TNF dışı biyolojik ajanların Gebelikte Kullanımı

Dr. Zevcet YILMAZ
Tepecik EAH Romatoloji

TNF dışı biyolojik ajanların Gebelikte Kullanımı

- Kronik inflamatuar hastalıklar genellikle üreme çağındaki kadınları etkiler.
- Biyolojik ve hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici ilaçların (bDMARD'lar ve tsDMARD'lar) yaygın kullanımı, hastalık aktivitesini yönetmeye, eklem hasarını ve organ komplikasyonlarını önlemeye olanak sağlamıştır.
- Etkili tedavinin kesilmesinin altta yatan hastalığın alevlenmesine ve hem anne hem de çocukta komplikasyonlara yol açabileceği de unutulmamalıdır.
- Hamilelik sırasında bu hastalıkların tedavisi, çözülmemiş önemli bir konudur.

Mena-Vazquez N, Manrique-Arija S, Fernandez-Nebro A. Safety of biologic therapies during pregnancy in women with rheumatic disease. *World J Rheumatol* 2015; 5(2): 82-89

TNF dışı biyolojik ajanların Gebelikte Kullanımı

- ✓ Hamilelik ve romatizmal hastalıkların etkileşimi için önemli kanıtlar olmasına rağmen, insanlarda hamilelikte biyolojik ilaçların güvenliği hakkında çok az bilgi mevcuttur.
- ✓ Bu ilaçların hamilelik ve emzirme döneminde güvenlik profilini ve çocuğun gelişimi üzerindeki etkilerini belirleyen randomize klinik çalışmalardan elde edilen kanıt eksikliği vardır.
- ✓ Bilgilerin çoğu hayvanlarla yapılan deneysel çalışmalara dayanmaktadır.
- ✓ Biyolojik ilaç üreticileri, bu ajanların planlı bir hamilelikten önce değişen süreler için kesilmesini tavsiye etmektedir.

Mena-Vazquez N, Manrique-Arija S, Fernandez-Nebro A. Safety of biologic therapies during pregnancy in women with rheumatic disease. *World J Rheumatol* 2015; 5(2): 82-89

TNF dışı biyolojik ajanların Gebelikte Kullanımı

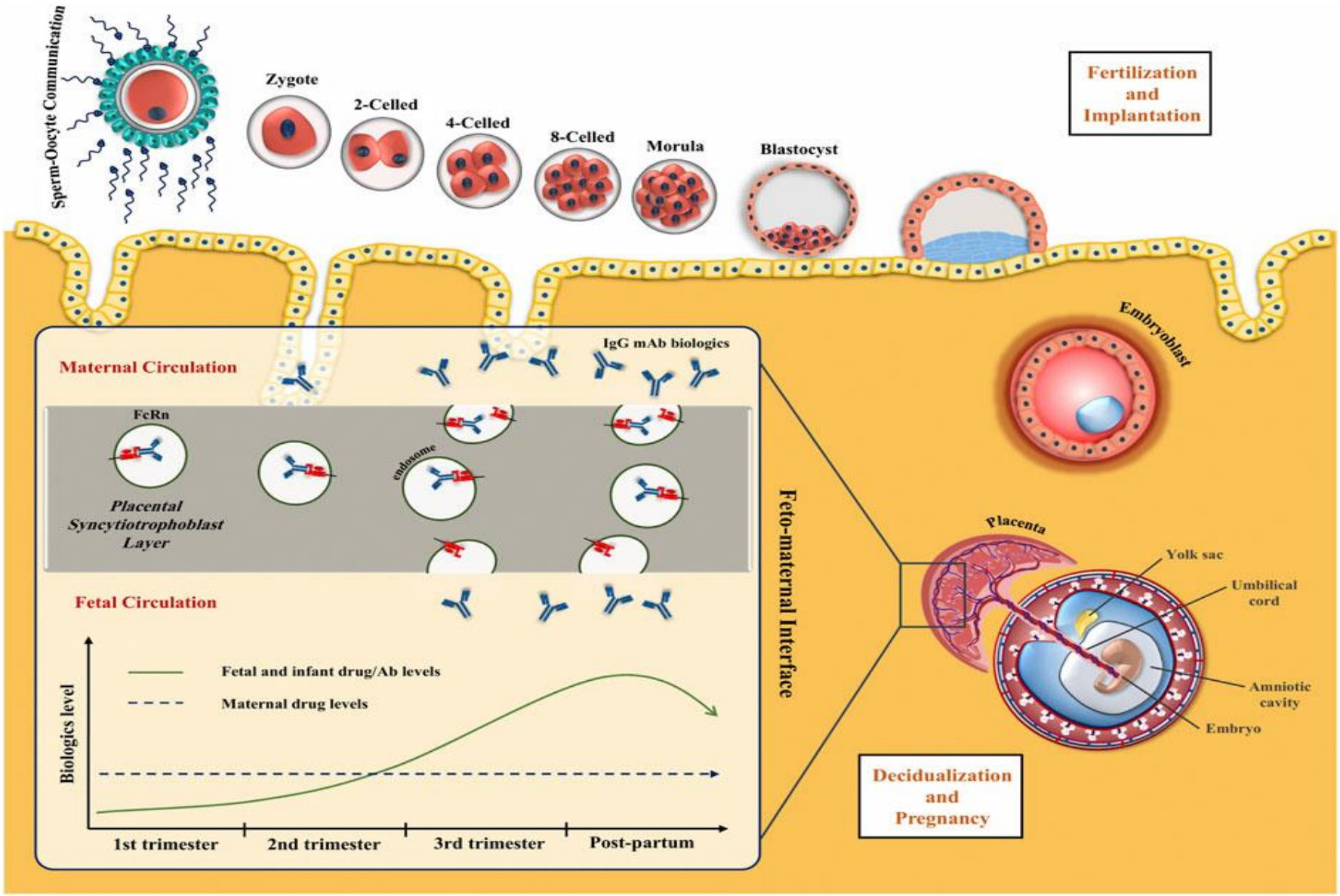
- Gebelerde etik nedenlerle ilaçların güvenilirliğini araştıran randomize çalışmalar planlanmıyor.
- Tüm lisanslı biyolojikler, **immünoglobulin G (IgG)** molekülünün tamamı ya da bir kısmıdır.
- **IgG1**'in **Fc** kısmını içeren biyolojiklerin aktif taşınması fetal trofoblastlar üzerinde eksprese edilen Fc reseptörleri aracılığıyla olur.
- Fc reseptörlerinin ekspresyonu implantasyon ve organogenez sırasında oldukça düşüktür, ancak **13. haftadan** sonra gebelik boyunca hızlı bir şekilde artar.

