

Małgorzata Rzepińska¹, Łukasz Rzepiński², Barbara Steinborn³

Stwardnienie rozsiane u kobiet – wybrane aspekty epidemiologiczne, kliniczno-terapeutyczne i macierzyńskie

Multiple sclerosis in women – selected epidemiological, clinical, therapeutic and maternal aspects

¹ Oddział Neurologii Dziecięcej, Wojewódzki Szpital Dziecięcy, Bydgoszcz, Polska

² Klinika Neurologiczna, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny, Bydgoszcz, Polska

³ Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań, Polska

Adres do korespondencji: Małgorzata Rzepińska, Oddział Neurologii Dziecięcej, Wojewódzki Szpital Dziecięcy, ul. Chodkiewicza 44, 85-667 Bydgoszcz, e-mail: m.rzepinska@gmail.com

ORCID iDs

1. Małgorzata Rzepińska <https://orcid.org/0000-0002-9322-2109>

2. Łukasz Rzepiński <https://orcid.org/0000-0003-2995-6148>

3. Barbara Steinborn <https://orcid.org/0000-0002-9839-8162>

Streszczenie

Badania przedkliniczne i kliniczne dowiodły, że płeć wpływa na ryzyko zachorowania na stwardnienie rozsiane, przebieg kliniczny choroby i postęp niepełnosprawności. W ujęciu globalnym kobiety chorują dwukrotnie częściej niż mężczyźni. Ponadto u kobiet znacząco częściej stwierdza się młodszy wiek zachorowania i początkowy rzutowo-remitujący przebieg choroby. Z kolei mężczyźni cechują późniejszy wiek wystąpienia pierwszych objawów i dominacja pierwotnie postępującego stwardnienia rozsianego. W przypadku postaci rzutowo-remitującej kobiety doświadczają większej liczby rzutów niż mężczyźni. Mimo to u mężczyzn obserwuje się krótszy czas konwersji do postaci wtórnie postępującej i bardziej zaawansowany postęp niepełnosprawności. Wśród wszystkich aspektów zależnych od płci wpływających na decyzje terapeutyczne najistotniejsza jest kwestia macierzyństwa, którą należy uwzględnić już na etapie ustalania rozpoznania i kwalifikacji do leczenia. W porównaniu ze zdrowymi rówieśniczkami kobiety ze stwardnieniem rozsianym mają mniej liczne potomstwo i częściej pozostają bezdzietne, co sugeruje duży wpływ diagnozy na dalsze zamierzenia macierzyńskie. Niemal 50% pacjentek ma poczucie niedostatecznej wiedzy na temat planowania rodziny w czasie stosowania leczenia modyfikującego przebieg choroby. Dlatego niezwykle istotne są uwzględnienie potencjalnego wpływu proponowanego leczenia na rozwój płodu, wybór odpowiedniego preparatu, jak również wskazanie optymalnego momentu na poczęcie dziecka. W pracy przedstawiono odrębności epidemiologiczne i kliniczno-terapeutyczne dotyczące kobiet ze stwardnieniem rozsianym; szczególną uwagę poświęcono badaniom klinicznym i aktualnym rekomendacjom związanym z macierzyństwem.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, kobieta, macierzyństwo, ciąża, leki modyfikujące przebieg choroby

Abstract

Preclinical and clinical studies showed that gender influences the risk of developing multiple sclerosis, its clinical course as well as patients' disability progression. Globally, females are affected twice as often as males. Furthermore, women are significantly more likely to have a younger age of multiple sclerosis onset and the initial relapsing-remitting disease course. In turn, men are characterised by an older age of multiple sclerosis onset with the predominance of the primary progressive disease type. In relapsing-remitting multiple sclerosis course, women experience more bouts than men. Nevertheless, men experience an earlier conversion to secondary progressive disease variant and more advanced disability progression. Among all sex-related aspects influencing therapeutic decisions, the most important issue is motherhood, which should be taken into account at the stage of establishing multiple sclerosis diagnosis and qualifying for treatment. Compared to healthy individuals, women with multiple sclerosis have fewer offspring and are more often childless, which indicates a significant impact of diagnosis on further maternal plans. Less than 50% of multiple sclerosis patients have a feeling of insufficient knowledge about family planning while undergoing disease modifying therapy. Therefore, it is extremely important to take into account the potential impact of the proposed treatment on foetal development to choose an appropriate treatment strategy, as well as to identify the optimal time for conception. The paper presents differences between the epidemiological, clinical and therapeutic aspects of multiple sclerosis, with particular emphasis on clinical trials and current recommendations concerning motherhood.

Keywords: multiple sclerosis, woman, motherhood, pregnancy, disease modifying drugs

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) to najczęstsza nabyta choroba demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o przewlekłym charakterze i autoimmunologicznym podłożu. W przebiegu choroby obserwuje się współwystępowanie w OUN zmian zapalnych i zwyrodnieniowych, których konsekwencją jest nieodwracalny postęp niepełnosprawności (Montalban *et al.*, 2018). Początek choroby, obserwowany zazwyczaj między 20. a 40. rokiem życia, powoduje, że SM stanowi drugą (po urazach) przyczynę niepełnosprawności młodych dorosłych (Compston i Confavreux, 2005). Kobiety w porównaniu z mężczyznami są znacząco bardziej narażone na wystąpienie schorzeń autoimmunologicznych – także SM – a diagnoza przypada na czas największych możliwości rozrodczych (Coyle *et al.*, 2019). Biorąc pod uwagę zależne od płci różnice dotyczące chorobowości i przebiegu klinicznego, jak również aspekty terapeutyczne związane z planami macierzyńskimi, prowadzenie pacjentek z SM pozostaje dużym wyzwaniem (Carvalho *et al.*, 2014).

