

Môže anti-TNF-alfa liečba ovplyvniť graviditu a mať teratogénny účinok na plod?

Péč, J. ¹, Martinásková, K. ²

¹ Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzity Komenského v Bratislave

korešpondencia: jpec@jfmfmed.uniba.sk

² Dermatovenerologické oddelenie, Fakultná nemocnica A. Reimana, Prešov

korešpondencia: kaja.martin@post.sk

Súhrn

Biologiká skupiny anti-TNF-alfa liečia niektoré život ohrozujúce ochorenia v gastroenterológii, reumatológii a v dermatológii, pričom liečba je dlhodobá a kontinuálna. V niektorých prípadoch sú vitálnou indikáciou liečby, a preto ich nie je možné vysadiť ani počas gravidity. Autori analyzujú problematiku anti-TNF-alfa liečby v priebehu gravidity, predovšetkým počas prvého trimestra vo vzťahu k nožnej teratogenite a vzniku syndrómu VACTERL. Autori uvádzajú dôležitú úlohu TNF-alfa v gravidite, problematiku transplacentárneho prenosu biologík skupiny anti-TNF-alfa a ich možný účinok na plod a diskutuje aj o vplyve tejto liečby na laktáciu.

Kľúčové slová: gravidita, TNF-alfa, biologiká, anti-TNF-alfa, VACTERL

Abstract

The author analyzes the problems of anti-TNF-alpha treatment during pregnancy, particularly during the first trimester, concerning possible teratogenicity of the treatment and the VACTERL syndrome. The author points out the importance of the anti-TNF-alpha treatment in pregnancy, transplacental transmission of the biological anti-TNF-alpha treatment and its possible influence on the fetus.

Key words: pregnancy, TNF-alpha, anti-TNF-alpha, biologic therapy, VACTERL

Úvod

V poslednej dekáde pribúdajú vo svetovom písomníctve početné informácie o anti-TNF-alfa liečbe v priebehu celej gravidity, ako aj v popôrodnom období, v prípadoch, kde táto pre závažnosť základného ochorenia matky (napr. m. Crohn) nemohla byť prerušená. Súčasne sa diskutuje o problematike nežiaducich účinkov anti-TNF-alfa liečby na matku a plod.

Podľa FDA („US Food and Drug Administration“) biologiká skupiny anti-TNF-alfa patria do kategórie B, čo znamená, že počas ich podávania v priebehu gravidity neboli jednoznačne dokázané nežiaduce účinky na plod [1]. Podľa niektorých autorov je táto liečba počas gravidity dokonca považovaná za bezpečnú. Napriek tomu sa o tejto problematike diskutuje aj z dôvodov absencie rozsiahlych a zásadných klinických štúdií na zvieratách. V humánnej medicíne absentujú takéto štúdie z etických dôvodov, a poznatky o teratogenite anti-TNF-alfa prípravkov na zvieratách sú ťažko interpretovateľné do humánnej medicíny. Napríklad infliximab skrížene nereaguje s TNF-alfa iných zvieracích druhov (šimpanz; 1). Poznatky o nežiaducich účinkoch anti-TNF-alfa liečby v gravidite vychádzajú predovšetkým z údajov získaných z národných registrov biologickej liečby v reumatológii, gastroenterológii, dermatológii, z jednotlivých kauzistických informácií a z údajov OTIS („Organisation of Teratology Information Specialists“), sledujúcich ich prípady teratogenity jednotlivých liekov.

