

Biologikatherapie und Schwangerschaft

Die meisten Erfahrungswerte in der Schwangerschaft liegen für TNF-Inhibitoren vor. Nur wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken überwiegt, ist eine Behandlung mit TNF-Inhibitoren in der Schwangerschaft zu rechtfertigen.

FRAUKE FÖRGER

Autoimmune Erkrankungen wie die rheumatoide Arthritis, die Psoriasisarthritis, der Morbus Bechterew, chronisch entzündliche Darmerkrankungen sowie der systemische Lupus erythematodes kommen bei Frauen im fertilen Alter vor. Während sich bei der rheumatoiden Arthritis und der Psoriasisarthritis in der Schwangerschaft oftmals eine Krankheitsbesserung einstellt, kann es bei den anderen genannten Krankheiten in dieser Zeit auch zu aktiven Krankheitsphasen

kommen. Eine stabile inaktive Erkrankung vor der Konzeption ist eine wesentliche Voraussetzung für einen stabilen Krankheitsverlauf in der Schwangerschaft und für einen erfolgreichen Schwangerschaftsausgang. Der Einsatz von Biologika, mit denen zielgerichtet auf pathogenetische Prozesse Einfluss genommen werden kann, zeigt in der Mehrzahl der Fälle eine sehr gute und rasche Wirksamkeit, oftmals auch ein Erreichen einer Krankheitsremission. Für viele Patientinnen im fertilen Alter mit autoimmunen Erkrankungen, stellt sich somit bei Kinderwunsch die Frage nach der Sicherheit der Biologika in der Schwangerschaft.

Plazentapassage von Antikörpern

Während der Schwangerschaft passieren mütterliche Antikörper vom IgG-Isotyp ab dem zweiten Trimester die Plazentaschranke. Es handelt sich hier um einen aktiven Transportmechanismus über neonatale Fc-Rezeptoren auf Trophoblastenzellen, die an den Fc-Anteil des IgG-Moleküls (insbesondere an die Subklasse IgG1) binden. Die Transportkapazität steigt im dritten Trimester deutlich an, sodass am Ende der Schwangerschaft IgG transplazentar gegen ein Konzentrationsgefälle von der mütterlichen auf die fetale Seite transportiert wird. Somit sind beim reifen Neugeborenen höhere IgG-Konzentrationen messbar als bei der Mutter. Diese passive Immunisierung schützt die Neugeborenen mit ihrem noch unreifen Immunsystem in den ersten Lebensmonaten vor Infektionen. Bei den Biologika handelt es sich meist um komplette monoklonale IgG1-Antikörper, die spezifisch gegen molekulare Strukturen wie TNF- α oder das CD20-Molekül auf B-Zellen gerichtet sind. In einer Schwangerschaft applizierte monoklonale Antikörper vom IgG1-Subtyp passieren ungehindert die Plazentaschranke (1) (siehe *Tabelle*). Im Folgenden werden die Sicherheitsprofile einzelner Biologika dargelegt (2, 3).

TNF-Inhibitoren

Folgende fünf TNF-Inhibitoren stehen derzeit zur Verfügung: Infliximab (Remicade®), Adalimumab (Humira®), Golimumab (Simponi®), Etanercept (Enbrel®) und Certolizumab (Cimzia®). Bei Infliximab, Adalimumab und Golimumab handelt es sich um komplette monoklonale IgG1-Antikörper gegen TNF- α . Dagegen stellt Etanercept ein Fusionsprotein aus dem p75-TNF-Rezeptor und dem Fc-Anteil des menschlichen IgG1-Moleküls dar. Certolizumab besteht aus einem pegylierten Fab-Fragment eines humanisierten monoklonalen Antikörpers gegen TNF- α . Es ist somit der einzige Fc-freie TNF-Inhibitor.

Merksätze

- ❖ **Komplette Antikörper vom IgG-Isotyp (insbesondere IgG1) werden über Fc-Rezeptoren auf Plazentazellen von der Mutter auf das Kind übertragen.**
- ❖ **Auch komplette monoklonale Antikörper wie Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Rituximab und Tocilizumab durchdringen die Plazentaschranke.**
- ❖ **TNF-Inhibitoren sind nicht teratogen und können bis zur Konzeption eingesetzt werden. Nur bei dringender Indikation können TNF-Inhibitoren in der Schwangerschaft gegeben werden.**
- ❖ **Bei Kindern mit TNF-Inhibitor-Exposition in utero darf in den ersten sechs Monaten keine Lebendimpfung (z.B. Rotavirusimpfung) erfolgen, beziehungsweise erst nach Ausschluss von nachweisbaren systemischen Medikamentenspiegeln.**
- ❖ **Stillen unter einer Therapie mit TNF-Inhibitoren ist möglich.**
- ❖ **Aufgrund der geringen Datenlage müssen Rituximab, Abatacept und Tocilizumab vor einer geplanten Schwangerschaft, Anakinra bei eingetretener Schwangerschaft abgesetzt werden.**