ODMIENNOŚCI PARAMETRÓW EPIDEMIOLOGICZNYCH I KLINICZNYCH STWARDNIENIA ROZSIANEGO U KOBIET

W ostatnich latach obserwuje się stałą tendencję wzrostową chorobowości SM, co w znacznej mierze jest konsekwencją większej dostępności nowoczesnych metod diagnostycznych i terapeutycznych oraz poprawy w raportowaniu danych epidemiologicznych. Szacuje się, że na świecie żyje obecnie blisko 2,8 miliona osób z SM. Globalny współczynnik chorobowości kształtuje się na poziomie 35,9/100 tysięcy mieszkańców, a globalny współczynnik zapadalności to 2,1/100 tysięcy mieszkańców/rok. Stwierdza się jednak dużą zmienność zapadalności i chorobowości SM między regionami geograficznymi. Wskaźnik zapadalności w przeliczeniu na 100 tysięcy mieszkańców/rok jest najwyższy dla Europy – 6,8, dla obu Ameryk wynosi 4,8, a dla Afryki i Azji Południowo-Wschodniej – zaledwie 0,4. Szacuje się, że na świecie diagnoza SM jest stawiana średnio co 5 minut, a średni wiek pacjenta w momencie rozpoznania wynosi 32 lata (zakres 20–50 lat) (Walton *et al.*, 2020). Polska należy do krajów wysokiego ryzyka zapadalności na SM. Liczbę pacjentów z SM w Polsce szacuje się na 40–50 tysięcy (Potemkowski, 2009). Według Kapicy-Topczewskiej i wsp. (2018) współczynnik chorobowości dla województwa świętokrzyskiego to 109,1/100 tysięcy mieszkańców, a dla województwa podlaskiego – 108,7/100 tysięcy mieszkańców. Współczynnik zapadalności dla województwa świętokrzyskiego w 2015 roku wynosił 4,5/100 tysięcy (Broła *et al.*, 2017).

W ujęciu globalnym kobiety chorują na SM dwukrotnie częściej niż mężczyźni. Ponadto obserwuje się stały wzrost zapadalności na SM wśród kobiet, przy niezmienionej zapadalności wśród mężczyzn. Istnieją jednak regiony, gdzie proporcja kobiet do mężczyzn wynosi od 3:1 do 4:1 – Egipt, Iran, Palestyna

i Sudan (Multiple Sclerosis International Federation, 2020). W centralnej Polsce w 2015 roku było to 2,4:1 (Broła *et al.*, 2017). Częstsze występowanie SM u kobiet tłumaczy się wpływem czynników genetycznych, środowiskowych i hormonalnych (Russi *et al.*, 2018; Voskuhl *et al.*, 2018).

W kontekście genetycznym postuluje się wpływ genów związanych z chromosomem X lub Y oraz wpływ źródła pochodzenia drugiego chromosomu X u kobiet (od matki lub ojca). Chromosom X zawiera blisko 2000 genów, a chromosom Y – zaledwie 48 (Voskuhl, 2020). Badania nad modelem eksperymentalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego (*experimental autoimmune encephalomyelitis*, EAE) u myszy ujawniły potencjalny wpływ genów zlokalizowanych na chromosomie X na odmienny przebieg procesów autoimmunologicznych (gen kodujący białko Foxp3), procesów neurodegeneracji (gen receptora Toll-podobnego 7) i regulacji odpowiedzi immunologicznej (gen *Kdm6a*) (Itoh *et al.*, 2019; Voskuhl, 2020; Voskuhl *et al.*, 2018). Wśród genów zlokalizowanych na chromosomie Y wpływających na ciężkość przebiegu EAE u myszy wskazuje się gen *Sry* (*sex-determining region Y*), odpowiedzialny za rozwój jąder. Jak dotąd nie zidentyfikowano jednoznacznie genów związanych z większym ryzykiem SM u kobiet (Smith-Bouvier *et al.*, 2008; Voskuhl, 2020). Wśród czynników środowiskowych wpływających na większe ryzyko zachorowania na SM u kobiet wymienia się obserwowany w ostatnich dekadach spadek dzietności, wzrost odsetka kobiet palących i wpływ stresu zależnego od pracy zawodowej (Voskuhl, 2020). Badania przeprowadzone na podstawie Duńskiego Rejestru Urodzeń ujawniły także spadek ryzyka zachorowania na SM w przypadku późniejszego wieku pierwszej miesiączki (Nielsen *et al.*, 2017).

