

Wybrane problemy terapii lekami biologicznymi chorych na reumatoidalne zapalenie stawów – ciąża w trakcie terapii. Analiza przypadków

Selected problems of biologic therapy in rheumatoid arthritis patients – pregnancy during therapy. Case reports

Radostaw Jeleniewicz, Bożena Targońska-Stępnia, Ewa Wielosz, Maria Majdan

Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Słowa kluczowe: ciąża, leczenie biologiczne, reumatoidalne zapalenie stawów.

Key words: biologic treatment, pregnancy, rheumatoid arthritis.

Streszczenie

Przygotowanie do zajścia w ciążę i jej prowadzenie u pacjentek chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) stanowi istotny problem kliniczny. Niekorzystny wpływ na przebieg ciąży może mieć sam proces zapalny i powikłania narządowe RZS, ale również stosowane leczenie. Niewiele jest informacji dotyczących przebiegu ciąży u chorych na RZS leczonych lekami biologicznymi. W pracy opisano dwie chore na RZS, które w trakcie terapii lekami biologicznymi zaszły w ciążę.

Summary

Preparation for being pregnant and pregnancy management in rheumatoid arthritis (RA) constitute an important clinical problem. An unfavorable influence on pregnancy may be caused by inflammation per se and organ involvement during RA, but also by applied therapy. Few observations exist concerning the course of pregnancy in RA patients treated with biologics. In this study we present two cases of RA patients, who became pregnant during biologic therapy.

Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, immunologicznie zależną, układową chorobą zapalną, której dominującymi cechami klinicznymi są zapalenie błony maziowej i postępujące, nieodwracalne uszkodzenie stawów. Utrzymujący się proces zapalny powoduje również rozwój objawów pozastawowych i powikłań narządowych, co istotnie pogarsza rokowanie u chorych. Częściej występuje u kobiet, głównie w wieku rozrodczym, dlatego istotnym problemem klinicznym może się stać przygotowanie i prowadzenie ciąży u kobiet chorych na RZS. Większość syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) stosowanych w RZS może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży [1, 2]. Niewiele jest obserwacji dotyczących przebiegu ciąży bezpośrednio po lub w trakcie terapii biologicznymi LMPCh, które stanowią najnowszą opcję terapeutyczną, zwłaszcza u chorych nieodpowiadających na leczenie tradycyjne [3].

Celem pracy była analiza wybranych przypadków kobiet chorych na RZS, które w trakcie terapii lekami biologicznymi zaszły w ciążę.

Opisy przypadków

Przypadek 1

Kobieta, lat 33, z rozpoznaniem w wieku 10 lat młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS), o początku nielicznostawowym i postaci rozszerzającej się. Początkowo proces zapalny dotyczył stawu skokowego lewego i biodrowego lewego. Następnie objął także stawy: skokowy prawy, kolanowe, łokciowe, drobne stawy rąk i stóp. W 20. roku życia rozpoznano u pacjentki RZS. Dodatkowo stwierdzono kamicę układu moczowego. Wywiad rodzinny nieobciążony, ginekologiczny bez istotnych nieprawidłowości. Chora nie podawała żadnych nalogów.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Radostaw Jeleniewicz, Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, UM w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin, tel. +48 81 724 47 90, faks +48 81 724 45 15, e-mail: radj@esculap.pl

Na zdjęciach radiologicznych stawów w październiku 1999 r. opisywano nadżerki w nasadach dalszych kości łokciowych i w główkach kości śródstopia obustronnie, znaczne zwężenie szpar stawów nadgarstkowych i śródrečno-paliczkowych (*metacarpophalangeal* – MCP) obustronnie, zmiany destrukcyjne stawu skokowego lewego i biodrowego lewego.

W surowicy stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (anty-CCP) w mianie 177,9 j./ml (norma < 17 j./ml), czynnika reumatoidalnego w klasie IgM w mianie 177 j.m./ml (norma < 20 j.m./ml), przeciwciał przeciwjądrowych o homogenym typie świecenia w mianie 1 : 640 oraz przeciwtrazycyowych – dodatnie jedynie przeciwko peroksydazie w niewielkim mianie.

