

# Anti-TNF-Behandlung in der Schwangerschaft: kein erhöhtes Risiko

## Neue Studie zu Schwangerschaft untersucht Einfluss auf Säuglingsentwicklung

**Die Therapie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit TNF- $\alpha$ -Hemmern oder anderen Biologika kann sehr effektiv sein. Allerdings sind die Kenntnisse über die Wirkung der Antikörper auf ungeborene Kinder bis anhin nur gering. In einer am ECCO-Jahrestreffen in Barcelona vorgestellten Studie konnten keine Auffälligkeiten bei den Babys festgestellt werden.**

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) brechen besonders häufig zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr aus – die fruchtbarsten Jahre einer Frau. Bei nicht wenigen dieser jungen Frauen schreitet der Krankheitsverlauf schnell voran, und oft wird rasch mit wirkungsvollen Medikamenten behandelt. So erhalten beispielsweise in Dänemark 18 Prozent der Morbus-Crohn- und 5 Prozent der Colitis-ulcerosa-Betroffenen innerhalb der ersten 12 Monate nach der CED-Diagnose bereits Anti-TNF- $\alpha$ -Medikamente. Wie sich eine solche Therapie auf Schwangerschaft und Fetus auswirkt, war bis anhin nur wenig erforscht.

### Wenige Daten zu TNF-Hemmern während Schwangerschaft

Die beiden TNF- $\alpha$ -Hemmer Adalimumab (ADA) und Infliximab (IFX) dringen vor allem im dritten Trimester aktiv durch die Plazenta in den Blutkreislauf des Fetus. Gemäss dem «Schweizer Arzneimittel-Kompendium» ist nicht bekannt, ob solche Medikamente den Fetus schädigen oder dessen Fortpflanzungsfähigkeit beeinflussen können. So werden mögliche Auswirkungen auf die normalen Immunreaktionen des Neugeborenen nicht ganz ausgeschlossen. Daher wird empfohlen, die Inhibitoren während der Schwangerschaft nicht anzuwenden, es sei denn, «der Nutzen übersteigt das potenzielle Risiko», sie sollen nur zum Einsatz kommen, «wenn das unbedingt notwendig ist». Nun hat Dr. Mette Julsgaard von der Aarhus-Universität in Dänemark die Medikamentenspiegel im Nabelschnurblut von Neugebore-

nen gemessen, deren Mütter während der Schwangerschaft TNF-Blocker erhalten hatten, und diese mit Medikamentenspiegeln der Mütter, der Dauer der TNF-Blocker-Therapie und der Zeit bis zum Abbau des Medikaments im Säuglingsblut korreliert. Gleichzeitig wurde die Entwicklung des Kindes und das Infektionsrisiko während des ersten Lebensjahres beobachtet.

### 80 Schwangere und 80 Babys

Dazu wurden zwischen 2012 und 2014 an 14 Zentren in Dänemark, Australien und Neuseeland 80 schwangere Patientinnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen unter Therapie mit Infliximab (IFX; Remicade<sup>®</sup>) oder Adalimumab (ADA; Humira<sup>®</sup>) in die Studie und die Auswertung eingeschlossen (1). Die Medikamentenspiegel der 80 Säuglinge wurden im Abstand von 3 Monaten getestet, so lange, bis sie negativ waren. Von den Müttern (44 IFX, 36 ADA) bekamen 49 Prozent zusätzlich eine Thiopurintherapie. Es traten 3 Frühgeburten auf