Tabelle:

Indikation, Struktur und plazerter Transport einzelner Biologika

Substanz	Indikation	Struktur	Bindung an plazentare Fc-Rezeptoren
TNF-Inhibitoren			
Infliximab	RA, AS, Ps, PsA, M. Crohn, Colitis ulcerosa	kompletter monoklonaler AK gegen TNF- α	ja
Adalimumab	RA, AS, Ps, PsA, M. Crohn	kompletter monoklonaler AK gegen TNF- α	ja
Golimumab	RA, AS, PsA	kompletter monoklonaler AK gegen TNF- α	ja
Etanercept	RA, JIA, AS, Ps, PsA	Fusionsprotein aus TNF-Rezeptor Fc-Anteil von IgG1	ja
Certolizumab	RA, M. Crohn	pegylierter Fab-Anteil eines Antikörpers gegen TNF- α	nein
Rituximab	RA, Lymphome	kompletter monoklonaler AK gegen CD20 auf B-Zellen	ja
Tocilizumab	RA	kompletter monoklonaler AK gegen Interleukin 6	ja
Abatacept	RA, JIA	Fusionsprotein aus CTLA4 und Fc-Anteil von IgG1	ja
Anakinra	RA	rekombinanter Interleukin-1-Rezeptorantagonist	nein

AS: ankylosierende Spondylitis, AK: Antikörper, JIA: juvenile idiopathische Arthritis, M: Morbus, Ps: Psoriasis, PsA: Psoriasisarthritis, RA: rheumatoide Arthritis, TNF- α : Tumor-Nekrose-Faktor α

Tierexperimentelle Daten bestätigen, dass komplette monoklonale Antikörper wie Infliximab, Adalimumab und Golimumab die Plazentaschranke passieren. Daten zur Plazentapassage beim Menschen gib es jedoch nur aus Fallberichten für Infliximab sowie für Certolizumab bei Patientinnen mit Morbus Crohn. Aufgrund der im zweiten und dritten Trimester zunehmenden IgG-Plazentapassage, zeigen Infliximabspiegelmessungen bei Neugeborenen deutliche Unterschiede in Abhängigkeit des Behandlungszeitraums während der Schwangerschaft. Bei einer Behandlung bis zur 21. Schwangerschaftswoche konnte gezeigt werden, dass Infliximab bei den Neugeborenen nicht detektierbar war (bzw. $< 0,1 \mu\text{g/ml}$). Dagegen liessen sich bei Behandlungen über die 26. Schwangerschaftswoche hinaus zum Zeitpunkt der Geburt höhere Infliximabserumspiegel beim Neugeborenen als bei der Mutter detektieren (4). Messbare Infliximabspiegel waren bei einem Kind bis zum sechsten Lebensmonat nachweisbar (5). Etanercept weist gegenüber den kompletten monoklonalen Antikörpern eine geringere Bindungsfähigkeit an neonatale Fc-Rezeptoren auf. So lässt sich erklären, dass bei einer mit Etanercept in der Schwangerschaft behandelten Patientin mit rheumatoider Arthritis zum Zeitpunkt der Geburt nur etwa $1/30$ der mütterlichen Etanerceptserumkonzentration zu finden war (6).

Aufgrund des fehlenden Fc-Anteils ist für Certolizumab ein plazentarer Transport über neonatale Fc-Rezeptoren nicht möglich. Im Tierexperiment zeigte sich entsprechend eine nur geringe Plazentapassage, die sich am ehesten über passive Diffusionsmechanismen erklären liesse. Entsprechend zeig-

ten sich bei zehn Crohn-Patientinnen, die während der gesamten Schwangerschaft Certolizumab erhielten, nur sehr geringe Certolizumabkonzentrationen im Nabelschnurblut der Neugeborenen (7).

Für TNF-Inhibitoren zeigte sich in Fallserien, Registerdaten oder Zwischenauswertungen von kontrollierten Studien keine erhöhte Rate von Malformationen gegenüber gesunden oder nicht exponierten Kontrollgruppen (3). Eine Publikation führte zu Aufsehen, in der über 41 Kinder mit Malformationen berichtet wurde, bei denen es in utero zu einer Exposition mit Etanercept ($n = 22$) oder Infliximab ($n = 19$) kam. Darunter befand sich ein Kind mit dem seltenen VACTERL-Syndrom (vertebrale, anale, cardiale, tracheale, [esophageal =] ösophageale, renale und [limb =] Extremitätenanomalien) (8). Diese Publikation wurde stark kritisiert, da weder das Studiendesign noch die Methodologie vorhanden waren, um eine erhöhte Malformationsrate tatsächlich zu beweisen: Die Gesamtzahl der TNF-Inhibitor-exponierten Kinder war unbekannt, und es gab keine Kontrollgruppen. Alle nachfolgenden Publikationen konnten die Beobachtung von Carter et al. nicht bestätigen.

