

相关生物制剂在妊娠期和哺乳期风湿性疾病患者中的应用

刘艺 严冰 赵毅

【摘要】 生物制剂是近年来在临床使用的一种基于基因工程的新型治疗药物。其中,依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗及利妥昔单抗等,广泛应用于风湿性疾病的治疗,具有广阔的应用前景。目前,生物制剂对风湿性疾病的育龄妇女在妊娠期和哺乳期的影响,尚缺乏大样本量的双盲、随机对照试验。笔者拟就相关生物制剂在妊娠期和哺乳期风湿性疾病患者中的应用,综述如下。

【关键词】 生物制剂; 妊娠; 风湿性疾病

Application of Biological Agents on Patients With Rheumatism During Pregnancy and Lactation LIU Yi, YAN Bing, ZHAO Yi. Department of Rheumatology & Immunology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan University, China. (Corresponding author: ZHAO Yi, Email: zhao.y1977@163.com)

【Abstract】 Biological agents are a kind of new therapeutic drugs which based on genetic engineering for treating rheumatism in recent years, with a broad of application prospects in rheumatism. But the impact of biological agents on childbearing-age women during pregnancy and lactation, is still short of large sample size randomized controlled trials. This article focus on related literatures about the application of biological agents during pregnancy and lactation.

【Key words】 biological agents; pregnancy; rheumatism

* Project No. 81273286, supported by the General Program of National Natural Foundation of China

风湿性疾病是一类相对常见的疾病,包括系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、硬皮病、干燥综合征、血清阴性脊柱关节病等,而育龄期女性是风湿性疾病的高发人群。由于妊娠和分娩均可影响风湿性疾病的活动和进展,因此,以往风湿科和产科医师通常建议该类患者应尽量避免妊娠和分娩。但随着社会发展,以往对育龄期风湿性疾病患者禁止妊娠的建议,已不能适应现代医学的治疗理念,改善其生活质量,包括妊娠和分娩,是风湿科及产科医师目前亟待解决的重要问题。新型生物制剂,作为近年来对风湿性疾病的新兴治疗手段,因其疗效确切、不良反应小,为患者的疾病缓解和控制,都产生了里程碑式的影响。但这类药物多数尚缺乏在妊娠期和哺乳期对母婴潜在风险的大规模、随机、双盲对照试验,目前这方面的研究多源自病例报告或不良反应报告。笔者拟就目前国内常用的治疗风湿性疾病的生物制剂,如依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗、利妥昔单抗等,对风湿性疾病患者在妊娠期和哺乳期对胎儿的影响,综述如下。

1 肿瘤坏死因子- α 拮抗剂

肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF-

α)是一个多效细胞因子。目前研究表明,TNF- α 除在免疫介导的炎症反应中发挥关键性作用外,在宿主防御机制及调节和维护妊娠方面,也起到重要作用。Martin等^[1]研究表明,TNF- α 基因敲除小鼠暴露于致畸性物质时,表现出更高比例的出生畸形,这提示TNF- α 在胎儿受到致畸因素影响时可起到保护作用。TNF- α 拮抗剂是目前常用的一大类生物制剂,目前临床研究较多的包括依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗等。其中依那西普是可溶性的人TNF受体-抗体融合蛋白,英夫利昔单抗和阿达木单抗均是TNF- α 的单克隆抗体,不同的是阿达木单抗为全人源化,而英夫利昔单抗是人鼠嵌合体。这类药物目前主要用于活动性类风湿关节炎、银屑病、活动性强直性脊柱炎及克罗恩病(Crohn's disease, CD)的二线治疗。

美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)对于上述药物的妊娠分级均为B级,即在动物繁殖研究中(尚未进行人体对照研究),未见药物对胎儿的不良影响,或在动物繁殖性研究中发现药物有不良反应,但这并未在设有对照组、妊娠前3个月妇女中得到证实,亦未发现其后6个月具有危害性的证据。