Úloha TNF-alfa v gravidite

TNF-alfa zohráva dôležitú úlohu v gravidite. Hodnoty TNF-alfa sú nízke v prvom trimestri, stúpajú v druhom a treťom trimestri s maximom na začiatku pôrodnej činnosti [2]. Hodnoty TNF-alfa sú zvýšené v sére a v amniotickej tekutine v čase začiatku pôrodnej činnosti a pri nežiaducich komplikáciách gravidity, ako sú retardácia rastu plodu, preeklampsia a patologický pôrod [3]. TNF-alfa má zložitý, regulačný účinok kontroly proliferácie buniek [4], podporuje implantáciu blastocytu, vaskulárnu permeabilitu endometria, a vývoj maternice cestou navodenia exprese COX-2 génu v prvom trimestri gravidity [5]. Spolu s ostatnými proinflačnými cytokínmi má TNF-alfa vplyv na začiatok pôrodnej činnosti navodením kontrakcií maternice [2]. Pre regulačný účinok kontroly deplécie, ale aj vývoja periférneho lymfatického tkaniva [4], expozíciou biologikami anti-TNF-alfa v gravidite, môže dôjsť k poruchám vývoja imunitného systému plodu s možnými nežiaducimi následkami. Napriek podpore implantácie blastocytu v prvom trimestri TNF-alfa môže sprostredkovať opakované potraty v neskoršej gravidite [6], ale aj smrť embrya cestou apoptózy buniek embryonálnych štruktúr. V priebehu gravidity solubilné cytokínové receptory, ako TNFR sa podieľajú na regulácii aktivity cytokínov vrátane TNF-alfa. Solubilné cytokínové receptory väzbou na cytokíny môžu mať antagonistický vplyv na účinky TNF-alfa v neskorších štádiách gravidity, nakoľko v druhom a v treťom trimestri hodnoty TNFR sú signifikantne zvýšené [7].

Placentárny transfer biologík anti-TNF-alfa

U primátov, a teda aj u človeka, dochádza ku výdatnému prechodu materského IgG do cirkulácie plodu so začiatkom v druhom trimestri, s maximom pred pôrodom, pričom podtyp IgG1 je transportovaný cez placentu pomocou bielkovín viažucich imunoglobulín [8].

Štruktúra molekúl anti-TNF-alfa biologík, vrátane chimerických a humánných IgG1 anti-TNF-alfa protilátok a solubilných receptorov fúzných proteínov, ktoré sa viažu na Fc fragment ľudského IgG1, dovoľujú minimálny transplacentárny prenos počas prvého trimestra, ktorý však nemožno vylúčiť v druhom a treťom trimestri gravidity [8]. Nanešťastie v súčasnosti absentujú údaje o trasplacentárnom prestupe protilátok vyrobených metodikami genetického inžinierstva perinatálne podávaných gravidným ženám. Vasiliauskas a spol. [9] diagnostikovali terapeutické hladiny infliximabu u novorodenca šesť týždňov po pôrode, v prípade matky liečenej 10 mg/kg hmotnosti infliximabom v priebehu celej gravidity pre refraktérnu formu Crohnovej choroby, s poslednou dávkou infliximabu dva týždne pred pôrodom, bez detegovania infliximabu v materskom mlieku. Sérové hodnoty infliximabu u novorodenca postupne klesali v priebehu šesť nasledujúcich mesiacov. U novorodenca neboli zaznamenané abnormality imunologického profilu, vrátane fyziologických hodnôt T a B lymfocytov, imunoglobulínov, ako aj fyziologickou humorálnou odpoveďou na konjugované polysacharidové vakcíny. Tento údaj je zaujímavý z pohľadu diskutovaného vzniku liekmi navodeného systémového lupus, tvorby humánných antichimerických protilátok (HACA), demyelinizujúcich ochorení a lymfómov u detí exponovaných počas gravidity anti-TNF-alfa liekmi.

