

Monoklonální protilátky u těhotných s idiopatickými střevními záněty

Barbora Pipek

Centrum péče o zažívací trakt. Vítkovická nemocnice, a. s., Ostrava

II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická LF UP a FN Olomouc

Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

Idiopatické střevní záněty (IBD-inflammatory bowel disease) jsou skupinou onemocnění, které zahrnují Crohnovu chorobu (CN) a ulcerózní kolitidu (UC) a postihují především mladé dospělé v produktivním věku. Anti-TNF látky představují první typ biologické léčby IBD a jejich podávání v průběhu těhotenství je již doloženo četnými observačními studiemi. V posledních několika letech se však spektrum biologické léčby IBD rozšířilo o dvě nové monoklonální protilátky s odlišným mechanismem účinku: protilátku proti $\alpha 4\beta 7$ integrinovému receptoru – vedolizumab a protilátku proti interleukinu 12/23 – ustekinumab. I když dosavadně publikované údaje neprokazují jednoznačně negativní vliv těchto nových léčiv na průběh těhotenství a vývoj plodu, vzhledem k celkovému malému počtu doposud studovaných pacientek chybí spolehlivé důkazy o bezpečnosti této léčby v průběhu gravidity.

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty, těhotenství, monoklonální protilátky, adalimumab, infliximab, vedolizumab, ustekinumab.

Monoclonal antibodies in pregnant women with inflammatory bowel disease

Crohn's disease and ulcerative colitis are inflammatory bowel diseases which affect mainly young people in their reproductive age. Anti-TNF treatment presents the first type of biological treatment of IBD and its safety during pregnancy is already documented by numerous observational studies. However, in recent years, the spectrum of biological treatment of IBD has expanded owing to two new monoclonal antibodies with different mechanisms of effect: vedolizumab (humanized monoclonal antibody against leukocyte integrin receptors $\alpha 4\beta 7$) and ustekinumab (human monoclonal IgG1 antibody against interleukin IL 12/23 unit).

Nonetheless, due to the small number of patients, the data are still limited and further monitoring is required.

Key words: inflammatory bowel disease, pregnancy, monoclonal antibodies, adalimumab, infliximab, vedolizumab, ustekinumab.

Úvod

Idiopatické střevní záněty (IBD – inflammatory bowel disease) jsou skupinou chronických zánětlivých imunitně podmíněných onemocnění, které zahrnují Crohnovu chorobu (CN) a ulcerózní kolitidu (UC). Etiologie a patogeneze obou nemocí je známá pouze částečně. Předpokládá se multifaktoriální působení genetické predispozice, poruchy homeostázy mezi střevním mikrobiomem a hostitelským organismem spolu se změnou imunitní odpovědi za současného působení zevních faktorů. Onemocnění tak

pravděpodobně vzniká v důsledku abnormální reakce imunitního systému u geneticky vnímavých jedinců (1, 2).

IBD postihuje především populace ekonomicky vyspělých zemí a jejich incidence a prevalence v západním světě neustále vzrůstá a odhaduje se, že chronickým střevním onemocněním trpí 0,5–1,5 % populace západní Evropy a Severní Ameriky. Za posledních 30 let se IBD populace zdvojnásobila a z dosavadního vývoje lze usuzovat, že tento vzestup bude i v budoucnu dále pokračovat (3). V Evropě je postiženo více než 3,5

milionu lidí, v České republice činí celkový počet pacientů s IBD téměř 50 tisíc. Epidemiologické studie prokázaly severojižní gradient s nejvyšší incidencí IBD ve skandinávských zemích a nejnižší v oblasti středomoří. V posledních letech byl potvrzen také západovýchodní gradient s nejvyšší incidencí IBD na atlantském pobřeží Evropy a nejnižší v asijských oblastech (4). Data získaná z prospektivního šetření, které probíhalo v České republice a v dalších zemích ukázala, že incidence IBD dosahuje hodnoty kolem 12–15/100 000 a odpovídá střední hodnotě mezi

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Barbora Pipek, barbora.pipek@seznam.cz

Centrum péče o zažívací trakt. Vítkovická nemocnice, a.s., Ostrava

Zalužanského 1192/15, 703 84 Ostrava-Vítkovice

Cit. zkr. Klin Farmakol Farm 2020; 34(2): 74–77

Článek přijat redakcí: 12. 11. 2019

Článek přijat k publikaci: 19. 5. 2020

západní a východní Evropou a věrně tak odráží geografickou polohu ČR (5).

