

Wpływ leczenia natalizumabem podczas ciąży na wyniki u dziecka

The impact of natalizumab treatment in pregnancy on neonatal outcomes

Oddział Neurologii, Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony w Szczecinie, Szczecin, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Anna Karbicka, Oddział Neurologii, Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony w Szczecinie, ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin, e-mail: anuszek-4@o2.pl

ORCID iD

Anna Karbicka  <https://orcid.org/0000-0003-1977-0294>

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane jest częstą chorobą autoimmunologiczną i neurodegeneracyjną ośrodkowego układu nerwowego u kobiet w wieku rozrodczym. Średni wiek zachorowania wynosi około 30 lat. Jeszcze kilkanaście lat temu kobietom ze stwardnieniem rozsianym zwykle odradzano zachodzenie w ciążę, jednak dziś takie podejście jest już nieaktualne. Przerwanie leczenia z powodu ciąży często wiąże się z kliniczną i radiologiczną progresją choroby. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami ekspertów jeśli pacjentka ma bardzo aktywny przebieg stwardnienia rozsianego, można rozważyć kontynuację leczenia natalizumabem nawet w czasie ciąży. Terapię natalizumabem można kontynuować do 30.–34. tygodnia ciąży i wznowić jak najszybciej po jej rozwiązaniu, najlepiej 2–3 tygodnie po porodzie lub 8–12 tygodni od ostatniej infuzji, tak aby zmniejszyć ryzyko reaktywacji choroby. Odstęp między kolejnymi dawkami należy wydłużyć do 6 tygodni. W przypadku ekspozycji matek na natalizumab w 3. trymestrze ciąży u noworodków zgłaszano przypadki łagodnej i umiarkowanej przejściowej małopłytkowości i niedokrwistości. Wykazano, że normalizacja parametrów hematologicznych następuje w ciągu 4 miesięcy po urodzeniu u większości niemowląt. W artykule przedstawiono przypadek pacjentki ze stwardnieniem rozsianym, która od kilku lat z powodzeniem jest leczona natalizumabem i zdecydowała się na kontynuację terapii w czasie ciąży, oraz przeanalizowano wpływ leku na wyniki badań laboratoryjnych noworodka.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, natalizumab, ciąża, leczenie

Abstract

Multiple sclerosis is a common autoimmune and neurodegenerative disease of the central nervous system in women of reproductive age. The average age of onset is around 30 years. A few decades ago, women with multiple sclerosis were often advised to avoid pregnancy, but this has changed. Discontinuation of treatment due to pregnancy is often associated with clinical and radiological progression of multiple sclerosis. According to current expert recommendations, if a patient presents with highly active multiple sclerosis, continuation of treatment with natalizumab may be considered even during pregnancy. Treatment can be continued until 30–34 weeks of gestation and resumed as soon as possible after delivery, 2–3 weeks after childbirth or 8–12 weeks after the last infusion, to reduce the risk of disease reactivation. The dosing interval should be extended to 6 weeks. Cases of mild to moderate transient thrombocytopenia and anaemia have been reported in infants born to mothers exposed to natalizumab in the third trimester of pregnancy. Haematological abnormalities have been shown to normalise within 4 months after birth in most infants. This article presents the case of a patient with multiple sclerosis who has been successfully treated with natalizumab for several years and decided to continue her treatment during pregnancy, with an emphasis on the impact of the drug on the newborn's laboratory parameters.

Keywords: multiple sclerosis, natalizumab, pregnancy, treatment

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*, MS) jest często występującą u kobiet w wieku prokreacyjnym chorobą autoimmunologiczną i neurodegeneracyjną centralnego układu nerwowego. Rozpoznanie MS przypada na okres, w którym kobiety pragną realizować nie tylko swoje plany zawodowe, ale również macierzyńskie. Średni wiek zachorowania wynosi około 30 lat (Proschmann *et al.*, 2018).

Jeszcze kilkadziesiąt lat temu kobietom z MS zwykle odradzono zachodzenie w ciążę, jednak dziś takie podejście jest już nieaktualne. Wiemy, że sama choroba nie ma bezpośredniego wpływu na płodność, a ciąża u pacjentek z MS najczęściej przebiega podobnie jak u kobiet zdrowych i nie oznacza automatycznie ciąży wysokiego ryzyka (Coyle, 2016).