W leczeniu od początku choroby stosowano niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), glikokortykosteroidy (GKS) doustnie i w iniekcjach dostawowych, sulfasalazynę (SS), sole złota (w 1992 r.), chlorochinę, hydroksychlorochinę, metotreksat (MTX), cyklofosamid doustnie, skojarzenie MTX 12,5 mg/tydzień, cyklosporyny A (CSA) 150 mg/dobę z małymi dawkami GKS. W latach 2000–2002 chora była leczona infliksymabem (IFX) w badaniu klinicznym, otrzymała łącznie 10 wlewów, początkowo z dobrą tolerancją, jednak po ostatnim wlewie wystąpiła uogólniona reakcja alergiczna. W 2001 r. wykonano aloplastykę lewego stawu biodrowego. W 2003 r., a następnie w latach 2006 i 2008, chora brała udział w badaniu klinicznym z zastosowaniem rytuksymabu (RTX), z dobrym wynikiem, jednak leczenie przerwano na prośbę chorej z powodów osobistych. W październiku 2010 r. chora urodziła pierwsze dziecko metodą cięcia cesarskiego, bez powikłań. Miesiąc po porodzie nastąpiło zaostrzenie RZS. Po zakończeniu karmienia piersią, od stycznia 2011 r. rozpoczęto leczenie MTX 20 mg/tydzień, zwiększając dawkę GKS (prednizon 15 mg/dobę). W lutym 2011 r. stwierdzono dużą aktywność choroby (DAS28: 7,22), zwiększono dawkę MTX do 25 mg/tydzień, dołączono chlorochinę 250 mg/dobę – bez istotnej poprawy. W marcu 2011 r. rozpoczęto terapię RTX, podając 2 wlewy dożylnie po 1000 mg w odstępach 2-tygodniowych, kontynuując stosowanie MTX w dawce 25 mg/tydzień. Stężenia immunoglobulin w surowicy w chwili rozpoczęcia terapii wynosiły: IgA 240 mg/dl (norma 40–50 mg/dl), IgG 952 mg/dl (norma 650–1600 mg/dl), IgM 130 mg/dl (norma 50–300 mg/dl).

W czerwcu 2011 r. chora zgłosiła się do Kliniki z informacją, że od kwietnia 2011 r. jest w drugiej ciąży (15. hbd). Z powodu ciąży chora sama przerwała stosowanie wszystkich leków. W Klinice stwierdzono umiarkowaną aktywność choroby (DAS28: 4,1), stężenie immunoglobulin 12 tygodni po terapii RTX było w granicach normy. W leczeniu RZS zalecono stosowanie chlorochiny 250 mg/dobę i małych dawek GKS oraz kwasu acetylosalicylowego. W grudniu

2011 r. nastąpił poród cięciem cesarskim zdrowego dziecka (w 37./38. hbd). Dziecko rozwija się prawidłowo. W kwietniu 2012 r., po zakończeniu karmienia piersią, rozpoczęto leczenie MTX w dawce 20–25 mg/tydzień (DAS28: 4,78), stężenie immunoglobulin w surowicy było w normie. W czerwcu 2012 r. podano chorej drugi cykl leczenia RTX, które pacjentka dobrze toleruje.

Przypadek 2.

Kobieta w wieku 26 lat, chorująca na RZS od 7 lat, bez schorzeń współistniejących. Wywiad rodzinny jest nieobciążony, a ginekologiczny bez istotnych nieprawidłowości. Od początku choroby występowało zapalenie wielostawowe obejmujące liczne stawy drobne rąk, nadgarstkowe, łokciowe, barkowe, kolanowe, skokowe oraz skroniowo-żuchwowe. W surowicy stwierdzono obecność przeciwciał anty-CCP w mianie 1180 j./ml (norma < 17 j./ml), odczyn Waalera-Rosego 1 : 640 (norma < 1 : 80), RF-IgM – 28,8 j.m./ml (norma < 20 j.m./ml), ANA w mianie 1 : 160 (drobnoziarnisty typ świecenia), w panelu ENA obecne PCNA.