Transfer biologík anti-TNF-alfa do materského mlieka

Hodnoty IgG1 produkované do materského mlieka sú veľmi nízke [9]. Názory na hodnoty biologík anti-TNF-alfa v materskom mlieku sa rôznia. Vasiliauskas a spol. [9], ale aj iní autori zaznamenali nedetekovateľné hodnoty infliximabu a adalimumabu s materskom mlieku. Podľa iných autorov sa však infliximab a adalimumab v materskom mlieku nachádzajú v klinicky významných hodnotách [7]. Dokonca bola zaznamenaná akumulácia infliximabu v materskom mlieku u pacientky s reumatoidnou artritídou [10]. Nakoľko fúzny proteín etanercept je sekretovaný do materského mlieka, laktácia by mala byť v prípade liečby týmto biologikom ukončená [11]. V prípade prestupu etanerceptu, infliximabu aj adalimumabu do materského mlieka všetky biologiká anti-TNF-alfa sú trávené gastrointestinálnym traktom novorodenca, v dôsledku čoho dochádza k ich detoxikácii, zábrane rezorpcie, čím sa minimalizuje ich účinok na detský organizmus v priebehu kŕmenia materským mliekom [12]. Vo všeobecnosti však je snaha v prípade liečby anti-TNF-alfa prípravkami v popôrodnom období laktáciu neforsírovať, ba dokonca odhovoriť kojacu matku od kŕmenia novorodenca svojím materským mliekom.

Teratogenita liekov – VACTERL (VATER)

Syndróm VACTERL bol popísaný v súvislosti s užívaním thalidomidu. Etiológia vzniku VACTERL syndrómu je neznáma. Predpokladá sa defekt v TRAF4 (s TNF receptorom asociovaný faktor 4). Syndróm VACTERL predstavuje mnohopočetné malformácie plodu vznikajúce v prvých týždňoch gravidity ako V („Vertebral defects“ – defekty chrbtice), A (Anal atresia, alebo imperforative anus – atrézia anu), C (Cardiac abnormalities – anomálie srdca ako Fallotova tetralógia, komorové a predsieňové defekty septa), T (Tracheo-ozofageálne fistuly, atrézia Trachey), E (atrézia Ezofágu), R (Renal/Radial abnormality – abnormality obličiek/Rádia), L (preaxial Limb abnormality – preaxiálne abnormality končatín). Nekompletný VACTERL s hlavnými vrodenými defektmi vzniká spontánne v 3% – 5% normálnej populácie, čo predstavuje 0,3 – 2,1 prípadov na 10 000 narodených novorodencov [11,13]. Kritériá na diagnózu VACTERL sú striktné a vyžadujú si prítomnosť minimálne troch kongenitálnych anomálií. Niektorí autori ešte vyžadujú vylúčenie špecifických chromozomálnych defektov [11,13].

Pojekt OTIS – sledovanie autoimunitných ochorení v gravidite, monitoruje vedľajšie účinky liečby, teratogenitu a bezpečnosť anti-TNF-alfa liečby počas gravidity od roku 1999. Na základe prospektívnych registrov OTIS liečby etanerceptom a adalimumabom v prvom trimestri gravidity u novorodencov vznikajú kongenitálne malformácie v 7% – 10% prípadov, čo je viac ako u anti-TNF-alfa neexponovaných žien [1].

Register OTIS zozbieral 109 prípadov pacientiek s reumatoidnou artritídou a Crohnovou chorobou exponovaných počas gravidity adalimumabom s 10,1% výskytom hlavných kongenitálnych defektov, ako sú chromozómové anomálie, spina bifida s hydrocefalom, komorový defekt septa, predsieňový defekt septa s periférnou stenózou arteria pulmonalis, subluxáciou dysplázie rebra s inguinálnou herniou, agenézu corpus callosum, bližšie nešpecifikovaný defekt srdca, kongenitálny hypotyreoidizmus. Okrem toho sa pozorovali prípady spontánneho potratu, potreby viesť pôrod sekciou, infekcie (predovšetkým *Escherichia coli*) počas gravidity [14,15].

Zo súboru 175 žien exponovaných v priebehu gravidity etanerceptu (OTIS štúdia – 14,15), boli hlavné kongenitálne anomálie novorodencov pozorované v 8,5% prípadov.