Ostatnie doniesienia wskazują, że większość kobiet z MS może realizować swoje plany dotyczące macierzyństwa. Pacjentki nie powinny odraczać decyzji o podjęciu leczenia modyfikującego przebieg choroby (*disease-modifying therapy*, DMT) z uwagi na plany prokreacyjne (Dobson *et al.*, 2019). Dzięki możliwości zastosowania terapii pomostowej (interferonów β lub octanu glatirameru) możliwe jest leczenie MS w czasie ciąży, tym samym zmniejszone zostało ryzyko wystąpienia rzutów w okresie poporodowym (Langer-Gould, 2019). Pacjentki nie powinny nagle przerywać przyjmowania leków DMT. Również kobiety z wysoce aktywnym MS mogą być skutecznie leczone w czasie ciąży, ale wymaga to ścisłego nadzoru i monitorowania. Niestety sama ciąża nie zmniejsza ryzyka rzutów choroby, jak wcześniej sądzono (Portaccio *et al.*, 2018). Szczególnie ciężkie nawroty MS mogą mieć miejsce w czasie ciąży jako efekt z odbicia, po odstawieniu fingolimodu lub natalizumabu (NAT) (Langer-Gould, 2019).

Ryzyko wystąpienia rzutów choroby w okresie ciąży oraz w połogu jest takie samo jak u pacjentek z MS niebędących w ciąży (Confavreux *et al.*, 1998).

Kobiety z MS należy zachęcać do karmienia piersią (Dobson *et al.*, 2019). Dane z piśmiennictwa wskazują, że karmienie piersią przez co najmniej 2 miesiące po porodzie wpływa na redukcję rzutów choroby w tym okresie (Hellwig *et al.*, 2015; Langer-Gould *et al.*, 2009). Niektóre leki zostały również dopuszczone w okresie karmienia piersią (Pregnancy and MS including theECTRIMS – EAN guidelines, an 2022 update; 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, October 26–28, 2022, Amsterdam).

Istotną rolę w leczeniu kobiet z MS odgrywa ścisła współpraca prowadzącego neurologa i pacjentki w zakresie omawiania planowania ciąży, szczególnie w aspekcie wyboru i prowadzenia terapii DMT, jej ewentualnego wpływu na ciążę, a także kontynuacji leczenia w okresie karmienia piersią oraz rekomendacji skutecznych metod antykoncepcji.

W ostatnich latach nastąpił ogromny postęp w leczeniu MS, zwłaszcza postaci rzutowo-remisyjnej (*relapsing-remitting MS*, RRMS). Obecnie dysponujemy kilkunastoma opcjami terapeutycznymi leczenia MS (Obwieszczenie Ministra Zdrowia

z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.). Coraz większą wagę przywiązuje się do bezpieczeństwa stosowania DMT w leczeniu MS, zwłaszcza w okresie ciąży (Proschmann *et al.*, 2018). Jedną ze skutecznych terapii DMT jest NAT. Został on zatwierdzony do leczenia czynnej RRMS i szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby (*rapidly evolving severe MS*, RES MS). Natalizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, blokującym znajdujące się na powierzchni limfocytów T i B receptory integryny $\alpha 4 \beta 1$, które wiążą się z cząsteczkami adhezyjnymi VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) na powierzchni śródbłonna naczyniowego (Yu *et al.*, 2013). Lek zmniejsza stan zapalny poprzez hamowanie przenikania limfocytów przez barierę krew–mózg do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Wpływa również na migrację tych komórek przez zatrzymanie ich w układzie krążenia, dzięki czemu nie wywołuje limfopenii, może wręcz zwiększać liczbę limfocytów na obwodzie (Sospedra i Martin, 2005; Stüve *et al.*, 2009). Dotychczasowe przeglądy systematyczne i badania nie dostarczyły wystarczających informacji na temat konsekwencji stosowania DMT w ciąży. Natalizumab jest bardzo dużą cząsteczką o masie cząsteczkowej 150 kDa, co praktycznie uniemożliwia jego przenikanie przez łożysko w początkowych stadiach ciąży. W badaniach na zwierzętach nie potwierdzono działania teratogennego NAT, chociaż odnotowano zwiększony wskaźnik poronień (Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri *i.v.*).

