

TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI PRI PORUCHÁCH REPRODUKČIE naše skúsenosti

MUDr.Bergendiová Katarína, PhD, RNDr.Tibenská Elena, PhD.,
MUDr. Malíčková Karin

ImunoVital Centrum, sro, Medirex a.s., Bratislava
Klinická imunologie a alergologie, laboratoř, VFN a 1.LF UK, Praha



Indikačné Kritéria

Sterilita a Infertilita z Imunologických Príčin

STERILITA - indikácie vyšetrenia páru:

- ✓ Sterilita - po vylúčení alebo vyriešení iných možných príčin,
- ✓ stav po dvoch neúspešných IVF cykloch,
- ✓ u žien a mužov s diagnózou súvisiacou s poruchou imunity (nap. systémové autoimunity, malignity a pod.) ako súčasť základného screeningu príčin sterility.

INFERTILITA - indikácie vyšetrenia páru:

- ✓ Infertilita - po vylúčení alebo vyriešení iných možných príčin,
- ✓ stav po dvoch potratoch,
- ✓ u žien so známou diagnózou imunopatologického ochorenia ako súčasť základného screeningu príčin infertility.
- ✓ Relatívnou indikáciou sú komplikácie pokročilého tehotenstva typu preeklampsie alebo HELLP syndrómu v anamnéze.

Imunomodulátory v Liečbe Imunologických Príčin Porúch Plodnosti u Žien

- ✓ **Systémovo podávané kortikosteroidy,**
- ✓ **Polyšpecifické imunoglobulíny,**
- ✓ **Intralipidy,**
- ✓ **Nízkomolekulárne heparíny, Antiagregancia,**
- ✓ **Terapeutické monoklónové protilátky (rituximab, inflixmab) u žien so systémovými alebo orgánovými autoimunitami,**
- ✓ **Lymfocytárna imunoterapia (LIT),**
- ✓ **Ostatné liekové skupiny**
 - Lokálne podávané **gestagény,**
 - **Metformín ,**
 - **Vitamín D, Kyselina listová**
 - **Imunosupresíva** v súlade s klasifikáciou FDA (Food and Drug Administration, USA): - podávanie **antimalarík** (hydrochlorochín), **purínových analógov** (azathioprin - v dávke do 2 mg/kg/den).

Polyšpecifické imunoglobulíny

Účinok:

- ✓ Krvné deriváty získané zo sér tisícov darcov krvi, obsahujú viac ako 95% IgG a stopové množstvá IgA a IgM.
- ✓ **↓ expresiu prozápalových T_H1 cytokínov,**
- ✓ **teória tregitopov** – antigénne epitopy T-lymfocytov, ktoré sú súčasťou molekúl humánnych IgG, viažúcich sa na MHC II. triedy a **indukujú Treg odpoveď**,
- ✓ obsahujú **antiidiotypové protilátky**, zodpovedné za účinnú terapeutickú odpoveď u protilátkami sprostredkovaných autoimunitných ochorení,

Dávkovanie:

- ✓ Rôzne dávkovacie schémy - **100 - 400 mg/kg/mesiac.**

Indikácie:

- ✓ stavy s vysokými počtami cirkulujúcich NK buniek a s patologickou funkčnou aktivitou lymfocytov,
- ✓ komplikované systémové autoimunitné ochorenia rezistentné na štandardnú imunomodulačnú liečbu

Polyšpecifické imunoglobulíny

Podanie IVIG bolo v porovnaní s placebom signifikantne asociované s:

- ✓ vyššou mierou implantácie embrya,
- ✓ vyšším počtom gravidít, vyššou mierou živo narodených detí,
- ✓ nižšou mierou potratov.

Nežiadúce účinky:

- ✓ Počas podávania - Bolesti hlavy, myalgie, horúčka, triaška, nauzea, zvracanie. Objavujú sa asi u 1% pacientov, bývajú najmä u pacientov s ko-existujúcimi infekciami. Vzácnne sa môže vyskytnúť anafylaktická reakcia.
- ✓ V dôsledku zvýšeného množstva IgG – renálne reverzibilné poškodenie obličiek, hematologické a neurologické – veľmi vzácne.
- ✓ Transmisia infekčných agensov – hepatitída C.

