

Leki immunomodulacyjne a ciąża w stwardnieniu rozsianym

Iwona Rościszewska-Żukowska¹, Mirosław Dziki¹, Halina Bartosik-Psujek²

¹Oddział Neurologii Szpitala Specjalistycznego im. św. Rodziny w Rudnej Małej

²Klinika Neurologii z Pododdziałem Leczenia Udaru Mózgu Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 2 im. św. Jadwigi w Rzeszowie, Wydział Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego

STRESZCZENIE

Stwardnienie rozsiane częściej występuje u kobiet, a szczyt zachorowań przypada na wiek rozrodzony. Dlatego zagadnienie ciąży w stwardnieniu rozsianym jest szczególnie ważnym tematem. Leczenie immunomodulujące, które hamuje przebieg stwardnienia rozsianego, może wpływać na planowanie ciąży, koncepcję, samą ciążę oraz płód. W ostatnich latach opublikowano kilka analiz dotyczących tego problemu, a uzyskane dane zmieniają ocenę bezpieczeństwa terapii immunomodulacyjnej u pacjentek, które planują ciążę lub są w ciąży. Leki I linii mają wysoki profil bezpieczeństwa stosowania u kobiet w wieku rozrodczym zarówno pod względem ich wpływu na sam przebieg ciąży, jak i na dziecko. Leki II linii są mniej bezpieczne, jednak również nie zwiększają istotnie ryzyka wystąpienia wad wrodzonych u dziecka. Natomiast dane na temat ich wpływu na sam przebieg ciąży są niewystarczające. Trwają obserwacje najnowszych leków odnośnie do ciąży, ale obecne dane nie pozwalają jeszcze ostatecznie określić ich wpływu na ciążę i płód. Mimo wzrostu obserwacji o bezpieczeństwie terapii immunomodulacyjnej u chorych na stwardnienie rozsiane decyzje dotyczące stosowanego leczenia zawsze powinny uwzględniać poczęcie i ciążę.

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (3): 146–156

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, ciąża wysokiego ryzyka, immunomodulacja, wady wrodzone

Wprowadzenie

Leczenie immunomodulacyjne (DMT, *disease modifying therapies*) zmienia naturalny przebieg

stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*). Mimo że DMT jest stosowane w SM od ponad 20 lat, dotychczasowe opinie dotyczące terapii kobiet w ciąży były niejednoznaczne. Dopiero w ostatnich latach dostarczono wielu nowych informacji na temat bezpieczeństwa i zasad samego leczenia. Jest to istotne, ponieważ u pacjentek chorych na SM około 3% ciąż jest nieplanowanych, a DMT mogą mieć negatywny wpływ na płód, wywołując wady wrodzone czy zaburzenia rozwojowe. Stosowanie leków w czasie ciąży wymaga szczególnej ostrożności z powodu zmian czynności narządów kobiety w różnych okresach ciąży, co może wpływać na biodostępność leków, ale przede wszystkim z powodu negatywnego wpływu leków na płód. Działanie teratogenne leków (gr. *teratos* — ‘potwór’; ‘potworotworzenie’) i rodzaj wad wrodzonych czy zaburzeń rozwojowych zależą od okresu rozwojowego płodu. Działanie embriotoksyczne mają te leki, które wpływają na płód w okresie embriogenezy czy organogenezy (między 18. a 60. dniem ciąży), działając na struktury nieodróżnicowane i wywołując ciężkie malformacje i uszkodzenia płodu (embriopatie), niekiedy kończące się jego obumarciem. Największe niebezpieczeństwo powstania wad rozwojowych embriopatii zalicza się: wady ośrodkowego układu nerwowego (OUN), serca, deformacje kończyn, podniebienia i języka. Leki, które działają toksycznie w okresie fetogenezy, a więc rozwoju płodu i jego dojrzewania (od 60. dnia ciąży do jej zakończenia), powodują powstanie fetopatii — zaburzeń rozwoju płodu. Uszkodzenia dotyczą struktur już zróżnicowanych, dlatego są to niewielkie malformacje dotyczące narządu słuchu, narządów płciowych, zaburzenia wydzielania wewnętrznego, na

Adres do korespondencji:

Iwona Rościszewska-Żukowska

Oddział Neurologii

Szpital Specjalistyczny im. św. Rodziny

Rudna Mała 600, 36-060 Głogów Małopolski

tel.: 17 86 69 940

e-mail: iwona.roszczewska@op.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (3): 146–156

Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Copyright © 2016 Via Medica

Tabela 1. Klasyfikacja Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) leków stosowanych w okresie ciąży (źródło [1])

A	Badania w grupie kontrolnej nie wykazały istnienia ryzyka dla płodu w I trymestrze, możliwość uszkodzenia płodu wydaje się mało prawdopodobna
B	Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie ryzyka dla płodu, ale nie przeprowadzono badań w grupie kontrolnej u ludzi lub badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane na płód, ale badania w grupie kobiet w ciąży nie potwierdziły istnienia ryzyka dla płodu
C	Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne lub zabójcze dla płodu, ale nie przeprowadzono badań w grupie kontrolnej kobiet lub nie przeprowadzono odpowiednich badań ani na zwierzętach, ani u ludzi
D	Istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód, ale w pewnych sytuacjach klinicznych potencjalne korzyści z jego stosowania przewyższają ryzyko (np. w stanach zagrażających życiu lub w chorobach, w których inne, bezpieczne leki nie mogą być zastosowane lub są nieskuteczne)
X	Badania przeprowadzone na zwierzętach lub u ludzi wykazały nieprawidłowości płodu w wyniku stosowania danego leku bądź istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód ludzki i ryzyko zdecydowanie przewyższa potencjalne korzyści z jego stosowania

Tabela 2. Kategorie ryzyka laktacyjnego według prof. Hale'a (*Hale's Lactation Risk Categories*) (źródło [1])

L1 „najbezpieczniejsze”	Inaczej określane jako leki zgodne z karmieniem piersią Leki, które były przyjmowane podczas laktacji przez dużą liczbę matek, bez negatywnego wpływu na dzieci karmione piersią lub były przeprowadzane badania wśród matek karmiących, które nie wykazały ryzyka dla dziecka ani możliwości odległego szkodliwego działania
L2 „bezpieczniejsze”	Leki, które były stosowane u ograniczonej liczby matek i nie wykazały działań niepożądanych u karmionych dzieci lub leki, dla których istnienie ryzyka działań niepożądanych po ich zastosowaniu jest mało prawdopodobne
L3 „prawdopodobnie bezpieczne”	Leki, dla których nie istnieją badania kontrolowane w grupie kobiet karmiących piersią, jednak ryzyko działania niepożądanego u karmionego dziecka jest możliwe, albo leki, dla których badania wykazały tylko minimalne, niezagrażające działanie niepożądane, lub leki zakwalifikowane do tej grupy niemające odpowiednich badań, automatycznie kwalifikowane do tej grupy, niezależnie od stopnia bezpieczeństwa dla karmionego dziecka Lek powinien być podany tylko wtedy, gdy korzystny efekt ich działania przewyższa ryzyko, które niesie dla karmionego dziecka
L4 „prawdopodobnie szkodliwe”	Leki, dla których istnieją dowody szkodliwego wpływu na karmione dziecko albo wytwarzanie mleka, jednak korzyści z ich zastosowania u matek karmiących mogą być akceptowalne mimo ryzyka dla dziecka Zastosowanie leku jest niezbędne do ratowania życia albo z powodu zagrażającej poważnej choroby lub w sytuacji, w której nie ma możliwości zastosowania innego, bezpieczniejszego preparatu lub jest on nieskuteczny
L5 „szkodliwe”	Badania na matkach karmiących piersią wykazały istotne, udokumentowane ryzyko dla dziecka oraz leki o wysokim ryzyku szkodliwości dla dziecka Leki są przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią

przykład wrodzona niedoczynność tarczycy czy zaburzenia rozwoju umysłowego. W związku z potencjalnym ryzykiem dla zdrowia płodu wszystkie leki podlegają klasyfikacji pod względem bezpieczeństwa ich stosowania w zalecanych dawkach na podstawie klasyfikacji amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) (tab. 1). Ma ona na celu określenie ryzyka uszkodzenia płodu w wyniku działania leku, który jest przyjmowany przez matkę w ciąży zgodnie z zaleceniem. Nie zawiera ona informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku podczas laktacji, która zawarta jest w klasyfikacji

ryzyka laktacyjnego według prof. Hale'a (tab. 2) [1]. W Polsce obowiązują zasady ordynacji leków zgodne z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL), dokumentem pozwalającym na stosowanie leku, zatwierdzonym przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, a pierwotnie wydanego przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) i zatwierdzonego przez Komisję Europejską. Dane zawarte w tych dokumentach często różnią się od dokumentów rejestracyjnych zatwierdzonych przez FDA, jak również danych wynikających z obserwacji klinicznych i analiz

naukowych, ponieważ wymagana jest wiedza na temat bezpieczeństwa leków stosowanych u naszych chorych. W ostatnich latach spojrzenie na leczenie immunomodulacyjne pacjentek z SM liberalizuje się, a większość leków I linii uważa się za bezpieczne w okresie rozrodczym, co jest podstawą przygotowywania nowych zaleceń dotyczących prowadzenia terapii DMT u kobiet, które planują ciążę lub w nią zaszły.

Aktualne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków immunomodulujących u chorych na SM w aspekcie ciąży

Interferon β w okresie ciąży — kategoria C według FDA

Interferony β (INF) należą do kategorii C, choć nie ma danych o pewnym, negatywnym wpływie na płodność i teratogenność. Dotychczasowe opublikowane dane są ze sobą sprzeczne. W opublikowanych w 2004 roku wynikach badań przedklinicznych na zwierzętach stwierdzono zależność od dawki zwiększone ryzyko poronień u małych oraz niekorzystny wpływ na płodność [2]. Dane te potwierdzono w dwóch opublikowanych w 2005 roku badaniach na małych grupach pacjentek. Boskovic i wsp. [3] ocenili 23 ciąży, u 16 kobiet potwierdzając wyższe ryzyko poronień i niższą masę urodzeniową dzieci narażonych na lek w I trymestrze. Sandberg-Wollheim i wsp. [4] przeprowadzili retrospektywną analizę 41 ciąży z 8 prób klinicznych. Nie stwierdzono istotności statystycznej, ale zauważono częstsze występowanie samoistnych poronień, porodów przedwczesnych, ciąży obumarłych i wad wrodzonych. W przeciwieństwie do wyników wymienionych badań analiza danych z 3 rejestrów obejmująca ponad 1500 kobiet w ciąży, narażonych na działanie $\text{INF}\beta_{1b}$, $\text{INF}\beta_{1a}$ w początkowym okresie ciąży, nie wykazała większej liczby samoistnych poronień ani zwiększenia częstości występowania wad wrodzonych płodu [5, 6]. Lu i wsp. [7] w 2012 roku opublikowali przegląd 12 dostępnych badań oceniających wpływ INF na płód: zarówno retrospektywnych (5), prospektywnych (3), jak i opisów przypadków (4) obejmujących grupę 761 pacjentek podzielonych pod względem jakości wyników i poziomu ich wiarygodności. Najtwardsze dowody wyciągnięto z badania włoskiego opublikowanego w 2010 roku, w którym Amato i wsp. [8] stwierdzili, że ekspozycja kobiety w ciąży na INF koreluje z niższą masą urodzeniową, krótszą długością ciała oraz porodem przedwczesnym — przed 37. tygodniem ciąży. Nie stwierdzono natomiast wpływu INF na samoistne poronienia,

Tabela 3. Interferony (INF)

Dane z ChPL zatwierdzonego przez EMA i FDA
Kategoria bezpieczeństwa leku w ciąży — C
Lek może być stosowany w ciąży tylko wtedy, jeśli korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu
Wskazówki
Brak wymaganego okresu odstawienia przy planowaniu koncepcji.
Planowanie koncepcji od razu po zakończeniu stosowania INF
Można rozważyć kontynuację terapii do pozytywnego wyniku testu ciążowego.
W szczególnych przypadkach, zwłaszcza przy wysokiej aktywności chorobowej, można rozważyć kontynuację terapii podczas ciąży

ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; EMA (European Medicines Agency) — Europejska Agencja Leków; FDA (Food and Drug Administration) — Agencja ds. Żywności i Leków

liczbę rozwiązań przez cięcie cesarskie czy niską masę urodzeniową poniżej 2500 g [8]. Wpływ INF na płód jest stale tematem dyskusji, biorąc pod uwagę, że transport INF przez łożysko jest mało prawdopodobny, gdyż są to leki o dużej masie cząsteczkowej: $\text{INF}\beta_{1a}$ domięśniowo (*i.m.*, *intramuscular*) 22 500 Da, $\text{INF}\beta_{1b}$ 18 500 Da. Sekrecja do mleka matki jest również przez to ograniczona. W 2012 roku Hale i wsp. [9] opublikowali doniesienie, że $\text{INF}\beta_{1a}$ *i.m.* przechodzi do mleka matki w znikomej dawce 0,006% dawki przyjmowanej przez matkę. Interferony to leki o krótkim okresie półtrwania, który dla $\text{INF}\beta_{1a}$ podawanego *i.m.* (Avonex[®]) [10] wynosi około 10 godzin, dla $\text{INF}\beta_{1a}$ podawanego podskórnie (Rebif[®]) [11] jest równy 69 ± 37 godzin, dla $\text{INF}\beta_{1b}$ (Betaferon[®]) [12] stanowi od 8 minut do 4,3 godziny. Dlatego okres odstawienia leku, a więc oczyszczenia organizmu z leku przy planowaniu koncepcji, nie jest bezwzględnie wymagany (tab. 3).