Niedawne zmiany w programie lekowym B.29 pozwalają ciężarnym z MS na kontynuowanie terapii NAT, a ciąża nie widnieje już jako kryterium wyłączenia/zaprzestania leczenia (październik 2021 roku). Natalizumab może stanowić opcję terapeutyczną u pacjentek z wysoce aktywną postacią MS w czasie ciąży (Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri *i.v.*; Ciplea i Hellwig, 2020; Demortiere *et al.*, 2021). Odstawienie leku z powodu ciąży pacjentki wiąże się często z kliniczną i radiologiczną progresją MS (Yeh *et al.*, 2021). Zgodnie z aktualnymi zaleceniami ekspertów jeżeli chora ma bardzo aktywny przebieg MS, można rozważyć kontynuację leczenia NAT w ciąży. Po potwierdzeniu ciąży należy wydłużyć odstęp między dawkami leku do 6 tygodni (Alroughani *et al.*, 2020; Pregnancy and MS including theECTRIMS – EAN guidelines, an 2022 update; 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, October 26–28, 2022, Amsterdam). Leczenie można kontynuować do 30.–34. tygodnia ciąży i wznowić jak najszybciej po porodzie, czyli po 2–3 tygodniach od urodzenia dziecka lub po 8–12 tygodniach od ostatniej infuzji, w celu zmniejszenia ryzyka ponownego uaktywnienia choroby. Kontynuowanie terapii NAT w trakcie ciąży do początku 3. trymestru może dawać większą korzyść kliniczną niż czasowe przerwanie leczenia. Należy wziąć pod uwagę ryzyko reaktywacji choroby po zawieszeniu stosowania NAT (Ciplea i Hellwig, 2020; Landi i Marfia, 2020). Dane z piśmiennictwa nie potwierdzają określonego wzorca wad wrodzonych u noworodków narażonych na NAT w okresie ciąży (Friend *et al.*, 2016). Opisywano

przypadki łagodnej i umiarkowanej przejściowej małopłytkowości i niedokrwistości u niemowląt urodzonych przez matki narażone na NAT w 3. trymestrze ciąży (Godano *et al.*, 2021). Wykazano, że u większości noworodków odchylenia w badaniach laboratoryjnych normalizowały się w ciągu 4 miesięcy po urodzeniu i nie wymagały interwencji (Hellwig *et al.*, 2022; Simone *et al.*, 2021).

W niniejszym artykule przedstawiono przypadek pacjentki z MS, która od kilku lat jest skutecznie leczona NAT w ramach programu lekowego i zdecydowała się na kontynuację leczenia w czasie ciąży. Pacjentka została poinformowana o ryzyku reaktywacji choroby po zaprzestaniu stosowania NAT, ewentualnym wpływie leku na płód oraz o najnowszych rekomendacjach dotyczących leczenia pacjentek ciężarnych z MS (Pregnancy and MS including theECTRIMS – EAN guidelines, an 2022 update; 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, October 26–28, 2022, Amsterdam). Biorąc pod uwagę dotychczasowe korzyści z prowadzonej terapii oraz wcześniejsze doświadczenia z jej przerwaniem, podpisała stosowne oświadczenie. Poddano również szczegółowej analizie stan dziecka i wyniki badań laboratoryjnych pod kątem możliwych odchyżeń hematologicznych, na które zwracano uwagę w dostępnym piśmiennictwie.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka 34-letnia, z ustalonym rozpoznaniem RRMS, ponadto astmą oskrzelową oraz dyskopatią odcinka L/S kręgosłupa, po przebytych kilkakrotnych operacjach brzusznych (operacja przepukliny pępkowej z ewakuacją ropnia pępka w grudniu 2016 roku, drenaż i nacięcie ropnia okolicy pępka w styczniu 2017 roku, laparoskopowa appendektomia z powodu ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego w marcu 2017 roku, operacja usunięcia pępka z guzem zapalnym i plastyką powłok jamy brzusznej we wrześniu 2017 roku, kolejny zabieg usunięcia bliznowca z odprowadzeniem worka przepukliny z jednoczesową plastyką powłok brzusznych w grudniu 2017 roku). Od października 2014 roku znajdowała się w programie lekowym leczenia MS B.29, początkowo przyjmowała interferon β -1a domięśniowo. W związku z progresją kliniczną i rezonansową choroby, przy potwierdzonej nieobecności przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (*anti-John Cunningham virus antibody*, anti-JCV Ab) w styczniu 2016 roku, eskalowano leczenie i włączono NAT. Z uwagi na plany prokreacyjne w styczniu 2018 roku pacjentka zdecydowała się na przerwanie terapii. Chora wybrała najbardziej konserwatywne podejście, leczenie odstawiono przed uzyskaniem pozytywnego testu ciążowego. W tamtym czasie nie istniała możliwość zastosowania terapii pomostowej, czyli wprowadzenia przed planowaną ciążą octanu glatirameru lub interferonu β i utrzymania tego leczenia przez cały okres ciąży ani kontynuacji leczenia NAT w ciąży. W tym okresie doszło również do wystąpienia rzutów choroby, w listopadzie 2018 roku pacjentka przeżyła pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, a w kwietniu 2019