Mena-Vazquez N, Manrique-Arija S, Fernandez-Nebro A. Safety of biologic therapies during pregnancy in women with rheumatic disease. *World J Rheumatol* 2015; 5(2): 82-89

TABLE 1 Biologic drug structure and current UK summary of product recommendations on use during pregnancy

Drug	Structure/function	Current UK summary of product recommendations for use during pregnancy[a]
Etanercept	Soluble p75 TNF-receptor and IgG1 Fc portion fusion protein	Discontinue at least 3 weeks prior to conception
Infliximab	Chimeric human-murine IgG1 monoclonal antibody against TNF	Discontinue at least 6 months prior to conception
Adalimumab	Fully human monoclonal IgG1 antibody against TNF	Discontinue at least 5 months prior to conception
Golimumab	Fully human monoclonal IgG1 antibody against TNF	Discontinue at least 6 months prior to conception
Certolizumab pegol	Pegylated humanized antibody Fab' fragment against TNF	Discontinue at least 5 months prior to conception
Rituximab	Chimeric human-murine IgG1 monoclonal antibody against CD-20 (on B cells)	Discontinue at least 12 months prior to conception
Anakinra	Recombinant human IL-1 receptor antagonist	Not recommended during pregnancy—no details on cessation advice
Abatacept	Extracellular CTLA-4 domain and IgG1 Fc portion fusion protein	Discontinue at least 14 weeks prior to conception
Tocilizumab	Humanized monoclonal IgG1 antibody against IL-6 receptor	Discontinue at least 3 months prior to conception

[a]Source: www.medicines.org.uk [1].



ŞEKİL 1 . IgG mAb'lerinin plasental transferi. IgG, plasentayı sinsityotrofoblast tabakasından geçen tek antikor sınıfıdır. FcRn, endozomdaki maternal IgG'yi içselleştirir ve onu sinsityotrofoblast tabakasının diğer tarafında serbest bırakır. IgG iletimi, gebeliğin üçüncü trimesterinde önemli ölçüde artar

Rituximab

- RTX, B hücresi yüzey antijeni CD20'ye karşı kimerik bir monoklonal antikordur.
- ✓ B hücre deplesyonu yapan (anti CD20), **IgG1** subtip mAb yapısındadır.
- ✓ Aktif plasental pasaj ile geçebilir, özellikle 2–3. trimesterden sonra kord kan düzeyleri termde anne ile aynı veya fazladır.
- ✓ Ritüksimabın konsepsiyon öncesi ve birinci trimesterde kullanımı, fetüste olumsuz sonuçlara yol açmamakla birlikte, yenidoğanda bazen geçici lenfopeni veya nötropeni gözlemlenmiştir.
- ✓ Ayrıca, 2–3. trimester maruziyetinde, postpartum 6. aya kadar uzayabilen B hücre deplesyonuna neden olur.

Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. Blood 2011;117: 1499–506.

