

## Biyolojik tedaviler ve gebelik

### Biological treatments and pregnancy

Ayten Yazıcı, Ayşe Çefle

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli

#### Özet

Biyolojik ajanlar, inflamatuvar romatolojik hastalıkların patolojik mekanizmalarını direkt hedef alır. Biyolojik ajanların transplasental geçişleri moleküler yapılarına bağlı olarak değişir. İnsanda gebelik ile ilgili tecrübeler sınırlıdır. Mevcut bilgilerin çoğu vaka bildirimlerinden ve retrospektif çalışmalardan elde edilmiştir. Bu nedenle gebelik öncesinde ve konsepsiyon sırasında bu ilaçların kesilmesi önerilmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Romatolojik hastalıklar, biyolojik ajanlar, gebelik

#### Summary

Biological agents target directly the pathological process of autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Transplacental passage of biological agents differs related to their molecular structure. Human pregnancy experience is limited, the majority of information was derived from isolated case reports, and retrospective studies. Therefore these drugs must be discontinued before or at conception.

**Key words:** Rheumatic diseases, biological agents, pregnancy

Son dönemde yaygın olarak kullanılan biyolojik ajanlar, inflamatuvar romatolojik hastalıkların patolojik mekanizmalarını direkt hedef alan tedavilerdir. Bu ilaçlar klasik hastalık modifiye edici ilaçlardan hem hızlı etkili hem de etkin tedavilerdir. Tüm biyolojik ajanların içerdiği IgG'nin kristalize olabilen parçası (Fc) trofoblasttaki Fc reseptörü aracılığı ile aktif olarak plasentadan geçer. Moleküler yapılarına bağlı olarak biyolojik ajanların transplasental geçişleri birbirinden farklıdır (**Tablo 1**). Monoklonal antikorlarda geçiş fazla olup füzyon proteinlerinde veya immünglobulinin Fc fragmanını içermeyenlerde az geçiş görülmektedir.<sup>[1]</sup>

Hayvan çalışmalarında organogenez sırasında fetüsün IgG'ye çok düşük oranda maruz kaldığı, fakat ikinci trimesterde bu geçişin arttığı, terme kadar da artışın devam ettiği gösterilmiştir.<sup>[1]</sup> Biyolojik ajanlar nispeten yeni ilaçlar olduğu için gebelikte kullanımları ile ilgili bilgiler yetersizdir. Mevcut bilgilerin çoğu vaka bildirimlerinden ve retrospektif

çalışmalardan elde edilmiştir.<sup>[1,2]</sup> İnsanda gebelik ile ilgili tecrübeler sınırlı olduğundan gebelik öncesinde ve konsepsiyon sırasında bu ilaçların kesilmesi önerilmektedir (**Tablo 2**).<sup>[1]</sup>

### TNF- $\alpha$ İnhibitörleri

Uterus, plasenta ve embriyoda TNF- $\alpha$  ve reseptörü eksprese olmaktadır. Transplasental geçiş en çok monoklonal antikorlarda (infliksimab, adalimumab, golimumab), daha az olarak da füzyon proteinlerinde (etanersept) bildirilmiştir. Gebelik süresince monoklonal antikorların transplasental geçişi artar; termde kord kanındaki konsantrasyon annedekine eş veya daha yüksek seviyeye ulaşır.<sup>[1,3]</sup> Farelerde gebelik ve laktasyonda anti-TNF ajan verildiğinde immun hücrelerde sayısal ve fonksiyonel olarak hiçbir etki saptanmamıştır. Başka bir çalışmada ise anti-TNF ajanlar-

#### İletişim / Correspondence:

Yrd. Doç. Dr. Ayten Yazıcı. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Umuttepe, Kocaeli.  
e-posta: burakdefy@hotmail.com

**Çıkar çakışması / Conflicts of interest:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raedergisi.org  
doi:10.2399/raed.14.21931  
Karekod / QR code:



