

Gyulladásos reumatológiai betegségek és a gyermekvállalás



Dr. Poór Gyula



Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet
Semmelweis Egyetem Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszéki Csoport

*Haladás a reumatológia, immunológia és osteológia területén
Budapest, 2018. 04. 19.*

Nyilatkozat

- Az előadás során bemutatott diák, azok teljes tartalma, a közölt információk az előadó személyes nézeteit tükrözik.
- A certolizumab pegol bármely, az Alkalmazási előírásban foglaltaktól eltérő adagolása off-label alkalmazásnak minősül, melyet a UCB nem támogat. A certolizumab pegol off-label módon történő alkalmazásáért a felelősség a felíró vagy a terápiát nyújtó orvost terheli.
- Az Alkalmazási előírásban különbségek lehetnek az egyes országok között. Kérjük, bármilyen gyógyszer felírása előtt tájékozódjon a helyileg elfogadott Alkalmazási előírásból.
- A prezentációban bemutatott diákat szerzői jog védi, ezért azok engedély nélkül nem sokszorosíthatók, illetve menthetők el.
- Az előadás az UCB Magyarország Kft. támogatásával valósult meg,
HU/CI/1804/0019

- **Bevezetés**

- Gyulladásos reumatológiai betegségek hatása a fogamzásra és a gesztáció kimenetelére
- A gesztáció és a laktációs időszak hatása a gyulladásos reumatológiai betegségek lefolyására
- Biológiai terápia/certolizumab pegol és várandósság
- Certolizumab pegol (CZP) alkalmazhatósága a szoptatási időszakban
- A CZP új alkalmazási előírata, összefoglalás

- A legtöbb krónikus gyulladásos reumatológiai betegség gyakoribb nőkben, mint a férfiakban.¹
- Ezen betegségek kezdete legtöbbször egybeesik a reprodukív életkorral
- A nők családalapítási tervei későbbi életkorra tolódnak, míg az RA és a többi kórkép terápiája fiatalabb korban kezdődik el.²
- A fogamzások fele nem tervezett módon következik be....



1.Kavanaugh A et al. *Arthritis Care Res.* 2015;67(3):313–325.

2.Chakravarty E et al. *BMJ Open.* 2014;4(2):e004081.

- Korábban a gyulladássos reumatológiai betegségekben szenvedő nők gyermekvállalását nem tartották biztonságosnak sem az édesanya, sem a magzat szempontjából, és elriasztották őket a várandósságtól.¹
- Autoimmun megbetegedésekben szenvedő nők esetében a család mérete kisebb, kevesebb gyermeket vállalnak.
- Ugyanakkor a gyulladássos megbetegedések eredményes kezelése alapján egyre gyakrabban merül fel a családalapítás lehetősége.²



1. Ekblom-Kullberg S, et al.: Reproductive health in women with systemic lupus erythematosus compared to population controls. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(2):115-120.

2. Chakravarty E et al. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004081.

- Bevezetés

- **Gyulladásos reumatológiai betegségek hatása a fogamzásra és a gesztáció kimenetelére**

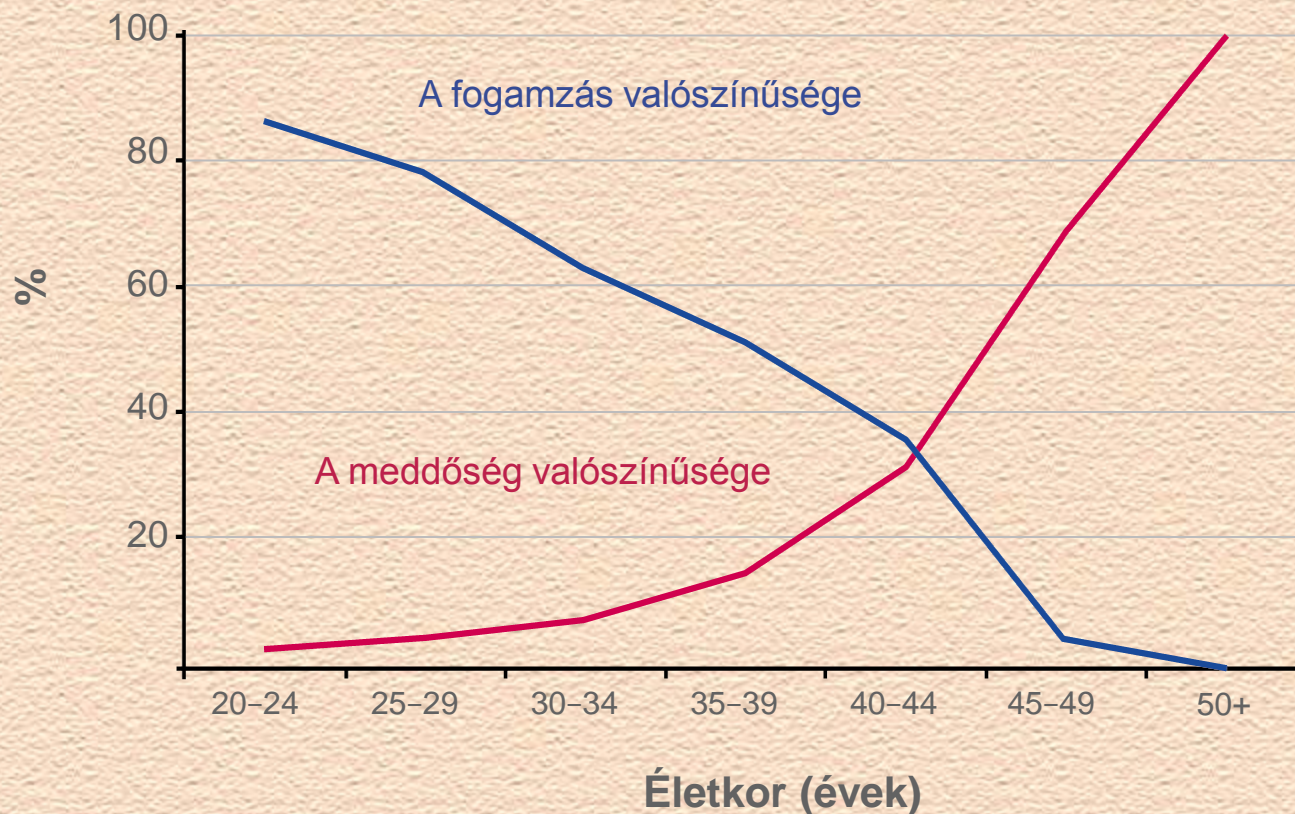
- A gesztáció és a laktációs időszak hatása a gyulladásos reumatológiai betegségek lefolyására
- Biológiai terápia/certolizumab pegol és várandósság
- Certolizumab pegol (CZP) alkalmazhatósága a szoptatási időszakban
- A CZP új alkalmazási előírata, összefoglalás