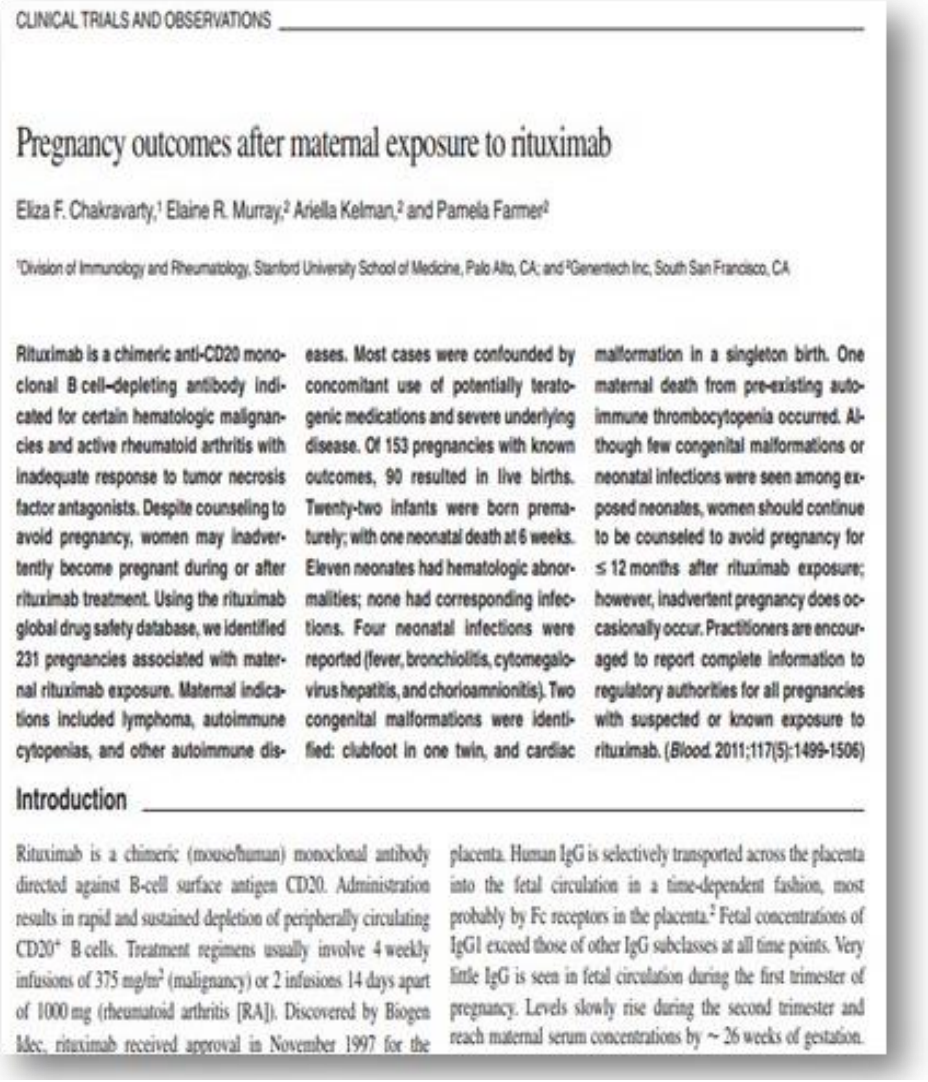
Rituximab

- FDA kategorisi C olarak sınıflandırılmıştır, yani "hamile kadınlar üzerinde çalışılmamıştır, ancak hayvan gelişimsel toksisite çalışmaları fetüs üzerinde olumsuz bir etki göstermiştir" anlamına gelir.
- Birinci trimester ve organogenez sırasında aktif transplasental geçişi yoktur, ancak ikinci ve üçüncü trimesterin sonlarında plasentayı aktif olarak geçer ve fetal ve neonatal B hücre gelişimini etkileyerek enfeksiyon riskinin artmasına neden olabilir.

Ostensen M, et al. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. Curr Opin Rheumatol 2011;23(3):293-8.

Rituximab

- Chakravarty et al. RTX'e maruz kalan 153 hastada gebelik sonuçları bildirmiştir.
- Bu gebeliklerin 90'ı canlı doğum, 23'ü erken doğum ve 1'i perinatal ölümle sonuçlanmıştır.
- 11 bebekte doğumda hematolojik anormallikler (periferik B-hücresi tükenmesi, nötropeni, lenfopeni, trombositopeni ve anemi) 4'ünde perinatal enfeksiyonlar vardı.
- 2 bebekte doğuştan kusurlar vardı (doğuştan pes ekinovarus ve kardiyak malformasyon).
-



CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab

Eliza F. Chakravarty,[1] Elaine R. Murray,[2] Ariella Kelman,[2] and Pamela Farmer[2]

[1]Division of Immunology and Rheumatology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, CA; and [2]Genentech Inc, South San Francisco, CA