**Tablo 1.** Biyolojik ajanların moleküler yapısı.<sup>[1]</sup>

İlaç	Yapısı
İnfliksımab	TNF'ye bağlanan kimerik monoklonal IgG1 antikoru
Etanersept	Soluble p75 füzyon proteini
Adalimumab	TNF'ye karşı geliştirilen insan monoklonal IgG1 antikoru
Golimumab	TNF'ye karşı geliştirilen insan monoklonal IgG1 antikoru
Ritüksımab	B hc'ye karşı geliştirilen insan monoklonal IgG1 antikoru
Abatasept	Ekstrasellüler CTLA-4 füzyon proteini
Tosilizumab	IL-6'ya karşı geliştirilen insan monoklonal IgG1 antikoru
Anakinra	Rekombinant insan IL-1 reseptör antagonisti

la tedavi edilen farelerin yavrularında timus, dalak ve lenf nodlarında atrofi gibi büyüme geriliği bildirilmiştir.<sup>[3]</sup> Yine fare ve tavşanlarda insanda önerilen dozun 60-100 katına kadar titre edilmiş olarak etanersept verildiğinde gebelik ile fetal büyüme üzerine herhangi bir yan etki gözlenmediği belirtilmiştir.<sup>[4]</sup>

Gebelikte TNF inhibitörlerinin kullanımı ile ilişkili riskler insanda yeteri kadar dokümanite edilememiştir. FDA'nın veritabanında 1999 yılından 2005'e kadar etanersept, infliksımab ve adalimumab kullanan 1500 gebelikten 41'inin çocuğunda 61 konjenital anomali bildirilmiştir. Konjenital anomaliler kalp defektleri (en sık), kistik böbrek, pulmoner malformasyonlar, teratom, trakeal stenoz, hipospadias, trizomi 21 ve hidroseli içermektedir. Bu raporda bildirilen konjenital anomalilerin tiplerinin ve sayısının genel popülasyona benzer olduğu belirtilmiştir.<sup>[2,4]</sup> Yine OTIS (Organization of Teratology and Information) verilerine göre maruz kalan gebelerle kalmayanlar arasında malformasyon ve anomali açısından anlamlı fark saptanmadığı, erken gebelik döneminde etanersept ve infliksımaba maruz kalan 41 gebe arasında konjenital VACTER (vertebra anomalisi, anal anomaliler, kardiyak anomaliler, trakeal problemler, özofageal problemler, renal anomaliler) kriterlerini dolduran sadece bir tane bebek olduğu ve normal popülasyondan farklı olmadığı bildirilmiştir.<sup>[1,2,3,5]</sup> Ancak bazı çalışmalarda TNF inhibitörü kullanan romatoid artritli hastalarda prematürel ve düşük doğum ağırlığının daha fazla gözlemlendiği söylenmiştir.<sup>[2]</sup>

IgG antikorumları ilk trimesterde plasentayı geçemediği için TNF inhibitörlerinden monoklonal antikor olanların gebeliğin ilk döneminde güvenle kullanılabilceği bildirilmektedir.<sup>[3]</sup> TNF inhibitörleri güçlü birer teratojen gibi görülmemekle birlikte uzun süreli etkileri hakkında yeterli veri yoktur.<sup>[1]</sup> Mevcut kullanılan anti-TNF'ler FDA tarafından sınıf B olarak sınıflandırılmaktadır. Hayvan çalışmalarında teratojenik etki gösterilmemiş olmasına karşın insanda güvenilirliği ile ilgili veriler yetersiz olduğu için FDA tüm anti-TNF ajanlarını kategori B olarak sınıflandırmıştır.<sup>[2-4]</sup> Konsepsiyona kadar kullanımı güvenli kabul edil-

**Tablo 2.** Biyolojik ajanların gebelikte kullanımı ile ilgili FDA önerisi.<sup>[3]</sup>

İlaç	Class	Öneriler
Anti-TNF	B	Birinci trimesterde embriyo/fetüse geçmez
Abatasept	C	İnsanda yeterli veri yok. Planlanan gebelikten 10 hafta önce kesilmeli.
Ritüksımab	C	Yenidoğanda geçici B hücre baskılanması veya lenfopeni; Planlanan gebelikten 1 yıl önce kesilmeli.
Tosilizumab	C	İnsanda yeterli veri yok. Planlanan gebelikten 10 hafta önce kesilmeli.
Anakinra	C	İnsanda yeterli veri yok. Planlanan gebelikten 10 hafta önce kesilmeli.