Termékenység - meddőség, Time To Pregnancy (TTP)

- **Életkor**
- **Magas betegségaktivitással** rendelkező RA-s betegek fogamzásához hosszabb időre van szükség (fájdalom, fáradékonyság, emocionális hatások, depresszió)
- **Nagydózisú prednizolon (7,5 mg-nál magasabb)** terápián lévő RA-s betegeknél szintén csökken a fertilitás (hypothalamus-hypophysis-ovarium tengely, de közvetlen hatás is az ovarialis funkcióra és az endometriumra)
- **Nem-szteroid gyulladásgátlók** terápiás alkalmazása a prekoncepcionális időszakban növeli a koncepció időtartamát (LUF – sy.; PG szintézis gátlása köv. beágyazódás zavara)

Az életkor hatása a fogamzásra és a meddőségre

Az életkor maga is kockázati tényezőként szerepel¹
35 év felett az anovulációs ciklusok száma megnő²



1. Adapted from: BabyCentre. The Effect of Age on Fertility. https://www.babycenter.com/0_chart-the-effect-of-age-on-fertility_6155.bc. Accessed: 22/05/17.
2. M. Ostensen: The effect of RA and medication on female fertility. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10: 518–519.

A magas betegségaktivitás megnyújtja a fogamzáshoz vezető időtartamot rheumatoid arthritisben

Cox regression analysis for occurrence of pregnancy in female patients with RA			
Variable	HR	95% CI	p Value
Age (per year)	0.96	0.92–1.00	0.038
Nulliparity	0.52	0.38–0.70	<0.001
Smoking	0.89	0.57–1.37	0.585
Disease duration (per year)	1.00	0.98–1.03	0.685
RF positivity	0.84	0.57–1.23	0.369
ACPA positivity	0.79	0.55–1.14	0.212
DAS28 (per point)	0.81	0.71–0.93	0.002
NSAIDs	0.66	0.46–0.94	0.022
Prednisone	0.61	0.45–0.83	0.002
Sulfasalazine	0.83	0.62–1.13	0.234
Past use of MTX	1.35	0.99–1.84	0.059

- Minden egyes DAS28 pontérték növekedésével 20%-kal kevesebb a fogamzás valószínűsége
- A betegség remissziója esetén 75% , míg magas betegségaktivitás esetén 25% a fogamzás valószínűsége

Tanácsok a prekoncepcionális időszakban azon RA-s nők számára, akik tervezik a gyermekvállalást

RIZIKÓFAKTOROK, melyek a FOGAMZÁS IDŐTARTAMÁT megnyújtják

Idősebb életkor

Magas betegségaktivitás

NSAID-ok

Prednizolon (>7,5 mg napi dózis)

TERATOGEN kockázati tényezők

TANÁCSOK a PRECONCEPCIONALIS időszakban

Szülés (különösen az első) fiatalabb életkorban

RA-s nők esetében alacsony betegségaktivitás elérése, kerülve a NSAID-ok és a napi 7,5 mg prednizolont meghaladó dózis alkalmazását