Rituximab is a chimeric anti-CD20 monoclonal B cell–depleting antibody indicated for certain hematologic malignancies and active rheumatoid arthritis with inadequate response to tumor necrosis factor antagonists. Despite counseling to avoid pregnancy, women may inadvertently become pregnant during or after rituximab treatment. Using the rituximab global drug safety database, we identified 231 pregnancies associated with maternal rituximab exposure. Maternal indications included lymphoma, autoimmune cytopenias, and other autoimmune diseases. Most cases were confounded by concomitant use of potentially teratogenic medications and severe underlying disease. Of 153 pregnancies with known outcomes, 90 resulted in live births. Twenty-two infants were born prematurely; with one neonatal death at 6 weeks. Eleven neonates had hematologic abnormalities; none had corresponding infections. Four neonatal infections were reported (fever, bronchiolitis, cytomegalovirus hepatitis, and chorioamnionitis). Two congenital malformations were identified: clubfoot in one twin, and cardiac malformation in a singleton birth. One maternal death from pre-existing autoimmune thrombocytopenia occurred. Although few congenital malformations or neonatal infections were seen among exposed neonates, women should continue to be counseled to avoid pregnancy for ≤ 12 months after rituximab exposure; however, inadvertent pregnancy does occasionally occur. Practitioners are encouraged to report complete information to regulatory authorities for all pregnancies with suspected or known exposure to rituximab. (*Blood* 2011;117(5):1499-1506)

Introduction

Rituximab is a chimeric (mouse/human) monoclonal antibody directed against B-cell surface antigen CD20. Administration results in rapid and sustained depletion of peripherally circulating $CD20^+$ B cells. Treatment regimens usually involve 4 weekly infusions of 375 mg/m^2 (malignancy) or 2 infusions 14 days apart of 1000 mg (rheumatoid arthritis [RA]). Discovered by Biogen Idec, rituximab received approval in November 1997 for the

placenta. Human IgG is selectively transported across the placenta into the fetal circulation in a time-dependent fashion, most probably by Fc receptors in the placenta.[2] Fetal concentrations of IgG1 exceed those of other IgG subclasses at all time points. Very little IgG is seen in fetal circulation during the first trimester of pregnancy. Levels slowly rise during the second trimester and reach maternal serum concentrations by ~ 26 weeks of gestation.

Journal of Autoimmunity 43 (2013) 55–59

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of Autoimmunity

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jautimm

B-cell depletion therapy and pregnancy outcome in severe, refractory systemic autoimmune diseases

Shirish R. Sangle, Pamela M.K. Lutalo, Rachel J. Davies, Munther A. Khamashta, David P. D'Cruz*

Graham Hughes Research Laboratory, The Rayne Institute, St Thomas' Hospital, Guy's, St Thomas' Hospital and King's College Medical School, London SE1 7EH, UK

ARTICLE INFO

ABSTRACT

✓ Sangle ve ark. gebe kalmadan önce RTX'e maruz kalan Sistemik lupus eritematozuslu 5 hastada gebelik sonuçlarını bildirdi. Bebeklerden biri özofagus atrezisi ile doğdu.

Rituximab

- Hamile ve emziren hastalarda klinik uygulamada biyolojik ilaçların kullanımına ilişkin EULAR 2016 kılavuzlarına göre
  RITUXIMAB
- ✓ Mevcut kanıtlar, konjenital malformasyon oranlarında artış olmadığını göstermektedir.
- ✓ İstisnai durumlarda, gebeliğin erken döneminde kullanılabilir.
- ✓ Ancak gebeliğin sonraki aşamalarında kullanıldığında, klinisyenler yenidoğanda B hücre tükenmesi ve diğer sitopeni riskinin farkında olmalıdır.

Götestam Skorpen C, et al. Ann Rheum Dis 2016; 0:1-16

Belimumab

- B lenfosit stimülatörü, insan mAb olup solubl BlyS'ye *(B cell-activating factor,* BAFF) bağlanarak periferik B hücrelerinde azalmaya neden olur.
- Hayvan çalışmalarında transplasental geçiş gösterilmekle birlikte, doğum öncesi konjenital anomaliler saptanmamıştır.

✓ Belimumaba erken in utero maruz kalma ile konjenital malformasyon oranlarında bir artış olmadığı gözlenmiş.

•Calligaro A, Hoxha A, Ruffatti A, Punzi L. Are biological drugs safe in pregnancy? Reumatismo 2015;66:304–17.

Belimumab

Klinik denemeler sırasında, hastalar başka tedaviler alırken tesadüfen gebeliğin meydana geldiğinin anlaşılması üzerine belimumabın kesildiği 83 ilaca maruz kalan gebelikten elde edilen bilgiler aşağıdakilerle sonuçlanmıştır:

- Spontan düşükler - yüzde 28
- Elektif gebelik sonlandırması – yüzde 24
- Canlı doğumlar – yüzde 42
- Konjenital anomaliler – yüzde 4 (3 hasta)

➢ Bir derlemede uzmanlar, veri eksikliğine dayanarak, hastaların belimumabı bıraktıktan sonra gebe kalmaya başlamadan önce dört ay beklemesi gerektiği görüşünü dile getirdiler.