妊娠期是否需继续使用TNF- α 拮抗剂,或在决定妊娠时是否需停用TNF- α 拮抗剂,迄今尚未统一。Hazes等^[2]研究发现,TNF- α 拮抗剂的IgG1抗体并不能在妊娠早期,即妊娠前3个月通过胎盘屏障而对胎

儿产生影响。目前亦有少量关于使用 TNF- α 拮抗剂治疗的风湿性疾病孕妇分娩 VACTERL 联合畸形或部分 VACTERL 联合畸形的报道^[3-5],而这种先天畸形与 TNF- α 拮抗剂的使用是否存在必然因果关系,尚未阐明。VACTERL 是一种特殊的、多重的先天性出生缺陷,包括 V-Vertebral anomalies(脊柱畸形), A-Anal atresia(先天性肛门闭锁), C-Cardiovascular anomalies(先天性心脏病), TE-Tracheoesophageal fistula(气管食管瘘), R-Renal(kidney) and/or radial anomalies(肾脏异常)及 L-Limb defects(肢体异常)等。Carter 等^[3]报道,1 例妊娠期使用依那西普治疗银屑病关节炎孕妇,其分娩婴儿出现 VATER 联合畸形,并认为与妊娠期使用依那西普有关。而 Crijns 等^[4]的一项回顾性分析显示,使用 TNF- α 拮抗剂孕妇和正常人群分娩 VACTERL 联合畸形患儿几率,除肢体畸形比较,差异有统计学意义外($P < 0.05$),其他出生缺陷比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2009 年 FDA 的一项关于 TNF- α 拮抗剂安全性的研究数据表明^[5],1999 年到 2005 年间,FDA 数据库中关于使用 TNF- α 拮抗剂的超过 1.2×10^5 例不良事件中,41 例婴儿共计发生 61 种出生缺陷,其中 22 例(53.66%)为依那西普暴露,19 例(46.34%)为英夫利昔单抗暴露,但尚无阿达木单抗暴露的报道。41 例婴儿中,13 例(31.71%)发现超过 1 种以上出生缺陷,而其中仅 7 例符合 VACTERL 联合畸形的诊断,且最终仅 1 例确诊为 VACTERL 联合畸形。此外,41 例婴儿中,24 例(58.54%)婴儿母亲否认在妊娠期间使用任何其他可能致畸的药物。该研究提示,孕期使用 TNF- α 拮抗剂可能存在风险,建议妊娠前停用 TNF- α 拮抗剂至少 12 周。

2010 年欧洲克罗恩病和结肠炎组织(European Crohn's and Colitis Organization, ECCO)的推荐指南认为,CD 患者在孕期继续使用 TNF- α 拮抗剂,可使患者在用药风险之外获取更大利益^[6]。有研究表明,英夫利昔单抗可于哺乳期以不易察觉的剂量在母乳中出现^[7],依那西普可在母乳中被检测到,而尚无证据显示阿达木单抗对母乳中的影响^[8]。虽另有研究表明,TNF- α 拮抗剂可能在婴儿胃、肠道中被分解,但仍不建议风湿性疾病患者在哺乳期使用 TNF- α 拮抗剂^[9]。

2 利妥昔单抗

利妥昔单抗是抗 CD₂₀ 的一种人鼠嵌合体的单克隆抗体,以表达 CD₂₀ 抗原的前 B 细胞为靶细胞,除用于恶性淋巴瘤治疗外,临床也用于重症系统性红斑狼疮、对 TNF- α 拮抗剂无效的类风湿关节炎、干燥综合征等。FDA 对利妥昔单抗的妊娠分级为 C 级,即动物

研究显示,利妥昔单抗对胎儿具有危害性(致畸或胚胎死亡等),但尚无设有对照组的妊娠妇女相关研究,或尚未对妊娠妇女及动物进行研究。该类药物仅在权衡其对孕妇的益处大于对胎儿危害之后,方可使用。目前,利妥昔单抗对妊娠相关证据,仅见于零星的病例报告。