Záver:

- ✓ veľká variabilita dávkovacích schém od dávky 150 mg/kg až po 500 mg/kg,
- ✓ *off – label indikácia a finančne nákladná terapia.*

Intralipidy

Charakteristika:

- ✓ sterilná tuková emulzia, skladajúca sa z frakcionovaného sójového oleja, pomocné látky: vaječný lecitín, glycerol, voda pre injekcie, hydroxid sodný (na úpravu pH).

Mechanizmus účinku:

- ✓ **Protizápalové pôsobenie** – kompetitívny antagonist prekurzorov eikosanoidov kyseliny arachidónovej – znižujú množstvo prozápalových mediátorov a aktiváciu NK-buniek.

Podanie intralipidov:

- ✓ 3-7 dní v pomalej infúzii pred prenosom embryí do maternice - pred vzostupom hladiny progesterónu – znižuje sa jeho vplyv na aktiváciu NK-buniek.

Nežiadúce účinky:

- ✓ aplikácia bez ťažkostí, ženy s alergiami alebo citlivosťou na sójové výrobky, vaječné žĺtky môžu mať alergickú reakciu.

Záver:

- ✓ obmedzené dostupné štúdie pacientov o účinnosti,
- ✓ **off-label indikácia u kortikorezistentných pacientiek s vysokým zastúpením NK buniek a s patologickou funkčnou aktivitou lymfocytov .**

Kortikosteroidy

Najúčinnejšia **protizápalová liečba** pri imunologicky podmienených poruchách plodnosti a je **prvou terapeutickou voľbou**.

Účinok:

- ✓ ↓ **transkripciu NFkB** - potláčajú aktivitu imunokompetentných buniek, vrátane T-lymfocytov ,
- ✓ ↓ **produkcia IFN γ a TNF α** – T_H1 lymfocytmi,
- ✓ ↓ produkcia placentárneho **TNF α** bez súčasného poklesu **produkcie IL-10**,
- ✓ odporúča ich viac randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií .

Dávkovanie:

- ✓ odporúčené dávky **methylprednisolonu 0,2-0,3 mg/kg/deň**
 - v nezmenenej forme sa vylučuje močom,
 - fetálna koncentrácia je veľmi nízka.
- ✓ včasná gravidita – ženy s verifikovanou protilátkovou alebo bunkovou imunopatológiou ,
- ✓ v priebehu gravidity – ženy so systémovým autoimunitným ochorením .

Kortikosteroidy

Účinok:

- ✓ nepredstavujú väčšie riziko pre vznik malformácii plodu .

Riziká liečby

- ✓ Obézne ženy,
- ✓ Ženy s hypertenziou ,
- ✓ Ženy s diabetes mellitus,
- ✓ Polymorbidné pacientky.

Nežiadúce účinky

- ✓ osteoporóza, hypertenzia, hyperglykémia, nárast hmotnosti, retencia tekutín, katarakta, kožná fragilita, potenciácia predčasnej aterosklerózy ...
- ✓ paušálne predpisovanie kortikosteroidov v IVF cykloch imunologicky zdravým ženám je chybné a veľmi nevhodné – istá miera riadeného zápalu a aktivácie imunitného systému je pre úspešnú implantáciu embrya nevyhnutná .

CORTICOSTEROIDS

Side Effects

Decreased growth in children



Glaucoma



Centripetal distribution of body fat



Negative calcium balance



Osteoporosis

Impaired wound healing



Increased risk of infection

Hirsutism



Increased appetite



Emotional disturbances



Euphoria
Depression

Peptic ulcer



Hypertension



Peripheral edema



Hypokalemia



Obezita Ako Zápal

Chronický zápalový stav organizmu -
nízkošupňový systémový zápal

Tukové tkanivo - aktívny endokrinný a parakrinný orgán , ktorého bunky uvoľňujú množstvo bioaktívnych mediátorov