➢Peart E, Clowse ME. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature. Curr Opin Rheumatol 2014; 26:118.

Tocilizumab

- TCZ, orta ila şiddetli RA ve poliartiküler ve sistemik JIA tedavisinde kullanılan hümanize bir IL-6 reseptör inhibitörüdür.
- FDA gebelik kategorisi C olarak sınıflandırılır.
- TCZ, gebe kalmadan üç ay önce kesilmelidir.
- İnsan **IgG1** mAb, solubl ve membran reseptörlerine bağlanarak IL-6 aktivitesini inhibe eder.
- Hayvan çalışmalarında gebelik veya embriyo-fetal gelişim üzerine yan etki gözlenmemiştir ancak yüksek dozlarda (50 mg/kg/gün, normal dozun >100) spontan abortus ve fetal ölüm oranı artmıştır.

Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. Ann N Y Acad Sci 2014;1317:32-8

Tocilizumab

- TCZ ile ilgili deneyim, 2010‘ daki ACR Yıllık Toplantısında klinik araştırma raportörünün sunduğu vaka serileriyle sınırlıdır.
- Kontraseptif kullanım gerekliliğine rağmen 32 hastada, birkaç klinik araştırmaya katılan 4009 hasta arasında otuz üç gebelik rapor edilmiştir.
- Vaka sayısının azlığı ve terapötik düşük oranlarının yanı sıra eşzamanlı ilaç kullanımı, hamilelik sırasında TCZ'nin güvenliği ile ilgili çıkarılabilecek sonuçları sınırlandırmaktadır.

Mena-Vazquez N, Manrique-Arija S, Fernandez-Nebro A. Safety of biologic therapies during pregnancy in women with rheumatic disease. *World J Rheumatol* 2015; 5(2): 82-89

Modern Rheumatology

Taylor & Francis

ISSN: 1439-7595 (Print) 1439-7609 (Online) Journal homepage: http://www.tandfonline.com/loi/imor20

Pregnancy outcomes after exposure to tocilizumab: A retrospective analysis of 61 patients in Japan

Ken Nakajima, Omi Watanabe, Mayumi Mochizuki, Ayako Nakasone, Nobuhiko Ishizuka & Atsuko Murashima

Nakajima et al. TCZ'ye maruz kalan 50 gebeliğin sonuçlarını bildirdi.

✓36 doğumda konjenital anomali izlenmedi.

✓ 9'u spontan düşükle sonuçlandı .

✓5 sonlandırılan gebelik, 1 kaudal regresyon sendromu vakasını içeriyordu.

✓Spontan düşük oranı genel popülasyondaki orana benzer şekilde %18 idi.

Reprod Toxicol. 2016 Apr;60:29-32. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.01.002. Epub 2016 Jan 21.

Pregnancy outcome after tocilizumab therapy in early pregnancy-a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Center.

Weber-Schoendorfer C[1], Schaefer C[2].

- Farmakovijilans Merkezi Embriyotoks Berlin'den 16 anne vakasının sonuçları şunlardı:
- 11 canlı doğan bebek, 4 spontan düşük 1 kişisel nedenlerle isteyerek düşük, konjenital malformasyonlar kaydedilmedi, ancak 15+3. haftada 1 spontan düşük, kaynağı bilinmeyen hidrops fetalis ile komplike oldu .

Tocilizumab

- Hamile ve emziren hastalarda klinik uygulamada biyolojik ilaçların kullanımına ilişkin EULAR 2016 kılavuzlarına göre

✓ **TOCILIZUMAB**

- Yetersiz dokümantasyon nedeniyle hamilelik sırasında güvenlik konusunda herhangi bir açıklama yapılamaz; bu nedenle TCZ ile tedaviden kaçınılır.
- Anne sütünde TCZ ile ilgili veri bulunmamaktadır, bu nedenle emzirmede TCZ'den kaçınılmalıdır.

Götestam Skorpen C, et al. Ann Rheum Dis 2016; 0:1-16

Sekukinumab

- IL-17A'ya karşı monoklonal insan antikorudur. Hayvan çalışmalarında embriyotoksik etkisi saptanmamıştır.
- Ancak, yeni bir biyolojik ajan olup, gebelik ve laktasyonda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.
- Mevcut çalışma sonuçları, erken evrede kullanıldığında secukinumabın gebelik üzerindeki olumsuz etkisi olmadığı yönündedir.

Hoffman MB, Farhangian M, Feldman SR. Psoriasis during pregnancy: characteristics and important management recom- mendations. Expert Rev Clin Immunol 2015;11:709–20.