W analizach wpływu czynników hormonalnych na ryzyko SM uwzględniane są fizjologiczne zmiany stężeń estradiolu i progesteronu u kobiet oraz stężenia testosteronu u mężczyzn. Wykazano protekcyjny wpływ testosteronu w zakresie rozwoju SM, przebiegu klinicznego choroby i postępu niepełnosprawności. Mężczyźni z niskim stężeniem testosteronu w przebiegu niedoczynności jąder mieli większe ryzyko rozwoju SM (Pakpoor *et al.*, 2014). Neuroprotekcyjny wpływ testosteronu na przebieg choroby może wynikać z bezpośredniego oddziaływania na receptor androgenowy lub być konsekwencją przemiany testosteronu do estrogenów w OUN za pośrednictwem aromatazy (Remage-Healey *et al.*, 2011; Saldanha *et al.*, 2011). Wpływ estrogenów na przebieg kliniczny SM wydaje się więc szczególnie istotny. Prace przeprowadzone na mysich modelach EAE ujawniły zależny od dawki protekcyjny wpływ estrogenów na przebieg choroby (Bebo *et al.*, 2001; Matejuk *et al.*, 2001). Progesteron także wykazywał tu wpływ neuroprotekcyjny, choć efekt był znacząco większy w przypadku terapii łączonej z estradiolem (Garay *et al.*, 2008, 2009). Hipotezy z badań przedklinicznych znalazły potwierdzenie w badaniu prospektywnym, które przeprowadzili Pozzilli i wsp. (2015). Autorzy ujawnili korzystny wpływ doustnej antykoncepcji – dezogestrelu i wysokich dawek etynyloestradiolu – na łączną liczbę zmian

demielinizacyjnych ulegających wzmocnieniu kontrastowemu u pacjentek z rzutowo-remitującą postacią SM (*relapsing-remitting sclerosis multiplex*, RRSM) leczonych interferonem beta-1a (Pozzilli *et al.*, 2015).

Bazując na powyższych badaniach przedklinicznych i klinicznych, można wnioskować, że płeć wpływa nie tylko na ryzyko zachorowania na SM, ale także na przebieg kliniczny choroby i postęp niepełnosprawności. W codziennej praktyce stwierdza się znaczące różnice przebiegu SM między kobietami a mężczyznami. Kobiety cechują się zazwyczaj młodszym wiekiem zachorowania i początkowym rzutowo-remitującym przebiegiem SM. Z kolei mężczyźni chorują później i częściej doświadczają pierwotnie postępującego przebiegu choroby (*primary progressive sclerosis multiplex*, PPSM) (Khalid, 2014; Rzepiński *et al.*, 2019; Voskuhl i Gold, 2012). W przypadku rzutowego początku SM u kobiet występuje więcej rzutów niż u mężczyzn. Mimo to u mężczyzn obserwuje się krótszy czas konwersji do postaci wtórnie postępującej (*secondary progressive sclerosis multiplex*, SPSM) i bardziej dynamiczny postęp niepełnosprawności (Koch *et al.*, 2010; Shirani *et al.*, 2012). Nie wykazano jednak różnicy postępu niepełnosprawności między kobietami a mężczyznami z PPSM (Ribbons *et al.*, 2015).

FARMAKOTERAPIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO

W farmakoterapii SM wyodrębnia się leczenie rzutów i preparaty modyfikujące przebieg choroby (*disease modifying drugs*, DMD). Łagodne rzuty SM nie zawsze wymagają leczenia – decyzja odnośnie do rozpoczęcia terapii powinna zostać podjęta na drodze porozumienia pacjenta i lekarza. Leczenie rzutu SM rutynowo rozpoczyna się od kortykosteroidów w wysokich dawkach, co przyspiesza poprawę stanu zdrowia (Repovic, 2019). Terapię DMD prowadzi się w Polsce w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), w którym poszczególne preparaty zakwalifikowano jako leki I lub II linii. Do dostępnych preparatów I linii należą interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu i teryflunomid. W przypadku braku klinicznej i/lub radiologicznej skuteczności preparatu I linii dopuszcza się zamianę na inny lek I linii o odmiennym mechanizmie działania albo – gdy wykazana zostanie nieskuteczność zarówno kliniczna, jak i radiologiczna terapii I linii – zastosowanie preparatu II linii. Wśród preparatów II linii wyróżnia się fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, okrelizumab i kladrybinę. Spośród powyższych leków jedynie okrelizumab uzyskał rejestrację w leczeniu pierwotnie postępującej postaci SM (Mayer *et al.*, 2019; Ministerstwo Zdrowia, 2022).

MACIERZYŃSTWO W STWARDNIENIU ROZSIANYM

W przeszłości wpływ ciąży na przebieg SM był kwestią wysoce kontrowersyjną. W latach 40. XX wieku kobietom z SM