roku wystąpił niedowład połowiczny prawostronny z przewagą w kończynie dolnej prawej z zaburzeniami czucia powierzchniowego od poziomu Th5 po stronie prawej i wzrostem w skali EDSS (Rozszerzona Skala Nieprawności – Expanded Disability Status Scale) o 2 pkt. Wykonane kontrolne badanie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) mózgowia z kontrastem wykazało progresję zmian demielinizacyjnych w stosunku do poprzednich wyników. W istocie białej obu półkul mózgu i mózdzku, okołokomorowo i podkorowo, stwierdzono obecność licznych (20) rozsianych ognisk o wysokim sygnale w obrazach T2-zależnych i sekwencji FLAIR. Ogniska te były widoczne również w ciele modzelowatym, śródmózgowiu, konarach mózdzku oraz pniu mózgu. Trzy ogniska uległy wzmocnieniu po gadolinie (Gd+). Badanie MRI rdzenia szyjnego z kontrastem wykazało na poziomie C5/C6 po stronie lewej ognisko wysokiego sygnału, podobne zmiany potwierdzono w MRI rdzenia piersiowego na poziomie Th3/Th4 oraz na wysokości Th5/Th6 po stronie prawej, żadna ze zmian nie uległa wzmocnieniu po kontraście (badania wykonano poza ośrodkiem prowadzącym program lekowy – brak możliwości wglądu do wyników). Pacjentka wymagała zastosowania bolusów z metyloprednizolonu.

Leczenie NAT ponownie wprowadzono w lipcu 2020 roku. Wybuch pandemii COVID-19 był powodem opóźnienia zgłoszenia się pacjentki do Oddziału Neurologii celem zainicjowania terapii. Chorej nie udało się zrealizować planów macierzyńskich w okresie, w którym NAT nie stosowano. Poddała się diagnostyce niepłodności, zdiagnozowano u niej niedoczynność tarczycy oraz insulinooporność, była również wielokrotnie hospitalizowana na oddziałach chirurgicznych. Pacjentkę poinformowano o ryzyku wystąpienia postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), zespołu zapalnej rekonstrukcji immunologicznej i zakażeń oportunistycznych. Chora otrzymała kolejną kartę ostrzegawczą pacjenta i kopię formularza kontynuacji leczenia, została poinstruowana o konieczności regularnego stosowania leku. Ze względu na brak rzutów choroby, brak nowych zmian w kontrolnych badaniach MRI mózgowia, nieobecność anti-JCV Ab i dobrą tolerancję leczenia przedłużono terapię NAT.

Pacjentka wraz z mężem starała się o dziecko, w tym czasie suplementowała kwas foliowy. Na lipiec 2022 roku zaplanowano leczenie z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu. W czerwcu 2022 roku w dniu planowanego terminu podania NAT uzyskano dodatni wynik testu beta HCG, a w kolejnym dniu odbyła się wizyta u ginekologa, która potwierdziła ciążę (Hbd 6). Zgodnie z wytycznymi ekspertów leczenie NAT można kontynuować do 34. tygodnia ciąży, zalecane jest jednak wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami do 6 tygodni. Ma to na celu zminimalizowanie ewentualnych powikłań hematologicznych i dysfunkcji wątroby noworodka po urodzeniu. Ostatnią dawkę leku pacjentka otrzymała 1 grudnia 2022 roku (Hbd 30+6). W dniu 22 stycznia 2023 roku drogą cięcia cesarskiego (decyzja położników z uwagi na przebyte liczne operacje brzuszne) kobieta urodziła zdrowego syna (Hbd 38+2) – masa

