



Dolgotrajni vpliv imunomodulatornih zdravil **na** **otroka po izpostavitvi v nosečnosti**

Mojca Zajc Avramovič
Klinični oddelek za otroško alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo
PeK Ljubljana
Imuno dan, maj 2026

Pregled

UVOD

VPLIV NA IMUNSKI SISTEM OTROKA

Klasična zdravila in biološka zdravila

CEPLJENJE

Mrtva, živa cepiva

VPLIV NA NEVROLOŠKI RAZVOJ NI KOGNICIJO

SPECIFIČNI VPLIVI POSAMENZIH ZDRAVIL

UVOD



Prenos zdravil skozi posteljico v plod

**Različne molekule & različne
farmakokinetične lastnosti**

Metotreksat

Pasivno prehajanje - odvisno od koncentracije
v materini krvi

Biološka zdravila, ki so protitelesa

Vsa materina protitelesa se aktivno črpajo v plod

Potencialne posledice

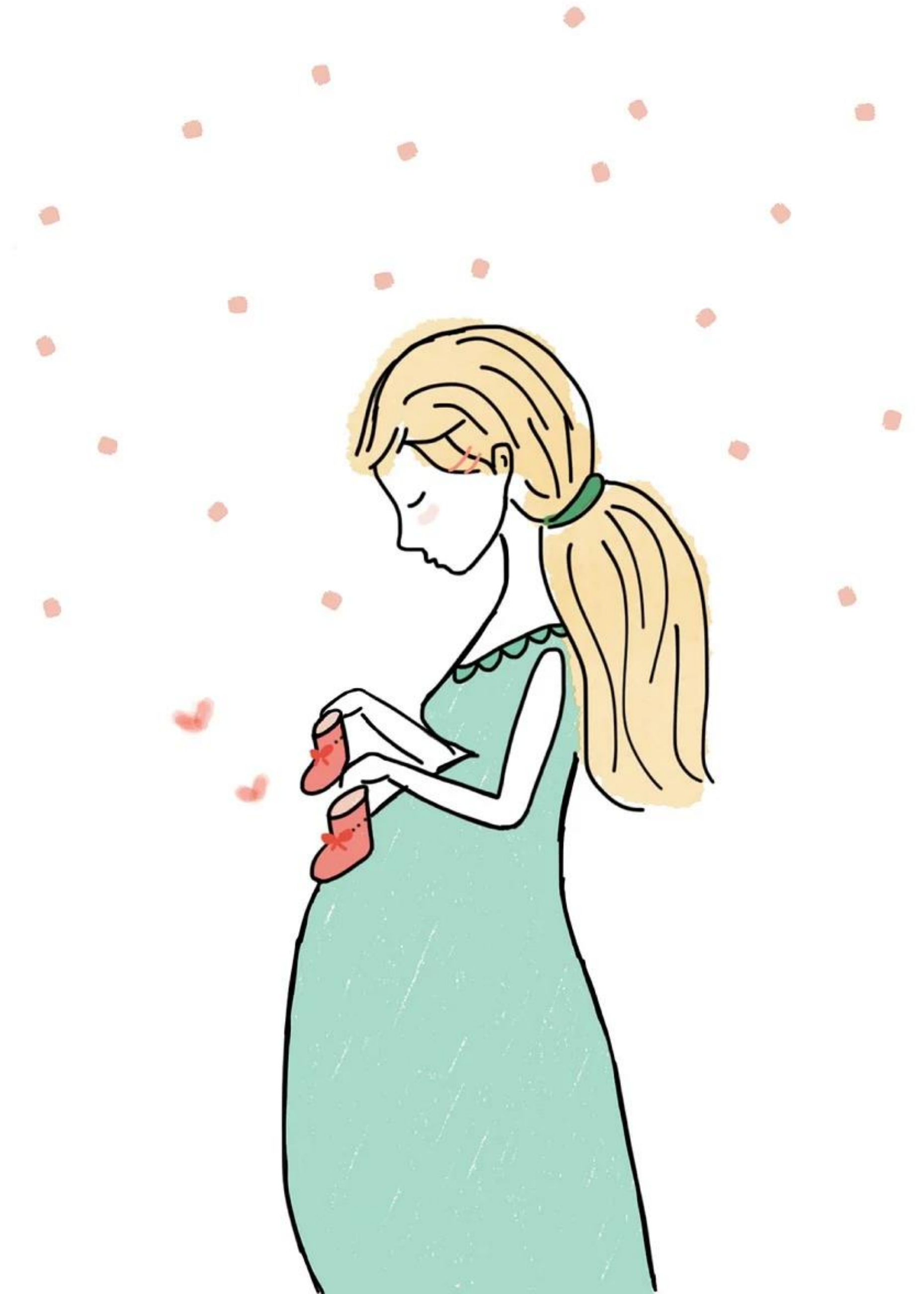
Prirojene nepravilnosti – *predmet raziskav varnosti uporabe v nosečnosti*