(4%), 3 Babys waren zu klein für ihr Alter (4%) und 2 kamen mit Missbildungen zur Welt (2,5%). Letzteres entspricht ungefähr der natürlichen Rate an Fehlbildungen beziehungsweise an genetischen Besonderheiten (3–4% aller Neugeborenen) (2). Die letzte TNF-Blocker-Dosis erhielten die mit Infliximab behandelten Mütter im Durchschnitt in der 30. Schwangerschaftswoche (mit einer grossen Streuung von der 8. bis 41. Woche), die mit Adalimumab behandelten Frauen im Schnitt in der 35. Schwangerschaftswoche (14.–41.). Die Veränderung der Medikamentenspiegel von Müttern und Babys korrelierten miteinander. Der mediane Spiegel für IFX betrug bei den Müttern 2  $\mu\text{g/ml}$  (0–22,2  $\mu\text{g/ml}$ ) und bei den Babys 3-mal so viel, nämlich 5,9  $\mu\text{g/ml}$  (0,12–28,7  $\mu\text{g/ml}$ ); für ADA betrug der mediane Spiegel bei den Müttern 1,5  $\mu\text{g/ml}$  (0–10  $\mu\text{g/ml}$ ) und bei den Säuglingen 2  $\mu\text{g/ml}$  (0–12,1  $\mu\text{g/ml}$ ). Die Medikamentenspiegel erwiesen sich als erheblich geringer, wenn die TNF-Blocker-Therapie vor der 30. Schwangerschaftswoche beendet worden war (bei einem Drittel der Teilnehmerinnen). So betrug der mediane Spiegel bei Säuglingen, deren Mütter vor der 30. Woche keine TNF-Inhibitoren mehr erhalten hatten,

für IFX 1,9  $\mu\text{g/ml}$  und für ADA 0,5  $\mu\text{g/ml}$ . Babys, deren Mütter auch nach der 30. Woche behandelt wurden, wiesen mediane Werte von 9,6  $\mu\text{g/ml}$  (IFX) und 2,4  $\mu\text{g/ml}$  (ADA) auf. Für beide Medikamente dauerte es median 6 Monate, bis bei den Kleinen kein TNF- $\alpha$ -Antikörper mehr nachweisbar war, abhängig vom Zeitpunkt des Therapiestopps.

### Normale Entwicklung der Säuglinge

Die wichtigste Frage war jedoch: Wie vertrauen die Feten beziehungsweise die Säuglinge «ihre» Anti-TNF-Behandlung? Nach einem einjährigen Follow-up von 38 Kindern war die Botschaft von Mette Julsgaard eindeutig: «Alle bis anhin beobachteten Babys haben sich normal entwickelt.» Weder die motorischen und visuellen Fähigkeiten noch die Sprachentwicklung oder das soziale Verhalten zeigten Auffälligkeiten. Obwohl bei 1 Frühgeborenen eine schwere Infektion auftrat, war insgesamt auch das Infektionsrisiko nicht erhöht. Für die CED-Erkrankung der Mütter bedeutete der Unterbruch der Anti-TNF-Therapie vor der 30. Schwangerschaftswoche kein erhöhtes Risiko für einen Rückfall im dritten Trimester oder bis 6 Monate nach der Geburt. Die Anti-TNF-Therapie wirkte sich also nicht negativ auf die Schwangerschaft und die Entwicklung des Kindes aus, sagte Julsgaard. Allerdings benötigten manche Babys bis zu 12 Monate für den kompletten Abbau der Anti-TNF-Medikamente. Insgesamt sei ein Unterbruch der Therapie vor der 30. Schwangerschaftswoche für Frauen in Remission eine «vernünftige» Strategie. Falls erforderlich, erscheine aber auch die Fortführung der Behandlung über diesen Zeitpunkt hinaus als sicher. Die dänische Gastroenterologin erhielt für diese nützliche Arbeit den «Investigator-Initiated Study (IIS) Abstract Award».

**Klaus Duffner**

### Referenzen:

1. Julsgaard M et al. Adalimumab and infliximab levels in neonates (ERA study). ECCO 2015. Abstract OP004.
2. Queißer-Luft A, Spranger J. Fehlbildungen bei Neugeborenen (Congenital Malformations). Dtsch Arztebl 2006; 103(38): A-2464/B-2136/C-2060.

Quelle: Scientific session: «Pharmacokinetics in clinical practice: Does it matter?», Vortrag: «Adalimumab and infliximab levels in neonates (ERA study)», Abstract: OP004, ECCO 2015 in Barcelona.



Mette Julsgaard