



İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Nedeniyle Biyolojik Ajan Tedavisi Alan Kadınların Emzirdikleri Süt Çocuklarında İlaç Maruziyet Düzeyleri ve Emzirmenin Gelişim, Enfeksiyonlar Üzerine Etkisi

¹ Matro R, Martin CF, Wolf D, et al. Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development. *Gastroenterology* 2018;155:696-704.

Selda Hançerli Törün¹

¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Emzirme döneminde olan kadınlarda biyolojik ve immün-süpresif ilaç kullanımı tartışmalı bir konudur ve güvenli olduğuna dair veriler sınırlı sayıdadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2007 yılında "Gebelikte İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve Neonatal Sonuçları" (PIANO "Pregnancy in inflammatory bowel disease and neonatal outcomes") adlı bir çalışma grubu oluşturulmuştur. Bu grup otuz merkezli ve yaklaşık 1500 kadın hastayı kapsamaktadır. PIANO topluluğundaki bireylere her trimesterde, doğumda, doğum sonrası 4, 9 ve 12. aylarda hastalığı ve tedavisi ile ilgili olarak anket doldurulması istenmektedir. 2010 yılından itibaren ise emzirme süresi, emzirme kesme nedenleri, emzirme döneminde kullanılan ilaçlar gibi emzirme ile ilgili anket eklenmiştir.

Bu çalışma da bu grubun bir araştırması olarak Ekim 2013-Kasım 2015 yılları arasında çok merkezli, ileriye dönük olarak planlanmıştır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) nedeniyle biyolojik tedavi alan ve emziren kadınların anne sütü örneklerinden ilaç düzeyleri bakılması amaçlanmıştır. İkincil kazanç olarak da bu süt çocuklarında enfeksiyon ve gelişim değerlendirilmesi yapılmıştır. Bebeğin gelişimsel değerlendirilmesi aylar ve evreler anketi (ASQ3) ailelere sorularak uygulanmış

ve şüpheli gelişimsel gerilik tanımlaması için puanlamada +2 standart sapmanın altı alınmıştır. Enfeksiyonlar ciddi (pnömoni, sepsis, apse, idrar yolu enfeksiyonu, menenjit, hastane yatışı gerektiren enfeksiyon) ve hafif (orta kulak iltihabı, üst solunum yolu enfeksiyonu) olarak ele alınmıştır. Emziren kadınları kendi içlerinde gruplandırmışlardır; immünmodülatör (azatiopürin/6 merkaptopirin), kombinasyon tedavi (immünmodülatör + biyolojik ajan) ve maruziyet olmayanlar (mesalamin, steroid ya da hiç tedavi almayan). Bu kadınların süt çocukları da kendi içlerinde karşılaştırılarak değerlendirme yapılmıştır.

Anne sütü değerlendirilmesi ilaç alımından 1, 12, 24, 48 saat sonra 0.5-2 mL anne sütü alınarak kromatografi yöntemi ile çalışılmıştır. Aralık 2014 tarihinden itibaren de ek olarak 72, 96, 120, 168. saatlerde de örnek alınması protokole eklenmiştir. Tüm örnekler Prometheus laboratuvarında ücretsiz olarak çalışılmıştır.

Sonuç olarak 824 kadın emzirme anketini tamamlamıştır. Emziren 620 kadının 72'si anne sütü örneği vermiştir. Hastalık şiddeti arttıkça emzirme oranının azaldığı tespit edilmiştir. Biyolojik tedavi alan kadınların ilaç maruziyeti olmayan gruptakilere göre daha az emzirdiği gösterilmiştir. Bunun nedeni

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Selda Hançerli Törün

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, İstanbul-Türkiye

E-mail: selda.hancerli@istanbul.edu.tr

©Telif Hakkı 2018

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği -Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Pediatric Infectious Diseases Society -Available online at www.cocukenfeksiyon.org

olarak da anneler tarafından bebeklerinin ilaç maruziyetinden korktukları %40 oranında en çok bildirilen neden olmuştur.