Vpliv na otrokov imunski system in okužbe

Vpliv na razvoj in kognicijo

Za zdravilo specifični dodatni učinki

Potrebno ločiti med vplivom bolezni same in vplivom zdravil



VPLIV NA OTROKOV IMUNSKI SISTEM



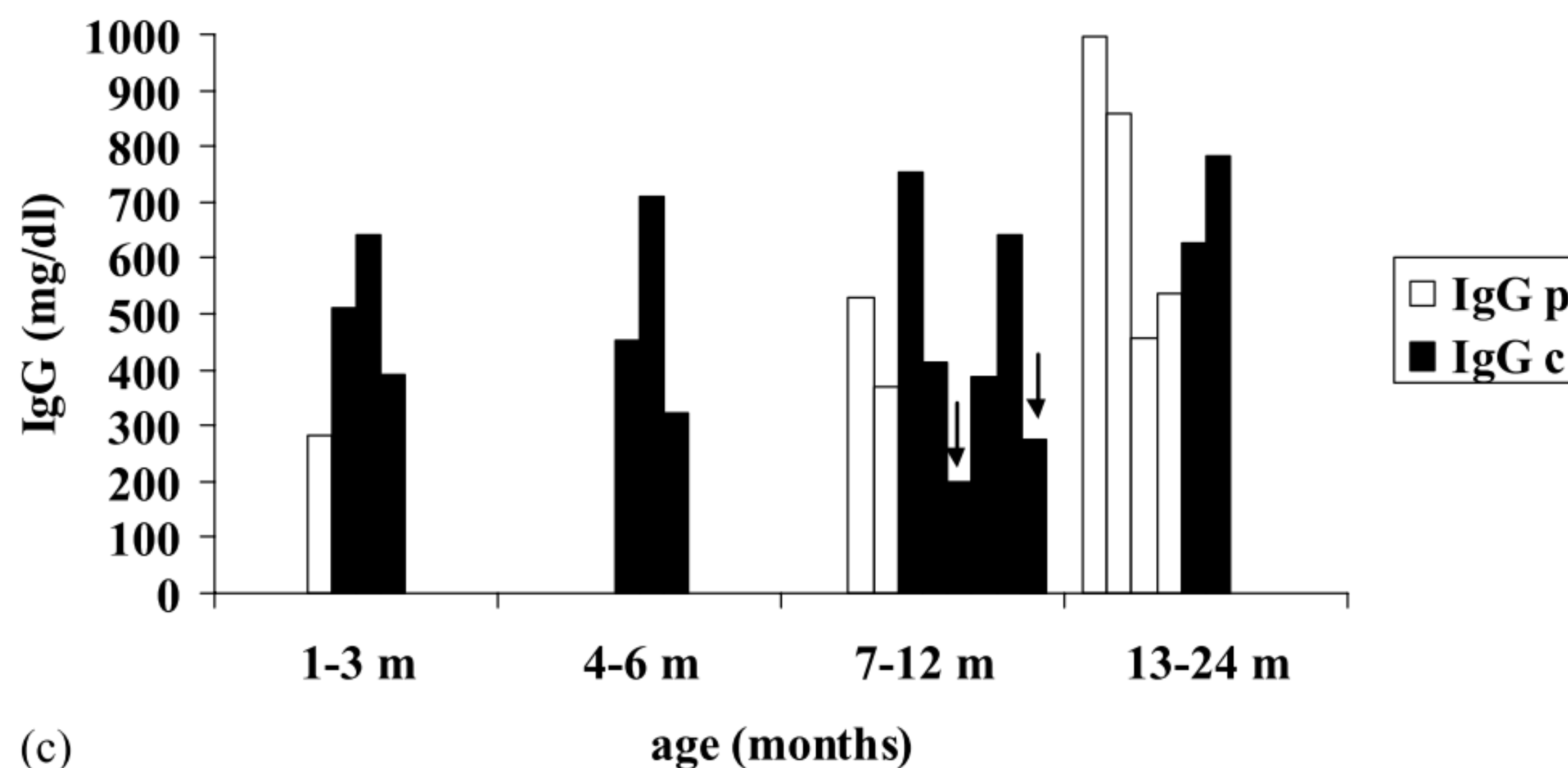
Klasična DMARD zdravila



Prof. Rolando Cimaz

23 otrok, rojenih materam s sistemskimi vezivno-tkivnimi boleznimi

- 9 otrok, v nosečnosti izpostavljenih ciklosporinu, azatioprinu, deksametazonu
- 14 otrok, v nosečnosti ni bilo izpostavljeno terapiji
- Podroben pregled otrokovega imunskega sistema v različnih starostih