Methotrexát, leflunomid, citosztatikus szerek kerülése

A gesztáció kimenetele gyulladós reumatológiai betegségekben

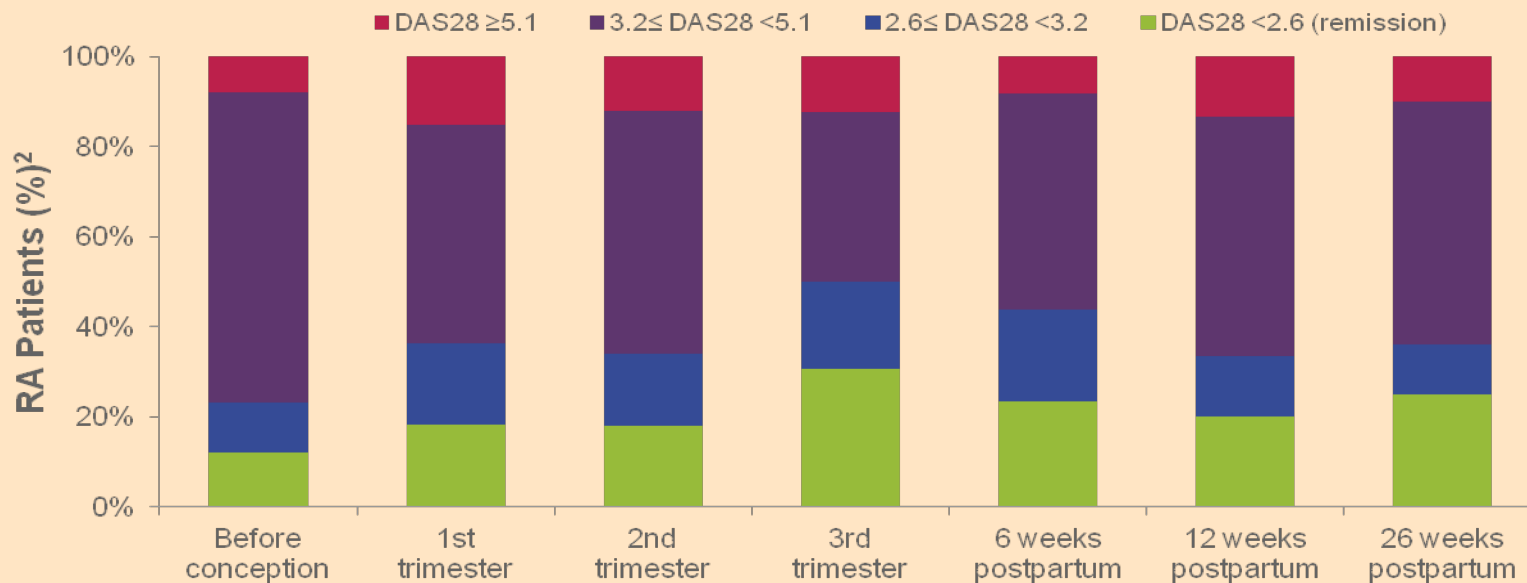
- Az ízületi betegség megfelelő kontrollja a családtervezéskor és a várandósság alatt elengedhetetlen és a legjobb eredményeket ez biztosítja mind az anya, mind a magzat számára
- Remisszióban a gesztáció kimenetele megegyezik az egészséges nőkével (ugyan hosszabb ideig tartó kórházi kezelés, nagyobb arányban császármetszés és korai burokrepedés)
- Aktív betegségben: spontán vetélés (magzati veszteség), koraszülés, kis születési súlyú esetek száma nő

- Bevezetés
- Gyulladásos reumatológiai betegségek hatása a fogamzásra és a gesztáció kimenetelére
- **A gesztáció és a laktációs időszak hatása a gyulladásos reumatológiai betegségek lefolyására**
- Biológiai terápia/certolizumab pegol és várandósság
- Certolizumab pegol (CZP) alkalmazhatósága a szoptatási időszakban
- A CZP új alkalmazási előírata, összefoglalás

A várandósság hatása a reumatológiai betegségekre - RA

- Gestáció alatt számos RA-s nőbeteg tapasztal javulást (Th1 válasz csökkenése), másoknál azonban a betegség továbbra is aktív marad
- A remisszió fenntartása érdekében a gestáció során az RA-s betegek 40-50%-ának szüksége van gyógyszeres kezelésre