Záver

Názory na vznik kongenitálnych malformácií novorodencov, ktorých matky boli exponované anti-TNF-alfa liečbe počas gravidity sa rozchádzajú. Popísaných je totiž viac prípadov nepoškodených novorodencov matiek liečených počas celej gravidity anti-TNF-alfa prípravkami pre ťažké formy na inú liečbu refraktérnych m. Crohn.

Ďalším problémom hodnotenia uvedenej problematiky je kombinovaná systémová nebiologická liečba s biologikami skupiny anti-TNF-alfa v období pred počatím, z ktorých niektoré majú veľmi vysoký teratogénny potenciál (napríklad metotrexát, acitretín). Významný vplyv na vývoj plodu môžu mať aj asociované ochorenia a chronické bakteriálne a až do gravidity nepoznané parazitárne a vírusové infekcie, ako aj genetická výbava obidvoch rodičov.

V prípade psoriázy, rovnako ako aj reumatoidnej artritídy, sa ochorenie počas gravidity zlepšuje. U psoriázy je možné významné zlepšenie ochorenia pozorovať v 55% prípadov a zhoršenie ochorenia iba v 23% prípadov [16]. Kvôli týmto okolnostiam je možné v niektorých prípadoch psoriázy v gravidite prechodne upustiť od systémovej liečby, napriek tomu, že v období pred graviditou pacientka takúto liečbu dlhodobo dostávala.

Literatúra

1. Osting VC, Carter JD. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(3):421-429.
2. Daher S, Fonseca F, Ribero O, Musatti C, Gerbase-DeLima M. Tumor necrosis factor during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;83(1):77-79.
3. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF) alfa therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(4):695-698.
4. Toder V, Fein A, Carp H, Torchinsky A. TNF-alfa in pregnancy loss and embryo maldevelopment: a mediator of detrimental stimuli or a protector of the fetoplacental unit? *J Assist Reprod Genet.* 2003;20(2):73-81.
5. Imseis HM, Zimmerman PD, Samuels P, Kniss DA. Tumour necrosis factor alfa induces cyclo oxygenase 2 gene expression in first trimester trophoblast: suppression by glucocorticosteroids and NSAIDs. *Placenta.* 1997;18(7):521-526.
6. Yu XW, Yan CF, Jin HL, Li X. Tumor necrosis factor receptor 1 expression and early spontaneous abortion. *Int J Gynecol Obstet.* 2005;88(1):44-48.
7. Vinet E, Pineau Ch, Gordon C, Clarke AE, Bernatsky S. Anti-TNF therapy and pregnancy outcomes in women with inflammatory arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5(1):27-34.
8. Simister NE. Placental transport of immunoglobulins. *Vaccine.* 2003;21(24):3365-3369.
9. Vasilias EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(10):1255-1258.
10. Forger F, Matthias T, Oppermann M, Oestense M, Helmke K. Infliximab in breast milk. *Lupus* 2007;13:A753.
11. Ostensen M. Are TNF inhibitors safe in pregnancy? *Nature Reviews/Rheumatology.* 2009;5:184-185.
12. Mahmood I, Green MD. Drug interaction studies of therapeutic proteins or monoclonal antibodies. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1540-1554.
13. Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol* 2004;31:1017-1018.
14. Johnson DL, Jones KL, Chambers CD. Pregnancy outcomes in women exposed to adalimumab. (Abstracts) Presented at the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) meeting in Hamburg, Germany on 6 February 2009. Prospective registry data of women exposed to adalimumab in pregnancy.
15. Johnson DL, Jones KL, Chambers CD. Pregnancy outcomes in women exposed to etanercept. The OTIS autoimmune disease in pregnancy project (abstract). Available from: www.otispregnancy-org/hm/. Last accessed 9 August 2009). Prospective registry data of women exposed to etanercept in pregnancy.
16. Griffiths CEM. Management of psoriasis in pregnancy: time to deliver? *Brit J Dermatol.* 2010;163:235.