IBD a gravidita

Chronické střevní nemoci jsou velmi často diagnostikovány v mladém produktivním věku a značná část pacientek otěhotní v průběhu nemoci. Proto i léčba v době těhotenství je u nemocných s IBD velmi aktuálním tématem. Současné poznatky jednoznačně prokazují, že nikoliv medikamentózní léčba, ale aktivita střevního zánětu je hlavním zdrojem komplikací v průběhu gravidity. Remise neboli klidová fáze nemoci se tak ukazuje jako nejdůležitější faktor zdárného průběhu těhotenství (6, 7).

U těhotných pacientek s IBD se ve srovnání se zdravými těhotnými ženami častěji vyskytují komplikace včetně spontánního potratu, předčasného porodu a nižší porodní hmotnosti dítěte. Tyto komplikace jsou do značné míry způsobeny aktivitou choroby. I proto je nutné dodržet již zmíněnou podmínku remise jako základního předpokladu nekomplikovaného průběhu plánovaného těhotenství. V případě aktivity ulcerózní kolitidy v době koncepce dojde ke zhoršení stavu u 50 % pacientek, 25 % je stabilních (s nezměněnou aktivitou onemocnění) a u 25 % dojde ke zmírnění příznaků onemocnění. Při aktivní Crohnově chorobě se v době koncepce u třetiny pacientek stav zhorší, u třetiny zůstane stabilně aktivní a u třetiny dojde ke zlepšení stavu. Snížení aktivity choroby často souvisí s ukončením kouření v době těhotenství a exacerbace v prvním trimestru může být způsobena svévolným přerušením léčby. Někdy pozorované zlepšení choroby po porodu charakterizované redukcí stenóz a snížením počtu resekčních výkonů je vysvětlováno vlivem těhotenství na imunitní odpověď, rozdílností hlavního histokompatibilního systému (HLA) matky a plodu a tvorbou hormonu relaxinu v době porodu (3, 6).

Dosažení a udržení klidového stadia IBD však vyžaduje často intenzivní protizánětlivou léčbu, včetně biologické léčby. Nejstarší typ biologické léčby, jehož podávání v průběhu těhotenství je s úspěchem doloženo observačními studiemi, jsou monoklonální protilátky proti TNF-alfa (8). V posledních několika letech se však spektrum biologické léčby IBD rozšířilo o další dvě nové monoklonální protilátky s odlišným mechanismem účinku: protilátku proti $\alpha 4\beta 7$ integrinovému

Tab. 1. Přehled monoklonálních protilátek užívaných v léčbě IBD těhotných pacientek včetně mechanismu účinku, kategorie dle FDA, dávky a doporučené sérové koncentrace

Název léčiva	Mechanismus účinku	Kategorie dle FDA	Dávka (udržovací léčba)	Dávkovací interval	Sérové koncentrace (cílová hladina)
Adalimumab	protilátka proti TNF- α	B	40 mg s.c.	2 týdny	7,5 μ g/ml
Infliximab	protilátka proti TNF- α	B	5 mg/kg i.v.	8 týdnů	5 μ g/ml
Vedolizumab	antiintegrinová protilátka (podjednotka $\alpha 4\beta 7$)	B	300 mg i.v.	8 týdnů	není určeno
Ustekinumab	antiinterleukinovaná protilátka IL-12 a IL-23	B	90 mg s.c.	8 týdnů	není určeno

receptoru vedolizumab a protilátku proti interleukinu 12/23 – ustekinumab. I když dosavadně publikované údaje neprokazují jednoznačně negativní vliv těchto nových preparátů na průběh těhotenství a vývoj plodu, vzhledem k celkovému malému počtu doposud studovaných pacientek chybí zatím spolehlivá evidence o bezpečnosti této léčby v průběhu gravidity (9–13).

Anti-TNF léčiva

Kritéria FDA (Food and Drug Administration) patří ve světě k nejuznávanějším pro posuzování rizik jakékoliv léčby z hlediska početí, průběhu těhotenství, porodu a možnosti kojení (14, 15). Podle FDA jsou anti-TNF léčiva, tj. infliximab, adalimumab, golimumab a certolizumab pegol zařazené do skupiny B, protože chybí kontrolované studie u těhotných žen. Jsou však k dispozici údaje o studiích s pokusnými zvířaty, které jsou vesměs bez průkazu nežádoucích účinků pro plod a fertilitu. Podobně i ECCO (European Crohns and Colitis Organisation) považuje tyto preparáty za pravděpodobně bezpečné a aktuální doporučení ECCO umožňují jejich používání pro léčbu IBD v graviditě a laktaci (6, 7).

V současné době je k dispozici velké množství dat o léčbě anti-TNF přípravky (infliximab, adalimumab) v graviditě.

