



Roztroušená skleróza – mateřství a kojení

Olga Zapletalová

Neurologická klinika FN Ostrava, Lékařská fakulta OU, Ostrava

Roztroušená skleróza je onemocnění podmíněné imunopatogenním autoimunitním zánětem a neurodegenerativními procesy, které poškozují centrální nervový systém. Postihuje nejčastěji ženy v reprodukčním věku. Biologická role ženy je naplněna mateřstvím a touha po dítěti provází i ženy s roztroušenou sklerózou. Početí, těhotenství a porod je imunitní děj, při kterém se mění imunitní situace ženy. Fyziologický vývoj plodu vyžaduje rozsáhlé změny imunoreaktivity, což pozitivně působí i na průběh roztroušené sklerózy budoucí matky. Pro optimální vývoj novorozence v časném období po narození je kojení velmi potřebné a vhodné. Hormonální změny během kojení ovlivňují imunitní zánět u žen s RS a jsou významná klinická data, která potvrzují, že výlučné kojení během prvních měsíců po porodu je prospěšné pro dítě i matku. Otázkou je možnost kojení i při léčbě imunomodulačními nebo imunosupresivními preparáty (DMD – disease modifying drugs). U žen s vysokou aktivitou nemoci před porodem musíme spíše uvažovat o brzkém návratu k DMD léčbě s ohledem na neurologický nález, klinickou aktivitu i nálezy na magnetické rezonanci. Individuální přístup s pečlivým sledováním průběhu nemoci je u všech rodiček nezbytný.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, laktace, kojení, prolaktin, imunoreaktivita, imunomodulační léky.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Olga Zapletalová, olga.zapletalova@fno.cz

Neurologická klinika FN Ostrava, 17. listopadu 1 790, 708 00 Ostrava

Převzato z Neurol. praxi 2019; 20(1): 33–36

Článek přijat redakcí: 14. 10. 2018

Článek přijat k publikaci: 6. 1. 2019



Multiple sclerosis – maternity and breastfeeding

Multiple sclerosis (MS) is disease induced by immunopathogenetic autoimmune inflammation and neurodegenerative process, which damage central nervous system. The young women of childbearing age are mostly affected by MS. Biological role of women is fulfilled by maternity and their wish to have a child is also common for women with MS. Conception, pregnancy and delivery is immunological action and maternal immune system undergoes great changes. Breastfeeding is greatly important for optimal development of the newborn in the first months after delivery. The hormonal changes during breastfeeding are positively modulating the autoimmune reactivity of MS females and there are strong clinical data that exclusively breastfeeding in the early period is beneficial for babies and mothers. The question is how to manage the immunomodulatory and immunosuppressive treatment during breastfeeding. The treatment potential risks and benefit for babies and mothers benefit is considered. For mothers with high active MS we have to realise their earlier return to DMD treatment to consider neurologic condition and clinical activity. Individual attitude with careful monitoring is for all mothers absolutely necessary.

Key words: sclerosis multiplex, lactation, breastfeeding, prolactin, immunoreactivity, immunomodulation treatment.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické, autoimunitní a zánětlivé onemocnění se současně probíhajícími neurodegenerativními pochody. Probíhá složitý heterogenní patologický proces s účastí vrozených i získaných imunitních mechanismů, které vedou k destrukci myelinových obalů a formování primárních znaků sklerotické demyelinizační léze. Ložiska se vyznačují zánětem, ztrátou oligodendrocytů, demyelinizací a různým stupněm poškození až ztráty axonů (Boster et al., 2015). RS, ale i jiné autoimunitní nemoci, postihují s větší prevalencí ženy v době reprodukčního věku. Tato velká nerovnováha mezi pohlavími vede k poznání, že jsou to pohlavní hormony, které hrají rozhodující roli v tomto dimorfizmu (Borba, Zandman-Goddard et Shoenfeld, 2018). Genetická vnímavost, epigenetická modifikace, pohlavně vázaná kompozice střevní mikrobioty a sexuální hormony jsou považovány za základní faktory, které způsobují převahu

autoimunitní patologie u žen (Ortona et al., 2016). Početí, těhotenství, porod a kojení je imunitní děj spojený se změnami hladiny sexuálních hormonů včetně hladiny prolaktinu a ovlivňují příznivě imunoreaktivitu zdravých i nemocných žen s RS.