mekte<sup>[3]</sup> olup yenidoğan ile bebekte immun yetmezlik ve infeksiyon risklerinden kaçınmak için gebeliği öğrenilir öğrenilmez bu ilaçlar kesilmelidir. Annenin hastalığı nedeniyle ilacın kesilemediği durumlarda monoklonal antikor yapısında olanların gebeliğin 30. haftasına kadar kullanılabilceğini bildiren yayınlar mevcut<sup>[1]</sup> olsa da genel olarak konsepsiyon öncesinde veya gebeliği öğrenir öğrenmez anti-TNF'lerin kesilmesi önerilmektedir.<sup>[2,4,5]</sup> Laktasyonla ilgili sadece birkaç olgu sunumu mevcut olup raporlarında etanersept ve adalimumabın anne sütüne minimal geçtiği bildirilmiştir.<sup>[1,4]</sup>

Erkeklerle ilgili olarak bildirilen tek yayında spondilopati olan 26 erkekte TNF inhibitörlerinin kullanımı ile (infliksımab, etanersept ve adalimumab) sperm canlılığı ve motilitesinde azalma olmadığı bildirilmektedir.<sup>[1]</sup> Gebelik planlanırken erkeğin kullandığı TNF inhibitörünün ne zaman kesilmesi gerektiğine dair literatürde veri bulunmamaktadır.

### Abatasept

Abatasept sitotoksik T lenfosit antijeni 4 (CTLA4) insan immunglobülini füzyon proteinidir. Selektif olarak CD80/CD86 aracılı T hücre ko-stimülasyonunu bloke eder. Abatasept plasentayı geçer; fakat hayvan çalışmalarında abatasept kullanımı sonrası konjenital anomaliler bildirilmemiştir. Gebe fare ve tavşanlarla yapılan çalışmalarda normal dozdan 11 kat daha fazla maruziyette bile fetüste yan etki saptanmamıştır. Gebelik deneyimi ile ilgili insana ait yayın ise çok az bulunmaktadır.<sup>[1,2,3,6]</sup> Çift kör açık uçlu bir çalışmada 10 RA ve multipl sklerozlu vakanın abatasept alırken gebe kaldığı rapor edilmiştir. Bu hastaların 4'ünde spontan abortus geliştiği, 3'üne elektif abortus yapıldığı ve 3 tanesinin gebelik sonucunun bilinmediği bildirilmiştir.<sup>[3]</sup> Bu nedenle bu ilaç FDA kategori C olarak sınıflandırılmış olup konsepsiyondan 10 hafta önce tedavinin kesilmesi önerilmektedir.<sup>[1,3]</sup> Anne sütüne geçişi ile ilgili henüz elimizde veri bulunmamaktadır. Bu nedenle emzirme sırasında bu ilacın kullanımı kontrendike kabul edilmektedir.<sup>[3]</sup>

## Ritüksimab

Ritüksimab B hücrelerini hedef alan bir monoklonal CD20 antikorudur. Plasentayı geçtiği bilinmektedir.<sup>[1-3]</sup> Hayvan üreme çalışmalarında B hücrelerini baskılayan ritüksimab ile fetotoksikite gözlenmediği bildirilmektedir.<sup>[1]</sup> Yayınlanan vaka raporlarında ritüksimab tedavisi sırasında toplam 153 gebelik bildirilmiştir. Bunların 90'ında (%59) canlı doğum, 33'ünde (%22) spontan abortus bildirilmiştir. Sonlandırılan 28 (%18) gebelikte bir bebeğin 20. haftada kordon düğümlenmesi nedeniyle, bir yenidoğanın ise 6. haftada bilinmeyen bir nedenle kaybedildiği rapor edilmiştir. Canlı doğumların %76'sı termde, %24'ü ise pretermde olmuştur. Ritüksimab kullanımı sırasında gelişen 20 gebeliğin bildirildiği başka bir yayında ise 11 bebekte doğum esnasında hematolojik anormalliklerin gözleendiği ve bunların çoğunun hafif olup geçici olduğu bildirilmiştir. Bu hematolojik bozuklukların haftalar-aylar içerisinde kendiliğinden düzeldiği kaydedilmiştir. Bu yayında 4 neonatal enfeksiyon bildirilmiş ve bu enfeksiyonların sitopenik olmayan bebeklerde görüldüğü bildirilmiştir. Sonuç olarak gebelikte güvenilirliği ile ilgili veriler kısıtlı olmasına rağmen bildirilen tek anormallik yenidoğanda lenfopeni ve/veya B hücre sayısının ölçülemeyecek düzeyde olmasıdır. Bu bebeklerde doğumdan sonra beyaz hücre sayısı bir süre sonra normale dönmüş olup konjenital malformasyon bildirilmemiştir.<sup>[1-3]</sup>