Golimumab je plně humánní protilátka proti TNF- α schválená v ČR pro léčbu ulcerózní kolitidy v roce 2013. Využití golimumabu v klinické praxi je vzhledem k limitové účinnosti omezené a tudíž chybějí i informace ohledně vlivu léku na graviditu. S ohledem na charakter léku (imunoglobulin třídy IgG) lze však očekávat výsledky podobné ostatním lékům této kategorie.

Certolizumab pegol je pegylovaný Fab fragment schválený k léčbě Crohnovy choroby mimo země EU. Vzhledem k absenci Fc části molekuly imunoglobulinu není možný aktivní transplacentární přenos a přestup do krevního oběhu plodu při aplikaci v průběhu gravidity

může probíhat pouze pasivní difuzí. Na rozdíl od IFX a ADA dosahují koncentrace certolizumabu v krvi novorozenců jen zlomek hladin, které detekujeme v krvi matky. Pravděpodobně ani zde nebude léčba v průběhu gravidity spojena s vyšším rizikem komplikací u novorozenců (7).

Údaje o možných nežádoucích účincích na plodnost a těhotenství vycházejí původně z velkých revmatologických sledování, jednak z údajů národních a firemních registrů a z klinických studií.

Studie Piano je multicentrická, prospektivní studie u souboru 1289 pacientů, kdy byla sledována jak expozice monoterapií azathioprinu, tak anti-TNF léčba a také konkomitantní léčba azathioprinem a anti-TNF. Získané údaje byly hodnoceny ještě rok po narození dětí a bylo prokázáno, že ani azathioprin, ani anti-TNF přípravky nejsou asociovány s vyšším rizikem spontánního potratu, vrozených vad, předčasného porodu, intrauterinního zpomalení růstu, s vyšší frekvencí porodů císařským řezem nebo s pobytem na jednotce intenzivní péče. Pouze ve skupině léčené dvojkombinací se vyskytly častější infekce u dětí do jednoho roku věku (3, 15, 16). Současné poznatky tedy ukazují, že užití anti-TNF léčby v graviditě je relativně bezpečné a jen mírně zatížené vyšším rizikem vzniku infekčních komplikací u dítěte exponovaného kombinované léčbě. Intrauterinní expozice plodu infliximabu nebo adalimumabu nezvyšuje riziko komplikací v těhotenství, porodu nebo vrozených vad, nicméně chybí data na dlouhodobý vliv na imunitní systém (17, 18, 19, 20).

Infliximab a adalimumab jsou IgG1 protilátky a v průběhu těhotenství jsou aktivně transportovány přes placentární bariéru do krevního oběhu plodu. Tento transport se zvyšuje od druhé poloviny těhotenství a maxima dosáhne ke konci gravidity. Oba léky se proto objevují v krvi novorozence a jejich hladiny závisí na tom, ve které fázi

těhotenství byla podána poslední dávka. Bortlík ve svém souboru prezentuje, že plazmatická koncentrace infliximabu pozitivně koreluje s gestačním věkem v době poslední infuze i s hladinou léku v séru matky při porodu. V pupečníkové krvi novorozenců hladina infliximabu převyšuje hladinu u matky v době porodu tři až čtyřikrát (3, 8) (graf 1, 2). Vysvětlením je patrně nezralost retikuloendoteliálního systému dítěte, který se na eliminaci anti-TNF protilátek podílí. Detekovatelné hladiny tak v krvi novorozence přetrvávají až do dvanáctého měsíce po porodu, i když obvykle mizí do šesti měsíců. Tento fakt má zásadní význam při plánování očkování živými vakcínami. Stanovení koncentrací anti-TNF léčiva v séru dítěte se doporučuje před případným očkováním živými vakcínami v průběhu prvního půl roku až roku života dítěte. Pokud toto měření není k dispozici, doporučuje se odložit očkování (proti tuberkulóze a rotavirové infekci) minimálně do věku 6 měsíců. Očkování neživými vakcínami není omezeno (17). Abychom snížili intrauterinní expozici plodu a tím minimalizovali hladiny léku v krvi novorozence v době po porodu, lze ukončit léčbu monoklonální protilátkou na konci druhého trimestru. Poslední dávku infliximabu nebo adalimumabu aplikujeme na konci druhého trimestru gravidity, kdy u většiny pacientek je tento postup bezpečný z hlediska udržení remise do konce těhotenství. Pokud se gravidní žena nachází v riziku vzplanutí choroby (má komplikovaný průběh nemoci, přetrvávající aktivitu, vysoké riziko relapsu apod.) je možné pokračovat v léčbě po celou dobu. Anti-TNF protilátky přecházejí dle posledních dat do mateřského mléka ve velmi omezeném množství, laktace proto v průběhu léčby není omezena (6, 17).