raczej odradzano macierzyństwo – w obawie przed niekorzystnym wpływem ciąży na postęp niepełnosprawności (Douglas i Jorgensen, 1948). Dotychczas nie wykazano jednoznacznego wpływu SM na płodność kobiet, cykl miesięczkowy, budowę łożyska czy przebieg ciąży, a także na wzrost ryzyka poronienia, porodu przedwczesnego, niskiej masy urodzeniowej i wad wrodzonych u dziecka (Canibaño *et al.*, 2020; Manouchehri *et al.*, 2017). Jednak w porównaniu ze zdrowymi rówieśniczkami kobiety chorujące na SM mają mniej liczne potomstwo i częściej pozostają bezdzietne, co wskazuje na istotny wpływ diagnozy na dalsze plany macierzyńskie (Ferraro *et al.*, 2017; Roux *et al.*, 2015). Ponadto blisko 40% pacjentek z SM odczuwa dysfunkcję seksualną, wynikającą głównie ze spadku libido i gorszego nawilżenia zewnętrznych narządów płciowych (Roux *et al.*, 2015). Według danych z Północnoamerykańskiego Rejestru Komitetu Badawczego Stwardnienia Rozsianego 79,1% kobiet nie urodziło dziecka po rozpoznaniu SM. Jedna trzecia z nich jako przyczynę wskazała czynniki zależne od choroby – najczęściej obawę związaną z brakiem możliwości zapewnienia dziecku należytej opieki wskutek narastającej niepełnosprawności (75%), lęk przed nadmiernym obciążeniem partnera (51,3%) i przekazaniem choroby potomstwu (34,7%) (Alwan *et al.*, 2013). Dzieci rodziców chorujących na SM mają blisko 15-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia choroby niż populacja ogólna (Compston i Coles, 2008). W przypadku obecności SM u jednego z rodziców ryzyko to ocenia się na 2,5% (Dyment *et al.*, 2004), z kolei SM u obojga rodziców zwiększa ryzyko wystąpienia choroby u dziecka do 12,2% (Ebers *et al.*, 2000).

Badania z przełomu XX i XXI wieku jednoznacznie wykazały protekcyjny wpływ ciąży na przebieg EAE u samic myszy, szczurów, królików i świnek morskich (Langer-Gould *et al.*, 2002). Wpływ ciąży na EAE wiąże się ze zmianami stężenia hormonów płciowych i zmianą liczebności poszczególnych subpopulacji limfocytów. W czasie ciąży obserwuje się wzrost stężenia estriolu, estradiolu i progesteronu, przy czym tylko estriol, wytwarzany przez łożysko, jest hormonem wysoce swoistym dla ciąży. Najwyższe stężenie estriolu obserwuje się w III trymestrze ciąży, a więc w okresie 70-procentowej redukcji częstości rzutów SM (Confavreux *et al.*, 1998). Sicotte i wsp. wykazali wpływ stosowania 8 mg estriolu/dobę na redukcję liczby i objętości aktywnych zmian demielinizacyjnych w badaniu rezonansu magnetycznego u kobiet z RRSM. Autorzy nie ujawnili jednak wpływu leczenia na roczny wskaźnik rzutów. Warto zauważyć, że grupa badana składała się zaledwie z 10 kobiet i nie było grupy kontrolnej (Sicotte *et al.*, 2002). Przyjmowanie estriolu wpływało też na redukcję (o blisko 1/3) rocznego wskaźnika rzutów u kobiet z RRSM leczonych octanem glatirameru (Voskuhl *et al.*, 2016). W porównaniu z innymi estrogenami estriol wiązał się z korzystniejszym profilem bezpieczeństwa, zwłaszcza w kontekście ryzyka raka piersi (Paruthiyil *et al.*, 2004). Na razie brak jest danych z dużych badań klinicznych, które potwierdzałyby długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

estriolu u kobiet z SM. Obserwowana w trakcie ciąży zmiana liczebności subpopulacji limfocytów to konsekwencja rozwoju mechanizmów tolerancji immunologicznej, chroniących płód przed układem odpornościowym matki. Saraste i wsp. (2007) wykazali spadek odsetka komórek NK (*natural killer cells*) w III trymestrze ciąży i jego wzrost bezpośrednio po porodzie, co korelowało z kliniczną aktywnością choroby. Zmiany dotyczące komórek NK przekładają się prawdopodobnie na wzrost wskaźnika limfocytów Th2/limfocytów Th1, co skutkuje spadkiem aktywności procesów zapalnych (Airas i Kaaja, 2012).