Octan glatirameru w ciąży — kategoria B według FDA

Octan glatirameru (GA, *glatiramer acetate*) to jedyny lek zaliczony przez FDA do kategorii B. W badaniach na szczurach i królikach w dawkach 36-krotnie większych niż stosowane u ludzi nie stwierdzono działania teratogennego ani embriotoksycznego [13]. W badaniach na szczurach nie wykazano także wpływu GA na płodność. Pierwsze doniesienia oceniające wpływ GA na ciążę u ludzi opublikowane w 2003 roku przez Coyle'a i wsp. [14] wskazywały na jego bezpieczeństwo. Wskaźnik poronień, ryzyko wad wrodzonych czy nieprawidłowości przebiegu ciąży były porównywalne do populacji ogólnej. Kolejne doniesienia

z oceny długotrwałego stosowania GA w okresie ciąży potwierdziły brak wpływu leku na wystąpienie wad wrodzonych, zaburzeń rozwojowych, czy przebieg ciąży. Fragoso i wsp. [15] w 2010 roku opisali retrospektywnie 11 przypadków kobiet leczonych GA nawet do 7 miesiąca ciąży. Salminen i wsp. [16] opisali 13 przypadków kobiet z wysoką aktywnością choroby leczonych podczas całej ciąży, a Giannini i wsp. [17] w 2012 roku przedstawili 17 przypadków. Opublikowane w 2015 roku dane z globalnej analizy 7469 ciąż, pochodzące z różnych źródeł, z czego aż 88% dotyczyło ciąż planowanych, 11% stanowiły ciążę nieplanowane, a 1,3% były to ciążę z badań klinicznych, potwierdziły brak wpływu GA na zwiększone ryzyko wystąpienia embrio- czy fetopatii, a także negatywnego wpływu na sam przebieg ciąży w ocenie wieloletniej w porównaniu z populacją ogólną. Przy czym aż 4447 (60%) przypadków przeanalizowano prospektywnie. Dane te będą poddane dalszej analizie z oceną okresu ekspozycji na lek oraz czasu trwania tego narażenia [18]. Bezpośredni toksyczny wpływ octanu glatirameru na płód jest mało prawdopodobny, gdyż GA to mieszanina syntetycznych polipeptydów o dużej masie cząsteczkowej (5000–9000 Da), co z pewnością uniemożliwia ich transport przez łożysko i prawdopodobnie także sekrecję do mleka. Hellwig i wsp. [19] opisali 3 przypadki kobiet karmiących, stosujących GA, nie stwierdzając patologii u dzieci. Octan glatirameru ma krótki okres półtrwania wynoszący około 20 godzin, dlatego czas odstawienia w celu planowanej koncepcji, podobnie jak dla INF, nie jest wymagany (tab. 4).

Natalizumab — kategoria C według FDA

Natalizumab (NA) to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi α_4 -integryny, hamujące migrację limfocytów przez barierę krew–mózg. Badania na zwierzętach (3 badania u kawi domowych, 2 badania u małp) nie wykazały wpływu teratogennego, jedynie w jednym z nich wykazano zwiększone ryzyko poronień [20]. Dotychczasowe dane nie wykazały zwiększonego ryzyka dla płodu ludzkiego. Pierwsze dane opublikowane przez Hellwig i wsp. [21] w 2011 roku dotyczące 35 nieplanowanych ciąż narażonych na działanie NA nie potwierdziły negatywnego wpływu leku na występowanie poronień i malformacji, stwierdzono jedynie niewielką redukcję masy urodzeniowej — 3159 g w porównaniu z 3406 g w grupie kontrolnej. Analiza danych z rejestru

Tabela 4. Octan glatirameru (GA, *glatiramer acetate*)

Dane z ChPL zatwierdzonego przez EMA
Kategoria bezpieczeństwa leku w ciąży — C
Stosowanie leku w ciąży jest niezalecane
Dane z ulotki leku zatwierdzonej przez FDA
Kategoria bezpieczeństwa leku w ciąży B
Może być stosowany w ciąży jedynie wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne
Wskazówki
Brak wymaganego okresu odstawienia przy planowaniu koncepcji.
Planowanie koncepcji od razu po zakończeniu stosowania GA
Można rozważyć kontynuację terapii do pozytywnego wyniku testu ciążowego
W przypadkach dużej aktywności chorobowej można rozważyć kontynuację terapii w okresie ciąży

ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; EMA (*European Medicines Agency*) — Europejska Agencja Leków; FDA (*Food and Drug Administration*) — Agencja ds. Żywności i Leków

ciąż *Global TYSABRI Pregnancy Exposure Registry* (TPER) z 2011 roku, obejmująca 341 kobiet w ciąży, z których 277 oceniono prospektywnie, również nie stwierdziła negatywnego wpływu na ciążę u ludzi. Częstotliwość obserwowanych w tej grupie samoistnych poronień czy wad wrodzonych nie odbiegała od populacji ogólnej [22]. Wnioski potwierdzono w następnej analizie tego rejestru z 2012 roku, w której ocenie poddano 377 kobiet w ciąży (370 z SM i 7 z chorobą Crohna), z czego 364 przypadki przeanalizowano prospektywnie [23]. Kolejne dane z 2014 roku potwierdzające brak wpływu NA na występowanie wad wrodzonych pochodzą z niemieckiego rejestru ciąż, z którego 77 kobiet narażonych na NA w I trymestrze włączono do prospektywnego badania obserwacyjnego i porównano z kobietami chorującymi na SM oraz pacjentkami zdrowymi. Stwierdzono nieco wyższy wskaźnik poronień i mniejszą masę urodzeniową zarówno w grupie narażonej na NA, jak również w grupie pacjentek z SM nieleczonych NA w porównaniu ze zdrowymi pacjentkami [24]. W ostatnich danych z 2016 roku, w których porównywano 59 ciąż narażonych na NA, 88 ciąż narażonych na INF β oraz 318 kobiet w ciąży z SM nieleczonych lekami immunomodulacyjnymi, potwierdzono brak wpływu NA na ryzyko malformacji płodowych. Ponownie w grupie z NA stwierdzono większą liczbę samoistnych poronień w porównaniu z obiema grupami oraz