Dávkování IFX a ADA není v průběhu gravidity změněno. V indukční fázi podáváme infliximab v dávce 5 mg na kilogram hmotnosti pacientky v podobě i.v. infuze v týdnech 0, 2 a 6. V udržovací léčbě pak v stejné dávce v intervalu co 8 týdnů. Adalimumab ve formě subkutánní injekce v dávce 160 mg v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2, 40 mg pak každých 14 dní v udržovacím režimu. Intenzifikace léčby (intervalem a/nebo dávkou) je možná i v průběhu těhotenství, pokud to vyžaduje situace. Cílová sérová koncentrace pro IFX je 5 µg/ml, u ADA 7.5 µg/ml.

Vedolizumab

Vedolizumab je monoklonální protilátka typu IgG1c cílená na integrin α4β7, která selektivně

brání migraci lymfocytů do střevní submukózy a tím zamezuje rozvoji zánětu v trávicí trubici. Je určená k léčbě nemocných s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou, v České republice je dostupný od roku 2016. Provedený klinický výzkum nazvaný GEMINI I–III ukázal vysokou účinnost a bezpečnost vedolizumabu v léčbě nemocných se středně až vysoce aktivní Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. Výhodou léčby vedolizumabem je vysoká účinnost také u nemocných, u nichž selhala léčba cílená proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa nebo jejichž organismus přestal na léčbu těmito přípravky odpovídat. Jeho velkou předností je setrvalý účinek, který v průběhu dlouhodobého podávání narůstá, minimální imunogenita a velmi vysoká bezpečnost, která je dána selektivním účinkem na gastrointestinální trakt. Určitou nevýhodou může být relativně pomalý nástup protizánětlivého účinku, omezené působení na mimostřevní projevy idiopatických střevních zánětů a malý potenciál pro léčení perianální formy Crohnovy nemoci.

Dávkování vedolizumabu je v podobě i.v. infuze v dávce 300 mg týdnů 0, 2 a 6. Poté v udržovacím režimu co 8 týdnů. U pacientů s Crohnovou chorobou je možno při nedostatečném efektu zvážit další aplikaci v týdnu 10. U těhotných žen dávkování ani intervaly neměníme, cílová sérová hladina zatím není stanovena (19).

Limitovaná data o léčbě vedolizumabem v době těhotenství neprokazují zvýšené riziko pro průběh gravidity, vývoj plodu ani stav novorozence. Při léčbě v graviditě je nutné sledování stavu matky, novorozence a dalšího vývoje dítěte obdobně, jako při terapii anti-TNF preparáty. Jedná se stejně jako u anti-TNF IgG1 (imunoglobulin G1) protilátku, která ve druhé polovině gravidity aktivně prostupuje placentární bariérou. Podle Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv FDA patří do kategorie B a nebylo u ní prokázáno zvýšené riziko poškození plodu. V souborech čítajících několik desítek pacientek exponovaných v graviditě nebyl zjištěn negativní vliv (vedolizumab a ustekinumab) na vývoj plodu nebo stav novorozenců (21, 22). Je však potřeba dalších dat k ověření bezpečnosti této léčby v graviditě. Obě biologika byly rovněž detekovány v séru novorozenců exponovaných těmito léky intrauterinně (12, 23). Vzhledem však k omezenému množství informací je vhodné u dětí exponovaných intrauterinně tomuto léčivu postupovat obdobně jako při expozici anti-TNF protilátkám.

Ustekinumab

Ustekinumab je humánní monoklonální IgG1 protilátka proti podjednotce p40 interleukinu 12 a 23, které sehrávají zásadní roli v onemocnění zprostředkovaném imunitním systémem.

V České republice je dostupný od roku 2017 pro léčbu Crohnovy choroby. Klinické sledování UNITY (1,2) potvrdilo efekt ustekinumabu u pacientů s CN, kteří selhali na konvenční léčbě. Z výsledků provedených studií dále vyplývá, že ustekinumab je bezpečný a efektivní v rámci indukční i udržovací léčby, a to bez ohledu na předchozí léčbu inhibitory TNF-α.