- ✓ schopnosť premieňať preadipocyty na bunky podobné makrofágom - významné **zvýšenie počtu aktivovaných makrofágov**,
- ✓ Exprimácia receptorov podobných **toll (TLRs) na povrchu adipocytov**,
- ✓ **↓ Treg** - leptín (hormón derivovaný z tukového tkaniva), produkovaný placentou vo vysokých koncentráciách - negatívny signál pre expanziu Treg,
- ✓ **↑** produkcia prozápalových cytokínov **IL-6, TNF α a IL-1 β** - zvýšené hodnoty prozápalových mediátorov
- ✓ **↑ CRP**,
- ✓ **↑ PAI-1** – protrombotický proteín akútnej fázy - prispieva k aterogenéze uľahčením tvorby trombov.

Reprodukcia a Zníženie Hmotnosti

Vyšším BMI nad 30 klesá šanca na otehotnenie o niekoľko percent.

Hodnota BMI nad 35 je alarmujúca, pričom šanca na oplodnenie sa znižuje o polovicu a zvyšujú sa zdravotné riziká ťažkej obezity.

- ✓ ↓ **o 10%** zníženie telesnej hmotnosti vedie k zníženiu 53% koncentrácie leptínu,
- ✓ ↓ **CRP**,
- ✓ ↓ **TNF α a IL-6**
- ✓ úbytkom hmotnosti zlepšenie reprodukčného potenciálu.

Vitamín D

Charakteristika

- ✓ Skupina steroidných liposolubilných semiesenciálnych látok,
- ✓ vyskytuje sa v 2 fyziologicky aktívnych formách - **D2 (ergokalciferol)**, **D3 (cholecalciferol)**.
- ✓ **Nízke hodnoty vitamínu D** - 59% populácie, 25% z toho - extrémne nízka hladina, - v dôsledku zníženého svitu, znečistenia ovzdušia, životného štýlu, nevhodná strava.
- ✓ Prítomnosť receptorov pre vitamín D na spermách, v tkanivách ovárií, endometria, vajčkovodov, v decidue i v placentе,
- ✓ vplyv vitamínu D3 - **↓ hladiny IL-2, IFN γ a TNF α** – supresia transkripcie génov pre tieto cytokíny,
- ✓ vyššie hladiny vitamínu D - vyššia motilita spermií, so zvýšenou produkciou estrogénov a progesterónu placentou a ováriami.

Dávkovanie:

- ✓ denná suplementácia od **1000-1600 IU** (25-40 ug/ deň) - 1 kvapka – Vigantol 5ug, Vitamín D forte – 12 ug,
- ✓ **Vyššie dávky vitamínu D** – obezita, nevhodné zloženie stravy, nízke množstvo tukov.

[Rojansky N, et al, 2000, Bubanovic I. , 2004].

Aspirín a Heparín

ASPIRÍN - rozšírený liek v priebehu tehotenstva pri APLA:

- ✓ podávanie zahájené už prekoncepčne, protizápalové a vazodilatačné účinky,
- ✓ inhibuje agregáciu trombocytov - priaznivo ovplyvňuje **vzájomný pomer produkcie tromboxanu a prostacyklínu, resp. stabilizácie trombocytov**,
- ✓ redukuje rezorpciu fétu **inhibíciou aktivity cyklooxygenázy**, ktorá je zodpovedná za metabolizmus kyseliny arachidonovej a prostaglandínov, zvyšuje **stimuláciu produkcie IL-3, inhibuje aktivitu NF- κ B**,
- ✓ **bezpečné dávky** - počas tehotenstva - **30 - 100 mg/deň**

HEPARÍN – LMWH - Low-Molecular-Weight Heparin

priama blokáda väzby antifosfolipidových protilátok na cieľové štruktúry,

- ✓ antitrombotický účinok,
- ✓ ovplyvnenie interakcie medzi plazmatickými proteínmi a trombocytmi (endoteliálnymi bunkami),
- ✓ inhibuje aktivitu komplementu,
- ✓ imunomodulačné účinky – priaznivo ovplyvňuje adhezívne molekuly, cytokíny a matrixové metaloproteinázy, nutné pre úspešnú implantáciu embrya.
- ✓ **podávanie LMWH** - v profylaktickej dávke – **v rozmedzí 0,2 – 0,4 kIU/I** už prekoncepčne, podáva sa počas celej gravidity LMWH v terapeutických alebo v profylaktických dávkach.