MACIERZYŃSTWO A STWARDNIENIE ROZSIANE W KONTEKŚCIE BADAŃ KLINICZNYCH I AKTUALNYCH REKOMENDACJI

Pierwszym prospektywnym badaniem analizującym wpływ ciąży na krótkoterminową aktywność SM było badanie PRIMS (Pregnancy in Multiple Sclerosis). Obserwacji klinicznej poddano przebieg 269 ciąż u 254 kobiet z SM, analizowano wskaźnik rzutów i stopień niepełnosprawności w rozszerzonej skali niepełnosprawności (Expanded Disability Status Scale, EDSS) (Kurtzke, 1983). Autorzy stwierdzili znaczącą redukcję rocznego wskaźnika rzutów z $0,7 \pm 0,9$ w roku poprzedzającym koncepcję do odpowiednio 0,5 i 0,2 w I i III trymestrze ciąży. Z kolei w I trymestrze położu rzutu doświadczyło 28% kobiet, a średni wskaźnik rzutów wzrósł do 1,2. W kolejnych 21 miesiącach obserwacji odnotowano spadek średniego wskaźnika rzutów do wartości z roku poprzedzającego zajście w ciążę. Niemniej jednak w trakcie 33-miesięcznej obserwacji ujawniono progresję niepełnosprawności o 0,7 punktu w skali EDSS. Jako czynniki predykcyjne wystąpienia rzutu SM w I trymestrze położu autorzy wskazywali: wysoki wskaźnik rzutów w ciągu 12 miesięcy przed ciążą, wysoki wskaźnik rzutów w czasie ciąży i wyższy stopień niepełnosprawności na początku ciąży (Confavreux *et al.*, 1998; Vukusic *et al.*, 2004). Powyższe wyniki zostały potwierdzone w metaanalizie łączącej dane z rejestru PRIMS z 12 innymi badaniami, co pozwoliło na ocenę 1221 ciąż kobiet z SM. Autorzy ujawnili redukcję średniego wskaźnika rzutów z 0,44 w roku poprzedzającym koncepcję do 0,18 w III trymestrze ciąży i wykazali większy efekt macierzyństwa niż jakiegokolwiek dostępnego wówczas DMD na redukcję liczby rzutów. W I trymestrze położu obserwowano wzrost średniego wskaźnika rzutów do wartości 0,7 (Finkelsztejn *et al.*, 2011). Hughes i wsp. oceniali 893 ciążę kobiet z SM, uwzględniając okres 24 miesięcy przed koncepcją i 24 miesięcy po porodzie. Stwierdzili spadek średniego rocznego wskaźnika rzutów z 0,32 w okresie przedkoncepcyjnym do 0,13 w III trymestrze ciąży, a następnie wzrost do 0,61 w pierwszych 3 miesiącach położu. W odróżnieniu od badania PRIMS nie wykazano postępu niepełnosprawności wśród badanych kobiet. Predyktorami poporodowego rzutu choroby były: wysoki wskaźnik rzutów w okresie 24 miesięcy przed koncepcją,

występowanie rzutów SM w czasie ciąży, niepełnosprawność równoważna co najmniej 2 punktom w skali EDSS w momencie zajścia w ciążę i dłuższy czas trwania choroby. Z kolei przyjmowanie DMD w ciągu 24 miesięcy przed zajściem w ciążę zmniejszało ryzyko poporodowego rzutu o 45% – dlatego autorzy sugerowali stosowanie leczenia do momentu potwierdzenia ciąży (Hughes *et al.*, 2014). Wpływ macierzyństwa na długoterminowy postęp niepełnosprawności jest jednak wysoce kontrowersyjny. Część badań nie ujawniła wpływu urodzenia dziecka na niepełnosprawność w dłuższej perspektywie (Karp *et al.*, 2014; Ramagopalan *et al.*, 2012). Z kolei D'hooghe i wsp. (2010) wykazali późniejsze niż u nieródek osiągnięcie EDSS = 6 u kobiet mających potomstwo; efekt był wyraźniejszy u pacjentek, które urodziły dziecko po wystąpieniu pierwszych objawów SM. Masera i wsp. (2015) stwierdzili dłuższy czas do osiągnięcia 4 i 6 punktów w skali EDSS u kobiet, które urodziły przynajmniej jedno dziecko po pierwszej manifestacji klinicznej SM, w porównaniu z nieródkami.

W obliczu rosnącej dostępności DMD plany macierzyńskie są zależne nie tylko od przebiegu choroby, ale też od leczenia. Rasmussen i wsp. (2018) wykazali, że 47% kobiet z SM ma poczucie niedostatecznej wiedzy na temat planowania rodziny w trakcie stosowania DMD. Dlatego niezwykle istotne są omówienie potencjalnego wpływu proponowanego leczenia na rozwój płodu, wybór odpowiedniego preparatu, jak również wskazanie optymalnego momentu na zajście w ciążę. W 2020 roku ukazały się rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego poświęcone opiece neurologicznej i ginekologiczno-polożniczej nad kobietami z SM (Kalinowska *et al.*, 2020). Zgodnie z rekomendacjami zaleca się: precyzyjne określenie wariantu choroby w momencie rozpoznania, dobór preparatu DMD zgodny z obowiązującymi wytycznymi, uwzględnianie planów macierzyńskich kobiety już na początku leczenia oraz planowanie ciąży z wyprzedzeniem i przy ścisłej współpracy prowadzącego neurologa z ginekologiem. Ponadto kobietom z SM zaleca się zajście w ciążę po przynajmniej 2 latach od włączenia DMD i uzyskaniu stabilizacji klinicznej choroby, z uwzględnieniem okresu wypłukiwania leku z organizmu. Jeżeli jednak kobieta deklaruje plany macierzyńskie w ciągu 2 lat od planowanego rozpoczęcia terapii, wskazane jest unikanie preparatów, których odstawienie przed zakończeniem pełnego cyklu leczenia może wznowić aktywność choroby (kladrybina lub alemtuzumab). U pacjentek zamierzających realizować plany prokreacyjne w czasie późniejszym niż 2 lata od wdrożenia leczenia nie przewiduje się dodatkowych obostrzeń przy wyborze preparatu, pod warunkiem stosowania skutecznych metod antykoncepcji. Z kolei u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji zaleca się leczenie octanem glatirameru lub interferonem beta, których przyjmowanie dopuszcza się podczas ciąży, po uwzględnieniu bilansu potencjalnych korzyści i działań niepożądanych. W trakcie leczenia pozostawiającymi preparatami DMD dostępnymi w ramach programu