Parametr	W dniu porodu	Zakres normy	4 tygodnie po porodzie	Zakres normy
WBC	17,34	9,4–34 G/l	10,21	4–20 G/l
LYM	4,70	1,5–12 G/l	5,96	1,2–13,0 G/l
NEU	8,71	3–32 G/l	1,91	1,0–10,0 G/l
MONO	2,63	0,2–2,5 G/l	1,14	0,2–2,5 G/l
EOS	1,04	0,03–0,7 G/l	1,07	0,1–2,0 G/l
BASO	0,26	0–0,1 G/l	0,137	0,00–0,06 G/l
IG	0,37	0–0,03 G/l	-	-
RBC	4,28	4,0–6,5 G/l	3,5	3,9–5,3 G/l
HGB	9,50	9,42–14,88 mmol/l	7,31	6,026–8,4 mmol/l
HCT	0,464	0,44–0,80 l/l	0,328	0,34–0,39 l/l
MCV	108,4	98–122 fl	93,84	98–112 fl
MCH	32,228	32,0–48,0 pg	33,68	24,0–34,0 pg
MCHC	20,5	19–22 mmol/l	22,37	19–20,0 mmol/l
PLT	224	192–213 G/l	260,8	160–500 G/l
MPV	9,3	9,4–12,6 fl	6,99	7,0–13,0 fl
AST	30	<40 U/l	29	<84 U/l
ALT	8	<41 U/l	25	<60 U/l
CRP	0,81	<5 mg/l	-	-
BILT	1,16	0,10–12,00 mg/dl	-	-
Żelazo w surowicy krwi	-	-	85	33–193 µg/dl
Ferrytyna	-	-	486,9	144–399 ng/ml

ALT – aminotransferaza alaninowa; **AST** – aminotransferaza asparaginianowa; **BASO** – bazofile; **BILT** – bilirubina całkowita; **EOS** – eozynofile; **HCT** – hematokryt; **HGB** – hemoglobina; **IG** – *immature granulocyte*, niedojrzałe granulocyty; **LYM** – limfocyty; **MCH** – *mean corpuscular haemoglobin/mean cell haemoglobin*, średnia masa hemoglobiny w erytrocycie; **MCHC** – *mean corpuscular haemoglobin concentration*, średnie stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej; **MCV** – *mean corpuscular volume*, średnia objętość krwinek czerwonych; **MONO** – monocyty; **MPV** – *mean platelet volume*, średnia objętość płytek krwi; **NEU** – neutrofile; **PLT** – *platelets*, trombocyty; **RBC** – *red blood cells*, erytrocyty; **WBC** – *white blood cells*, leukocyty.

Tab. 1. Wyniki badań laboratoryjnych dziecka

urodzeniowa 3520 g, wzrost 57 cm, 10/10 pkt w skali Apgar, obwód głowy 35 cm, obwód klatki piersiowej 34 cm, wskaźnik masy ciała 10,86 kg/m². Ciemień 1 × 1 cm. Płyn owodniowy był czysty, pH z krwi pępowinowej 7,39.

W badaniu przedmiotowym po urodzeniu nie stwierdzono odchyień. Okres adaptacji na Oddziale Neonatologii przebiegał prawidłowo. Noworodek karmiony był sztucznie z dobrą tolerancją (pacjentka zrezygnowała z karmienia piersią).

W badaniach laboratoryjnych noworodka parametry układu czerwonekrwinkowego znajdowały się na dolnej granicy normy: erytrocyty 4,28 G/l (N: 4,0–6,5 G/l), hemoglobina 9,50 mmol/l (N: 9,42–14,88 mmol/l), hematokryt 0,464 l/l (N: 0,44–0,80 l/l), średnia objętość krwinek czerwonych 108,4 fl (N: 98–122 fl), średnia masa hemoglobiny w erytrocycie 2,22 fmol (N: 2,0–2,5 fmol), średnie stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej 20,5 mmol/l (N: 19–22 mmol/l), współczynnik zmienności rozkładu objętości erytrocytów 18,4% (N: 11,5–14,5%), średnia objętość płytek krwi 9,3 fl (N: 9,4–12,6 fl) (tab. 1). Przesiewowe badanie ultrasonograficzne (USG) mózgowia nie wykazało nieprawidłowości, podobnie jak badanie USG jamy brzusznej.