Ojeda-Uribe^[10]等报道,2 例分别在妊娠前 9 周和妊娠第 2 周及第 4 周使用利妥昔单抗治疗血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)和活动性类风湿关节炎患者,前者在孕龄为 39 孕周时经阴道分娩一体重为 3.034 kg 婴儿,后者在孕龄为 38 孕周时剖宫产一体重为 3.110 kg 婴儿,两者出生后 5 min, 10 min 的 Apgar 评分均为 10 分。Chakravarty^[11]等进行的关于母亲暴露于利妥昔单抗的妊娠结局分析或许更有意义。这是基于利妥昔单抗全球不良事件的分析。该研究共纳入 231 例利妥昔单抗暴露的孕妇,包括恶性淋巴瘤、自身免疫性血小板减少及其他的自身免疫性疾病。其中 153 例孕妇有明确妊娠结局,即 90 例婴儿顺利出生,22 例早产(1 例于产后 6 周死亡),11 例出现血液系统异常(但无相应的感染报道),4 例出现感染(包括发热、支气管炎、巨细胞病毒感染和绒毛膜羊膜炎),2 例出现出生缺陷,1 例为双胞胎中其中 1 人出现畸形足,1 例为心血管畸形;33 例孕妇在妊娠第一阶段(妊娠前 3 个月)自然流产,1 例孕妇死于妊娠前即患有的特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)。该研究提示,虽在利妥昔单抗暴露的婴儿中,先天性畸形和新生儿感染几率不高,但仍建议在使用利妥昔单抗后至少 12 个月内避免妊娠的发生。此外,利妥昔单抗作为 IgG 结构的单抗,可通过乳汁分泌,在母乳中被检测到,因此,利妥昔单抗在哺乳期的安全性尚待进一步研究证实^[12]。

3 阿巴西普

阿巴西普(abatacept)是一种针对活化的 T 细胞共刺激因子,能选择性阻断 CD₂₈ 与 B7 的信号传导通路,导致 T 细胞免疫失能的融合免疫球蛋白。FDA 对该药物的妊娠分级为 C 级。Pham 等^[13]的一项关于阿巴西普治疗风湿性疾病[包括类风湿关节炎、幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)、脊柱关节病和包括系统性红斑狼疮在内的其他弥漫性结缔组织病]的安全性研究显示,10 例发生阿巴西普暴露的孕妇中,4 例自然流产,3 例行人工终止妊娠术,3 例妊娠结局不明,另 1 例有阿巴西普暴露史的男子,其子代健康。Ojeda-Uribe^[10]等报道,1 例阿巴西普暴露的孕妇,在确定妊娠后停用阿巴西普,后经阴道分娩一足月、健康婴儿,随访 3.5 年显示,子代发育无异常,该研

究建议,基于FDA对阿巴西普的妊娠分级为C级,故强烈建议在整个使用阿巴西普治疗过程及疗程结束后12个月内均需严格避孕。目前,因缺乏阿巴西普在母乳中分泌的相关研究数据,故在哺乳期不建议使用阿巴西普治疗。

4 妥珠单抗

妥珠单抗(tocilizumab)是首个白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)受体拮抗剂,用于对其他改善病情的抗风湿药物(disease-modifying anti-rheumatic drugs,DMARDs)无效或对TNF- α 拮抗剂反应不佳者。FDA对妥珠单抗的妊娠分级为C级。

美国风湿病协会(American College of Rheumatology,ACR)2010年的年会报道,33例妥珠单抗暴露的孕妇,其中患类风湿关节炎为32例。33例孕妇中13例(39.39%)行人工终止妊娠术,7例(21.21%)自然流产,11例(33.33%)顺利产下10名健康婴儿,另1名婴儿在出生后3d死于急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS),另2例(6.06%)妊娠结局不明^[14]。鉴于目前FDA的妊娠分级及缺乏关于妥珠单抗在妊娠期和哺乳期应用的相关报道,建议风湿性疾病患者在使用妥珠单抗治疗期间及其后12个月内应严格避孕,同时,风湿性疾病患者在哺乳期,也不建议选择妥珠单抗治疗。