Anne sütü temin edilen 72 annenin 29'u infliksimab (IFX), 21'i adalimumab (ADA), 13'ü certolizumab (CZP), 6'sı ustekinumab (UST), 2'si natalizumab (NAT) ve biri golimumab (GOP) kullanmıştır. Bu gruptan 7 (7/72 %10) kişi aynı zamanda immünmodülatör tedavi almıştır. Sonuç olarak IFX kullanan annelerin sütünde 19/29 oranında (maks 0.74 µg/mL), ADA kullanan annelerde 2/21 oranında (maks 0.71 µg/mL), CZP grubunda 3/13 oranında (maks 0.29 µg/mL), NAT grubunda 1/2 (maks 0.46 µg/mL), UST grubunda 4/6 oranında (maks 1.57 µg/mL) ilaç tespit edilmiştir. GOP kullanan bir annenin anne sütünde ilaç saptanmamıştır.

824 kadının süt çocuklarında 12 aylık gelişimsel test değerlendirmesine anne sütü alan/almayan ya da maternal ilaç kullanımı ile karşılaştırıldığında bir fark saptanmamıştır (p= 0.5491). Benzer şekilde süt çocuklarının enfeksiyon sıklığı ya da şiddetinde de bir fark görülmemiştir.

Anne sütünde ön planda IgA baskın immünglobulin bulunduğundan, bu çalışmada irdelenen biyolojik ajanların hepsi IgG sup grubu olduğundan anne sütüne sekresyon ya da transferinin minimal olması beklenmektedir. Bu çalışmada da çok düşük konsantrasyonlarda pozitiflik saptanmıştır.

Bu çalışmanın en büyük kısıtlayıcı özelliği yazarların da belirttiği gibi özellikle GOL, NAT, UST kullanan hastaların az olması ve 48-168 saat arası annesütü temininin %14 (n= 22/72) gibi düşük oranda kalmasıdır. İlaç uygulaması infüzyon olarak yapıldığında C_{max} uygulamadan hemen sonra yükselmekte, enjeksiyon uygulamalarında daha uzun bir C_{max} süresi beklenmektedir. Ancak bu çalışmada böyle bir sonuç elde edilmemiştir.

Çalışmada elde edilen annesütlerinin çoğu ilk üç ay içinde toplanmıştır. Plasental transferin bu ilaçlardaki rolünün değerlendirilmesi mümkün olamamıştır. Ancak yine de yazarlar emzirme döneminde maternal biyolojik ilaç kullanımının anne sütünde minimal geçişin olduğunu ve sütçocuğunun gerek enfeksiyon gerekse gelişimi üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır. Uzun dönem takip gerektiren çalışmaların gerekliliği ve GOL, UST gibi yeni biyolojik ajanların farmakokinetik özellikleri hakkında daha çok bilgi ihtiyacı olduğuna da vurgu yapmışlardır.

Bu çalışma konusunda ilk yapılan çalışma olması bakımından ilgi uyandırıcı bir çalışmadır. Ancak biyolojik ajanlar ile tedavi planlarken bazı bilgileri gözden geçirmek gerekir.

Günümüzde inflamasyonda rol alan çeşitli sitokinleri, bunların reseptörlerini, antijen sunumundaki kostimülatör moleküllerin etkileşimini hedef alan biyolojik tedaviler daha sıklıkla tercih edilmektedirler ve hızla sayıları artmaktadır. Bu ajanlar biyolojik ajanlar veya biyolojik DMARD'lar olarak adlandırılmaktadır. Biyolojik DMARD'lar, inflamasyonun özgün yollarını ve sinyallerini bloke ederler. Bu tedavilerin istenmeyen etkileri

olarak özellikle TNF blokeri ile tedavi uygulananlarda miliyer tüberküloz, ekstrapulmoner tüberküloz gibi atipik seyirli tüberkülozun gelişebileceği görülmüştür (1). Anti-tümör nekroz faktörü (Anti-TNF) kullanan hastalarda, deri, yumuşak doku, eklemler, solunum sisteminde bakteriyel enfeksiyonlar sıklıkla gelişebilmektedir (2). Kronik hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu bulunanlarda, viral yükün arttığı, semptomların şiddetlendiği, karaciğer enzimlerinin yükseldiği gözlemlenmiştir (3). Anti-TNF tedavilerin malignitelere yol açma olasılığı sürekli tartışılmaktadır (4).