Przeprowadzono także testy skринingowe w kierunku mukowiscydozy, fenyloketonurii, niedoczynności tarczycy i innych chorób metabolicznych.

Noworodek został wypisany do domu wraz z matką w 3. dobie życia w stanie ogólnym dobrym, z fizjologicznym spadkiem masy ciała – masa ciała przy wypisie 3350 g.

Ze względu na brak dokładnych danych dotyczących wpływu NAT na dzieci matek leczonych NAT w trakcie laktacji chora nie zdecydowała się na karmienie piersią.

Wiemy, że lek jest obecny w mleku matki w śladowych ilościach (Airas, 2020; Baker *et al.*, 2015; Ciplea i Hellwig, 2020), ale Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri

i. v. zawiera zapis: „Podczas leczenia natalizumabem należy przerwać karmienie piersią”.

Pacjentka powróciła do programu lekowego stosunkowo szybko, tj. po 18 dniach od porodu. Kontrolne badanie morfologii dziecka wykonane w warunkach ambulatoryjnych (w innym laboratorium) w następnym miesiącu nie wykazało narastania niedokrwistości (Tab. 1).

Oczekujemy na kolejne kontrolne badania laboratoryjne dziecka, które są zaplanowane w maju 2023 roku.

OMÓWIENIE

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ekspozycji na NAT, zwłaszcza w 3. trymestrze ciąży, były opisywane przypadki łagodnej anemii i/lub małopłytkowości u noworodków. Te nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych miały charakter samoograniczający się i w większości przypadków nie wymagały pilnych interwencji (Hellwig *et al.*, 2022; Simone *et al.*, 2021). W ostatnich rekomendacjach ECTRIMS i EAN z 2022 roku zaleca się, aby wszystkie noworodki urodzone przez matki narażone na ekspozycję na NAT po urodzeniu były badane pod kątem nieprawidłowości hematologicznych, tak aby zapobiec ewentualnym dalszym powikłaniom. Dane pochodzące z badań klinicznych, prospektywnego rejestru ciąży, a także dane z rzeczywistej praktyki klinicznej po wprowadzeniu leku do obrotu oraz dostępnego piśmiennictwa nie wskazują, aby ekspozycja na NAT miała negatywny wpływ na wynik ciąży, nie potwierdzono zwiększonego ryzyka samoistnych poronień czy wad wrodzonych, ryzyko to jest prawie takie samo jak w populacji ogólnej (Proschmann *et al.*, 2018). W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania teratogennego NAT, chociaż odnotowano pewien zwiększony wskaźnik spontanicznych aborcji (Wehner *et al.*, 2009).

Natalizumab można uznać za względnie bezpieczny lek w leczeniu MS u ciężarnych chorych z bardzo aktywną postacią choroby. Wymagane jest jednak ściśle monitorowanie pacjentek, zgodnie z omówionymi w artykule zaleceniami, celem uniknięcia potencjalnych działań niepożądanych, zwłaszcza u noworodków (Alroughani *et al.*, 2020).

PODSUMOWANIE

Powyższy przypadek potwierdza, podobnie jak doniesienia literaturowe, że NAT można uznać za stosunkowo bezpieczny lek w leczeniu MS podczas ciąży (Hellwig *et al.*, 2022). Wymagane jest jednak ściśle monitorowanie noworodków narażonych na ekspozycję na NAT ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza hematologicznych. Należy przeprowadzać regularne laboratoryjne badania kontrolne u dzieci celem lepszego zrozumienia ewentualnych odległych skutków związanych z ekspozycją na NAT w czasie ciąży oraz ustalenia algorytmu postępowania w zakresie profilaktyki.

W artykule opisano, zgodnie z przewidywaniami, zagrożenia wynikające z zaprzestania leczenia MS NAT w czasie ciąży. Ze względu na duże ryzyko nawrotu choroby po odstawieniu NAT zdecydowano o kontynuowaniu leczenia po potwierdzeniu ciąży u pacjentki. Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami u noworodka wystąpiły nieznaczne odchylenia w badaniach laboratoryjnych w zakresie morfologii, jednak nie wymagały do tej pory żadnych dodatkowych interwencji. U matki nie odnotowano progresji klinicznej choroby w czasie trwania ciąży i porodu ani progresji rezonansowej w wykonanym 2 tygodnie po urodzeniu dziecka badaniu MRI mózgowia z kontrastem. W celu zrównoważenia korzyści i ryzyka wynikających z ekspozycji na NAT podczas ciąży należy zawsze zachować szczególną ostrożność. Decyzja o kontynuacji leczenia powinna być szczegółowo omówiona z pacjentką.

