

Biologiset lääkkeet ja raskaus

Vain harvojen lääkkeiden turvallisuudesta raskauden aikana on riittävästi tietoa, jotta riskiä voidaan arvioida luotettavasti. Raskaana olevat eivät ole mukana kliinissä lääketutkimuksissa, ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen tietoa kertyy hajanaisesti. Lisäksi tiedon tulkinta on usein haastavaa.

Tieto raskaudenaikaisen lääkeytyksen turvallisuudesta perustuu havainnoiviin tutkimusmalleihin, joiden pohjalta ei voi varmistaa kausaliitteitä lääkkeen ja sikiöhaitan välillä. Siten esimerkiksi äidin sairaudella tai hoidettavan sairauden vaikeusasteella voi olla merkittävämpi haitallinen vaikutus raskauden kulkuun tai sikiöön kuin lääkealtistuksella sinänsä.

Määritelmän mukaan biologinen lääke tuotetaan tai uutetaan biologisesta lähteestä, eli elävästä organismista tai solusta. Biologisiin lääkkeisiin luetaan rokotteet ja verituotteet, bioteknologiset lääkkeet ja kehittyneet terapiat (geeniterapia, soluterapia). Tässä katsauksessa keskitytään bioteknologisiin lääkkeisiin, joita ovat esimerkiksi tulehduksellisten suolistosairauksien, reumatautiin, psoriasisin ja MS-taudin hoidossa käytetyt, yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistetut terapeuttiset proteiinit.

Tulehdukselliset suolistosairaudet (Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus) ja nivelreuma ovat verrattain yleisiä hedelmällisessä iässä olevilla nai-

silla. Erityisesti näiden tautien hoidosta biologisilla lääkkeillä on kertynyt kohtalaisen paljon kokemusta myös raskauden ajalta. Aktiivinen tulehduksellinen suolistosairaus lisää huomattavasti raskauskomplikaatioiden, kuten keskenmenon, ennenaikaisuuden ja pienipainoisuuden, riskiä (1). Toisaalta niiden riskiä pienentää remissio ennen raskautta, ja 3–6 kk:n remissiota onkin suositeltu ennen hedelmöitymistä (2).

Raskauskomplikaatioiden riskiä lisäävät myös äidin sairastama aktiivinen nivelreuma ja psoriasis. Toisaalta nivelreuman ja mahdollisesti myös psoriasisin oireet, samoin kuin MS-taudin oireet kuitenkin usein helpottavat raskauden aikana. Tällöin myös lääkeytyksen tarve voi vähentyä ja lääkeytyksen purkamista voidaan helpommin harkita. Psoriasisin ja MS-taudin hoidosta biologisilla lääkkeillä raskauden aikana on vain rajoitetusti kokemusta.

Lääkkeet

Monet näiden sairauksien hoidossa käytettävistä biologisista lääkkeistä ovat rakenteeltaan IgG-luokan vasta-aineita

(taulukko 1), joten niiden rakenne koostuu neljästä polypeptidiketjusta. Sitomiskohdat vaihtelevat aminohappojärjestyksen osalta, mutta pysyvässä Fc-osassa ei ole vaihtelua. Vasta-aineen pysyvä Fc-osa sitoutuu istukassa Fc-reseptoriin, joita on todettavissa istukan synyotrofoblastisoluissa 14. raskausviikolta lähtien. Vasta-aineiden aktiivinen kuljetus istukan läpi käynnistyy toisen raskauskolmanneksen aikana ja kiihtyy edelleen kolmannen raskauskolmanneksen aikana (3). Siksi lääkepitoisuus voi olla sikiön ja vastasyntyneen elimistössä huomattavastikin suurempi kuin äidillä. IgG-luokan vasta-aineiden kyky läpäistä istukka on organogeneesivaiheessa (raskausviikot 5–10) todennäköisesti hyvin rajoittunut.

TNF-alfan estäjät

Ei ole osoitettu, että TNF-alfan estäjien käyttö alkuraskaudessa lisäisi epämuodostumariskiä (2,4). Eniten kokemusta on infliksimabista ja adalimumabista. TNF-alfan estäjien käytön ei ole myöskään osoitettu selkeästi lisäävän ennenaikaisuuden, sikiöaikaisen kasvunhidastuman tai muiden raskauskomplikaatioiden riskiä.