Zásadní změny hladiny těhotenských hormonů po porodu znamenají prudký obrat v dosavadní hormonální a imunitní harmonii, což znamená návrat k předchozí imunitní situaci matky. Toto období je méně příznivé pro průběh RS (Krejsek, Andrýs et Krčmová, 2016).

Roztroušená skleróza a mateřství

RS je nemoc mladých jedinců, více žen, které se také chtějí stát matkami. Díky včasné léčbě a pokrokům v terapii jsou v kondici, která těhotenství – mateřství dovoluje. Kolem 90 % matek rodí v období relabujícího průběhu RS. Těhotenství u RS má být plánované v soula-



du s léčbou a se stavem nemocné, i když víme, že nejméně 50 % žen s RS otěhotní neplánovaně (Lu et al., 2013). První měsíce po narození dítěte jsou pro rodičku nesmírně náročné. Jde o zátěž fyzickou, mění se denní režim, který musí být zcela přizpůsoben potřebám novorozence dítěte. Často je pacientka vystavena spánkové deprivaci a nemá dostatek odpočinku. Únava, která je častým symptomem RS, se stupňuje, fyzické vyčerpání je doprovázeno psychologickými problémy. Žena se ocitne v nové roli, kdy její vlastní obtíže a zdravotní problémy nejsou na předním místě. Štěstí a radost se prolíná s obavami, ale postupně s nastolením režimu dítěte, matky a s podporou rodiny se stav kompenzuje.

Kojení je pro novorozence důležité s ohledem na ontogenetický vývoj imunitní reaktivity. Mateřské mléko obsahuje přímé protektivní faktory, biologicky aktivní látky a buněčné elementy matky, které ochraňují novorozence a určují celoživotní imunitu. Dítě také dostává podklady pro vytvoření normální střevní mikrobioty, což je předpokladem k vytvoření zdravé slizniční i systémové imunity člověka (Krejsek, Andrýs et Krčmová, 2016).

Kojení – prolaktin a průběh RS

Doposud panují rozporuplné pohledy na vliv kojení na průběh a aktivitu RS. Kojení je někdy považováno za rizikové. V klinických studiích však bylo zjištěno, že výlučné kojení snižuje aktivitu onemocnění. (Výlučné – výhradní kojení je definováno jako nejméně dva měsíce kojení bez pravidelného příkrmování – Hellwig et al., 2015.) Vysvětlení pozitivního efektu kojení na aktivitu poškozujícího zánětu je na podkladě hormonálních změn, které kojení vyvolává.

Klíčová úloha v regulaci imunitní aktivity je přičítána prolaktinu (PRL). PRL je produkován v adenohypofýze a je regulován z hypothalamu. Mimo to však je PRL vylučován extrapituitárními tkáněmi, včetně chorionu, T a B lymfocyty. „PRL – like imunoreaktivita“ je nalezena v četných oblastech centrální nervové soustavy (CNS). PRL má bioaktivní funkci jako hormon a současně cytokin. Působí modulačně na imunitní systém, inhibuje negativní selekci autoreaktivních B lymfocytů (Borba, Zandman-Goddard et Shoenfeld, 2018) a může ovlivnit komunikaci a regulaci imunitních buněk (Tang et al., 2017). PRL je zahrnut do množství fyziologických rolí včetně modulace imunitního systému, proliferace buněk, neuroregenerace a může pozitivně podporovat neurogenezi v některých fyziologických a patologických podmínkách (Gregg et al., 2007). Má vliv na vývoj mléčné žlázy a zahajuje a stimuluje laktaci. Během těhotenství dochází vlivem působení estrogenů k progresivnímu růstu koncentrace PRL. Během čtyř až šesti týdnů po porodu koncentrace PRL u nekojících matek klesá na normální hodnoty. U kojících matek je sekrece PRL vysoká a je stimulována přiložením kojence k prsu. Je znám inhibující vliv prolaktinu na sekreci gonadotropních hormonů, na funkci corpus luteum (Langer-Gould et al., 2017; Langer-Gould et Beaber, 2013).

Jsou práce, které ukazují pozitivní korelaci mezi hladinou PRL a objemem bílé hmoty u nemocných s RS (Zhornitsky et al., 2012). Zhornitsky se spoluautory také analyzovali 23 studií a uzavírali, že zvýšení hladiny PRL u některých RS nemocných lze vysvětlit dysregulací hypothalamohypofyzární osy následkem demyelinizace nebo neurodegenerace.