Istotną rolę poza personalizacją terapii odgrywa ścisła współpraca zespołu medycznego i samej pacjentki w opiece perinatalnej. Ostatnio wprowadzone zmiany w zapisie programu lekowego oraz wytyczneECTRIMS/EAN z 2022 roku pozwoliły na skuteczne leczenie NAT w okresie ciąży. Należy pamiętać o konieczności raportowania ciąży do odpowiednich rejestrów oraz zgłaszania wszelkich działań niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia ciężarnych pacjentek oraz u ich dzieci.

Konflikt interesów

Anna Karbicka otrzymywała honoraria za udział w zespołach doradczych i wykładach sponsorowanych przez firmy: Biogen, Novartis, Roche, Sanofi Genzyme.

Piśmiennictwo

Airas L: Exposure to natalizumab during pregnancy and lactation is safe – No. *Mult Scler* 2020; 26: 889–891.
Alroughani R, Inshasi J, Al-Asmi A *et al.*: Disease-modifying drugs and family planning in people with multiple sclerosis: a consensus narrative review from the Gulf region. *Neurol Ther* 2020; 9: 265–280.

- Baker TE, Cooper SD, Kessler L *et al.*: Transfer of natalizumab into breast milk in a mother with multiple sclerosis. *J Hum Lact* 2015; 31: 233–236.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri *i.v.*, 05.2022. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220530155592/anx_155592_pl.pdf.
- Ciplea AI, Hellwig K: Exposure to natalizumab during pregnancy and lactation is safe – Commentary. *Mult Scler* 2020; 26: 892–893.
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM *et al.*: Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med* 1998; 339: 285–291.
- Coyle PK: Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9: 198–210.
- Demortiere S, Rico A, Maarouf A *et al.*: Maintenance of natalizumab during the first trimester of pregnancy in active multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021; 27: 712–718.
- Dobson R, Dassan P, Roberts M *et al.*: UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol* 2019; 19: 106–114.
- 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: 150.
- Godano E, Barra F, Allodi A *et al.*: Erythropoietin therapy in a case of neonatal anemia after exposure to natalizumab throughout pregnancy. *Ital J Pediatr* 2021; 47: 69.
- Hellwig K, Rockhoff M, Herbrstritt S *et al.*: Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1132–1138.
- Hellwig K, Tokic M, Thiel S *et al.*: Multiple sclerosis disease activity and disability following discontinuation of natalizumab for pregnancy. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2144750.
- Landi D, Marfia GA: Exposure to natalizumab during pregnancy and lactation is safe – Yes. *Mult Scler* 2020; 26: 887–889.
- Langer-Gould A: Pregnancy and family planning in multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2019; 25: 773–792.
- Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R *et al.*: Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 958–963.
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. Available from: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2023-r>.
- Portaccio E, Moiola L, Martinelli V *et al.*: MS Study Group of the Italian Neurological Society: Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: Maternal risks. *Neurology* 2018; 90: e832–e839.
- Proschmann U, Thomas K, Thiel S *et al.*: Natalizumab during pregnancy and lactation. *Mult Scler* 2018; 24: 1627–1634.
- Simone IL, Tortorella C, Ghirelli A: Influence of pregnancy in multiple sclerosis and impact of disease-modifying therapies. *Front Neurol* 2021; 12: 697974.
- Sospedra M, Martin R: Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 683–747.
- Stüve O, Cravens PD, Frohman EM *et al.*: Immunologic, clinical, and radiologic status 14 months after cessation of natalizumab therapy. *Neurology* 2009; 72: 396–401.
- Wehner NG, Shopp G, Osterburg I *et al.*: 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.
- Yeh WZ, Widjastuti PA, Van der Walt A *et al.*; MS Base Study Group: Natalizumab, fingolimod and dimethyl fumarate use and pregnancy-related relapse and disability in women with multiple sclerosis. *Neurology* 2021; 96: e2989–e3002.
- Yu Y, Schürpf T, Springer TA: How natalizumab binds and antagonizes $\alpha 4$ integrins. *J Biol Chem* 2013; 288: 32314–32325.