lekowego NFZ wymagana jest skuteczna antykoncepcja. Dodatkowo w przypadku niektórych preparatów DMD optymalny moment poczęcia dziecka jest określony w charakterystyce produktu leczniczego i wynosi 2 miesiące od zakończenia leczenia dla fingolimodu, 3 miesiące dla natalizumabu, 4 miesiące dla alemtuzumabu, 6 miesięcy dla kladrybiny i 12 miesięcy dla okrelizumabu. U kobiet leczonych teriflunomidem konieczne jest stosowanie antykoncepcji w czasie leczenia, a także po zakończeniu terapii – przez co najmniej 1,5 miesiąca od uzyskania stężenia leku w surowicy $<0,02 \mu\text{g/ml}$ (Kalinowska *et al.*, 2020). Odstąpienie od kontynuacji leczenia w związku z planami prokreacyjnymi może się przyczynić do zwiększenia aktywności SM, zwłaszcza u kobiet przyjmujących natalizumab lub fingolimod. Świadome, zaplanowane z wyprzedzeniem macierzyństwo zmniejsza ryzyko wznowienia aktywności choroby w pierwszych dwóch trymestrach ciąży i w połogu. Dlatego w planowaniu macierzyństwa istotną rolę odgrywa skuteczna antykoncepcja, której rodzaj powinien być dobierany indywidualnie do potrzeb kobiety. Pacjentkom z SM bez deficytów motorycznych nie zaleca się dodatkowych obostrzeń przy wyborze metody antykoncepcji. W przypadku kobiet z ograniczeniami ruchowymi wzrasta ryzyko niewłaściwego zastosowania metod barierowych, jak również powikłań zakrzepowo-zatorowych i ubytku masy kostnej po zastosowaniu antykoncepcji hormonalnej (Houtchens *et al.*, 2017; Kalinowska *et al.*, 2020). Wszystkim pacjentkom deklarującym plany macierzyńskie zaleca się profilaktyczne przyjmowanie kwasu foliowego przez przynajmniej 3 miesiące poprzedzające koncepcję i suplementację witaminy D w razie niedoboru (Kalinowska *et al.*, 2020).

POSTĘPOWANIE U KOBIETY Z SM W CZASIE CIĄŻY I POŁOGU

Żaden preparat DMD nie jest całkowicie bezpieczny dla płodu, dlatego rutynowo nie rekomenduje się leczenia modyfikującego przebieg choroby podczas ciąży. W Polsce stosowanie octanu glatirameru lub interferonu beta w czasie ciąży dopuszcza się jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad możliwymi działaniami niepożądanymi (Vukusic i Marignier, 2015). Z powodu zaburzeń zwieraczy występujących w przebiegu choroby ciężarne z SM mają znacząco wyższe ryzyko infekcji dróg moczowych. Zaleca się więc profilaktyczne wykonywanie badania ogólnego i posiewu moczu przynajmniej raz w miesiącu. W przypadku potwierdzenia infekcji wskazana jest 7–10-dniowa antybiotykoterapia zgodna z antybiogramem, a po tygodniu od zakończenia leczenia – wykonanie kontrolnego posiewu moczu (Kalinowska *et al.*, 2020).

W razie wystąpienia rzutu SM w I trymestrze ciąży nie zaleca się podawania glikokortykosteroidów, co wynika ze zwiększonego ryzyka porodu przedwczesnego i niskiej masy urodzeniowej dziecka. Najlepszą metodą leczenia rzutu są wówczas immunoglobuliny w dawce $0,4 \text{ g/kg}$ masy ciała podawane przez 5 kolejnych dni. Rzut SM w II i III

trymestrze ciąży może być leczony glikokortykosteroidami. Zaleca się jednak preparaty niefluorowane (prednizon i metyloprednizolon), które w niewielkim stopniu przenikają przez łożysko. Fluorowane preparaty glikokortykosteroidów (np. deksametazon) nie są zalecane, gdyż przenikają przez łożysko i osiągają relatywnie duże stężenie we krwi płodu. W przypadku braku remisji objawów rzutu SM po leczeniu steroidami trzeba rozważyć powtórne ich podanie lub zastosowanie dożylnych wlewów immunoglobulin.

U kobiet z SM, u których stwierdza się wtórne do choroby ograniczenia ruchowe, okres ciąży i połogu może być związany z większym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych – należy zatem indywidualnie rozważyć profilaktykę przeciwzakrzepową (Kalinowska *et al.*, 2020). SM nie stanowi przeciwwskazania do porodu siłami natury, a cięcie cesarskie powinno się rozważać przy wskazaniach położniczych lub deficytach motorycznych obejmujących mięśnie miednicy (Jalkanen *et al.*, 2010). Jednak u kobiet z SM stwierdza się znacząco wyższy odsetek cięć cesarskich niż u zdrowych rówieśniczek (De Giglio *et al.*, 2020). Nie wykazano wpływu znieczulenia zewnątrzoponowego na wzrost ryzyka poporodowego rzutu choroby i postępu niepełnosprawności u kobiet z SM (Confavreux *et al.*, 1998). Zaleca się ocenę stanu psychicznego pacjentki z SM po porodzie – z uwagi na większe ryzyko zaburzeń depresyjnych (Razaz *et al.*, 2016). Niezwykle istotna jest także kwestia karmienia piersią. Wyłączne karmienie piersią przez pierwsze 2 miesiące życia dziecka może w niewielkim stopniu zredukować aktywność rzutową SM, co prawdopodobnie wynika z podwyższonego stężenia prolaktyny – hormonu wspomagającego procesy remielinizacji w modelach eksperymentalnych (Hellwig *et al.*, 2015). Niemniej wpływ karmienia piersią na częstość rzutów SM jest kontrowersyjny (Portaccio *et al.*, 2011). Zaleca się wczesną ocenę neurologiczną kobiet z SM po porodzie (najlepiej w ciągu 4 tygodni), z uwzględnieniem klinicznej i radiologicznej aktywności choroby. Dzięki temu można precyzyjnie określić, które kobiety wymagają wczesnego włączenia DMD, a u których leczenie to można odroczyć na czas karmienia piersią. Z preparatów dostępnych w programie lekowym w trakcie karmienia piersią dopuszcza się stosowanie jedynie octanu glatirameru lub interferonów beta (Kalinowska *et al.*, 2020).