Sekukinumab

- 2018'de, sonucu bilinen 153'ü de dahil olmak üzere ilaca maruz kalan 292 hamileliği içeren secukinumab güvenlik sicilinden elde edilen veriler yayınlandı.
- Konjenital bozuklukların ve düşüklerin insidansı, genel popülasyonda bildirilenlerle karşılaştırılabilir düzeydeydi.
- Hastaların çoğunda tedavi ilk trimesterde kesilirken 18 kadın tedavilerine ilk trimesterden sonra da devam etti .

Hoffman MB, Farhangian M, Feldman SR. Psoriasis during pregnancy: characteristics and important management recom- mendations. Expert Rev Clin Immunol 2015;11:709–20.

Ustekinumab

- IL-12 ve IL-23 sitokinlerinin ortak p40 alt birimlerini yüksek spesifite ve benzerlikle bağlayarak bloke eden, rekombinant, insan mAb'sidir.
- Hayvan çalışmalarında maternal veya fetal açıdan herhangi bir toksisite oluşturmadığı, ancak postnatal 120. günde hala fetal serumda ve az da olsa anne sütünde de varlığı gösterilmiştir.

•Brown SM, Aljefri KA, Waas R, Hampton PJ. Systemic medica- tions used in treatment of common dermatological conditions: safety profile with respect to pregnancy, breast feeding and con- tent in seminal fluid. J Dermatolog Treat 2019;30:2–18.

Ustekinumab

- Klinik çalışmalardaki 42 maternal ustekinumab maruziyeti vakasının (gebelik tespit edildiği anda her vakada ilaç kesilmişti) incelendiği bir derlemede;
- 10 canlı sağlıklı doğum,
- 6 spontan düşük,
- 8 elektif sonlandırma,
- 16 bilinmeyen sonuç ve 2 olumsuz (ama belgelenmemiş) sonuçları olan canlı doğum olarak bildirilmiştir.
- Sınırlı deneyim ve zayıf kanıt nedeni ile konsepsiyondan en az 5–6 ay önce kesilmesi ve gebelik planlanırsa, diğer medikasyonların değerlendirilmesi önerilmektedir.

•Brown SM, Aljefri KA, Waas R, Hampton PJ. Systemic medica- tions used in treatment of common dermatological conditions: safety profile with respect to pregnancy, breast feeding and con- tent in seminal fluid. J Dermatolog Treat 2019;30:2–18.

Tofasitinib (tsDMARD)

- Janus-kinase-3 (JAK3) inhibitörü, küçük bir moleküldür. Gebelik ve laktasyondaki verileri kısıtlıdır.
- ✓ Hayvan deneylerinde **fetüs üzerine olumsuz ve teratojenik** etkileri gösterilmiş.
- ✓ Tofasitinib maruziyeti olan 47 RA/PsA hastasının gebelik sonuçları incelenmiş; konjenital malformasyon %2, spontan abortus %15 olup genel popülasyonla benzer bulunmuştur.
- ✓ Konsepsiyondan en az 2 ay önce kesilmesi ve molekül yapısı küçük olduğu için laktasyonda kullanılmaması önerilmektedir.

•Clowse ME, Feldman SR, Isaacs JD, et al. Pregnancy outcomes in the tofacitinib safety databases for rheumatoid arthritis and psoriasis. Drug Saf 2016;39:755–62.

Anakinra

- Anakinra, bir interlökin (IL)-1a reseptör antagonistidir.
- FDA gebelik kategorisi B olarak derecelendirilmiştir.
- Yarı ömrü 4-6 saattir. Kısa yarı ömrü nedeniyle Anakinra'nın gebe kalmadan önce kesilmesi gerekli değildir.
- Gebelikte kullanımına dair yeterli veya iyi kontrollü çalışma yoktur.
- Hayvan çalışmalarında fertilite ya da fetüs üzerine olumsuz bir etki gösterilememiştir.

Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. Ann N Y Acad Sci 2014;1317:32-8

Anakinra

- Anakinra'yı insanlarda kullanılandan 100 kata kadar daha yüksek dozlarda kullanan sıçanlar ve tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalar, kısırlık veya fetal zarar ile ilgili sorunları göstermedi .
- İnsanlarda bu konularla ilgili yeterli çalışma yapılmamıştır, ancak hamile olup tedavi edilen yetişkin başlangıçlı Still hastalığı olan kadınların birkaç vaka raporu sağlıklı yenidoğanlarla sonuçlanmıştır.

•Berger CT, Recher M, Steiner U, Hauser TM. A patient’s wish: anakinra in pregnancy. Ann Rheum Dis 2009;68:1794–5.

Ann Rheum Dis. 2009 Nov;68(11):1794-5. doi: 10.1136/ard.2008.105833.

A patient's wish: anakinra in pregnancy.

Berger CT, Recher M, Steiner U, Hauser TM.

Clin Exp Rheumatol. 2011 Nov-Dec;29(6):1021-3. Epub 2011 Dec 22.

Successful outcome of two pregnancies in patients with adult-onset Still's disease treated with IL-1 receptor antagonist (anakinra).