Bezüglich der Auswirkung einer In-utero-Exposition von TNF-Inhibitoren auf die Entwicklung des Immunsystems des Neugeborenen gibt es bisher nur wenige Daten. Zwar fand sich bisher eine normale Impfantwort nach Tetanus- und Hämophilus-Influenza-Impfung, jedoch wurde ein Fallbericht publiziert, in dem ein vier Monate altes Kind nach In-utero-Exposition mit Infliximab an den Folgen einer BCG-Impfung starb (9). Die Mutter des Kinder erhielt aufgrund

ihrer Crohn-Erkrankung über die gesamte Schwangerschaft eine Infliximabbehandlung. Man muss somit davon ausgehen, dass Infliximabspiegel nach einer In-utero-Exposition im dritten Trimester beim Kind noch bis zum sechsten Lebensmonat nachweisbar sind und eine Gefährdung gegenüber Lebendvaccinationen darstellen. Lebendvaccinationen sind bei einer TNF-Inhibitor-Therapie kontraindiziert. Entsprechend sollen Lebendvaccinationen (wie z.B. Rotavirusimpfung) bei Kindern nach In-utero-Exposition mit TNF-Inhibitoren in den ersten sechs Monaten nicht, beziehungsweise erst nach Ausschluss von nachweisbaren systemischen Medikamentenspiegeln durchgeführt werden.

Die Datenlage zum Übertritt von TNF-Inhibitoren in die Muttermilch zeigt, dass Infliximab und Certolizumab bisher gar nicht in der menschlichen Muttermilch nachgewiesen werden konnten und Etanercept sowie Adalimumab nur in geringsten Mengen. Bei einzelnen untersuchten Säuglingen, deren Mütter mit Infliximab oder Etanercept behandelt wurden, konnte im Blut der Kinder kein Infliximab oder Etanercept nachgewiesen werden. Somit ist davon auszugehen, dass selbst kleinste Mengen von TNF-Inhibitoren in der Muttermilch im Magen-Darm-Trakt abgebaut und nicht systemisch aufgenommen werden können (6, 10).

Empfehlung

TNF-Inhibitoren sollten zu Beginn der Schwangerschaft (bei positivem Schwangerschaftstest) abgesetzt werden. Nur bei dringender Notwendigkeit kann eine Behandlung mit TNF-Inhibitoren in der Schwangerschaft erfolgen. Hierbei ist zu beachten, dass komplette monoklonale Antikörper die Plazentaschranke durchdringen und bei Gaben im späten zweiten Trimester und dritten Trimester in hohen Konzentrationen auf den Feten übertragen werden. Sie sollten deshalb in dieser Phase der Schwangerschaft nicht gegeben werden. Lebendimpfungen sollten bei Kindern nach In-utero-Exposition mit TNF-Inhibitoren in den ersten sechs Monaten nicht, beziehungsweise erst nach Ausschluss von nachweisbaren systemischen Medikamentenspiegeln, durchgeführt werden. Stillen unter einer Therapie mit TNF-Inhibitoren ist möglich.

Rituximab

Rituximab (Mabthera®) ist ein monoklonaler IgG1-Antikörper gegen das CD20-Molekül auf B-Zellen, der in der Therapie bei hämatologischen und autoimmunen rheumatologischen Erkrankungen zum Einsatz kommt. Wie für andere monoklonale Antikörper konnte auch für Rituximab gezeigt werden, dass es bei Gabe im zweiten und dritten Trimester zu einem transplazentaren Übertritt kommt. Nach einer solchen In-utero-Exposition wurden bei einigen Neugeborenen zum Geburtszeitpunkt höhere Rituximabspiegel als bei der Mutter gefunden. Zudem führte der transplazentare Übertritt von Rituximab oftmals zu einer passageren B-Zell-Depletion beim Neugeborenen. Eine erhöhte Rate an Malformationen zeigte sich nicht unter Rituximabexposition in der Schwangerschaft.