Çocukluk çağında göz önünde tutulması gereken önemli bir husus da bu tedavilerin aşılama üzerine etkisidir. On bir Avrupa ülkesinin dahil olduğu romatolog, immünolog, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, nefrolog ve pediatristeri içeren bir topluluk romatizmal hastalıkları ve sorunları için konsensüs önerileri yayınlamaktadır. Romatizmal hastalığı olan ve tedavi alan erişkin hastalar için aşılama önerilerinde belirtilen, mümkünse aşılama immünsüpresif ilaçlardan önce başlanmasıdır (5,6). Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar (DMARDs), glukokortikoidler ve/veya TNF-α blokerlerinin kullanımı esnasında aşılara yanıt olduğu gösterilmiştir (7). Ancak B hücre inhibitörü ajan kullanımında öncesinde ya da başlangıçtan 6 ay sonra, diğer kürden 4 hafta önce uygulanması önerilmektedir. Çocukluk çağında yapılan bir çalışmada romatizmal hastalığı olan ve DMARD tedavisi alan çocuklarda aşıya özgül hafıza B hücreleri korunmakta ancak serum antikor titreleri düşük olabileceği öne sürülmektedir. Bu çocuk hasta grubuna aşılama zamanında ve uygun dozda yapılabileceği ancak erişkin dönemde titre kontrolü bakımının önemini vurgulamışlardır (8). Biyolojik ajan kullanan annelerin bebeklerindeki aşı uygulamaları ve aşı etkinliği ile ilgili veriler net değildir. Olgularla sınırlı bilgiler mevcuttur. Maternal infliksimab kullanan üç annenin sütçocuğu bir yıl takip edilmiş ve rutin bağışıklama programına uygun serokonversiyon geliştiği bir çalışmada gösterilmiştir (9). İBH'si olan 24 yaşındaki bir anne hamileliği boyunca infliksimab tedavisi uygulamasını takiben miadında doğum yapmış ve bu annelerin bebeklerine ilk 6 ay canlı aşı uygulamaları önerilmediğinden bebeğine rota virüs aşısı dışında tüm aşı uygulamaları yapılmıştır (10).

Anti-TNF tedavinin gebelikteki güvenilirliği hakkında bilgiler de yetersizdir. TNF blokerlerinin gebelik öncesinde kesilmeleri veya gebelikte devam edilmesi ile ilişkili tartışmalar sürmektedir. Bazı çalışmalar fetus kaybında artışa neden olmadıklarını belirtirken bir çalışmada da düşük sıklığında artışa yol açtıkları bildirilmektedir (11). VACTERL çalışmasında risk sebep ilişkisi açıklanamasa da vertebra anomalileri, anal atrezi, böbrek ve dudak anomalilerine sık olmayarak yol açabilecekleri raporlanmıştır (12).

Sonuç olarak ilaç prospektüslerin üzerinde anne sütü kesilmesi hakkında üretici firma tarafından uyarı yapılsa da bu konuda birçok otör bu bebeklerin anne sütü almalarında anne sütünün değeri ve yararı dikkate alındığında sakınca olmadığını ve emzirilmeye devam etmeleri önermektedir (13-17).

Kaynaklar

1. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Infection risk associated with anti-TNF- α agents: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:571-82.
2. Fréling E, Baumann C, Cuny JF, et al. Cumulative incidence of, risk factors for, and outcome of dermatological complications of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: a 14-year experience. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1186-96.
3. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:118-21.
4. Pereira R, Lago P, Faria R, et al. Safety of Anti-TNF therapies in immune-mediated inflammatory diseases: focus on infections and malignancy. *Drug Dev Res* 2015;76:419-27.
5. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:414-22.
6. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68:1-25.
7. Aikawa NE, França IL, Ribeiro AC, et al. Short and long-term immunogenicity and safety following the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in juvenile idiopathic arthritis patients under conventional DMARDs with or without anti-TNF therapy. *Vaccine* 2015;33:604-9.
8. Ingelman-Sundberg HM, Laestadius Å, Chrapkowska C, et al. Diverse effects on vaccine-specific serum IgG titres and memory B cells upon methotrexate and anti-TNF- α therapy in children with rheumatic diseases: A cross-sectional study. *Vaccine* 2016;34:1304-11.
9. Kane S, Ford J, Cohen R, Wagner C. 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;43:613-6.
10. Hou JK, Mahadevan U. A 24-year-old pregnant woman with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:944-7.
11. Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, et al. Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:727-39.
12. Solomon BD. VACTERL/VATER Association. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:56.
13. Amin M, No DJ, Egeberg A, et al. Choosing first-line biologic treatment for moderate-to-severe psoriasis: What does the evidence say? *Am J Clin Dermatol* 2018;19:1-13.
14. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795-810.
15. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1693-7.
16. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015;9:107-24.
17. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of IBD in Pregnancy. *Gastroenterology* 2016;150:734-57.