Brez signifikantnih razlik v primerjavi s kontrolami
Večina ustrezen specifičen protitelesni odziv

Okužbe

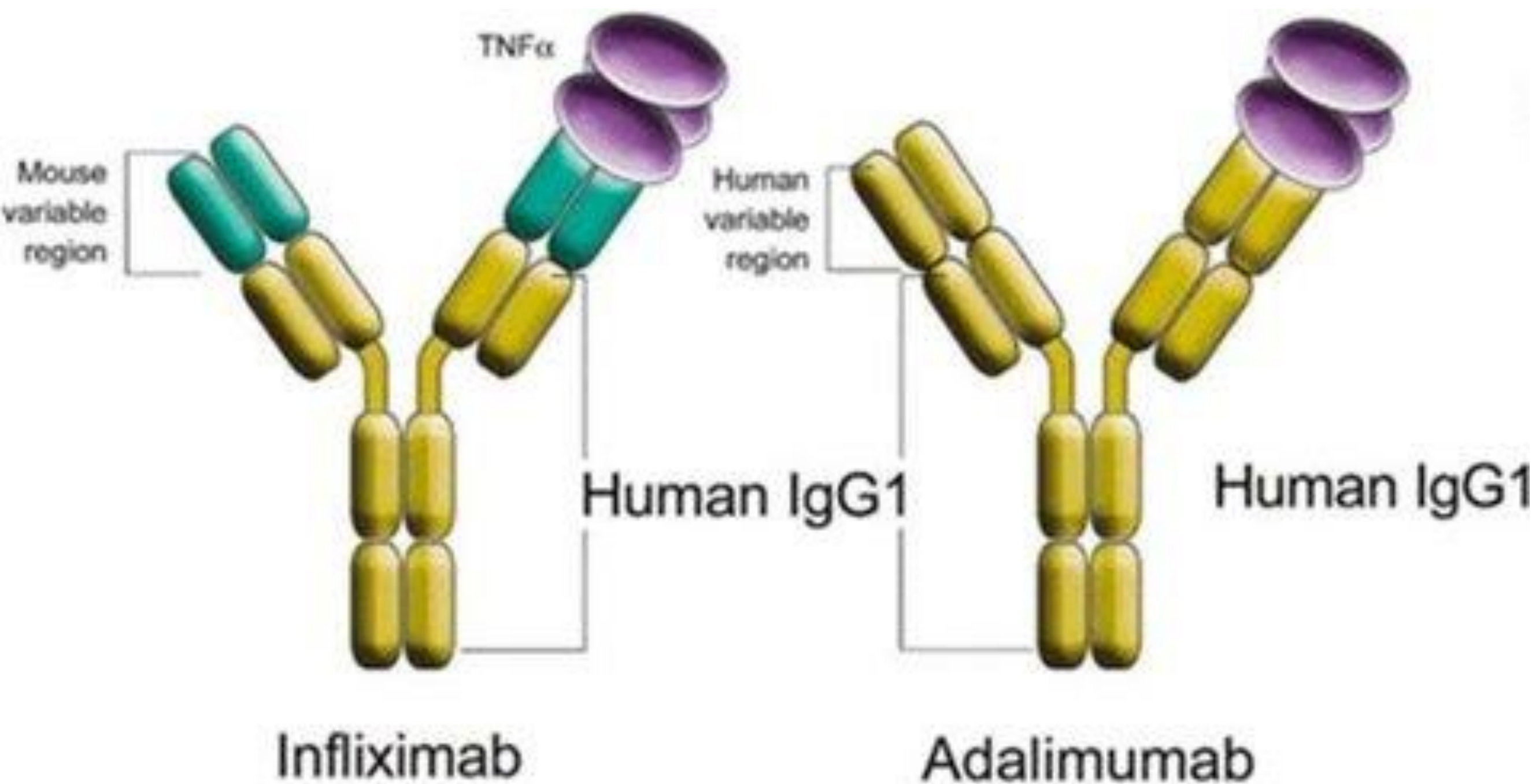


Večtirna imunosupresivna terapija, zlasti z glukokortikoidi - več okužb

87 otrok, izpostavljenih azatioprinu – več okužb, ki so zahtevale hospitalizacijo (retrospektivno poročanje mater)