Aktiivinen vasta-aineiden kuljetus toiselta raskauskolmannekselta lähtien kuitenkin johtaa siihen, että vastasyntyneellä voi olla mitattavia lääkepitoisuuksia. Infliksimabi-lääkitys kolmannen raskauskolmanneksen aikana aiheuttaa vastasyntyneelle jopa kolminkertaisen lääkepitoisuuden äitiin verrattuna, ja lääkettä on mitattavissa lapsessa pisim-

millään vuoden ikään saakka (5). Myös adalimumabi ja golimumabi aiheuttavat vastasyntyneelle suuria lääkepitoisuuksia (5,7).

Etanersepti poikkeaa rakenteeltaan monoklonaalisista vasta-aineista. Se on fuusioproteiini, jonka kyky läpäistä istukka on vähäisempi kuin monoklonaalisilla vasta-aineilla (taulukko 1). Sertolitsumabi-molekyylissä vasta-ainefragmentti on kytkettynä synteettiseen molekyyliin (polyetyleeniglykoli). Sen läpäisevyys on ainakin raskauden jälkipuoliskolla vähäistä, sillä aktiivista kuljetusta ei tapahdu, koska Fc-osa puuttuu. Vastasyntyneiden lääkepitoisuudet ovatkin olleet hyvin pieniä tai alle määritysrajan (8).

TNF-alfan estäjien annostelua raskauden aikana on pyritty ohjeistamaan lääke- ja sairauskohtaisesti istukkaläpäisevyys huomioiden (2,6,9,10) (taulukko 1). Tulehduksellisia suolistosairauksia koskevien uusimpien suositusten mukaan lääkitys TNF-alfan salpaajilla voidaan lopettaa viimeistään toisen raskauskolmanneksen loppuun mennessä, jos tauti on rauhallisessa vaiheessa jo ennen raskautta ja jos riski taudin aktivoitumisesta arvioidaan vähäiseksi (6).

On myös viitettä siitä, että tulehduksellisissa suolistosairauksissa relapsin riski ei välttämättä merkittävästi kasva, vaikka lääkitys lopetetaan 30. raskausviikkoon mennessä (11). Jos lääkityksen keskeyttäminen kuitenkin aiheuttaa riskin, että tauti aktivoituu, lääkitystä jatketaan läpi raskauden (2,6).

Infliksimabin pitoisuus tyypillisesti pienenee ennen seuraavaa annostelukertaa. Siksi annostelun voi pyrkiä ajoittamaan n. 8 viikkoa (tai kuukauden välein tapahtuvassa annostelussa 4 viikkoa) ennen arvioitua synnytysaikaa, jotta lääkepitoisuus olisi tuolloin mahdollisimman pieni (2). Annoksen ajoittamis-