Humira (adalimumab)

Účinok:

- ✓ Ľudská monoklonová protilátka, vytváraná bunkovými kultúrami, ktoré rozpoznávajú a viažu sa na tumor nekrotizujúci faktor (TNF) - pôvodne vyvinutá na autoimunitné stavy, ako je reumatoidná artritída, a je vysoko účinný na zníženie zvýšeného TNF-alfa.

Indikácie:

- ✓ u žien s recidivujúcim tehotenským stratami pridanie TNF-a inhibítora zlepšuje pôrodnosť v porovnaní s liečbou IVIG samotným,
- ✓ zvýšené CD57 bunky v tkanive endometria,
- ✓ zvýšené pomery TH1 /TH2 TNFa / IL-10, u niektorých pacientiek so zvýšenou hladinou maternicových NK buniek.
- ✓ Pacientky s endometriózou.

Dávkovanie:

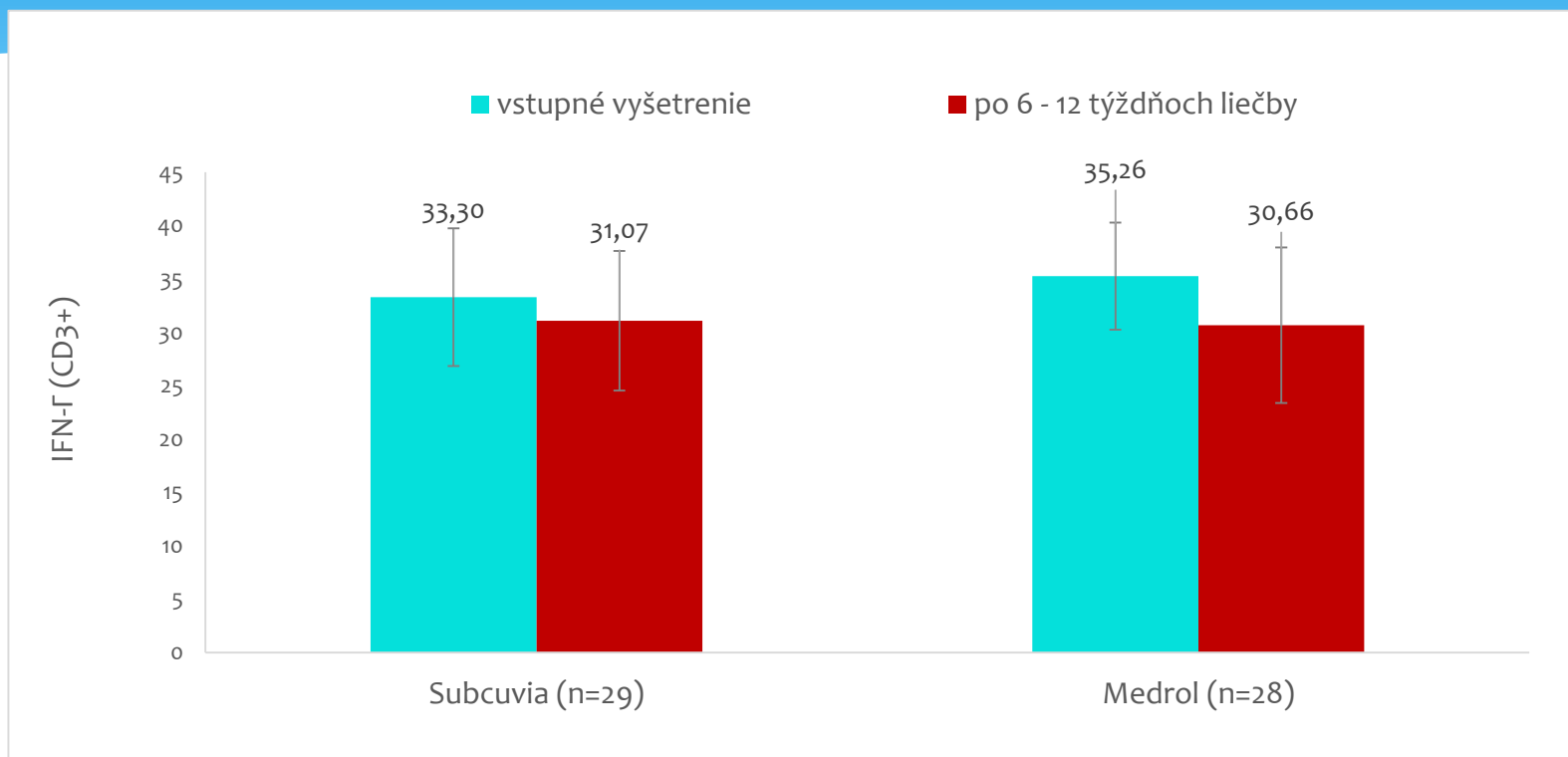
- ✓ v dvoch injekciách podkožne Humira – 40mg, v dvoch týždňoch prekoncrepčne,
- ✓ pred začatím liečby liekom Humira – potrebný skríning tuberkulózy,
- ✓ než. účinky - kožné vyrážky v mieste vpichu, príznaky infekcie, horúčka, pocit choroby,