Fischer-Betz R[1], Specker C, Schneider M.

- ✓ Hamilelik sırasında anakinra kullanımı ile ilgili deneyimler sınırlıdır.
- ✓ Erişkin başlangıçlı Still hastalığının tedavisi sırasında anakinra alan hastalarda üç gebelik, zamanında canlı doğumla sonuçlanmıştır.

Arthritis Rheumatol. 2014 Nov;66(11):3227-32.

Anakinra use during pregnancy in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS).

Chang Z[1], Spong CY, Jesus AA, Davis MA, Plass N, Stone DL, Chapelle D, Hoffmann P, Kastner DL, Barron K, Goldbach-Mansky RT, Stratton P.

- ✓Chang et al. kriyopirin ile ilişkili periyodik sendromun tedavisi için anakinra alan 9 kadında 15 gebeliğin sonuçlarını tanımladı.

- ✓Sonuçlar arasında 14 sağlıklı term bebek ve 1 Renal ageneziden kaynaklanan intrauterin fetal ölüm.

Kanakinumab

- İnsan IL-1b mAb (IgG1), IL-1b blokeridir.
- Yarı ömrü 28 gündür. Hayvan çalışmalarında çok yüksek dozlarda *fetal kemik gelişiminde gecikmeler* gösterilse de fetal malformasyonlar veya embriyonik toksisite hakkında herhangi bir kanıt bulunamamıştır.
- İnsan gebeliğinde kullanımına dair yeterli veri veya kontrollü çalışma yoktur.
- İdeal olan konsepsiyondan önce, daha fizyolojik ve kısa yarı ömürlü olan anakinraya geçilmesidir.

•Toker O, Hashkes PJ. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated peri- odic syndrome (CAPS). Biologics 2010;4:131–8.

Abatacept

- ✓ ABT, sitotoksik T lenfosit bağlantılı antijen 4 ve T hücresi aktivasyonu için CD80/CD86:CD28 ortak uyarıcı sinyalini bloke eden **IgG1'in** Fc fragmanını (CTLA4Ig) içeren bir füzyon rekombinant moleküldür.
- ✓ Abatacept tedavisi gebe kalmadan üç ay önce kesilmelidir.
- ✓ Fc fragmanı içerir ve plasentadan geçer.
- ✓ Hayvan çalışmalarında teratojen bulunmamıştır.

Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. Ann N Y Acad Sci 2014;1317:32-8

SlidePlayer

ELSEVIER
Seminars in Arthritis and Rheumatism
Volume 45, Issue 3, December 2015, Pages 351–356

Pregnancy outcomes following exposure to abatacept during pregnancy

Monica Kumar, MD, MPH[a, 1], Laura Ray, RN[a], Sudha Vemuri, PhD[b], Teresa A. Simon, MPH[a]

- Klinik araştırmaları, vaka sunumlarını ve Teratoloji Bilgi Uzmanları Organizasyonu kayıtlarını içeren bir inceleme raporuna göre ;
- ✓ Maternal abatacept maruziyetini takiben 151 gebelikten 7 canlı doğumda konjenital anomaliler (yarık dudak/yarık damak, konjenital aort anomalisi, meningosel, pilor stenozu, kafatası malformasyonu, ventriküler septal defekt/konjenital arteriyel malformasyon ve Down's sendromu).
- ✓ Anne maruziyeti olan 59 vaka abortusla sonuçlandı (40 spontan ve 19 elektif)

Abatacept

Hamile ve emziren hastalarda klinik uygulamada biyolojik ilaçların kullanımına ilişkin EULAR 2016 kılavuzlarına göre

- **ABATACEPT**

- ✓ Yetersiz dokümantasyon nedeniyle hamilelik sırasında güvenlik konusunda herhangi bir açıklama yapılamaz; bu nedenle abatacept ile tedaviden kaçınılır.
- ✓ Anne sütünde abatacept ile ilgili veri yoktur, bu nedenle emzirmede abatacept'ten kaçınılmalıdır.

Götestam Skorpen C, et al. Ann Rheum Dis 2016; 0:1-16

Diğer non-TNF biyolojikler

- Hamilelikte belirli biyolojik ajanların ve küçük moleküllerin kullanımıyla ilişkili risklerle ilgili genel olarak yeterli kanıt yoktur.
- Annenin sağlığı bu tür bir tedaviye büyük ölçüde bağlıysa, bazen bu ilaçlardan birinin hamilelik sırasında uygulanmasına devam edilmesi gerekir.

