit vhodnou terapii. Klinická stabilizace a stacionární nález na MR během šestinedělí umožňují nemocné pokračovat v laktaci po dobu 4–6 měsíců po porodu, výlučné kojení je doporučováno po dobu alespoň 2–4 měsíců. Stabilizované nemocné jsou během laktace terapeuticky zajištěny původní terapií IFN- β nebo GA.

Léčba ataky během laktace

Pokud se jedná o lehký relaps onemocnění (např. s doprovodnými senzitivními příznaky a současně minimální aktivitou na kontrolní MR), je možno ataku zaléčit methylprednisolonem dle běžného schématu a uvažovat o pokračování v laktaci. Otázkou je, na jakou dobu po podání methylprednisolonu je nutné přerušit kojení. Při sledování koncentrace steroidů v mateřském mléce bylo zjištěno, že nejvyšší hladina steroidů je hodinu po kojení a dále rychle klesá. U kojence byla vypočítána RID 0,71 %, tedy daleko pod stanoveným limitem 10 % a koncentrace steroidů v mateřském mléce je také výrazně nižší než běžně doporučovaná dávka methylprednisolonu v pediatrii. V kojení je tedy možné pokračovat i při léčbě lehkého relapsu, doporučená bezpečná pauza je dvě až čtyři hodiny po každém intravenózním podání methylprednisolonu (Boz et al., 2018; Cooper et al., 2015).

Závěr

Těhotenství u pacientek s RS dovoluujeme v době stabilizace onemocnění. Léčba IFN- β nebo GA je bezpečná i během gravidity, v případě stabilizace pacientky je možné tuto léčbu v průběhu těhotenství přerušit. Po porodu, za předpokladu klinické

INZERCE

i MR stabilizace, umožňujeme laktaci. Tyto nemocné záhy po porodu zajišťujeme původní terapií IFN- β nebo GA. Doporučujeme výlučné kojení, bez příkrmů, alespoň 2–4 měsíce po porodu. Laktace by měla být ukončena nejpozději v 6 měsících věku dítěte. Uvedená opatření

vedou ke snížení rizika vzplanutí aktivity onemocnění po porodu, zároveň umožní kojení, které má nesmírně důležitý imunoprotektivní dopad pro kojence a je současně prospěšné i pro matku. Pokud dojde v době laktace k lehkému relapsu, je možné zaléčit methylpred-

nisolone dle běžného schématu s pauzou v kojení 2–4 hodiny od podání infuze se steroidy a v zavedené terapii DMD pokračovat. Těžký relaps s doprovodnou aktivitou na MR vede k ukončení kojení a k zahájení většinou eskalační terapie.

LITERATURA

1. Almas S, Vance J, Baker T, Hale T. Management of Multiple Sclerosis in the Breastfeeding Mother. *Mult Scler Int*. 2016;2016:6527458. doi: 10.1155/2016/6527458. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26966579; PMCID: PMC4757692.
2. Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S, et al. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(9):1205-1211. doi: 10.1177/1352458517717806. Epub 2017 Jun 26. PMID: 28649909.
3. Ciplea AI, Langer-Gould A, Stahl A, et al. Safety of potential breast milk exposure to IFN- β or glatiramer acetate: One-year infant outcomes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(4):e757. doi: 10.1212/NXI.0000000000000757. PMID: 32434802; PMCID: PMC7251509.
4. Ciplea AI, et al. *COBRA draft manuscript*. 2021.
5. Cooper SD, Felkins K, Baker TE, Hale TW. Trans-

- fer of methylprednisolone into breast milk in a mother with multiple sclerosis. *J Hum Lact*. 2015;31(2):237-9. doi: 10.1177/0890334415570970. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25691380.
6. Hellwig K, Geissbuehler Y, Sabidó 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 | Berlin, Germany. P1753.
7. Hellwig K, Rockhoff M, Herbrist S, et al. Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. *JAMA Neurol*. 2015; 72: 1132-1138.
8. Hradilek P, Meluzinova E, Zapletalova O, et al. Is pregnancy in MS patients safe and what is its impact on MS course? Real World evidence of 1533 pregnancies in Czech Republic. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;59:103391 doi: 10.1016/j.

- msard.2021.103391. Epub ahead of print. PMID: 35240415
9. Paavilainen T, Kurki T, Parkkola R, et al. Eur Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early post-partum activation of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007;14(11):1216-21. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01927.x. Epub 2007 Aug 28. PMID: 17727663 Clinical Trial.
10. Krejsek J, Andrýs C, Krčmová I. Imunologie člověka. Hradec Králové: Garamon 2016:495.
11. 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.
12. Švihovec J, et al. Farmakologie. Grada Publishing, a. s., 2018.
13. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al; Pregnancy In Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004;127. (pt 6):1353-1360. doi:10.1093/brain/awh152).