Indukční dávka ustekinumabu spočívá v intravenózním podání v závislosti na tělesné hmotnosti – u pacientů s hmotností ≤ 55 kg se podává intravenózní infuze v dávce 260 mg, u osob s váhou 55 až ≤ 85 kg je doporučena dávka 390 mg a pro pacienty s váhou > 85 kg dávka 520 mg i.v. Udržovací terapie spočívá v subkutánním podávání 90 mg ustekinumabu. První dávku je doporučeno aplikovat v týdnu 8 a dále podle odpovědi a stavu pacienta ve 12týdenních, resp. 8týdenních intervalech. V těhotenství není dávkování změněno, cílová sérová hladina zatím není stanovena.

Dostupná data o léčbě ustekinumabem v těhotenství jsou zatím srovnatelná jako u vedolizumabu. V době těhotenství se zatím neprokázalo zvýšené riziko pro průběh gravidity, vývoj plodu ani stav novorozence. Nutné je však další sledování a vzhledem k omezenému množství informací spojených s léčbou UST v graviditě, k této situaci přistupujeme obdobně jako při léčbě anti-TNF protilátkami.

Závěr

Biologická léčba představuje v dnešní době nejúčinnější medikamentózní léčbu chronických střevních zánětů. Monoklonální protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru infliximab a adalimumab jsou již běžně využívány v léčbě IBD těhotných pacientek a jejich bezpečnost je opakovaně prokazována ve velkých observačních studiích. Vedolizumab a ustekinumab jsou biologika s krátkou dobou dostupnosti na trhu, ale i přesto dosavadní dostupná data nesvědčí pro negativní vliv na průběh těhotenství a vývoj plodu. Vzhledem k celkovému malému počtu doposud studovaných pacientek chybí však zatím jednoznačná spolehlivá evidence o bezpečnosti této léčby v průběhu gravidity.

LITERATURA

- Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 379–389.
- Mináriková P. Současné možnosti medikamentózní léčby idiopatických střevních zánětů. *Medicína po promoci* 2019; 3: 201–204.
- Douda T. Fertilita, gravidita a kojení u nemocných s idiopatickými střevními záněty. *Remedia* 2017; 27: 384–388.
- Jarkovský J, Benešová K, Hejduk K, et al. Epidemiology, hospitalization and migration of patients with IBD under specialized care in the Czech Republic. *Gastroent Hepatol* 2017; 71: 501–509.
- Burisch J, Pedersen N, Cučkovič-Čavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2014; 63: 588–597.
- Woude CJ, Ardizzone S, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(2): 107–124.
- Lukáš M. Obecné principy biologické léčby u IBD. In: Pavelka K et al (eds). *Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění*. Praha: Grada 2014: 253–264.
- Bortlik M, Machkova N, Duricova D, et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- α therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol*. 2013; 48(8): 951–958.
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013; 369(8): 699–710.
- Moens A, van Hoeve K, Humblet E, et al. Outcome of Pregnancies in Female Patients With Inflammatory Bowel Diseases Treated With Vedolizumab. *J Crohns Colitis*. 2018.
- Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45(7): 941–950.
- Rowan CR, Cullen G, Mulcahy HE, et al. Ustekinumab Drug Levels in Maternal and Cord Blood in a Woman With Crohn's Disease Treated Until 33 Weeks of Gestation. *J Crohns Colitis*. 2018; 12(3): 376–378.
- Lund T, Thomsen SF. Use of TNF-inhibitors and ustekinumab for psoriasis during pregnancy: A patient series. *Dermatol Ther*. 2017; 30(3).
- Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 811–823.
- Zbořil V, a kol. *Idiopatické střevní záněty*. Praha: Mladá fronta, 2018.
- Mahadevan U, Martin CF, Chambers C, et al. Achievement of developmental milestones among off- spring of women with inflammatory bowel disease: The PIANO Registry. *Gastroenterology* 2014; 146: S–1.
- Bortlik M, Ďuricová D, Douda T, et al. Doporučení pro podávání biologické léčby pacientům s idiopatickými střevními záněty: čtvrté, aktualizované vydání. *Gastroent Hepatol* 2019; 73(1): 11–24.
- Nielsen O, et al. Safety of TNF- α inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med* 2013; 11: 174.
- Bortlik M, Ďuricová D, Kohout P, et al. Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: třetí, aktualizované vydání. *Gastroent Hepatol* 2016; 70: 11–26.
- Bortlik M, Duricova D, Machkova N, et al. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 495–501.
- Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(3): 286–292.
- Scherl E, Jacobstein D, Murphy C, et al. A109 Pregnancy outcomes in women exposed to ustekinumab in the Crohn's disease clinical development program. *J Canadian Association Gastroenterology* 2018; I(Suppl 2): 166.
- Julsgaard M, Kjeldsen J, Brock B, et al. Letter: vedolizumab drug levels in cord and maternal blood in women with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48(3): 386–388.