PODSUMOWANIE

W przebiegu SM między chorującymi kobietami a mężczyznami obserwuje się różnice epidemiologiczne, kliniczne i związane z terapią. Spośród wszystkich parametrów zależnych od płci na decyzje terapeutyczne najsilniej wpływa kwestia macierzyństwa, którą należy uwzględnić już na etapie ustalania rozpoznania i kwalifikacji do leczenia. W dobie wzrastającej chorobowości SM i coraz większej dostępności DMD wyzwaniem pozostaje optymalne wkomponowanie zamierzeń macierzyńskich pacjentek w schemat leczenia modyfikującego przebieg choroby.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Airas L, Kaaja R: Pregnancy and multiple sclerosis. *Obstet Med* 2012; 5: 94–97.
- Alwan S, Yee IM, Dybalski M et al.: Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Mult Scler* 2013; 19: 351–358.
- Bebo BF Jr, Fyfe-Johnson A, Adlard K et al.: Low-dose estrogen therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in two different inbred mouse strains. *J Immunol* 2001; 166: 2080–2089.
- Brola W, Sobolewski P, Flaga S et al.: Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. *Neurol Neurochir Pol* 2017; 51: 82–85.
- Canibaño B, Deleu D, Mesraoua B et al.: Pregnancy-related issues in women with multiple sclerosis: an evidence-based review with practical recommendations. *J Drug Assess* 2020; 9: 20–36.
- Carvalho AT, Veiga A, Morgado J et al.: Multiple sclerosis and motherhood choice: an observational study in Portuguese women patients. *Rev Neurol* 2014; 16; 59: 537–542.
- Compston A, Coles A: Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502–1517.
- Compston A, Confavreux C: The distribution of multiple sclerosis. In: Compston A, Confavreux C, Lassmann H (eds.): *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed., Elsevier, Churchill Livingstone, 2005: 75–111.
- 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, Oh J, Magyari M et al.: Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: an evidence-based review. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 32: 54–63.
- De Giglio L, Federici S, Ruggieri S et al.: Cesarean section in women with MS: a choice or a need? *Mult Scler Relat Disord* 2020; 38: 101867.
- D'hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BM: Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 38–41.
- Douglas LH, Jorgensen CL: Pregnancy and multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1948; 55: 332–336.
- Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD: Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 104–110.
- Ebers GC, Yee IM, Sadovnick AD et al.: Conjugal multiple sclerosis: population-based prevalence and recurrence risks in offspring. Canadian Collaborative Study Group. *Ann Neurol* 2000; 48: 927–931.
- Ferraro D, Simone AM, Adani G et al.: Definitive childlessness in women with multiple sclerosis: a multicenter study. *Neurol Sci* 2017; 38: 1453–1459.
- Finkelsztejn A, Brooks JBB, Paschoal FM Jr et al.: What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG* 2011; 118: 790–797.
- Garay L, Gonzalez Deniselle MC, Gierman L et al.: Steroid protection in the experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis. *Neuroimmunomodulation* 2008; 15: 76–83.
- Garay L, Gonzalez Deniselle MC, Meyer M et al.: Protective effects of progesterone administration on axonal pathology in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res* 2009; 1283: 177–185.
- Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S et al.: Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1132–1138.
- Houtchens MK, Zapata LB, Curtis KM et al.: Contraception for women with multiple sclerosis: guidance for healthcare providers. *Mult Scler* 2017; 23: 757–764.
- Hughes SE, Spelman T, Gray OM et al.; MSBase study group: Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 739–746.
- Itoh Y, Golden LC, Itoh N, et al.: The X-linked histone demethylase Kdm6a in CD4+ T lymphocytes modulates autoimmunity. *J Clin Invest* 2019; 129: 3852–3863.
- Jalkanen A, Alanen A, Airas L et al.: Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler* 2010; 16: 950–955.
- Kalinowska A, Kułakowska A, Adamczyk-Sowa M et al.: Recommendations for neurological, obstetrical and gynaecological care in women with multiple sclerosis: a statement by a working group convened by the Section of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology of the Polish Neurological Society. *Neurol Neurochir Pol* 2020; 54: 125–137.
- Kapica-Topczewska K, Broła W, Fudala M et al.: Prevalence of multiple sclerosis in Poland. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 21: 51–55.
- Karp I, Manganas A, Sylvestre MP et al.: Does pregnancy alter the long-term course of multiple sclerosis? *Ann Epidemiol* 2014; 24: 504–508.e2.
- Khalid R: Contributing factors in multiple sclerosis and the female sex bias. *Immunol Lett* 2014; 162: 223–232.
- Koch M, Kingwell E, Rieckmann P: The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1039–1043.
- Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
- Langer-Gould A, Garren H, Slansky A et al.: Late pregnancy suppresses relapses in experimental autoimmune encephalomyelitis: evidence for a suppressive pregnancy-related serum factor. *J Immunol* 2002; 169: 1084–1091.
- Manouchehri E, Fathi Najafi T, Saeedi M et al.: Menstrual pattern in women with multiple sclerosis. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2017; 19: 42–47.
- Masera S, Cavalla P, Prosperini L et al.: Parity is associated with a longer time to reach irreversible disability milestones in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21: 1291–1297.
- Matejuk A, Adlard K, Zamora A et al.: 17 beta-estradiol inhibits cytokine, chemokine, and chemokine receptor mRNA expression in the central nervous system of female mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci Res* 2001; 65: 529–542.
- Mayer L, Kappos L, Racke MK et al.: Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 30: 236–243.
- Ministerstwo Zdrowia: Choroby nieonkologiczne. Available from: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>, 2022.
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.: ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24: 96–120.
- Multiple Sclerosis International Federation: Atlas of MS, 3rd edition. Available from: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/12/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>, 2020.
- Nielsen NM, Harpsøe M, Simonsen J et al.: Age at menarche and risk of multiple sclerosis: a prospective cohort study based on the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol* 2017; 185: 712–719.
- Pakpoor J, Goldacre R, Schmierer K et al.: Testicular hypofunction and multiple sclerosis risk: a record-linkage study. *Ann Neurol* 2014; 76: 625–628.
- Paruthiyil S, Parmar H, Kerekatte V et al.: Estrogen receptor beta inhibits human breast cancer cell proliferation and tumor formation by causing a G2 cell cycle arrest. *Cancer Res* 2004; 64: 423–428.
- Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B et al.: Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 77: 145–150.