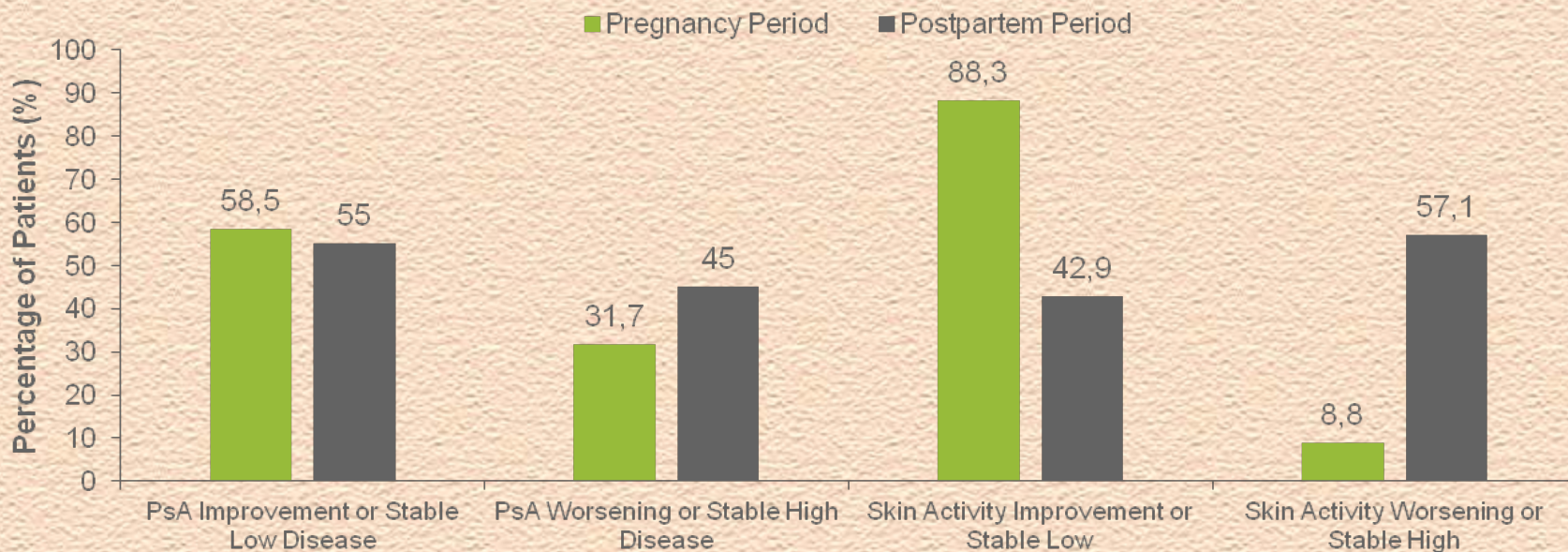
Rheumatoid arthritis: Betegségaktivitás várandósság alatt és után



- 84 RA-s beteg prospektív vizsgálata: a mérsékelt aktivitású esetek (sokszor ACPA negatív) egy része LDA-ba és remisszióba került, ugyanakkor másik része a magas aktivitású esetek számát növelte a gesztáció alatt
- Szülés után a trend változatlan, illetve fokozódik

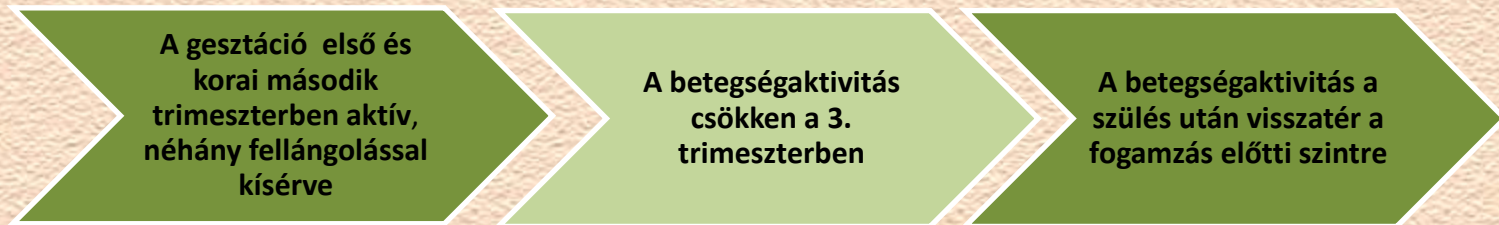
A várandósság hatása a reumatológiai kórképekre: arthriti psoriatica

- 1990 és 2015 között 29 PsA-s nőbeteg 42 terhességét rögzítették prospektív vizsgálatban
- A gesztáció alatt a PsA-ban szenvedő nőbetegek többségének az ízületi állapota javult, de a szülést követő 3 hónapon belül a betegség az esetek felében fellángol (a trend a bőrtüneteknél még markánsabb)



A várandósság hatása a reumatológiai kórképekre: spondylitis ankylopoetica

- A betegségaktivitás lényegesen nem változott a gesztáció alatt.¹
- Két prospektív vizsgálat 32 AS-ben szenvedő várandós beteg klinikai és laboradatai. A betegségaktivitás típusos mintázata a következő volt.²

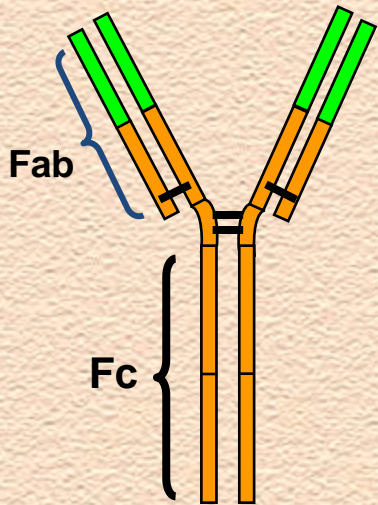


- Reggeli merevség, éjszakai fájdalom és NSAID gyógyszerigény a várandósság alatt végig megfigyelhető³

- Bevezetés
- Gyulladásos reumatológiai betegségek hatása a fogamzásra és a gesztáció kimenetelére
- A gesztáció és a laktációs időszak hatása a gyulladásos reumatológiai betegségek lefolyására
- **Biológiai terápia/certolizumab pegol és várandósság**
- Certolizumab pegol (CZP) alkalmazhatósága a szoptatási időszakban
- A CZP új alkalmazási előírata, összefoglalás