Empfehlung

Eine Rituximabtherapie in der Schwangerschaft führt vor allem bei Gabe im zweiten und dritten Trimester zu wirk-

samen Spiegeln und damit einhergehender B-Zell-Depletion beim Neugeborenen. Aus diesem Grund soll Rituximab mindestens sechs Monate (das entspricht etwa 5 Halbwertszeiten) vor einer geplanten Konzeption abgesetzt werden (3).

Tocilizumab

Tocilizumab (Actemra®) ist ein monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und der juvenilen idiopathischen Arthritis. In den präklinischen Tierstudien zeigte sich keine Teratogenität. Die Datenlage zu Tocilizumab und Schwangerschaft beim Menschen ist zu spärlich, um zuverlässige Aussagen über die Teratogenität oder die Abortrate machen zu können.

Empfehlung

Aufgrund der unzureichenden Datenlage muss Tocilizumab drei Monate vor einer geplanten Konzeption abgesetzt werden (3).

Abatacept

Abatacept (Orencia®) ist ein Fusionsprotein aus dem extrazellulären Anteil von CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) und dem Fc-Anteil von IgG1. Mit Abatacept wird das kostimulatorische Signal zwischen T-Zelle und antigenpräsentierender Zelle moduliert und damit die T-Zell-Aktivierung verhindert. Mittels Fc-Anteil überwindet Abatacept die Plazentaschranke. Es gibt jedoch keine publizierten Daten zur Sicherheit von Abatacept in der Schwangerschaft. Aus den Abataceptstudien sind nur sehr wenige Daten zur Schwangerschaft bekannt.

Empfehlung

Aufgrund der unzureichenden Datenlage muss Abatacept zehn Wochen vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden (3).

Anakinra

Anakinra (Kineret®, in der Schweiz nicht zugelassen) ist ein Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist mit einer kurzen Halbwertszeit von etwa sechs Stunden, der zur Therapie bei rheumatoider Arthritis oder juveniler idiopathischer Arthritis eingesetzt wird. In Tierstudien zeigte sich unter Anakinra keine Embryo- oder Fetotoxizität. Auch hier ist die Datenlage zur Schwangerschaft beim Menschen sehr gering, zeigte aber in einem Fallbericht keine negativen Auswirkungen.

Empfehlung

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit ist ein prophylaktisches Absetzen von Anakinra vor der Konzeption nicht erforderlich. In der Schwangerschaft soll Anakinra jedoch aufgrund der geringen Datenlage nicht eingesetzt werden (3).

Zusammenfassung

Bei den meisten Biologika handelt es sich um komplette monoklonale Antikörper, welche über ihren Fc-Anteil die Plazentaschranke überwinden. Der am Ende der Schwangerschaft massiv zunehmende transplazentare IgG-Transport ist dafür verantwortlich, dass eine im dritten Trimester durchgeführte mütterliche Behandlung mit monoklonalen Antikörpern in hohen Konzentrationen auf das Kind übergeht. Die

meisten Erfahrungswerte in der Schwangerschaft liegen für TNF-Inhibitoren vor. Jedoch genügt die Datenlage nicht, um einen Einsatz von TNF-Inhibitoren in der Schwangerschaft generell zu befürworten. Nur wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken überwiegt, ist eine Behandlung mit TNF-Inhibitoren in der Schwangerschaft zu rechtfertigen. In diesem Fall sind TNF-Inhibitoren, die nicht aus kompletten monoklonalen Antikörpern bestehen, aufgrund der geringeren Plazentapassage von Vorteil. Biologika wie Rituximab, Tocilizumab und Abatacept müssen aufgrund der fehlenden Datenlage bereits vor einer geplanten Konzeption abgesetzt werden, Anakinra bei eingetretener Schwangerschaft. ❖

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Frauke Förger

Fachärztin für Innere Medizin und Rheumatologie

Leiterin der Schwangerschaftsrheumatologie

**Universitätsklinik für Rheumatologie, Klinische Immunologie
und Allergologie**

Inselspital Bern

E-Mail: Frauke.Foerger@insel.ch

Interessenkonflikte: Advisory-Board-Tätigkeit für UCB und Roche.

Literatur:

1. Djokanovic N et al.: Safety of infliximab use during pregnancy. 2011; 32: 93–97.
2. Ostensen M et al.: Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 382–390.
3. Ostensen M et al.: Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 293–298.
4. Zelinkova Z et al.: High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1053–1058.
5. Vasiliaskas EA et al.: Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1255–1258.
6. Murashima A et al.: Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1793–1794.
7. Mahadevan U et al.: Certolizumab use in pregnancy: low levels detected in cord blood. *Gastroenterology* 2009; 136: Abstract 960.
8. Carter JD et al.: A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009; 36: 635–641.
9. Cheent K et al.: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 603–605.
10. Kane S et al.: Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 613–616.