- Potemkowski A: Multiple sclerosis in Poland and worldwide – epidemiological considerations. *Aktualn Neurol* 2009; 9: 91–97.
- Pozzilli C, De Giglio L, Barletta VT et al.: Oral contraceptives combined with interferon β in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e120.
- Ramagopalan S, Yee I, Byrnes J et al.: Term pregnancies and the clinical characteristics of multiple sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 793–795.
- Rasmussen PV, Magyari M, Moberg JY et al.: Patient awareness about family planning represents a major knowledge gap in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 24: 129–134.
- Razaz N, Tremlett H, Marrie RA et al.: Peripartum depression in parents with multiple sclerosis and psychiatric disorders in children. *Mult Scler* 2016; 22: 1830–1840.
- Remage-Healey L, Saldanha CJ, Schlinger BA: Estradiol synthesis and action at the synapse: evidence for “synaptocrine” signaling. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2011; 2: 28.
- Repovic P: Management of multiple sclerosis relapses. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2019; 25: 655–669.
- Ribbons KA, McElduff P, Boz C et al.: Male sex is independently associated with faster disability accumulation in relapse-onset MS but not in primary progressive MS. *PLoS One* 2015; 10: e0122686.
- Roux T, Courtillot C, Debs R et al.: Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. *J Neurol* 2015; 262: 957–960.
- Russi AE, Ebel ME, Yang Y, Brown MA: Male-specific IL-33 expression regulates sex-dimorphic EAE susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115: E1520–E1529.
- Rzepiński Ł, Zawadka-Kunikowska M, Maciejek Z et al.: Early clinical features, time to secondary progression, and disability milestones in Polish multiple sclerosis patients. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55: 232.
- Saldanha CJ, Remage-Healey L, Schlinger BA: Synaptocrine signaling: steroid synthesis and action at the synapse. *Endocr Rev* 2011; 32: 532–549.
- Saraste M, Väisänen S, Alanen A et al.; Finnish Multiple Sclerosis And Pregnancy Study Group: Clinical and immunologic evaluation of women with multiple sclerosis during and after pregnancy. *Gend Med* 2007; 4: 45–55.
- Shirani A, Zhao Y, Kingwell E et al.: Temporal trends of disability progression in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada (1975–2009). *Mult Scler* 2012; 18: 442–450.
- Sicotte NL, Liva SM, Klutch R et al.: Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol* 2002; 52: 421–428.
- Smith-Bouvier DL, Divekar AA, Sasidhar M et al.: A role for sex chromosome complement in the female bias in autoimmune disease. *J Exp Med* 2008; 205: 1099–1108.
- Voskuhl RR: The effect of sex on multiple sclerosis risk and disease progression. *Mult Scler* 2020; 26: 554–560.
- Voskuhl RR, Gold SM: Sex-related factors in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 255–263.
- Voskuhl RR, Sawalha AH, Itoh Y: Sex chromosome contributions to sex differences in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Mult Scler* 2018; 24: 22–31.
- Voskuhl RR, Wang H, Wu TC et al.: Estriol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 35–46.
- Vukusic S, Marignier R: Multiple sclerosis and pregnancy in the ‘treatment era’. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 280–289.
- 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: 1353–1360.
- Walton C, King R, Rechtman L et al.: Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler* 2020; 26: 1816–1821.