Mimo výše uvedené regenerativní, remyelinizační a homeostatické funkce je PRL spojen s imunostimulačním působením zatím nejvíce prokázaným „in vitro“. PRL může stimulovat aktivitu imunitních buněk při



imunopatologii. Stimuluje makrofágy, které produkují více prozánětlivých cytokinů a chemokinů, podporuje zrání dendritických buněk a také ovlivňuje přežití a proliferaci lidských T lymfocytů. Uvedená data vypovídají o tom, že PRL může u RS a experimentální autoimunitní encefalitidy hrát dvojí a to protichůdnou roli. Jeho fyziologický efekt je výsledkem jemné rovnováhy mezi protektivním účinkem na CNS a stimulací imunitního systému (Constanza et Pedotti, 2016). Na jedné straně může PRL poskytovat regenerační signály neuronům, oligodendrocytům a kmenovým buňkám a tak podporovat obnovu CNS (De Giglio et al., 2015), na druhé straně stimulací periferních imunitních buněk, zvláště T a B lymfocytů, může podpořit imunopatologickou reakci s negativním dopadem na CNS. Problematiku kojení u matek s RS vliv PRL, jeho dvojí role shrnuje většina autorů do okruhu experimentálních výsledků (Constanza et Pedotti, 2016). Výsledky klinických studií, které sledovaly kojící ženy s RS uzavírají, že kojení je bezpečné a výhradní kojení v prvních měsících je pro matku prospěšné, přičemž benefit pro dítě je nesporný (Langer–Gold et al., 2017; Hellwig et al., 2015). Metaanalýza 12 studií zahrnuje dohromady 869 pacientek, které kojily proti 689 nekojícím. U kojících matek byl 47% pokles anualizovaných poporodních relapsů. Závěr z analýzy zní, že kojení je bezpečné, možné a dokonce prospěšné pro ženu s RS. Možnost kojit by měla být všeobecně podporována (Fabian, 2016). Je nutné dodat, že výše uvedená fakta jsou cenná, ale vychází z metaanalýz studií a experimentálních výsledků, a proto je nutné pečlivě sledovat individuální průběh poporodního období, vycházet z aktivity onemocnění a z celkového průběhu před těhotenstvím a v graviditě. U žen s vysokou aktivitou před porodem musíme spíše uvažovat o brzkém návratu k DMD léčbě s ohledem na neurologický nález, klinickou aktivitu i nálezům na magnetické rezonanci. Je důležité, aby se

na rozhodnutí o dalším postupu a délce kojení podílel spolu s pacientkou i lékař (Almas et al., 2016). Pro vývoj novorozence je jistě důležité uchovat rodičku v kompenzovaném stavu i za cenu náhradní výživy dítěte a zkrácení délky kojení.

Kojení a léčba roztroušené sklerózy

RS postihuje častěji ženy v reprodukčním věku, většina z nich má již zavedenou DMD léčbu anebo se k této léčbě připravují. Je důležité vybrat léky s ohledem na budoucí mateřství. Pokud je neurologický nález stabilizován, je většina medikamentů během těhotenství vysazena, jen výjimečně pacientky v léčbě pokračují, pokud benefit léčby pro budoucí matku převyší riziko pro dítě (Rae-Gran et al., 2018). Průnik léčiva a jeho metabolitů do mateřského mléka je zkoumán a u některých léků prokázán, ale vliv na vývoj kojeného novorozence není znám. Proto dle SPC u léků s prokázaným průnikem do mléka pokusných zvířat není kojení doporučeno. Pokud je znám průnik léku či jeho metabolitů do mléka mateřského, je jasná kontraindikace kojení. U ostatních preparátů je uvažováno o možném, neznámém riziku pro kojené dítě a je-li nutná aplikace DMD rodičce, je třeba zvážit riziko a přínos kojení pro dítě. Nejčastější formulace dle SPC je: nutnost zvážit prospěch kojení pro dítě, prospěch léčby pro matku a možná rizika pro kojené dítě. Přehled DMD dle vztahu ke kojení je uveden v tabulce 1.