5 阿那白滞素

阿那白滞素(anakinra)是通过基因重组技术获得的人IL-1受体拮抗剂,目前被推荐用于类风湿关节炎的治疗。与其他生物制剂不同,阿那白滞素的半衰期仅(4~6)h,基本无生物蓄积,虽已证实阿那白滞素可于羊水中被检出,但在动物实验中证实,大于治疗剂量100倍的阿那白滞素无致畸风险。FDA对阿那白滞素的妊娠分级为B级。

Berger等^[15]报道,1例Still's病患者在整个妊娠期及哺乳期使用阿那白滞素,并成功分娩一活婴,随访4个月显示,其发育正常,且阿那白滞素未在脐带血及乳汁中被检测到。

综上所述,由于生物制剂作为基因工程产物的上市时间尚短,无可靠的盲、随机、对照试验证实其对风湿性疾病患者妊娠期及哺乳期的影响,加之相关病例报告相对较少,故对于生物制剂在风湿性疾病患者妊娠期及哺乳期应用,迄今尚未统一。对于TNF- α 拮抗剂、利妥昔单抗、阿巴西普、妥珠单抗,因目前尚无风湿性疾病患者妊娠期间使用这类药物可使孕妇获益更

大的证据,故不推荐使用。此外,因阿那白滞素具有较短的半衰期,在准备妊娠前并不需停药,但仍不建议妊娠期间继续使用。上述药物通过乳汁分泌的证据亦尚未明确,因此对于选择母乳喂养的哺乳期风湿性疾病患者,亦不推荐使用。

参 考 文 献

- Martin PL, Oneda S, Treacy G. Effects of an anti-TNF-alpha monoclonal antibody, administered throughout pregnancy and lactation, on the development of the macaque immune system[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2007, 58(2): 138-149.
- Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, *et al.* Rheumatoid arthritis and pregnancy: Evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50(11): 1955-1968.
- Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association: A causal relationship[J]. *J Rheumatol*, 2006, 33(5): 1014-1017.
- Crijns HJ, Jentink J, Garne E, *et al.* The distribution of congenital anomalies within the VACTERL association among tumor necrosis factor antagonist-exposed pregnancies is similar to the general population[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(9): 1871-1874.
- Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, *et al.* A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: A review of the Food and Drug Administration database[J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(3): 635-641.
- Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, *et al.* The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations[J]. *J Crohns Colitis*, 2010, 4(1): 63-101.
- Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, *et al.* Case report: Evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(10): 1255-1258.
- Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk[J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(5): 1017-1018.
- Mahmood I, Green MD. Drug interaction studies of therapeutic proteins or monoclonal antibodies[J]. *J Clin Pharmacol*, 2007, 47(12): 1540-1554.
- Ojeda-Urbe M, Afif N, Dahan E, *et al.* Exposure to abatacept or rituximab in the first trimester of pregnancy in three women with autoimmune diseases[J]. *Clin Rheumatol*, 2013, 1-6.
- Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, *et al.* Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab[J]. *Blood*, 2011, 117(5): 1499-1506.
- Vinet E, Pineau C, Gordon C, *et al.* Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases [J]. *Arthritis Care Res*, 2009, 61(5): 87-92.
- Pham T, Claudepierre P, Constantin A, *et al.* Abatacept therapy and safety management[J]. *Joint Bone Spine*, 2009, 76: S3-S55.
- Rubbert-Roth A, Goupille PM, Moosavi S, *et al.* First experiences with pregnancies in RA patients receiving tocilizumab therapy[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(Suppl 10): 384.
- Berger CT, Recher M, Steiner U, *et al.* A patient's wish: Anakinra in pregnancy[J]. *Annals Rheum Dis*, 2009, 68(11): 1794-1795.

(收稿日期:2012-11-06 修回日期:2013-03-02)