niższą wagę urodzeniową noworodka zarówno w grupie kobiet leczonych NA, jak i leczonych INF [25]. Biorąc pod uwagę, że α_4 -integryna jest zaangażowana w hematopoezę, zakładano, że NA może wpływać na proces wytwarzania i różnicowania się elementów morfotycznych krwi zachodzący w układzie krwiotwórczym. U małp w dawkach 2,3-krotnie większych niż stosowane u ludzi nie stwierdzono żadnych patologii ciąży, poronień czy wad wrodzonych, ale zaobserwowano zależne od dawki zaburzenia hematopoezy: trombocytopenię, niewielką leukopenię zamiast typowej leukocytozy i łagodną anemię. Zaburzeniom tym towarzyszyły powiększenie śledziony, zmniejszenie wątroby i grasicy. Wszystkie zmiany były odwracalne po eliminacji leku z organizmu. Nie stwierdzono natomiast wpływu leku na funkcjonowanie układu immunologicznego, między innymi na rozkład procentowy krążących limfocytów B, limfocytów T, limfocytów CD4, CD8 oraz komórek CD34 [26, 27]. Lek należy do kategorii C i nie powinien być stosowany u kobiety w ciąży, z wyjątkiem bardzo aktywnych postaci klinicznych [28]. Terapia u kobiet w ciąży z bardzo aktywną postacią choroby w szczególnych przypadkach może być kontynuowana maksymalnie do III trymestru ciąży, ale zobowiązuje do diagnostyki hematologicznej noworodka. Wniośki takie można wyciągnąć z opublikowanych w 2014 roku przez Haghikia i wsp. [29] danych dotyczących negatywnego wpływu NA na układ hematopoetyczny płodu ludzkiego. U 10 na 13 noworodków narażonych w III trymestrze na terapię NA obserwowano zaburzenia hematologiczne w postaci umiarkowanych anemii ($n = 8$) i trombocytopenii ($n = 6$). Zaburzenia te normalizowały się w ciągu pierwszych 4 miesięcy życia dziecka i nie wymagały dodatkowej terapii. Tylko u jednego noworodka stwierdzono subkliniczne powikłania krwotoczne. Badacze ocenili również przechodzenie leku przez łożysko. Zauważyli, że stężenie leku we krwi noworodka zależy od czasu między ostatnią infuzją a porodem. Na podstawie obserwacji pacjentek ($n = 5$) stwierdzono, że stężenie leku w surowicy noworodka było najniższe w przypadkach, gdy ostatnia infuzja leku odbyła się przed 30. tygodniem ciąży, a lek był podawany w odstępach co 6 tygodni [29]. Biorąc to pod uwagę, ostatnia infuzja leku powinna być przeprowadzona między 25. a 28. tygodniem ciąży, najpóźniej w 30. tygodniu. Jest to zgodne z zasadą przechodzenia immunoglobulin przez łożysko, zgodnie z którą transport matczynych

przeciwciał przez łożysko do krążenia płodowego zaczyna się w drugim trymestrze z obecnością tylko minimalnego przechodzenia immunoglobulin we wcześniejszym okresie ciąży [30]. Dane oceniające skuteczność NA u pacjentek w ciąży i wpływ odstawienia leku na aktywność chorobową pochodzą z analizy Hellwig i wsp. [31] z 2014 roku dotyczącej 69 przypadków kobiet w ciąży narażonych na ekspozycję NA. Większość ($n = 62$) otrzymała NA jednorazowo w I trymestrze, jedna pacjentka była leczona do 28. tygodnia, gdyż ciążę rozpoznano dopiero w 31. tygodniu, 6 pacjentek kontynuowało terapię w ciąży z powodu wysokiej aktywności chorobowej. Analizując skuteczność terapii w całej grupie, stwierdzono, że po odstawieniu NA u 22 kobiet (40%) wystąpiło aż 30 rzutów. Roczny wskaźnik rzutów (ARR, *annual relapse rate*) był wyższy w II trymestrze niż w III, ale był on znacznie niższy niż w okresie przed terapią. W okresie poporodowym nieco wzrastał, ale nadal pozostawał na niskim poziomie w porównaniu do okresu przed terapią [31]. Odstawienie NA w okresie ciąży wiązało się zatem z ponowną wysoką aktywnością chorobową u ponad 40% leczonych, jednak należy zauważyć, że były to przypadki o bardzo agresywnym przebiegu choroby. Masa cząsteczkowa NA jest wysoka (149 000 Da), ale ze względu na to, że jest to przeciwciało humanizowane, lek ten przechodzi przez łożysko i przenika do mleka matki. Jego okres półtrwania jest dłuższy niż leków I liniowych i wynosi $11 \pm \pm 4$ dni [29]. Dlatego okres odstawienia powinien być zachowany (tab. 5).

Fingolimod — kategoria C według FDA

Fingolimod (FTY) należy do kategorii C. To dostny modulator receptora sfingozynowego podjednostki (S1P), który uniemożliwia migrację limfocytów z obwodowych węzłów chłonnych. Ma potwierdzone działanie teratogenne w badaniach na zwierzętach. U szczurów w dawkach wielokrotnie wyższych niż stosowane u człowieka podawany w okresie organogenezy wywoływał efekty teratogenne — głównie wady naczyniowe: ubytki w przegrodzie międzykomorowej i przetrwały przewód tętniczy. W dawkach porównywalnych do dawek ludzkich u królików obserwowano wady szkieletu. Nie stwierdzono natomiast wpływu leku na płodność nawet w dawkach 200-krotnie większych [32]. Dane na temat bezpieczeństwa leku dla kobiety w ciąży są ograniczone. Pierwsza analiza Collinsa i wsp. [33] z 2011 roku obejmowała 34 ciążę, z których urodziło się 13 zdrowych nowo-

Tabela 5. Natalizumab (NA)

Dane z ChPL zatwierdzonego przez EMA i FDA
Lek należy do kategorii — C
Decyzja o odstawieniu leku przez kobietę w ciąży powinna być wzięta pod uwagę
Kontynuację leczenia należy wziąć pod uwagę, jeśli korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko, szczególnie odnośnie do stanu klinicznego pacjentki oraz możliwości nawrotu aktywności choroby w związku z odstawieniem leku
Noworodki, których matki stosowały lek w III trymestrze, powinny być ocenione pod względem hematologicznym
Wskazówki
Okres odstawienia przy planowaniu koncepcji:
podejście konserwatywnie: zakończyć terapię NA 3 miesiące przed planowanym poczęciem
podejście tolerancyjnie: zakończyć NA i rozpocząć próby koncepcji
W przypadkach z dużą aktywnością choroby można rozważyć kontynuację terapii podczas ciąży. Zakończyć terapię NA przed 30. tygodniem ciąży z koniecznością oceny hematologicznej noworodka
Zabronione karmienie piersią

ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; EMA (*European Medicines Agency*) — Europejska Agencja Leków; FDA (*Food and Drug Administration*) — Agencja ds. Żywności i Leków

rodków, odnotowano 5 samoistnych poronień, 9 poronień indukowanych, u jednego noworodka wystąpiła wada kości piszczelowej, 6 ciąż pozostawało w trakcie obserwacji. Kolejna analiza rejestru ciąż z 2013 roku obejmowała 219 ciąż: urodziło się 59 zdrowych noworodków, było 60 poronień indukowanych i samoistnych, 80 ciąż nadal trwało, a 5 zakończyło się urodzeniem noworodków z następującymi wadami wrodzonymi: wada piszczeli (*unilateral congenital posteromedial bowing of the tibia*), tetralogia Fallota, przetrwały przewód tętniczego Botalla, akrania, zaburzenia odpływu pęcherzowo-moczowodowego [34]. Ostatnia analiza obejmująca 879 ciąż pochodzących z różnych rejestrów, opublikowana w 2015 roku przez Geissbühler i wsp. [35], potwierdziła, że FTY nie ma wpływu na zwiększenie ryzyka malformacji płodu w porównaniu z populacją ogólną, a także w porównaniu z populacją pacjentek z SM nigdy nieleczonych (DMT) oraz pacjentek z SM leczonych lekami I linii. Jednak dane oceniające wpływ leku na przebieg ciąży są różne i zbyt ubogie, aby można było wyciągnąć wiążące wnioski [35]. Czas połowicznego rozpadu leku wynosi 6–9 dni, ale jego eliminacja z organizmu trwa 2 miesiące i taki powinien być okres odstawienia przy planowanej koncepcji. Nie stwierdza się zależności