W leczeniu RZS początkowo stosowano NLPZ i GKS, a następnie MTX w dawce 15–20 mg/tydzień, nie uzyskując zadowalającej poprawy. W styczniu 2006 r., przy dużej aktywności choroby (DAS28: 6,31), rozpoczęto leczenie IFX w dawce 3 mg/kg m.c. wg zalecanego schematu wlewów dożylnych i kontynuowano do listopada 2006 r. (w sumie 7 wlewów), łącznie z MTX w dawce 12,5–17,5 mg/tydzień. W trakcie leczenia IFX występowały nawracające infekcje układu moczowego wymagające antybiotykoterapii, co powodowało przesuwanie terminów wlewów i utrzymywanie się aktywności choroby. W grudniu 2006 r. wykonano synowiortezę radioizotopową z powodu wysięku w lewym stawie łokciowym. Z powodu nieskuteczności leczenia IFX (DAS28: 5,8) i nawracających infekcji od marca 2007 r. rozpoczęto leczenie etanerceptem (ETA) w dawce 50 mg/tydzień podskórnie, zwiększając dawkę MTX do 20 mg/tydzień. Terapia ETA była skuteczna i w związku z dobrą odpowiedzią na leczenie od marca 2008 r. wydłużono odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami leku do 10 dni. Leczenie ETA przerwano w październiku 2008 r. z powodu małej aktywności choroby (DAS28: 2,7), kontynuując podawanie MTX w dawce 17,5 mg/tydzień. W grudniu 2008 r. stwierdzono zaostrzenie aktywności RZS (DAS28: 5,91) i powrócono do leczenia ETA – 50 mg/tydzień łącznie z MTX w dawce 17,5–20 mg/tydzień, uzyskując tylko częściową poprawę w postaci umiarkowanej aktywności. W lutym 2010 r. wykonano radiosynowiortezę prawego stawu łokciowego. W marcu 2010 r. (DAS28: 3,27) na prośbę chorej przerwano leczenie ETA, utrzymując podawanie MTX w dawce 25 mg/tydzień, chlorochiny – 250 mg/dobę, oraz małych dawek GKS.

Na początku września 2010 r. chora poinformowała, że jest w ciąży (odstawiła wszystkie leki 3 tygodnie wcześniej,

po stwierdzeniu dodatniego testu ciążowego; DAS28: 4,5). W związku z możliwością przyjmowania MTX w okresie okołokoncepcyjnym oznaczono stężenie leku we krwi – stwierdzono stężenie poniżej możliwości detekcyjnych aparatu. W leczeniu utrzymano małe dawki GKS. Podczas ciąży utrzymywała się umiarkowana aktywność choroby (DAS28: 3,99, 4,36, 4,01). Z powodu znacznego wysięku w prawym stawie kolanowym podano dostawowo metyloprednizolon. W kwietniu 2011 r. chora urodziła zdrowe dziecko. Po porodzie obserwowano zaostrzenie RZS (w maju 2011 r. DAS28: 5,2). Po zakończeniu karmienia piersią, od lipca 2011 r. (DAS28: 4,4) ponownie rozpoczęto leczenie MTX, stopniowo zwiększając dawkę: 20–25–30 mg/tydzień. Od listopada 2011 r. powrócono do leczenia ETA w dawce 50 mg/tydzień (DAS28: 5,8), kontynuując podawanie MTX w dawce 30 mg/tydzień. Po 3 i 6 miesiącach terapii stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie (w lutym 2012 r. DAS28: 3,6; w maju 2012 r. 3,4).

Dyskusja

U kobiet chorych na RZS w czasie ciąży zwykle obserwuje się złagodzenie przebiegu choroby, pomimo przerwania terapii LMPCh. Pierwszą publikację na ten temat przedstawił Hench w 1938 r. [2]. Badania prospektywne wykazują jednak bardzo zróżnicowany wpływ ciąży na aktywność RZS. Najczęściej, u ok. 2/3 chorych, obserwuje się umiarkowaną poprawę (zmniejszenie liczby stawów obrzękniętych i bolesnych), a tylko u 16% pełną remisję [1, 2]. Największy wpływ ciąży na aktywność RZS występuje u chorych z dużą lub umiarkowaną aktywnością choroby, w pierwszym trymestrze ciąży [2]. W ciągu pierwszych (4–6) miesięcy po porodzie u 80–90% chorych obserwuje się zaostrzenie RZS [4].