TNF-alfan estäjä, niiden rakenne ja suositus raskaudenaikaisesta käytöstä

Lääkeaine	Rakenne ja kulkeutuminen istukan läpi	Suositus
Infliksimabi	IgG1-luokan monoklonaalinen vasta-aine (kimeerinen) Aktiivinen kuljetus istukan läpi sikiöön käynnistyy 2. raskauskolmanneksen aikana ja kiihtyy raskauden edetessä	Crohnin tauti / Colitis ulcerosa Jos relapsin riski pieni, lääkkeen käytön lopetus viimeistään rv:lla 27 (6) Tarvittaessa jatketaan läpi raskauden (2,6) viimeinen raskauden aikana annettava annos pyritään ajoittamaan 6–10 viikkoa (annostelu 8 viikon välein) tai 4–5 viikkoa (annostelu 4 viikon välein) ennen laskettua synnytysajankohtaa (2) Reuma Mahdollisuuksien mukaan käytön lopetus raskausviikolla 16–20 (9,10) Tarvittaessa läpi raskauden (9,10)
Adalimumabi	IgG1-luokan monoklonaalinen vasta-aine Aktiivinen kuljetus istukan läpi sikiöön käynnistyy 2. raskauskolmanneksen aikana ja kiihtyy raskauden edetessä	Crohnin tauti / Colitis ulcerosa Jos relapsin riski pieni, käytön lopetus viimeistään rv:lla 27 (6) Tarvittaessa jatketaan läpi raskauden (2,6) Reuma Mahdollisuuksien mukaan lopetus rv:lla 20 tai viimeistään toisen raskauskolmanneksen loppuun mennessä (9,10), tarvittaessa läpi raskauden (9,10)
Sertolitsumabi	IgG1-luokan vasta-aineen pegyloitu Fab-fragmentti, jossa ei Fc-osaa Ei juuri läpäise istukkaa ainakaan raskauden puolivälin jälkeen	Voi jatkaa selkein aihein läpi koko raskauden (2,6,9,10)
Etanersepti	Fuusioproteiini, jossa Fc-osa Istukkaläpäisevyys rajoittunutta; vastasyntyneen lääkepitoisuus alle 10 % äidin lääkepitoisuudesta, kun altistuminen 3. trimesterin aikana	Käyttö lopetetaan mahdollisuuksien mukaan toisen raskauskolmanneksen loppuun mennessä (10) tai viimeistään rv:lla 30–32 (9); vaikeimmissa tapauksissa läpi raskauden (9,10)
Golimumabi	IgG1-luokan monoklonaalinen vasta-aine Aktiivinen kuljetus istukan läpi sikiöön käynnistyy 2. raskauskolmanneksen aikana ja kiihtyy raskauden edetessä	Colitis ulcerosa Jos relapsin riski pieni, lääkkeen käytön lopetus viimeistään rv:lla 27 (6) Tarvittaessa jatketaan läpi raskauden (2,6) viimeinen raskauden aikana annettava annos pyritään ajoittamaan 4–6 viikkoa ennen laskettua synnytysajankohtaa (2) Reuma Kokemusta rajoitetusti, ei suositella (9,10)

rv = raskausviikko

ta on esitetty myös käytettäessä golimumabia (taulukko 1).

Ihon alle annosteltavan infliksimabin jäännöspitoisuus sen sijaan pysyy tasaisena annosten välillä. Se voi olla jopa 10-kertainen verrattuna suonensisäiseen annosteluun. Tällöin myös sikiö voi altistua synnytysajankohtana huomattavasti enemmän. Tämän valmistemu-

don käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta.

Adalimumabin pitoisuus pysyy tasaisena annosten välilläkin, kun vakaa tila on saavutettu. Jos lääkitys jatkuu synnytysten jälkeen, adalimumabi-annoksen ajoittamiselle ennen synnytystä ei ole selkeää perustetta. Reumatautien hoitoa koskevat suositukset ovat konservatiivi-

sempia osittain sen takia, että ainakin nivelreuman oireet usein helpottavat raskauden aikana. Näidenkin suosituksen mukaan TNF-alfan estäjien käyttöä voi kuitenkin jatkaa läpi raskauden, jos siihen on painavat perusteet (9,10) (taulukko 1).

Vastasyntyneillä on yksittäistapauksissa kuvattu verenkuvamuutoksia (neutropenia, B-solupuutos) raskaudenaikaisen TNF-alfa-estäjä-altistuksen jälkeen. Verenkuvan voi olla aiheellista tarkastaa, jos lääkkeitä on käytetty raskauden puolivälin jälkeen.

Suosituksien ja hoitopolun osalta selkeitä suosituksia ei ole julkaistu.

Muut biologiset lääkkeet

Integriinin estäjistä natalitsumabi (käytetään MS-taudin hoidossa) ja vedolitsumabi (tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa) ovat rakenteeltaan monoklonaalisia IgG -luokan vasta-aineita. Vastasyntyneellä voi olla jopa nelinkertainen natalitsumabipitoisuus äidin lääkkeitä nauttien, ja vastasyntyneillä on raportoitu verenkuvamuutoksia (anemia, trombosytopenia). Natalitsumabin käytöstä raskausaikana on rajoitetusti kokemusta, ja käytölle täytyy olla painava aihe. Yllättäen näyttää siltä, että vedolitsumabin istukkaläpäisevyys on rajoitetumpaa kuin muilla monoklonaalilla vasta-aineilla (12).