150 otrok, izpostavljenih hidroksiklorokinu – brez vpliva na okužbe

BIOLOŠKA ZDRAVILA - TNFi



Infliximab (IFX) in adalimumab (ADA)

- najvišje stopnje prenosa
- V starosti 6-12 mesecev še zaznavna v otroku
- Okužbe?
- Umrl 4-mesečni dojenček, cepljen proti tuberkulozi, zbolel z diseminirano tuberkulozno okužbo, izpostavljen IFX v nosečnosti
- Certolizumab skoraj ne prehaja v plod – izbira v nosečnosti

BIOLŠKA ZDRAVILA – imunski sistem

200 otrok, v nosečnosti izpostavljenih biološkim zdravilom

- IFX, ADA, ustekinumab, vedolizumab - najpogostejši
- Natančen pregled imunskega sistema otrok:
Limfocitne populacije in serumski imunoglobulini,
stimulacija z mitogeni

Brez pomembnih odstopov

Proti B-celična terapija (rituksimab, belimumab)

- Prehodna deplecija B celic
- Razpolovljeni odmerki brez vpliva
- Normalizacija vrednosti do 6.meseca

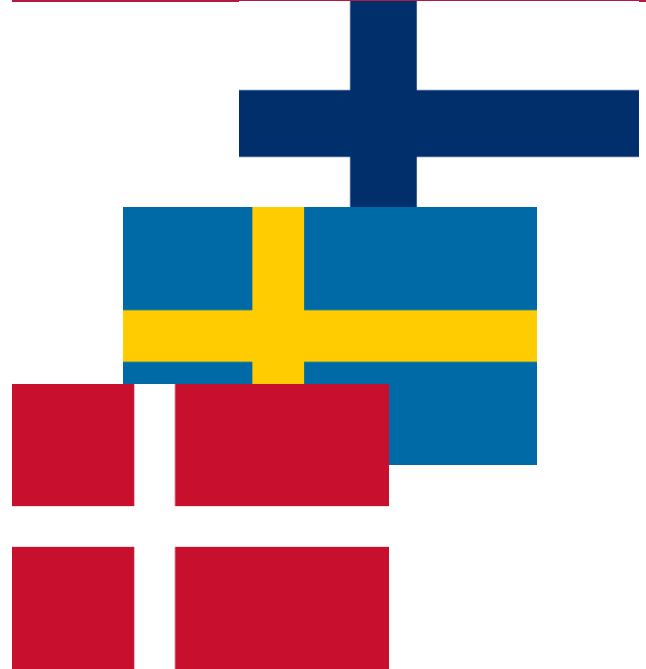
Biološka zdravila - okužbe



100 otrok, v nosečnosti izpostavljenih bDMARD – brez povečane verjetnosti za resne okužbe s hospitalizacijo



380 otrok, v nosečnosti izpostavljenih bDMARD – brez povečane verjetnosti za resne okužbe s hospitalizacijo



1027 otrok, v nosečnosti izpostavljenih TNFi in 9346 otrok, v nosečnosti izpostavljeni csDMARD, primerjava s 1 617 886 otrok splošne populacije – večje tveganje za predpis ATB v 2.letu življenja (1,1).

Zdravljenje z zaviralci TNF alfa v večini primerov varno in koristno zmanjšana tudi potreba po glukokortikoidih

VPLIV NA IMUNSKI SISTEM

- Zdravljenje z zaviralci TNF alfa v večini primerov varno & koristno
- Zmanjšana tudi potreba po glukokortikoidih, ki so povezani z največ težavami
- Previdnost pri zaviralcih TNF alfa z visoko stopnjo prenosa (infliksimab in adalimumab), zlasti v kombinaciji z glukokortikoidi
- Previdnost pri proti-B-celični terapiji

CEPLJENJE

Cepljenje

Arthritis Care & Research
Vol. 75, No. 3, March 2023, pp 449–464
DOI 10.1002/acr.25045
© 2023 American College of Rheumatology.