Léčba akutního relapsu během kojení

Diskuze na téma podání kortikosteroidů při relapsu u kojící ženy probíhají a tradičně bylo doporučováno ukončit kojení, jelikož dochází k sekreci steroidů do mateřského mléka. Avšak při zjišťování koncentrace steroidů

**Tab. 1.** Přehled DMD dle rizika kojení (dle SPC – summary of product characteristics, dostupné z <http://www.olecich.cz/>)

Preparát	Detekce – průnik do mléka a) zvíře b) lidské mléko + metabolity	Kojení
Glatiramer acetát – GA	Není známo	BM/RD zvážit riziko nelze vyloučit SPC od 20. 9. 2018
IFN β I a, b	Není známo	BM/RD zvážit
Teriflunomid	a) zvíře-krysa – ano b) neznámo	Kojení – kontraindikace – RD
Dimethyl fumarát	Není známo	BM / RD
Fingolimod	a) krysa – průnik do mléka 2–3× více než v plazmě matky b) neznámo	Kojení – kontraindikace – RD
Natalizumab	b) lidské mléko ano	kontraindikace – RD
Alemtuzumab	a) myši – ano b) lidské mléko neznámo	kojení po 4 měsících od poslední dávky
Kladribin	Nejsou data	kojení: 1 týden po poslední dávce
Ocrelizumab	a) opice – ano b) Nejsou data	Není známo

BM – benefit pro matku; RD – riziko pro dítě; BM/RD – benefit pro matku/riziko pro dítě

bylo zjištěno, že nejvyšší hladina steroidů je jednu hodinu po kojení a rychle klesá a u dítěte je relativní dávka ve srovnání s hladinou u matky nízká (1,1 % do 1,5 %) a je pod všeobecně uznávaným limitem 10 % pro léky, které se vylučují do mateřského mléka (Cooper et al., 2015). Tyto hodnoty byly také pod vypočítanou dávkou methylprednisolonu na mg/kg/den při užívání steroidů z pediatrické indikace. Autoři uzavírají, že pokud se matka rozhodne pokračovat v kojení i při léčbě relapsu, může kojit dvě až čtyři

hodiny po každém intravenózním podání methylprednisolonu. Také použití intravenózních imunoglobulinů při léčbě relapsu není doprovázeno zásadními problémy pro dítě nebo matku (Voskuhl et Momtazee, 2017).

Závěr

Roztroušenou sklerózu mají často ženy v reprodukčním věku, které jsou léčeny DMD preparáty nebo se rozhoduje o typu léčby. Tyto ženy



si také přejí být matkami a svým dětem chtějí poskytnout stejnou péči jako matky zdravé a to se týká i kojení. Po úspěšném překonání těhotenství a porodu nastává poporodní období, které přináší zásadní změnu v imunitní reaktivitě a někdy v aktivitě RS. Současně se pacientka musí vyrovnávat se změnou životního režimu, s náročnou péčí o novorozence, osobními problémy týkajícími se šestinedělí a například s nadměrnou únavou, nedostatkem spánku, někdy i s prohloubením neurologického deficitu. Vážným problémem může být otázka kojení, zda dovolí zdravotní stav kojít a vztah kojení a léčby. Kojení je důležitý faktor, který určuje optimální a fyziologický vývoj novorozeného dítěte. Pokud nejsou zásadní kontraindikace kojení, jako je zdravotní stav rodičky nebo nutná léčba DMD, je kojení možné. Klinické studie a poznatky z registrů ukazují, že kojení je u klinicky stabilních matek bezpečné a dokonce prospěšné i pro matku, pokud jde o výhradní – exkluzivní kojení dítěte alespoň první

dva měsíce po porodu. V tomto období si kojící ženy udržují vysokou hladinou prolaktinu, přičemž ostatní ženské hormony včetně hladin estradiolu a progesteronu jsou nízké. Tímto se vysvětluje snížená aktivita nemoci, i když víme, že role prolaktinu u autoimunitních nemocí je stále zkoumána pro duální a to někdy protichůdný efekt. Samotná strategie léčby během těhotenství a při kojení záleží na klinickém stavu matky, potřebách novorozence a je nezbytné pečlivě zvážit rizika a přínos pro dítě i matku. U žen s vysokou aktivitou nemoci před porodem musíme spíše uvažovat o brzkém návratu k DMD léčbě s ohledem na neurologický nález, klinickou aktivitu i nálezům na magnetické rezonanci. Pro vývoj novorozence je jistě důležité uchovat rodičku v kompenzovaném stavu i za cenu náhradní výživy dítěte a zkrácení délky kojení. Individuální přístup s pečlivým sledováním průběhu nemoci je u všech rodiček nezbytný.