Liečba TNF sa navrhuje ako ďalšia možnosť liečby niektorým ženám s reprodukčnými poruchami reprodukcie - potrebuje ďalšie štúdie v prospektívnych klinických štúdiách.

Porovnanie liečebných postupov vlastné výsledky

- ✓ Porovnanie hodnôt **vybraných patologicky zvýšených imunologických parametrov pred liečbou a 6 – 12 týždňov od začiatku liečby** u pacientiek s poruchami plodnosti - 57 pacientiek.
- ✓ Pacientkám bola v rámci úpravy hodnôt imunologických parametrov naordinovaná liečba:
 - subkutánne imunoglobulíny,
 - perorálny metylprednizolón (Medrol).
- ✓ Porovnanie hodnôt poklesu **prozápalových T_H1 cytokínov, IFN- γ a TNF α – po užívaní liečby.**

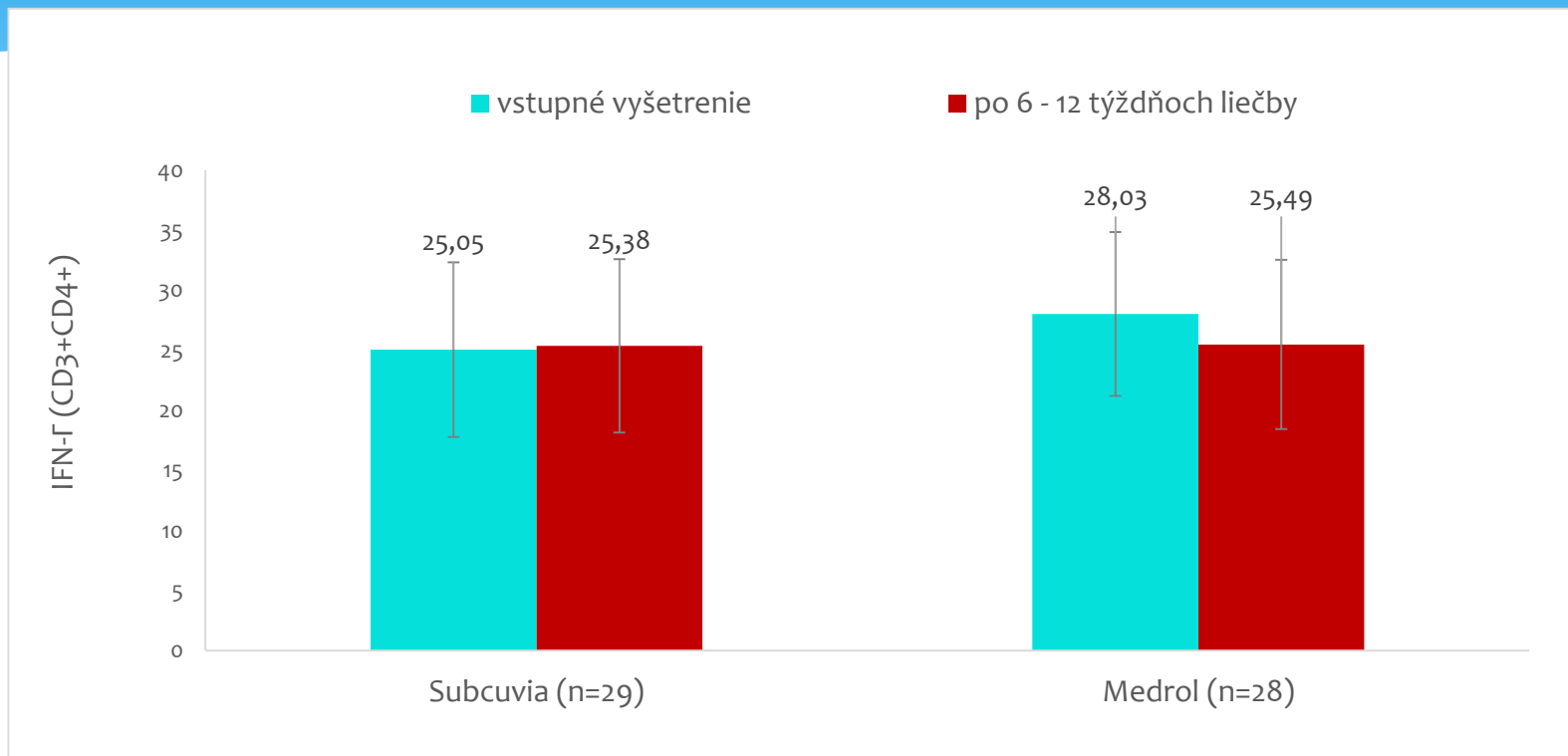
Porovnanie Vplyvu Liečby na CD3+IFNg



Po liečbe

- Medrol - zníženie hodnôt **CD3+IFNg** v priemere o **4,6 % (p=0,004)**
- IG - zníženie hodnôt **CD3+IFNg** v priemere o **2,23 % (p=0,026)**

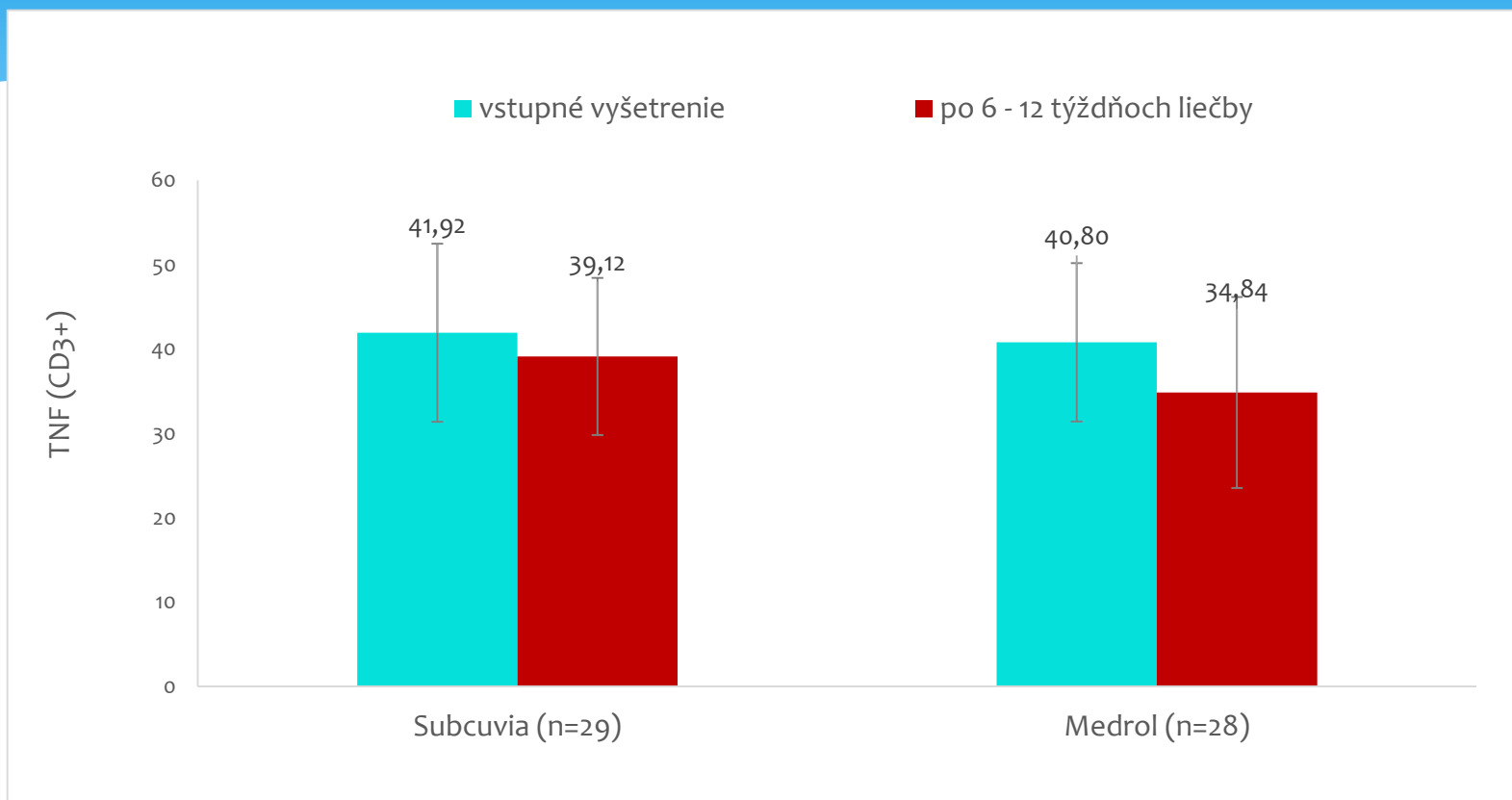
Porovnanie Vplyvu Liečby na CD3+CD4+IFNg