TNF- α gátlók szerkezete

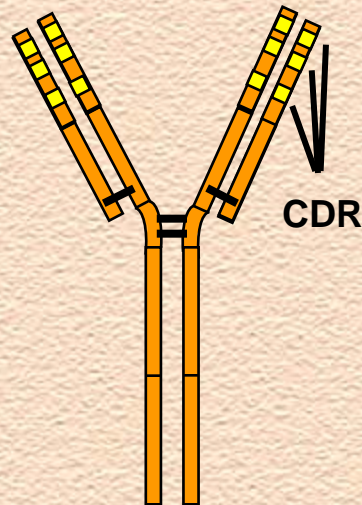
Kiméra monoklonális antitest



75%
Humán

Infliximab

Humán antitest

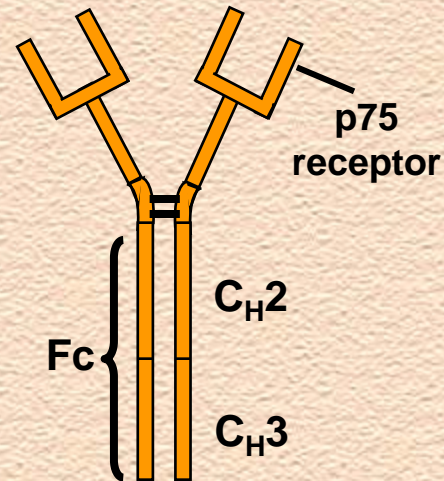


100%
Humán

Adalimumab

Golimumab

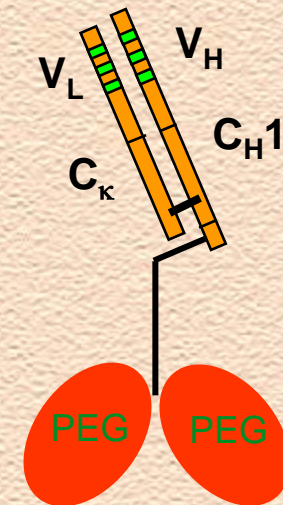
Humán rekombináns receptor / Fc fúziós protein



100%
Humán

Etanercept

Pegylált humanizált Fab' fragmentum



95%
Humán

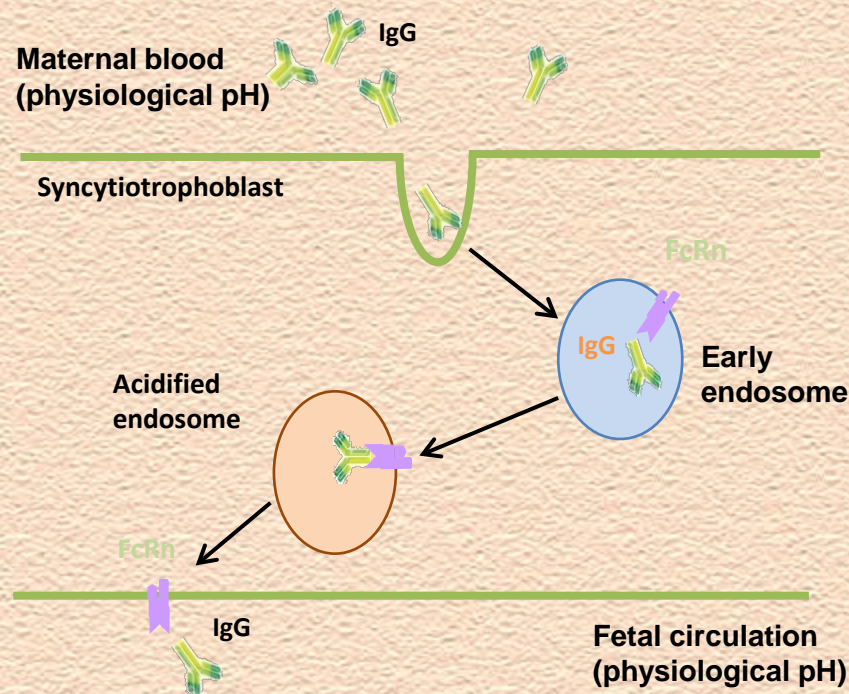
**Certolizumab
pegol**

■ Egér
■ Humán

CDR = Complementarity-determining region
PEG = Polyethylene glycol

Antitestek placentán történő átjutása

Aktív IgG placenta transzport: FcRn útján



Mivel a certolizumab pegol/CZP nem tartalmaz Fc részt, emiatt nem kötődik a neonatalis Fc receptorhoz, következésképpen nem várható, hogy FcRn közvetített transzferrel átjusson a placentán.