Interleukiinin estäjistä ustekinumabi, sekukinumabi ja tosilitsumabi ovat myös monoklonaalisia vasta-aineita. Raskaudenaikaisesta käytöstä on vain vähän kokemusta. Anakinran käytöstä on yksittäisiä tapauselostuksia, joissa on kuvattu lapsiveden vähyyttä ja munaispuutos.

Vaikka anakinran raskaudenaikaisen käytön ja sikiöhaitan yhteyttä ei ole varmistettu, erikoislääkärin tekemä huolel-

linen kaikututkimus ja lapsiveden määrän seuranta voi olla suositeltava, jos äiti on käyttänyt anakinraa raskauden aikana.

T-soluestäjistä on kokemusta lähinnä rituksimabista. Se on monoklonaalinen IgG-luokan vasta-aine ja B-soluestäjä. Osalla vastasyntyneistä, jotka ovat altistuneet raskauden jälkipuoliskolla, on raportoitu B-solupuutosta ja muita sytopenioita, jotka ovat korjaantuneet viikkojen tai kuukausien seurannassa (13).

Uusista biologisista astmalääkkeistä omalitsumabin (rekombinantti IgG1, IgE-vasta-aine) raskauden aikaisesta käytöstä kertynyt tutkimustieto on hajanaista ja laadultaan vaihtelevaa, eikä sen perusteella voi tehdä luotettavaa riskin arviota (14).

Isän biologisen lääkkeen käyttö

TNF-alfan estäjien ei ole todettu vaikuttavan haitallisesti siemennesteen laatuun. Kertynyt kokemus isän biologisten lääkkeiden käytöstä ennen konseptiota tai raskauden jo alettua ei myöskään viittaa erityiseen sikiöhaitan vaaraan (15). Isän biologisen lääkkeen käyttö ei ole este raskauden suunnittelulle eikä aihe erityistason sikiötutkimuksiin.

Altistuneiden lasten terveys myöhemmin

Sikiökaudella biologiselle lääkkeelle altistuneen lapsen voi rokottaa normaalisti ei-eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotusohjelman mukaisilla rokotteilla (2,4,6). Kertynyt tieto viittaa normaaliin rokotusvasteeseen ainakin hepatiitti B-, HiB- ja tetanustoksoidi-rokotteita käytettäessä.

Eurooppalaisessa suosituksessa suositellaan välttämään eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita – kuten rotavirusrokote - ensimmäisten 6 kk:n aikana, jos äiti on käyttänyt biologisia lääkkeitä

raskauden aikana (6). Pohjoisamerikkalaisessa hoitopolussa suositus koskee erityisesti lapsia, joiden äiti on käyttänyt muuta biologista lääkettä kuin sertolitsumabia, ja käyttö on jatkunut ainakin 27. raskausviikolle saakka (2).

Calmetterokotusta ei anneta ilman pediatriin kannanottoa. Näissä tilanteissa alle vuoden ikäisen lapsen lääketilaisuuden tarkistaminen (koskee myös sertolitsumabia) on aina perusteltua, ennen kuin rokottamista harkitaan.

Osasta biologisia lääkkeitä on kohtalaisen paljon kokemusta raskaudenaikaisesta käytöstä, mutta tiedot sikiökaudella altistuneiden lasten pitkäaikaisseurannasta puuttuvat. On teoriassa mahdollista, että immuunivasteen salpaajat voisivat vaikuttaa haitallisesti immuunijärjestelmän kehittymiseen sikiökaudella ja syntymän jälkeen. Sikiökaudella altistuneiden lasten seuranta ulottuu toistaiseksi neljän vuoden ikään saakka (16). Kertynyt kokemus ei viittaa lapsen infektioherkkyyden kasvamiseen (16,17).