Dla kobiet chorych na RZS planujących ciążę najważniejszym okresem jest czas poprzedzający zajście w ciążę, ponieważ wiele LMPCh ma działanie teratogenne. Ciąża u chorych na RZS powinna być zaplanowana, co pozwala na optymalizację leczenia i uzyskanie stabilnego stanu chorej przed zajściem w ciążę. Leczenie niektórymi LMPCh powinno być przerwane: MTX na 3–6 miesięcy przed zapłodnieniem, leflunomidem (LEF) na 2 lata przed ciążą (w razie krótszego okresu konieczna jest procedura wyplukiwania cholestyraminą). Podczas ciąży, jeżeli istnieją wskazania, można stosować GKS (prednizon do 15 mg/dobę – bezpieczna dawka), sulfasalazynę (suplementując kwas foliowy), leki antymalaryczne (bezpieczniejsza jest hydroksychlorochina), azatioprynę i CSA (w celu podtrzymania remisji w ciąży) [1, 2]. W okresie poprzedzającym ciążę u chorych z agresywną postacią RZS terapią z wyboru jest leczenie biologiczne, najczęściej inhibitorami czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF). Wydaje się, że leki anty-TNF jako duże cząsteczki (immunoglobuliny lub białka rekombinowane)

są bezpieczniejsze niż syntetyczne leki cytotoksyczne i nie są klasyfikowane jako teratogenne. Preparaty anty-TNF w klasyfikacji leków stosowanych w czasie ciąży wg *Food and Drug Administration* zostały zaliczone do kategorii B (leki, dla których badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego działania na płód, nie przeprowadzono jednak takich badań kontrolnych u kobiet w ciąży) [3, 4]. Wydaje się, że leki anty-TNF nie są teratogenne w odróżnieniu od syntetycznych LMPCh, dlatego ich stosowanie w celu opanowania aktywnego procesu zapalnego w przebiegu RZS można przedłużyć do czasu zajścia w ciążę [4]. W przypadkach stosowania RTX podczas ciąży obserwowano limfopenię u noworodków, bez rozwoju wad wrodzonych, jednak w związku z długotrwałym efektem działania RTX zaleca się długi okres przerwy pomiędzy leczeniem a zajściem w ciążę [2]. Obecnie, wobec braku badań kontrolowanych, zaleca się unikanie stosowania inhibitorów TNF w ciąży [4]. Wskazane jest przerwanie stosowania leków biologicznych: anty-TNF (ADA, ETA, IFX) przy zajściu w ciążę, RTX rok przed planowaną ciążą, tocilizumabu 3 miesiące przed planowaną ciążą, abataceptu 10 tygodni przed planowaną ciążą [4].

U pacjentek opisanych w niniejszej pracy ciążę po wcześniejszym leczeniu inhibitorem TNF lub RTX przebiegały bez powikłań, mimo że okres pomiędzy leczeniem RTX a zajściem w ciążę wynosił ok. 1 miesiąca. W obu przypadkach nie została zachowana zalecana przerwa pomiędzy zakończeniem leczenia MTX i zapłodnieniem, prawdopodobnie było nawet przyjmowanie MTX w okresie okołokoncepcyjnym.

U kobiet i mężczyzn chorych na RZS w okresie rodzimym konieczne jest skuteczne zapobieganie ciąży podczas terapii LMPCh. Obecnie nie ma jednoznacznych dowodów na zagrożenie ciąży w czasie stosowania leków biologicznych. Istotne jest jednak teratogenne działanie syntetycznych LMPCh, szczególnie często stosowanego MTX.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów i źródeł zewnętrznego finansowania.

Piśmiennictwo

1. Partlett R, Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol Int* 2011; 31: 445-449.
2. Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1955-1968.
3. Verstappen SM, King Y, Watson KD, et al. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 823-826.
4. Andreoli L, Bazzani C, Taraborelli M, et al. Pregnancy in autoimmune rheumatic diseases: the importance of counselling for old and new challenges. *Autoimmun Rev* 2010; 10: 51-54.