

Anvendelse af sarilumab til gravide og ammende

Introduktion

Sarilumab (Kevzara) er et humant monoklonalt antistof (IgG1-subtype), der binder sig specifikt til både opløselige og membranbundne IL-6 receptorer (IL-6R) og hæmmer IL-6-medieret signalering. IL-6 er et pleiotropisk cytokin, som stimulerer forskellige former for cellulær respons som f.eks. IL-6 proliferation, differentiering, overlevelse og apoptose og som kan aktivere hepatocytter til at frigøre akut-faseproteiner, herunder C-reaktivt protein (CRP) og serumamyloid A.

Den anbefalede dosis af sarilumab til behandling af reumatoid arthritis er 200 mg administreret én gang hver 2. uge som subkutan injektion. Ved behandling af kritisk COVID-19 er anbefalet dosis 400 mg som engangsordination.

Fertilitet, graviditet og amning

I produktresuméet er angivet, at kvinder i den fødedygtige alder bør anvende effektiv prævention under og op til 3 måneder efter behandling (1,2). Der foreligger ingen eller utilstrækkelige data for anvendelse af sarilumab til gravide kvinder. Anbefalingen i produktresuméet er, at sarilumab ikke bør anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand nødvendiggør behandling med sarilumab. Det vides ikke, om sarilumab udskilles i modermælk eller absorberes systemisk efter indtagelse. Udskillelse af sarilumab i mælk er ikke undersøgt hos dyr.

Non-kliniske data tyder ikke på et væsentligt potentiale for skadevirkninger hos mennesker vurderet ud fra konventionelle toksicitetsstudier efter gentagne doser, risikovurdering af karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet (1,2). Der foreligger ingen data for sarilumabs påvirkning af fertiliteten hos mennesker. Fertilitetsstudier udført på han- og hunmus med et murint surrogat-antistof mod IL-6R α hos mus viste ikke nedsat fertilitet. Der er lavet et forbedret ('enhanced') toksicitetsstudie (i cynomolgusaber) vedrørende præ-/postnatal udvikling. I dette studie, der vedrørte præ-/postnatal udvikling, fik drægtige cynomolgusaber administreret sarilumab intravenøst en gang om ugen fra den tidlige drægtighedsperiode til naturlig fødsel (ca. 21 uger). Maternel eksponering op til ca. 83 gange den humane eksponering (baseret på AUC) efter subkutane doser på 200 mg hver 2. uge forårsagede ikke maternel eller embryoføtal effekt. Sarilumab påvirkede ikke opretholdelse af graviditet eller de nyfødte, som blev undersøgt op til 1 måned efter fødslen ved hjælp af kontrol af legemsvægt, parametre for funktionel og morfologisk udvikling, herunder undersøgelse af skelet, immunfænotypebestemmelse af lymfocytter fra perifert blod og mikroskopiske undersøgelser. Sarilumab blev påvist i serum fra nyfødte i op til 1 måned. Udskillelsen af sarilumab i cynomolgusabers mælk er ikke undersøgt (1,2).

Humane data

Det har ikke været muligt at finde data fra eksponerede gravide/ammende. Janusmed ligger heller ikke inde med eksponeringsdata (3). Hos LactMed er der ingen kliniske data, men udskillelse i modermælken formodes at være lav pga. den høje molekylvægt (150.000 Da) (4). Hertil kommer, at absorption hos det digende barn antages usandsynlig pga. effektiv proteinnedbrydning i barnets mavetarmkanal.

Anbefalinger fra andre organer

Hos RCOG (og UKTIS) anbefales tocilizumab under graviditet (ca. 600 eksponerede), hvis fordelene ved behandlingen opvejer ulemperne (5,6). Det samme gælder sarilumab, der antages at have samme sikkerhedsprofil som tocilizumab (6). Et lignende ræsonnement er at finde hos WHO (7). NIH anbefaler som udgangspunkt ikke tocilizumab/sarilumab pga. manglende data (8). Dog anbefales tværfaglig konference, hvis behandling med IL-6-hæmmer alligevel ønskes.

Vurdering

Non-kliniske data har vist, at sarilumab ikke er skadeligt for fosteret. Ifølge produktresuméet bør sarilumab, ligesom tocilizumab, kun anvendes under graviditet, hvis kvindens kliniske tilstand nødvendiggør behandling med sarilumab. Denne anbefaling er i overensstemmelse med flere udenlandske behandlingsvejledninger. Med udgangspunkt i manglende eksponeringsdata for sarilumab, må tocilizumab anbefales, såfremt behandling med IL-6-hæmmer ønskes.

Sarilumab er et stort proteinmolekyle, hvorfor indholdet i modermælk sandsynligvis er meget lavt. Sarilumabs metaboliseringsvej er ikke blevet beskrevet, men som monoklonalt antistof forventes sarilumab at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via katabolske metaboliseringsveje på samme måde som endogent IgG. Således er systemisk absorption hos det digende barn usandsynlig, idet sarilumab må forventes nedbrudt i barnets mavetarmkanal.

Konklusion

Der foreligger ikke humane data, der kan belyse, om sarilumab er sikkert at anvende under graviditet og amning. Prækliniske data tyder ikke på et væsentligt potentiale for skadelige virkninger, men den prædiktive værdi af disse er usikker. Anvendelse frarådes som udgangspunkt, men en konkret klinisk vurdering kan tænkes at nødvendiggøre behandling, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt eller ikke kan anvendes.

David P. Sonne

Afdelingslæge, ph.d., klinisk lektor
Klinisk Farmakologisk Afdeling
Bispebjerg Hospital

Manuskriptet er godkendt af TrygMor (Jon Trærup Andersen/Christina Gade) og Prof. Per Damkier.

Referencer

1. EMA. kevzara-epar-product-information_da.pdf [Internet]. [henvist 23. maj 2022]. Tilgængelig hos: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kevzara-epar-product-information_da.pdf
2. EMA. kevzara-epar-public-assessment-report_en.pdf [Internet]. [henvist 23. maj 2022]. Tilgængelig hos: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kevzara-epar-public-assessment-report_en.pdf
3. Janusmed. Sarilumab | Janusmed [Internet]. [henvist 23. maj 2022]. Tilgængelig hos: <https://janusmed.se/interaktioner?nsIds=ID6350679668220903>
4. LactMed. Sarilumab [Internet]. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. 2006 [henvist 23. maj 2022]. Tilgængelig hos: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500915/>
5. RCOG. Coronavirus (COVID-19), infection in pregnancy [Internet]. [henvist 23. maj 2022]. Tilgængelig hos: <https://www.rcog.org.uk/guidance/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-women-s-health/coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy/>

31. maj 2022

6. UKTIS. MEDICATIONS USED TO TREAT COVID 19 IN PREGNANCY [Internet]. [henvist 23. maj 2022]. Tilgængelig hos: <https://www.medicinesinpregnancy.org/bumps/monographs/MEDICATIONS-USED-TO-TREAT-COVID-19-IN-PREGNANCY/>
7. WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. [henvist 23. maj 2022]. Tilgængelig hos: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3>
8. NIH. Interleukin-6 Inhibitors [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [henvist 23. maj 2022]. Tilgængelig hos: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors/>