- **Apremilast**
- **Iksekizumab**
- **Sarilumab**
- **Barisitinib**

SONUÇ

- ✓ Gebelik sırasında bu ajanların güvenliğini göstermek için daha büyük ileriye dönük kayıtların yapılmasına ihtiyaç vardır:
- Büyük kadın nüfusu
- Hedeflenen ajanlarla tedavi edilmeyen hastalardan ve sağlıklı kadınlardan oluşan, yeterince eşleştirilmiş kontrol grupları
- Hastalık aktivitesi, organ komplikasyonları, komorbiditeler, diğer ilaçlar gibi kafa karıştırıcı faktörlerin analizi
- Potansiyel bağışıklık sistemi bozuklukları, neoplazmlar ve zihinsel gelişim dikkate alınarak utero maruz kalan çocukların uzun takip süresi.

	Substance	Pre-conception	Pregnancy	Lactation	EL	RG
Immunosuppressives	Antimalarials				2	B
	Apremilast				5	D
	Azathioprine / 6-mercaptopurine				2	B
	Cyclophosphamide	3 months			2	C
	Cyclosporine A				2	B
	Leflunomide	24 months*			2	C
	Methotrexate	3 months			2	B
	Mycophenolate	1.5 months			2	B
	Sulfasalazine				2	B
	Tacrolimus				2	B
	Tofacitinib	1.5 months*			4	C
Biologics	Adalimumab				2	B
	Certolizumab				2	B
	Etanercept				2	B
	Golimumab				4	C
	Infliximab				2	B
	Abatacept				4	D
	Anakinra				4	D
	Belimumab				4	D
	Rituximab				4	D
	Secukinumab				5	D
	Tocilizumab				4	D
	Ustekinumab				4	D
	Vedolizumab				4	C

Gebelik öncesi tedavinin kesilmesinin aylara göre zamanlaması, kanıt seviyeleri ve tavsiye dereceleri (gebeliğe referans) dahil olmak üzere, gebelik sırasında ve emzirme döneminde, madde uygulamasına ilişkin gebe kalma öncesi ile ilgili maddeler ve fikir birliği önerileri. (Öneriler: *yeşil* , madde uygulanabilir; *sarı* , madde tavsiyesi için veriler yetersiz; *kırmızı* , madde uygulaması önerilmez. *EL* kanıt düzeyi, *RG* öneri derecesi. *Hayvan modellerinde teratojenik olduğu gösterilmiştir, veriler yetersiz veya mevcut değil insanlarda)

Tablo 1. Romatizmal ilaçların FDA kategorisi, maternal ve fetal etkileri.

İlaç	FDA kategorisi	Maternal	Fetal
TNF inhibitörleri	B	Yok	Yok
Anakinra	B	Yok	Yetersiz veri
Kanakinumab	C		Yetersiz veri
Ritüksimab	C	Yok	Hematolojik anomaliler, enfeksiyon
Abatasept	C	Yok	Yetersiz veri
Tosilizumab	C	Yok	Yetersiz veri
Sekukinumab	B		Yetersiz veri
Ustekinumab	B	Yok	Yetersiz veri
Belimumab	C	Yok	Yetersiz veri
Tofasitinib	C	Yok	Yetersiz veri
İVİG	C	Yok	Yok
İnterferon	C	Yok	Prematüre doğum, intrauterin gelişme geriliği
Kolşisin	B	Yok	Yok
Heparin	C		
Varfarin	X	Kanama	
Bifosfanatlar	X	Hipokalsemi	Hipokalsemi

A: Hayvan çalışmaları ve kadınlardaki kontrollü çalışmalarda ilk trimesterde risk yok, fetal hasar uzak ihtimal.

B: Deney hayvanlarında fetal risk yok, ancak gebelerde kontrollü çalışması yok veya hayvan çalışmalarında gösterilen yan etki kadınlarda ilk trimesterde yapılmış kontrollü çalışmalarda konfirme edilmemiş.

C: İnsanlarda kontrollü çalışma yapılmamış. Hayvan çalışmalarında advers olay var, potansiyel faydası olası riskinden fazla ise kullanılır.

D: İnsanlarda geçerli fetal risk kanıtı var. Hayatı tehdit eden ya da çok ciddi hastalıklarda.

X: Hayvan veya insan çalışmalarında fetal anomaliler gösterilmiş. İlaç kontrendike.

IVIG: İntravenöz Immunoglobulin; **NSAİİ:** Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar; **TNF:** Tümör nekrozis faktör.

SONUÇ

- Romatizmal hastalığı olan kadınlarda gebelik sırasında biyolojik ilaçların güvenliği ile ilgili deneyimlerin neredeyse tamamı vaka serilerinde, vaka sunumlarında veya kayıtlarda belgelenmiştir.
- Bazı kanıtlar, ilaçlar arasındaki güvenlik farklılıklarının yapı ve plasentayı geçme kapasitesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.
- Bugüne kadarki klinik veriler umut verici olsa da, hamilelik sırasında biyolojik ilaçların güvenliği konusunda kesin bir sonuca varılamaz ve daha fazla kanıt olmadan, **bu ilaçlardan gebe kalma anında kaçınılması gerektiğini öneren kılavuzlar henüz değiştirilemez.**

TEŞEKÜRLER