Lopuksi

Kokemukset tulehduksellisten suolistosairauksien ja reumatautiin hoitoon käytetyistä biologisista lääkkeitä eivät viittaa suurentuneeseen epämuodostumariskiin. Eniten kokemusta on TNF-alfan salpaajien käytöstä. Monet biologiset lääkkeet ovat rakenteeltaan IgG-luokan vasta-ainemolekyylejä. IgG-luokan vasta-aineiden aktiivinen kuljetus istukan läpi käynnistyy toisen raskauskolmanneksen aikana ja kiihtyy raskauden edetessä. Siksi lääkkeitä on syytä käyttää huolellisesti ja vastasyntyneellä huomattavasti suurempi kuin äidillä. ●

HELI MALM
erikoislääkäri

HUS Akuutti Ensihoito, Teratologinen tietopalvelu,
Helsingin Yliopisto, HYKS
farmakologisen teratologian dosentti
Turun Yliopisto, Lastenpsykiatria

SIDONNAISUUDET

Heli Malm: Ei sidonnaisuuksia.

Lääkepitoisuus voi olla sikiöllä ja vastasyntyneellä huomattavasti suurempi kuin äidillä.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Restellini S, Biedermann L, Hruz P ym. Update on the management of inflammatory bowel disease during pregnancy and breastfeeding. *Digestion* 2020;8:1–16.
- 2 Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N ym. Inflammatory bowel disease in pregnancy clinical care pathway: A report from the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:308–23.
- 3 Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2009;104:228–33.
- 4 Picardo S, Seow CH. Pharmacological approach to managing inflammatory bowel disease during conception pregnancy and breastfeeding: biologic and oral small molecule therapy. *Drugs* 2019;79:1053–63.
- 5 Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR ym. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology* 2016;151:110–19.
- 6 Lamb CA, Kennedy NA, Raine T ym. British Society of Gastroenterology Consensus Guidelines on the Management of Inflammatory Bowel Disease in Adults. *Gut* 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
- 7 Benoit L, Mir O, Berveiller P. Treating ulcerative colitis during pregnancy: evidence of materno-fetal transfer of golimumab. *J Crohns Colitis* 2019;13:669–70.
- 8 Mariette X, Förger F, Abraham B ym. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:228–33.
- 9 Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A ym. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795–810.
- 10 Flint J, Panchal S, Hurrell A ym. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding - Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Guidelines and Audit Working Group. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1693–97.
- 11 Julsgaard M, Hvas CL, Geary RB ym. Anti-TNF therapy in pregnant women with inflammatory bowel disease: Effects of therapeutic strategies on disease behavior and birth outcomes. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26:93–102.
- 12 Julsgaard M, Kjeldsen J, Bibby BM ym. Vedolizumab concentrations in the breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2018;154:752–4.
- 13 Das G, Damotte V, Gelfand JM ym. Rituximab before and during pregnancy: A systematic review, and a case series in MS and NMO. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5:e453.
- 14 Pfaller B, Yepes-Núñez JJ, Agache I ym. Biologicals in atopic disease in pregnancy: an EAACI position paper. *Allergy* 2020 Mar 18. doi: 10.1111/all.14282.
- 15 Mouyis M, Flint JD, Giles IP. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: A review and analysis of published evidence. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:911–20.
- 16 Chaparro M, Verreth A, Lobaton T ym. Long-term safety of in utero exposure to anti-TNF α drugs for the treatment inflammatory bowel disease: Results from the Multicenter European TEDDY Study. *Gastroenterol* 2018;113:396–403.
- 17 Luu M, Benzenine E, Doret M m. Continuous anti-TNF α use throughout pregnancy: Possible complications for the mother but not for the fetus. A retrospective cohort on the French National Health Insurance Database (EVIATION). *Am J Gastroenterol* 2018;113:1669–77.

Teimme sinulle oman kansion ♥

Tähän artikkeliin pitää palata! Lääkärilehden verkkosivulla avuksi tulee sähköinen leikearkistosi Oma kansio.

Artikkelin saat talteen klikkaamalla artikkelisivun yläreunan harmaata sydäntä. Kansiossa olevat artikkelit näet joko yläpalkin sydän-symbolin kautta tai vierittämällä etusivua alaspäin Oma kansio -kohtaan.

Oma kansio on käytössäsi kaikilla laitteilla, kun olet kirjautunut sivulle Fimnet-tunnuksillasi.