Po liečbe

- Medrol - zníženie hodnôt CD3+CD4+IFNg v priemere o **2,54 % (p=0,019)**
- IG - zníženie hodnôt CD3+CD4+IFNg – **štatisticky nevýznamná zmena**

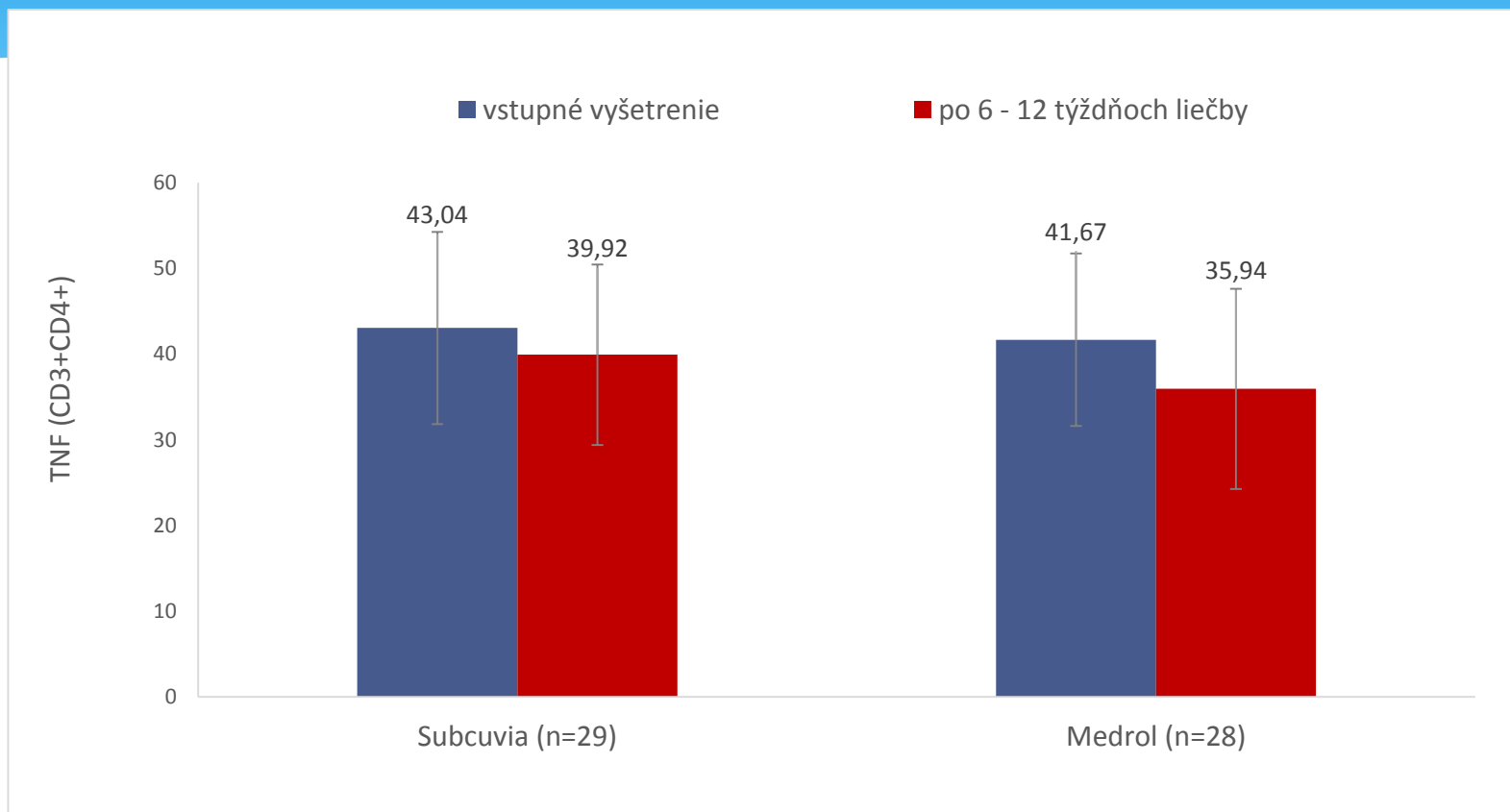
Porovnanie Vplyvu Liečby na CD3+TNF- α



Po liečbe

- Medrol - zníženie hodnôt poklesu **CD3+TNF** v priemere o **5,96 % (p=0,022)**
- IG - zníženie hodnôt **CD3+TNF** – **štatisticky nevýznamná zmena**

Porovnanie vplyvu liečby na CD3+CD4+TNF α



Po liečbe

- Medrol - zníženie hodnôt poklesu CD3+CD4+TNF α v priemere o **5,73 % (p=0,025)**
- IG - zníženie hodnôt CD3+TNF α – **štatisticky nevýznamná zmena**

Záver

✓ Z našich výsledkov vyplýva

✓ **zvýšené hodnoty IFN- γ**

- ✓ liečba metylprednizolón (Medrol) - najvýraznejší efekt na zníženie hodnôt v bunkách nesúcich znaky CD3⁺ aj CD3⁺CD4⁺,
- ✓ pri bunkách nesúcich diferenciačné znaky CD3⁺ došlo k signifikantnému zníženiu hodnôt IFN- γ aj u IG - imunoglobulínov .

✓ **zvýšené hodnoty TNF- α**

- ✓ liečba metylprednizolón (Medrol) - najvýraznejší efekt na zníženie hodnôt v bunkách nesúcich znaky CD3⁺,
- ✓ v bunkách nesúcich diferenciačné markery CD3⁺CD4⁺ došlo naopak k signifikantnému zníženiu hodnôt aj u IG - subkutánných imunoglobulínov .

Z výsledkov možno usudzovať, že pri zvýšených hodnotách prozápalových T_H1 cytokínov je najvhodnejšia liečba **perorálnym metylprednizolónom**.

Táto liečba je zároveň najlacnejšia a má najjednoduchšiu cestu podania, čo môže prispieť ku zvýšeniu compliance pacientiek.

Ďakujem za Spoluprácu

MUDr. Malíčková Karin - Praha,

RNDr. Tibenská Elena, PhD - Medirex a.s., Bratislava.