Tabela 6. Fingolimod

Dane z ChPL zatwierdzonego przez EMA
Lek należy do kategorii — C
Nie jest zalecana kontynuacja terapii w ciąży
Przed rozpoczęciem terapii pożądanym negatywnym testem ciążowym
Zalecana jest stała antykoncepcja
Dane z ulotki leku zatwierdzonej przez FDA
Lek należy do kategorii C
Może być stosowany w ciąży, jeśli korzyści z leczenia przewyższają ryzyko dla płodu
Wskazówki
Wskazana skuteczna antykoncepcja podczas terapii
Wymagany okres odstawienia to ≥ 2 miesiące przed planowaną ciążą
W przypadku nieplanowanej ciąży należy zakończyć leczenie i monitorować USG pod kątem wad wrodzonych płodu
Nie zalecane jest karmienie piersią

ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; EMA (*European Medicines Agency*) — Europejska Agencja Leków; FDA (*Food and Drug Administration*) — Agencja ds. Żywności i Leków; USG — ultrasonografia

farmakokinetycznych FTY z doustnymi lekami antykoncepcyjnymi, a tym samym FTY nie wpływa na skuteczność antykoncepcji [33]. Fingolimod to lek o małej cząsteczce, jego masa cząsteczkowa wynosi 343,93 kDa, dlatego transport przezłożyskowy, jak również sekrecja do mleka matki są bardzo łatwe (tab. 6).

Fumaran dimetylu — kategoria C według FDA

Fumaran dimetylu (DMF, *dimethyl fumarate*) należy do kategorii C. Nie stwierdzono jego działania teratogennego w badaniach na zwierzętach, w dawkach relatywnych do stosowanych u człowieka. U szczurów w dawkach 11-krotnie większych obserwowano mniejszą wagę urodzeniową oraz opóźnione kostnienie kości śródstopia i paliczków. Stwierdzono również wpływ na opóźnienie dojrzewania seksualnego osesków oraz ich funkcje neurobehawioralne [36]. Aktualne dane oceniające wpływ leku na ciążę, płód ludzki i płodność są bardzo ograniczone. Dane z prób klinicznych nie sugerują zwiększonego ryzyka wad wrodzonych dziecka czy nieprawidłowego przebiegu ciąży u pacjentek ekspozowanych na DMF podczas pierwszego trymestru ciąży. Gold i wsp. [37] w analizie danych zebranych do czerwca 2014 roku, obejmującej 63 przypadki ciąż z badań klinicznych oraz 135 ciąż z terapii poza badaniami, nie stwierdzili większej liczby samoistnych poronień, porodów przedwczesnych czy wad

wrodzonych płodów. Podobne wnioski wyciągnęli Li i wsp. [38], publikując wyniki w 2015 roku obejmujące ciążę z badań klinicznych do marca 2015. Analiza ta objęła 80 kobiet w ciąży, spośród których 60 przyjmowało DMF. W tej grupie urodziło się 29 zdrowych noworodków, stwierdzono 5 samoistnych poronień, 13 porodów przedwczesnych, 11 rozwiązań ciąż było oczekiwanych, nie obserwowano wad wrodzonych płodu. Li i wsp. [38] przeanalizowali ponadto 401 przypadków ciąży spoza badań klinicznych. W tej grupie: 75 noworodków urodziło się o czasie, wśród nich u 3 stwierdzono wrodzone malformacje, odnotowano 38 samoistnych poronień, 7 ciąż pozamacicznych, a 252 ciążę były nadal w trakcie obserwacji. Od 31 marca 2015 roku rozpoczęto prospektywne badanie obserwacyjne w ramach rejestru ciąż *Pregnancies in the TECFIDERA Pregnancy Registry*. Do tej pory zarejestrowano 26 ciąż, z których 3 zakończyły się urodzeniem zdrowych noworodków, było jedno poronienie samoistne, rozwiązania 22 ciąż są nadal oczekiwane. Nie ma również danych na temat sekrecji DMF do mleka. Jednak biorąc pod uwagę niewielką masę cząsteczkową leku — 144 kDa, należy założyć łatwość transportu cząsteczki przez łożysko oraz sekrecji do mleka. Fumaran dimetylu ma bardzo krótki czas połowicznego rozpadu, który wynosi zaledwie godzinę, a także zdolność szybkiej eliminacji — nie stwierdza się leku w surowicy już po 24 godzinach od przyjęcia — dlatego nie jest wymagany okres odstawienia leku [36] (tab. 7).

Teriflunomid — kategoria X według FTD

Teriflunomid jest inhibitorem dehydrogenazy dihydroorotanowej, mitochondrialnego enzymu wymaganego do syntezy pirymidyny *de novo*. Zmniejsza proliferację podzielonych komórek, które do ekspansji potrzebują syntezy pirymidyny. Jego mechanizm działania w SM nie jest do końca poznany. Uważa się, że zmniejsza liczbę aktywnych limfocytów w OUN. Należy do kategorii X, a więc znane jest jego działanie teratogenne. Badania na zwierzętach u szczurów i królików wykazały wysokie ryzyko malformacji, między innymi twarzoczaszki i szkieletu. U szczurów teriflunomid stosowany podczas ciąży i laktacji wywołał zahamowanie rozwoju, wzrostu, anomalie wzroku i skóry, wady kończyn. Przy czym stwierdzono, że suplementacja egzogenną urydyną może zmniejszyć ryzyko wad wrodzonych [39]. Badania oceniające wpływ leku na ciążę i płód ludzki są ograniczone. Dostępne do tej pory dane nie po-

Tabela 7. Fumaran dimetylu

Dane z ChPL zatwierdzonego przez EMA i FDA
Kategoria bezpieczeństwa leku w ciąży — C
Lek może być stosowany w ciąży tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu
Wskazówki
Brak wymaganego okresu odstawienia — zakończenie terapii fumaranem dimetylu przed planowaną koncepcją
W razie nieplanowanej ciąży należy zakończyć terapię i monitorować ciążę za pomocą USG pod kątem wad wrodzonych płodu
Niezalecane jest karmienie piersią

ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; EMA (*European Medicines Agency*) — Europejska Agencja Leków; FDA (*Food and Drug Administration*) — Agencja ds. Żywności i Leków; USG — ultrasonografia

twierdziły działania teratogenne, ale wymaga to jeszcze dalszej wnikliwej obserwacji. W badaniu TEMSO (*Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral Study*) zarejestrowano 11 przypadków ciąż, z których 6 zakończyło się wywołanym poronieniem, 4 samoistnymi poronieniami, 1 noworodek urodził się zdrowy [40]. W analizie Chambersa i wsp. [41] z 2010 roku w 100 przypadkach ciąż nie stwierdzono występowania malformacji wrodzonych. W analizie rejestru ciąż z 2011 roku przeprowadzonej przez Keiseira i wsp. [42] na 53 przypadki nieplanowanych ciąż, z których 41 to były ciążę narażone na bezpośrednią ekspozycję (leczona matka) i 12 ciąż z ekspozycją pośrednią (leczony ojciec), urodziło się 17 zdrowych noworodków, odnotowano 19 wywołanych aborcji, 9 poronień samoistnych. Nie zanotowano żadnych wad wrodzonych. Biorąc jednak pod uwagę mechanizm działania leku zarówno pacjenci, jak i pacjentki leczone teriflunomidem powinni unikać nieplanowanej koncepcji. Czas połowicznego rozpadu teriflunomidu jest bardzo długi i wynosi 18–19 dni, a stałe stężenie leku w surowicy utrzymuje się po 3 miesiącach. Również proces eliminacji leku jest wydłużony, gdyż tylko około 61% dawki jest eliminowane w ciągu 21 dni. Pozostała część może być eliminowana z organizmu aktywnie przez procedurę eliminacyjną z zastosowaniem cholestyraminy. Z powodu wydłużonej potencjalnej teratogenności leku — nawet do 2 lat, w przypadku każdej nieplanowanej ciąży powinna być przeprowadzona procedura eliminacyjna z zastosowaniem cholestyraminy w dawce 8 g 3 razy na dobę do uzyskania stężenia w surowicy poniżej 0,02 mg/l. Ta sama procedura powinna być zastosowana u mężczyzn leczonych teriflunomi-

Tabela 8. Teriflunomid

Dane z ChPL zatwierdzonego przez EMA i FDA
Kategoria bezpieczeństwa leku w ciąży — X
Kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym muszą stosować antykoncepcję w trakcie terapii i po jej zakończeniu tak długo, dopóki stężenie leku w surowicy będzie < 0,02 mg/l
Wskazówki
Nie zaleca się terapii teriflunomidem u kobiet i mężczyzn planujących w najbliższym czasie posiadanie potomstwa
Zalecana skuteczna antykoncepcja u kobiet i mężczyzn przyjmujących lek
Okres odstawienia wymagany dla obu płci wynosi 2 lata
Kontrola stężenia leku w surowicy przed planowaną koncepcją lub w przypadku nieplanowanej ciąży (stężenie wymagane < 0,02 mg/l). Rekomendowana procedura przyspieszonej eliminacji z cholestyraminą w przypadku nieplanowanej ciąży lub przed planowaną koncepcją w okresie krótszym niż 2 lata od zakończenia terapii (2-krotne oznaczenie stężenia leku w surowicy w odstępie 14 dni, stężenie musi wynosić < 0,02 mg/l)
Unikanie ciąży do 2 lat po zakończeniu leczenia
W przypadku nieplanowanej ciąży konieczne monitorowanie USG pod kątem wad wrodzonych
Zakazane karmienie piersią

ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; EMA (European Medicines Agency) — Europejska Agencja Leków; FDA (Food and Drug Administration) — Agencja ds. Żywności i Leków; USG — ultrasonografia

dem w przypadku planowania ciąży ze względu na to, że lek jest stwierdzany w nasieniu do 2 lat po zakończeniu terapii. Masa cząsteczkowa teriflunomidu jest mała i wynosi 271 kDa, z tego względu transport przez łożysko, a także sekrecja do mleka matki są wysoce prawdopodobne. Nie zaleca się karmienia piersią przez 2 lata po zakończeniu terapii [39] (tab. 8).

Alemtuzumab — kategoria C według FDA

Alemtuzumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-CD52 stosowane do tej pory w hematologii (Campath®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfatycznej. Dane uzyskane podczas stosowania preparatu Campath® wykazały, że lek nie działa na płodność, chociaż możliwe jest wywoływanie odwracalnej niepłodności męskiej przez zaburzenia spermatogenezy. W badaniach u myszy stwierdzono zwiększoną częstość obumarcia płodów podczas ekspozycji na lek w okresie organogenezy, nie zaobserwowano natomiast wpływu teratogennego. W innym badaniu w modelu mysim stwierdzono obniżenie liczby limfocytów B i limfocytów T u osesków [43]. Dotychczas brakuje dobrze kontrolowanych badań oceniających wpływ leku na ciążę i płód ludzki.

Tabela 9. Alemtuzumab

Dane z ChPL zatwierdzonego przez EMA i FDA
Kategoria leku w ciąży — C
Lek może być stosowany w ciąży, jeśli potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem płodowym
Wskazówki
Zalecana skuteczna antykoncepcja podczas terapii
Wymagany negatywny wynik testu ciążowego przed każdym cyklem infuzyjnym
Planowana ciąża z zachowaniem 4-miesięcznego okresu odstawienia
Zakaz karmienia piersią ≥ 4 miesięcy od ostatniej infuzji

ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; EMA (European Medicines Agency) — Europejska Agencja Leków; FDA (Food and Drug Administration) — Agencja ds. Żywności i Leków

Biorąc pod uwagę wpływ leku na wywoływanie zaburzeń immunologicznych tarczycy (u 34% pacjentów), może mieć on pośredni wpływ na płodność, a także tyreotoksyczne oddziaływanie na płód. Dane z analizy ponad 116 ciąż opublikowane w 2016 roku nie dowiodły zwiększonego ryzyka malformacji płodu ani samoistnych poronień [44]. Alemtuzumab to przeciwciało, a więc molekula, która od II trymestru może przechodzić przez łożysko i ulegać sekrecji do mleka matki. W badaniach u myszy potwierdzono sekrecję do mleka, stwierdzając jego jednakowe stężenie w mleku i surowicy oseska nawet w 13. dobie po porodzie. Nie ma natomiast badań, które oceniłyby obecność alemtuzumabu w mleku ludzkim [43]. Czas połowicznego rozpadu alemtuzumabu wynosi 2 tygodnie, a leku nie stwierdza się w surowicy po 30 dniach od ostatniej infuzji. Dlatego wskazane jest planowanie koncepcji z zachowaniem wydłużonego 4-miesięcznego okresu odstawienia leku (tab. 9).

Mitoksantron — kategoria D według FDA

To cytotoksyczny chemioterapeutyk stosowany w agresywnej lub we wtórnie postępującej postaci SM. Ze względu na mechanizm działania z powodu bezpośredniego wpływu na transkrypcję i translację może być uważany za potencjalny czynnik teratogenny. Jest zaliczany do kategorii D [45]. Mitoksantron ma bezpośredni wpływ na płodność męską i żeńską. W analizie 4 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonej w 2009 roku przez Martinelli i wsp. [46] stwierdzono przemijające zaburzenia płodności i brak miesiączki u 30% badanych kobiet oraz

Tabela 10. Mitoksantron

Dane z ChPL zatwierdzonego przez EMA i FDA
Kategoria leku w ciąży — D
Lek zakazany w ciąży, uznawany potencjalnie teratogeny
Wskazówki
Unikanie ciąży podczas terapii przez stosowanie skutecznej metody antykoncepcji
Przed każdą infuzją wymagany negatywny wynik testu ciążowego
Wymagany co najmniej 6-miesięczny okres odstawienia przy planowaniu ciąży u obu płci

ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; EMA (European Medicines Agency) — Europejska Agencja Leków; FDA (Food and Drug Administration) — Agencja ds. Żywności i Leków