A TNF inhibitorok FcRn-kötődési affinitás

Biacore™ assay alkalmazásával határozták meg a különböző TNF- α -gátlók kötődésének erősségét a human FcRn-hoz

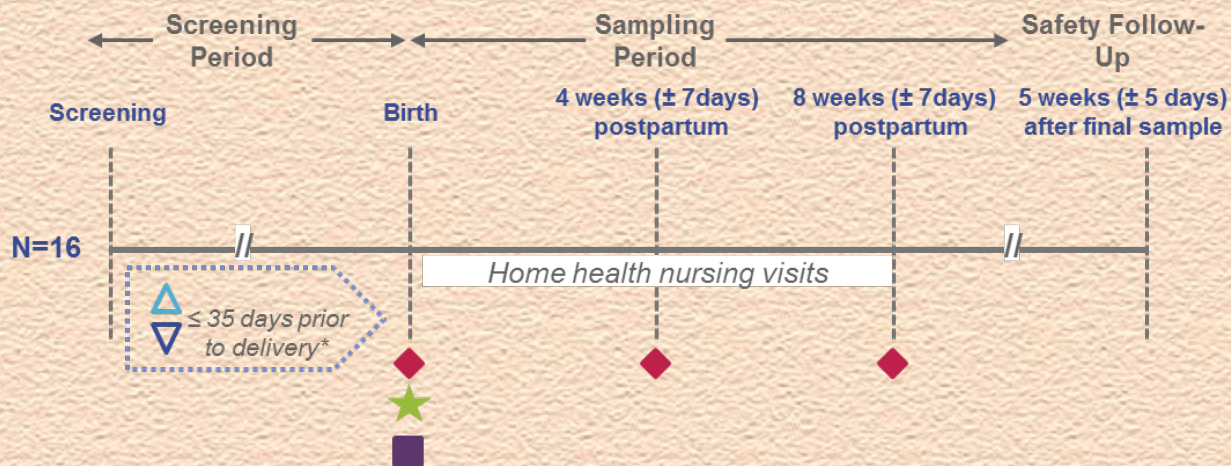
Anti-TNF	Affinity (K_D) ^a
Infliximab	132 nM
Adalimumab	225 nM
Etanercept	1,500 nM
Certolizumab PEGol	No binding
Non-Pegylated CZP Fab'	No binding

^aAverage dissociation constant (K_D) was calculated from 12 replicate experiments

Monoklonális antitestek, mint az IFX és az ADA viszonylag magas kötődési affinitást mutatnak a neonatális Fc receptorhoz, míg a CZP nem kötődik mérhető módon a FcRn-hoz

CRIB: Certolizumab pegol Placenta Transzfer Vizsgálat

- Az első olyan farmakokinetikai vizsgálat, amelynek célja, pontosan meghatározni az anyai CZP placentán történő átjutásának szintjét az újszülöttbe
- Betegek: 16 CZP-vel kezelt ≥ 30 hetes állapotos nő [‡] (11 RA; 1 axSpA; 1 PsA; 3 CD[†])



CZP Dosing:

△ = CZP Q2W

▽ = CZP Q4W

Primary Endpoint:

◆ = Infant blood sampling

Secondary Endpoints:

★ = Mother blood sampling

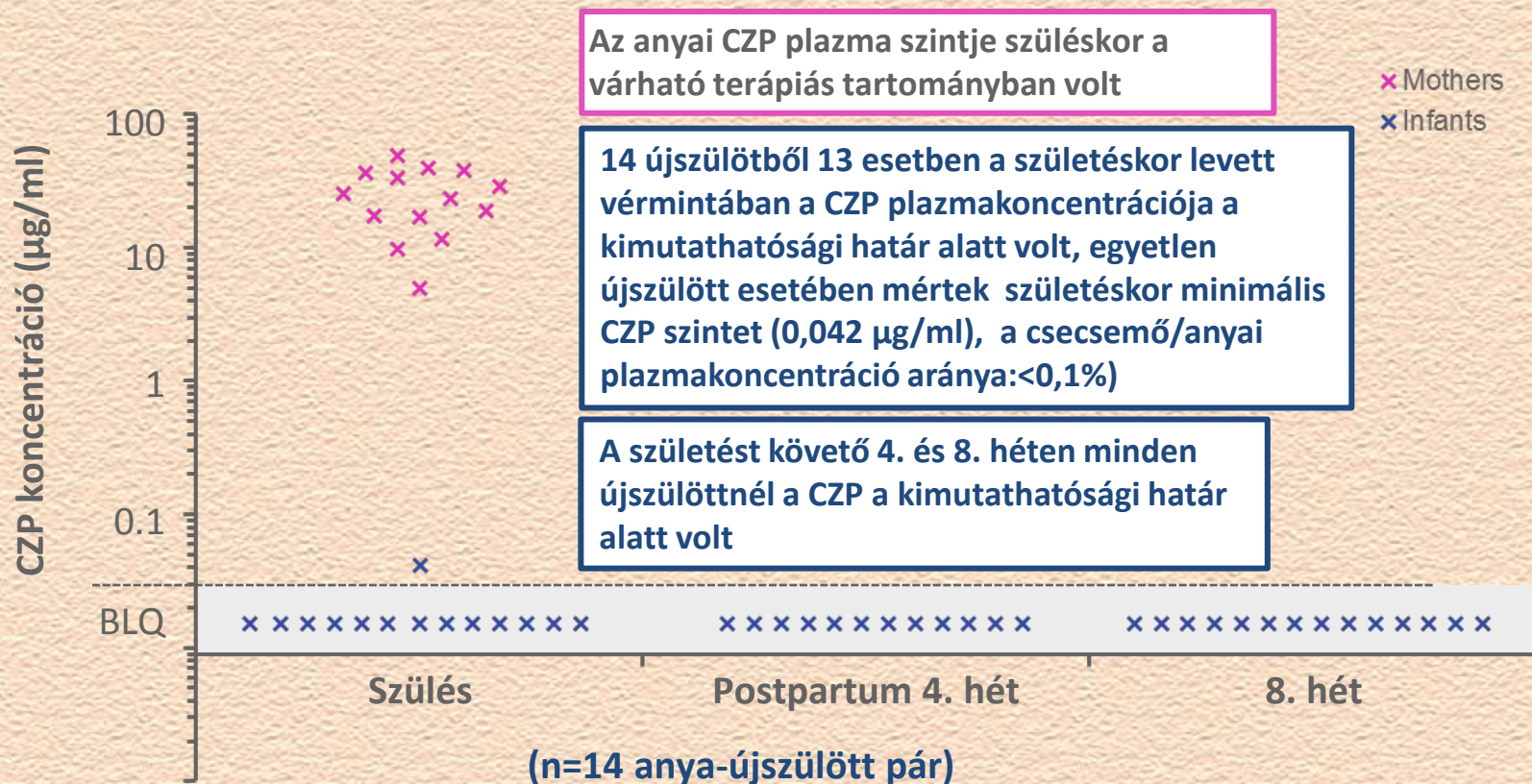
■ = Cord blood sampling

A CIMZIA koncentráció meghatározására egy magas szenzitivitású CIMZIA-specifikus assay-t alkalmaztak

Az utolsó CIMZIA inj. beadása a szülést megelőző 35 napon belül történt

[†]CZP az Európai Unióban nincs jóváhagyva a Crohn betegség kezelésére

CRIB: Plazma CZP koncentráció az anyákban és az újszülöttekben



BLQ: kimutathatósági határ alatt LLOQ (<0.032 µg/mL); LLOQ: kimutathatósági határ

- Bevezetés
- Gyulladásos reumatológiai betegségek hatása a fogamzásra és a gesztáció kimenetelére
- A gesztáció és a laktációs időszak hatása a gyulladásos reumatológiai betegségek lefolyására
- Biológiai terápia/certolizumab pegol és várandósság
- **Certolizumab pegol (CZP) alkalmazhatósága a szoptatási időszakban**
- A CZP új alkalmazási előírata, összefoglalás

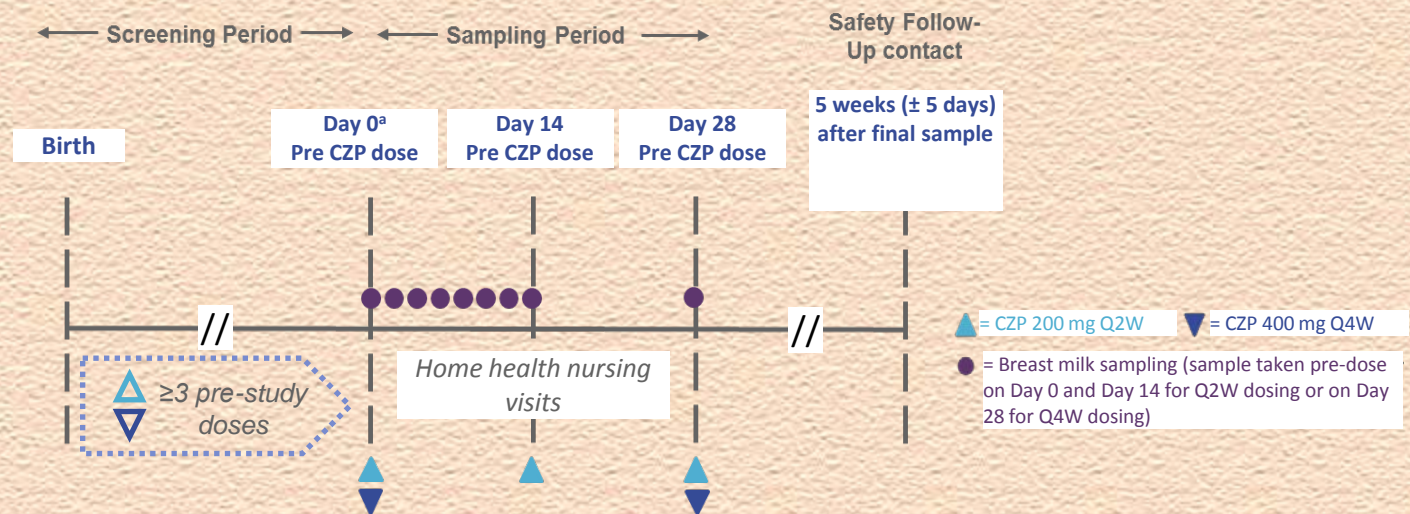
Gyermekági periódus/szoptatás és a reumatológiai betegségek