LITERATURA

1. Amas S, Vance J, Baker T, Hale T. Management of multiple sclerosis in the breastfeeding mother. Multiple Sclerosis International Volume 2016, article ID6527458, 10 pages.
2. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity. Front Immunol 2018; 9: 73.
3. Boster AL, Ford CC, Neudorfer O, Gilgun-Sherki Y. Glatiramer acetate: long-term safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Expert Rev Neurother 2015; 15: 575–586.
4. Cooper SD, Felkins K, Baker TE, Hale TW. Transfer of methylprednisolone into breast milk in a mother with multiple sclerosis. J Hum Lact 2015; 31(2): 237–239.
5. Costanza M, Pedotti R. Prolactin: friend or foe in central nervous system autoimmune inflammation? Int J Mol Sci 2016; 17: E2026.
6. Coyle PK. Multiple sclerosis and pregnancy prescriptions. Expert Opin Drug Saf 2014; 13: 1565–1568.
7. De Giglio L, Marinelli F, Prosperini L, Contessa GM, Gurreri F, Piattella MC, De Angelis F, Barletta VT, Tomassini V, Pantano P, Pozzilli C. Relationship between prolactin plasma le-

- vels and white matter volume in women with multiple sclerosis. Mediators Inflamm 2015; 2015: 732539.
8. Fabian M. Pregnancy in the setting of multiple sclerosis. Continuum 2016; 22: 837–850.
9. Gregg C, Shikar V, Larsen P, Mak G, Chojnacki A, Yong VW, Weiss S. White matter plasticity and enhanced remyelination in the maternal CNS. J Neurosci 2007; 27: 1812–1823.
10. Hellwig K, Rockhoff M, Herbrist S, Borisow N, Haghighi A, Elias-Hamp B, Menck S, Gold R, Langer-Gould A. Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. JAMA Neurol 2015; 72: 1132–1138.
11. Krejsek J, Andrys C, Krčmová I. Imunologie člověka. Hradec Králové: Garamon 2016: 495.
12. Langer-Gould A, Beaber BE. Effects of pregnancy and breastfeeding on the multiple sclerosis disease course. Clin Immunol 2013; 149: 244–250.
13. Langer-Gould A, Smith JB, Hellwig K, Gonzales E, Haraszti S, Koebnick C, Xiang A. Breastfeeding, ovulatory years, and risk of multiple sclerosis. Neurology 2017; 89: 563–569.
14. Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick AD, Dahlgren L, Traboulsee A, Tremlett H. Safety of disease – modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: current



challenges and future considerations for effective pharmacovigilance. *Expert Rev Neurother* 2013; 13: 251–261.

15. Rae-Grant A, Day SG, Marrie RA, Rabinstein A, Cree B, A Gronseth S, G.S, Haboubi M, Halperd J, Hosey JP, Jones DE, Lisak R, Pelletier D, Potrebik S, Sitcov C, Sommers R, Stachowiak J, Getchius T, Shannon A, Merillat, Pringsheim T. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with sclerosis multiple sclerosis. *Neurology* 2018;90: 777–788.

16. Ortona E, Pierdominici M, Masseli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita* 2016; 52: 205–212.

17. Shingo T, Gregg C, Enwere E, Fujikawa H, Hassam R, Geary C, Cross JC, Weiss S. Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. *Science* 2003; 299: 117–120.

18. Tang MW, Garcia S, Gerlag DM, Tak PP, Reedquist KA. Insight into the endocrine system and the immune system: a review of the inflammatory role of prolactin in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Front Immunol* 2017; 8: 720.

19. Thöne J, Thiel S, Gold R, Hellwig K. Treatment of multiple sclerosis during pregnancy – safety considerations. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 162: 523–534.

20. Zhornitsky S, Yong VW, Weiss S, Metz LM. Prolactin in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 15–23.

21. Voskuhl R, Momtazee C. Pregnancy: Effect on multiple sclerosis, treatment considerations, and breastfeeding. *Neurotherapeutics* (2017) 14: 974–984.

22. <http://www.olecich.cz/>