3-miesięczną azoospermie u mężczyzn. W badaniach na zwierzętach u szczurów narażonych na ekspozycję tego leku w trakcie organogenezy stwierdzono opóźnienie rozwoju płodu przy małej dawce leku — 0,01 dawki rekomendowanej u człowieka. U królików wykazano większą liczbę porodów przedwczesnych i brak efektu teratogenego, jednak stosowana dawka była dużo niższa od dawki stosowanej u człowieka [45]. Dotychczas nie ma dobrze kontrolowanych badań u człowieka. Opisano 3 przypadki kliniczne ciąży narażonej na ekspozycję mitoksantronem. W 2007 roku De Santis i wsp. [47] opisali pierwszy przypadek ciąży narażonej w pierwszym trymestrze na

Tabela 11. Bezpieczeństwo parenteralnych leków immunomodulujących w okresie rozrodczym (wg [48], modyfikacja własna)

Oceniany parametr	INF β	Octan glatirameru	Natalizumab	Mitoksantron	Alemtuzumab
Płodność	Zaburzenia płodności u małp Brak dobrze kontrolowanych badań u ludzi	Brak wpływu u szczurów Brak badań u ludzi Brak dobrze kontrolowanych badań	Obniżenie u świń Brak dobrze kontrolowanych badań u ludzi	Brak wpływu u szczurów i królików <i>Amenorrhea</i> u ludzi	Brak badań na zwierzętach Potencjalne ryzyko odwracalnej niepłodności u ssaków
Embriotoksyczność i teratogenność	Większa liczba poronień u małp Brak potwierdzenia u ludzi Niższa masa urodzeniowa u ludzi Brak malformacji u szczurów i królików	Brak malformacji u małp Niższa masa urodzeniowa u zwierząt Brak malformacji u ludzi	Wzrost liczby poronień u małp Brak malformacji u małp Mniejsza masa urodzeniowa u świń	Brak malformacji u królików Niska masa urodzeniowa u szczurów Potencjalny teratogen u ludzi na podstawie mechanizmu działania	Brak badań na zwierzętach Brak badań u ludzi
Transport przez łożysko	Mało prawdopodobny INF β_{1a} MW = 22 500 Da INF β_{1b} MW = 18 500 Da	Mało prawdopodobny MW = 5000–9000 Da	Tak W II i III trymestrze	Ograniczony MW = 514 Da	Tak Przechodzi przez łożysko w II i III trymestrze
Sekrecja do mleka	W znikomej dawce	Nie	Tak	Tak	Nie badano
Karmienie piersią	Niezalecane	Dyskusyjne (korzyści/ryzyko)	Niezalecane	Niezalecane	Niezalecane
Czas odstawienia	Nie	Nie	3 miesiące	6 miesięcy	6 miesięcy
Liczba ciąż zakończonych (dane opublikowane)	Avonex [®] (306) — rejestr 2012 r. Betaferon [®] (1045) — rejestr do 2013 r. Rebif [®] (425) (<i>database</i>) Brak różnic w porównaniu z populacją ogólną	7469 ciąż, w tym 4447 ocenionych prospektywnie Brak różnic w porównaniu z populacją ogólną	Rejestr (375) — 2012 r. Brak różnic w porównaniu z populacją ogólną	9 w próbach klinicznych 6 opisów przypadków Opóźnienie rozwoju płodu Zespół Pierre-Robina	116 ciąż
FDA	C	B	C	D	C
Kategoria laktacyjna	L3	L3	L3	L5	L4

INF — interferon; MW (*molecular weight*) — masa molekularna; FDA (*Food and Drug Administration*) — Agencja ds. Żywności i Leków

Tabela 12. Bezpieczeństwo doustnych leków immunomodulujących w okresie rozrodczym (wg [48], modyfikacja własna)

Oceniany parametr	Fingolimod	Fumaran dimetylu	Teriflunomid
Płodność	Mniejsza liczba ciąż u szczurów, Brak badań u ludzi Nie stwierdzono w badaniach przedklinicznych	U szczurów płci żeńskiej wydłużyło okres bez ruji, co jednak nie wpłynęło na płodność i liczbę potomstwa Brak badań u ludzi. Nie stwierdzono w badaniach przedklinicznych	U szczurów rodzaju męskiego zredukował liczbę plemników, co nie wpłynęło na końcowy efekt płodności Brak badań u ludzi. Przewiduje się brak wpływu
Embriotoksyczność i teratogenność	Malformacje u szczurów Nie stwierdzono u ludzi	Malformacje u szczurów Brak stwierdzonych u ludzi	Malformacje u szczurów i królików Nie stwierdzono u ludzi
Transport przez łożysko	Tak	Nie	Tak
Sekrecja do mleka	Tak	Nieznana	Nieznana
Karmienie piersią	Niezalecane	Niezalecane	Niezalecane
Czas odstawienia	3 miesiące	Nie	2 lata 8 g cholestyraminy 3 x/d. do stężenia < 0,002 mg/l Weryfikacja w 2 oznaczeniach co 2 tyg.
Liczba ciąż zakończonych	879 ciąż w 2015 r. Brak różnic w porównaniu z populacją ogólną	481 ciąż 2015 r. Brak różnic w porównaniu z populacją ogólną	53 ciąż 2011 r. Ponadto 100 ciąż w 2010 r. (podawano leflunomid) Brak różnic w porównaniu z populacją ogólną
FDA	C	C	X
Kategoria laktacyjna	L4	L4	L4

FDA (Food and Drug Administration) — Agencja ds. Żywności i Leków

działanie mitoksantronu. Nie stwierdzono malformacji, ale obserwowano opóźnienie rozwoju płodu. W 2011 roku Hellwig i wsp. [48] opisali przypadek wystąpienia zespołu Pierre Robina. Farmakokinetyka leku jest złożona, a średni okres połowicznego rozpadu wynosi 12 dni (zakres 5–18 dni) przy utrzymującym się stężeniu w tkankach. Tylko 20–32% podanej dawki jest wydalane w ciągu pierwszych 5 dni po podaniu. Dlatego też wymagany jest wydłużony okres zaprzestania stosowania leku u kobiet planujących ciążę oraz mężczyzn planujących poczęcie — wynosi on co najmniej 6 miesięcy. Lek ulega sekrecji do mleka. Znaczące stężenie mitoksantronu (18 ng/ml) było wykrywane w mleku po 28 dniach od podania ostatniej dawki. Dlatego zakazane jest stosowanie leku podczas laktacji [45] (tab. 10–12).

Podsumowanie

Mimo coraz dokładniejszych danych dotyczących wpływu leków na przebieg ciąży u chorych na SM wszystkie leki należą najwyżej do kategorii C, dlatego decyzje dotyczące leczenia SM podczas ciąży powinny być podejmowane indywidualnie,

ze szczególnym uwzględnieniem jego potencjalnych korzyści oraz ryzyka.