- **RA, PsA és SPA a szülést követően általában fellángol (proinflammatorikus citokinek emelkedése a Th1 vonalon, immunmoduláló ösztrogének és az anti-inflammatorikus citokinek csökkenése, prolaktin?)**
- **Választani kell a gyógyszeres kezelés és a szoptatás között**



CRADLE: CZP anyatej transzfer vizsgálat

- Az első olyan vizsgálat, amelynek célja, pontosan meghatározni a CZP koncentrációját az anyatejben és annak arányát az anyai CZP szinttel
- Betegek: 17 CZP terápián lévő szoptató anya, (7 RA; 2 axSpA; 3 PsA; 5 CD), legalább 6 hét eltelt a szülés óta



- CZP koncentráció az érett anyatejben a 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 és a 28. napon

A 0. nap a mintavételi időszakban ≥ 6 hétrel a szülést követően történt és a CZP-t fenntartó dózisban adagolták (legalább három alkalommal már kaptak a betegek CZP injekciót, de nem volt korlátozva, mennyi ideje használták már)

CRADLE vizsgálat: Anyatej CZP koncentrációja (µg/ml)

Mother n°.	Relative time (days)								
	0	2	4	6	8	10	12	14	28
5	0.056	0.069	0.074	0.076	0.076	0.069	0.069	0.06	-
1	0.057	0.051	0.066	0.065	0.062	0.056	0.052	0.041	-
9	0.039	0.04	0.047	0.045	0.042	0.043	0.038	0.035	-
3	BLQ	0.032	0.049	0.053	0.037	0.037	0.033	0.033	-
16	0.04	0.033	0.036	0.037	0.043	BLQ	BLQ	BLQ	-
11	BLQ	BLQ	0.051	0.038	0.042	BLQ	0.033	BLQ	-
2	BLQ	BLQ	0.035	0.037	0.041	BLQ	0.043	BLQ	-
15	BLQ	BLQ	0.041	0.034	0.033	BLQ	0.037	BLQ	-
10	BLQ	BLQ	BLQ	0.033	0.042	0.042	BLQ	BLQ	-
8	BLQ	BLQ	0.035	0.034	0.043	BLQ	BLQ	BLQ	-
12	BLQ	BLQ	0.034	0.037	0.033	BLQ	BLQ	BLQ	-
6	BLQ	BLQ	0.044	0.048	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-
7	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.035	BLQ	BLQ	-
4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-
13	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-
14	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-
17	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

- CZP nem volt kimutatható a tejminták 56%-ban, ha kimutatható: CZP < 2x vagy 3x LLOQ
- CZP transzfer az anyatejbe nincs, vagy minimális
- Átlagos relatív csecsemő szint az anyai szint 0,2 %-a (ha ez 10% alatti, valószínűtlen, hogy az adott gyógyszertől az újszülött egészsége veszélybe kerül)
- Orális bevitel – Fc rész hiányában a magzati felszívódás elhanyagolható valószínűségű

BLQ (<0,032 µg/mL)

Less than 2xLLOQ
(<0,064 µg/mL)

Less than 3xLLOQ
(<0,096 µg/mL)

BLQ= a kimutathatósági határ alatt
LLOQ= a kimutathatósági határ alsó szintje

- Bevezetés
- Gyulladásos reumatológiai betegségek hatása a fogamzásra és a gesztáció kimenetelére
- A gesztáció és a laktációs időszak hatása a gyulladásos reumatológiai betegségek lefolyására
- Biológiai terápia/certolizumab pegol és várandósság
- Certolizumab pegol (CZP) alkalmazhatósága a szoptatási időszakban
- **A CZP új alkalmazási előírata, összefoglalás**

A CZP alkalmazási előiratának változása (EMA és NEAK döntés)

- Hosszútávú hatékonyság és biztonságosság tekintetében a certolizumab pegol monoterápiában történő alkalmazása megfontolható fertilis korú és gyermekvállalást tervező nőbetegek esetében
- Fogamzóképes nők számára, amennyiben TNF-gátló alkalmazása klinikailag indokolt, a CZP a választható biológiai készítmény a perinatális időszakban, beleértve a szoptatás idejét is



Összefoglalás

- A gyulladáscsökkentő reumatológiai betegségek megnehezítik a reprodukív korú nők gyermekvállalását, ezért pre-konceptcionális tanácsadás szükséges
- A betegségaktivitás csökkentése a családtervezéskor és a várandósság alatt jobb betegségkimenetelt eredményez, ugyanakkor az ehhez használt gyógyszerek egy része hátráltatja a fogamzást, míg másik része potenciálisan teratogén
- A biológiai terápiás gyógyszerek közül tudományosan igazoltan (CRIB vizsgálat) egyedül a certolizumab pegol (CZP) adható biztonságosan a gesztáció alatt, mivel nem jut át a placentán
- A CZP az anyatejben sem választódik ki, vagy csak elhanyagolható dózisban (CRADLE vizsgálat), ezért a gyógyszer új alkalmazási előírata szerint a gesztáción túl a gyulladáscsökkentő betegségek fellángolásával járó laktációs időszak alatt is folytatható a kezelés