Gebelik öncesi veya birinci trimesterde ritüksimab maruziyetinin fetüs için riski açık değildir. Eldeki verilere göre erken gebelik döneminde maruziyet çocuk için güvenli iken ikinci ve üçüncü trimesterde fetüste B hücre baskılanmasına yol açmaktadır ve bunun uzun dönem etkileri bilinmemektedir; bu nedenle konsepsiyon öncesi ve birinci trimesterde ritüksimab kullanımının fetüse zararının olmadığını söylemek imkansızdır. İnsan ile ilgili veriler az olduğundan FDA tarafından kategori C olarak kabul edilmiştir. Uzun yarı ömrü nedeni ile (36 gün) gebelikten 1 yıl önce ritüksimabın kesilmesi önerilmektedir.<sup>[1-3]</sup>

Ritüksimabın anne sütüne geçişi ile ilgili mevcut veriler sınırlıdır; bu nedenle laktasyonda kullanımı da önerilmemektedir.<sup>[3]</sup>

## Tosilizumab

Tosilizumab (TCZ) IL-6R inhibitörü olan bir monoklonal antikordur. Hayvan çalışmalarında hiçbir dozda teratojenik/dismorfogenetik etkiler gösterilememiştir. Maymunlarda az miktarda artmış abortus ve fetal mortalite oranı görülmüştür. Fakat bu etki insanda kullanılan dozun 100 katından fazlasında görülmüştür.<sup>[3]</sup> 2010'da sunulan 33 gebelikten (32'si RA, 26'sı TCZ+MTX, 6'sı TCZ ve MTX harici bir DMARD kullanan) 13'ünde elektif abortus, 7'sinde spontan abortus (hepsi 8 mg/kg

TCZ, 5'i eş zamanlı MTX) 11'inde ise sağlıklı doğum (8 mg/kg TCZ, 9'u eş zamanlı MTX) gerçekleştiği bildirilmiştir. Bebeklerden birinin plasenta previa nedeni ile oluşan fetomaternal kanama sonucu acil sezeryana alındığı ve üçüncü günde ARDS nedeni ile kaybedildiği, iki gebeliğin ise sonucunun bilinmediği rapor edilmiştir. Gebelikte tosilizumab ile ilgili veriler sınırlı olup konsepsiyondan 3 ay önce tedavinin kesilmesi önerilmektedir.<sup>[1]</sup>

Anne sütüne geçişi ile ilgili henüz elimizde bir veri yoktur.<sup>[3]</sup>

## Anakinra

Anakinra bir IL-1 reseptör antagonistidir. Yarılanma ömrü 4-6 saat olduğu için vücutta birikirmez. Hayvan çalışmalarında amniyon sıvısında anakinra tespit edilmesine rağmen teröpatik dozun 100 katına kadar olan dozlarda fetotoksik olmadığı gösterilmiştir. İnsana ait tek veri bir olgu raporudur. Erişkin Still hastalığı olan bu hastada gebelik ve laktasyon süresince anakinra maruziyeti olmuş; gebeliğin sağlıklı doğum ile sonlandığı bildirilmiştir. Kısa yarı ömrü nedeni ile gebelik öncesi kesilmesi gerekmez de gebelik süresince tedaviye devam edilmesi önerilmemektedir.<sup>[1,6]</sup>

Sonuç olarak biyolojik ajanların gebelikte kullanımları ile ilgili bilgiler sınırlı olduğundan yeni veriler elde edilene kadar bu ilaçların gebelik öncesinde ve konsepsiyon sırasında kesilmesi önerilmektedir. Erkeğin kullandığı TNF inhibitörünün ne zaman kesilmesi gerektiğine dair veri ise bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Ostensen M, Förger F. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23:293-8.
2. Partlett R, Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol Int* 2011;31:445-9.
3. 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;50:1955-68.
4. Mitchell K, Kaul M, Clowse ME. The management of rheumatic diseases in pregnancy. *Scand J Rheumatol* 2010;39:99-108.
5. Osting VC, Carter JD. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9:421-9.
6. Nielsen OH, Loftus EV Jr, Jess T. Safety of TNF- $\alpha$  inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med* 2013; 11:174.