PIŚMIENNICTWO

- Hale T. Medication and mothers milk. Wyd. 14. Hale Publishing, Amarillo 2010.
- Ferrero S., Pretta S., Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2004; 115: 3–9.
- Boskovic R., Wide R., Wolpin J. i wsp. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. Neurology 2005; 65: 807–811.
- Sandberg-Wollheim M., Frank D., Goodwin T.M. i wsp. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. Neurology 2005; 65: 802–806.
- Coyle P.K., Roberts S., Scheuerle A. i wsp. The Betaseron (Interferon Beta-1b) Pregnancy Registry. Int. J. MS Care 2010; 12: 26–28.
- Foulds P., Richman S., Glick G. i wsp. Pregnancy outcomes from the Avonex® (interferon beta-1a) pregnancy exposure registry. Mult. Scler. 2010; 16: 894–896.
- Lu E., Wang B.W., Guimond C. i wsp. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. Neurology 2012; 79: 1130–1135.
- Amato M.P., Portaccio E., Ghezzi A. i wsp. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. Neurology 2010; 75: 1794–1802.
- Hale T.W., Siddiqui A.A., Baker T.E. Transfer of interferon b-1a into human breastmilk. Breastfeed Med. 2012; 7: 123–125.
- Avonex. Summary of product characteristics. Dostępne na: <http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/document library/EPAR-Product Information/human/000081/WC500053225.pdf> (dostęp: 24.10.2016).
- Rebif. Summary of product characteristics. Dostępne na: <http://www.ema.europa.eu/docs/en GB/document library/EPAR-Product Information/human/000136/WC500048681.pdf> (dostęp: 24.10.2016).

12. Betaferon. Summary of product characteristics. Dostępne na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf (dostęp: 24.10.2016).
13. Copaxone (glatiramer acetate). Summary of product characteristic. Dostępne na: <http://www.tevauk.com/mediafile/id/15860.pdf> (dostęp: 24.10.2016).
14. Coyle P, Johnson K, Pardo L. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate (Copaxone). *Neurology* 2003; 60: 60–62.
15. Fragoso Y.D., Finkelsztein A., Kaimen-Maciel D.R. i wsp. Long term use of glatiramer acetate by 11 pregnant women with multiple sclerosis; a retrospective, multicentre case series. *CNC Drugs* 2010; 24: 969–976.
16. Salminen H.J., Leggett H., Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J. Neurol.* 2010; 257: 2020–2023.
17. Giannini M., Portaccio E., Ghezzi A. wsp. Pregnancy and fetal outcomes after glatiramer acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol.* 2012; 12: 124–126.
18. Neudorfer O., Sandberg-Wolheim M., Coyle PK. The branded glatiramer acetate pregnancy database. *ECTRIMS* 2015. Plakat 1507.
19. Hellwig K., Gold R. Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2011; 258: 502–503.
20. Wehner N.G., Shopp G., Osterburg I. i wsp. Postnatal development in cynomolgus monkeys following prenatal exposure to natalizumab, an alpha 4 integrin inhibitor. *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* 2009; 86: 144–156.
21. 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: 958–963.
22. Cristiano L.M., Bozic C., Bloomgren G. Preliminary evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri (natalizumab) pregnancy exposure registry. *Mult. Scler.* 2011; 17: 457–460.
23. Friend S., Richman S., Bozic C. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri (natalizumab) Pregnancy Exposure Registry, *AAN* 2013. Plakat.
24. Ebrahimi N., Herbrist S., Gold R. i wsp. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult. Scler.* 2014; 21: 198–205.
25. Giannini M., Portaccio E., Hakiki B. Pregnancy and fetal outcomes after in utero exposure to natalizumab in patients with multiple sclerosis: a prospective, nation-wide, controlled study. *AAN* 2016.
26. Wehner N.G., Gasper C., Shopp G. i wsp. Immunotoxicity profile of natalizumab. *J. Immunotoxicol.* 2009; 6: 115–129.
27. Wehner N.G., Shopp G., Osterburg I. i wsp. Postnatal development in cynomolgus monkeys following prenatal exposure to natalizumab, an alpha 4 integrin inhibitor. *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* 2009; 86: 144–156.
28. Tysabri (natalizumab). Summary of product characteristics. Dostępne na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf (dostęp: 24.10.2016).
29. Haghikia A., Langer-Gould A., Rellensmann G. i wsp. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol.* 2014; 71: 891–895.
30. Schneider H., Miller R.K. Receptor-mediated uptake and transport of macromolecules in the human placenta. *Int. J. Dev. Biol.* 2010; 54: 367–375.
31. Hellwig K. i wsp. Natalizumab and pregnancy — results from the German MS and pregnancy registry. *ECTRIMS* 2014. Plakat.
32. Fingolimod (Gilenia). Summary of product characteristic. Dostępne na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf (dostęp: 24.10.2016).
33. Collins W., Francis G., Koren G. i wsp. Lack of interaction between fingolimod (FTY720) and oral contraceptives, and pregnancy experience in clinical program of fingolimod in MS. *AAN* 2011. Plakat 07.184.
34. Geisshühler Y., Butzkueven H., Hernandez-Diaz S. i wsp. Multinational Gilenya Pregnancy Exposure Registry: preliminary results. *AAN* 2013. Plakat.
35. Geisshühler Y., Koren G., Wang H. i wsp. Pregnancy outcomes after exposure to fingolimod and in the general population. *ECTRIMS* 2015. Plakat 611.
36. Tekwidera (dimethyl fumarate). Summary of product characteristic. Dostępne na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf (dostęp: 24.10.2016).
37. Gold R.J., Phillips J.T., Havrdova E. i wsp. Delayed-release demethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. *Neurol. Ther.* 2015; 4: 93–104.
38. Li J., Fox R., Phillips J. i wsp. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. *ECTRIMS* 2015. Plakat 608.
39. Aubaggio (teriflunomide) Summary of product characteristic. Dostępne na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf (dostęp: 24.10.2016).
40. O'Connor P., Wolinsky J.S., Confavreux C. i wsp. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1293–1303.
41. Chambers C.D., Johnson D.L., Robinson L.K. i wsp. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 1494–503.
42. Kieseier B., Mednikova Z., Trabelsi N. i wsp. Pregnancy outcomes from teriflunomide treatment: Retrospective analysis of global pharmacovigilance database *Mult. Scler.* 2011; 17: 472–479.
43. Lemtrada (Alemtuzumab) prescribing information. Dostępne na: <http://products.sanofi.us/lemtrada/lemtrada.pdf> 02.2015 (dostęp: 24.10.2016).
44. Oh J., Achiron A., Chambers C. i wsp. Pregnancy outcomes in patients with RRMS who received alemtuzumab in the clinical development program. *ANN* 2016.
45. Novatrone (mitoxantrone) prescribing information. Dostępne na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatda_doc/label/2009/019297s030s031lbl.pdf.
46. Martinelli V., Radaelli M., Straffi L. i wsp. Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients. *Neurol. Sci.* 2009; 30: 167–170.
47. De Santis M., Straface G., Cavaliere A.F. i wsp. The first case of mitoxantrone exposure in early pregnancy. *Neurotoxicology* 2007; 28: 696–697.
48. Cree B.C. Update on reproductive safety of current and emerging disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2013; 19: 835–843.
49. Hellwig K., Schimrigk S., Cgan A. i wsp. A newborn with Pierre Robin sequence after preconceptual mitoxantrone exposure of a female with multiple sclerosis *J. Neurol. Sci.* 2011; 307: 164–165.