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Rheumatology, 2023, **62**, e48–e88
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac551>
Advance access publication 2 November 2022
Guidelines



British Society for
Rheumatology

RHEUMATOLOGY

OXFORD

2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases

Anne R. Bass,¹ Eliza Chakravarty,² Elie A. Akl,³ Clifton O. Bingham,⁴ Leonard Calabrese,⁵ Laura C. Cappelli,⁴ Sindhu R. Johnson,⁶ Lisa F. Imundo,⁷ Kevin L. Winthrop,⁸ Reuben J. Arasaratnam,⁹ Lindsey R. Baden,¹⁰ Roberta Berard,¹¹ S. Louis Bridges Jr.,¹ Jonathan T. L. Cheah,¹² Jeffrey R. Curtis,¹³ Polly J. Ferguson,¹⁴ Ida Hakkarinen,¹⁵ Karen B. Onel,¹ Grayson Schultz,¹⁶ Vidya Sivaraman,¹⁷ Benjamin J. Smith,¹⁸ Jeffrey A. Sparks,¹⁰ Tiphanie P. Vogel,¹⁹ Eleanor Anderson Williams,²⁰ Cassandra Calabrese,⁵ Joanne S. Cunha,²¹ Joann Fontanarosa,²² Miriah C. Gillispie-Taylor,¹⁹ Elena Gkrouzman,¹² Priyanka Iyer,²³ Kimberly S. Lakin,¹ Alexandra Legge,²⁴ Mindy S. Lo,²⁵ Megan M. Lockwood,²⁶ Rebecca E. Sadun,²⁷ Namrata Singh,²⁸ Nancy Sullivan,²² Herman Tam,²⁹ Marat Turgunbaev,³⁰ Amy S. Turner,³⁰ and James Reston²²

Guidelines

British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids

Mark D. Russell¹, Mrinalini Dey², Julia Flint³, Philippa Davie¹, Alexander Allen⁴, Amy Crossley⁵, Margreta Frishman⁶, Mary Gayed⁷, Kenneth Hodson⁸, Munther Khamashta⁹, Louise Moore¹⁰, Sonia Panchal¹¹, Madeleine Piper¹², Clare Reid⁵, Katherine Saxby¹³, Karen Schreiber^{14,15,16}, Naz Senvar¹⁷, Sofia Tosounidou¹⁸, Maud van de Venne¹⁹, Louise Warburton²⁰, David Williams²¹, Chee-Seng Yee²², Caroline Gordon²³, Ian Giles^{24,*}; for the BSR Standards, Audit and Guidelines Working Group[†]

Cepljenje

Zdravilo, ki mu je bil otrok izpostavljen v nosečnosti	Cepljenje z mrtvimi cepivi	Cepljenje z živimi cepivi		
		Rota virus	Ošpice, mumps, rdečke	BCG
		Po programu	Po programu – po 11.meseču	Po programu
		Po programu	Po programu – po 11.meseču	Po 6.-12. meseču
		Po programu	Ne pred 6.mesecem, smernice dopuščajo cepljenje po 6.meseču	Po 6.-12.meseču

Cepljenje

Zdravilo, ki mu je bil otrok izpostavljen v nosečnosti	Cepljenje z mrtvimi cepivi	Cepljenje z živimi cepivi		
		Rota virus	Ošpice, mumps, rdečke	BCG
		Po programu	Po programu – po 11.meseču	Po programu
		Po programu	Po programu – po 11.meseču	Po 6.-12. meseču
		Ne pred 6.mesečem, smernice dopuščajo cepljenje po 6.meseču	Po programu – po 11.meseču	Po 6.-12.meseču

Cepljenje

Zdravilo, ki mu je bil otrok izpostavljen v nosečnosti		Cepljenje z živimi cepivi		
Cepljenje z mrtvimi cepivi		Rota virus	Ošpice, mumps, rdečke	BCG
cDMARD	Po programu	Po programu	Po programu – po 11.meseču	Po programu
TNFi v 2./3. tromesečju	Po programu	Po programu, lahko pred 6.mesecem	Po programu – po 11.meseču	Po 6.-12. meseču
Rituksimab v 2./3. tromesečju	Po programu	Ne pred 6.mesecem, smernice dopuščajo cepljenje po 6.meseču	Po programu – po 11.meseču	Po 6.-12.meseču

Cepljenje

Zdravilo, ki mu je bil otrok izpostavljen v nosečnosti		Cepljenje z živimi cepivi		
Cepljenje z mrtvimi cepivi				
		Rota virus	Ošpice, mumps, rdečke	BCG
cDMARD	Po programu	Po programu	Po programu – po 11.meseču	Po programu
TNFi v 2./3. tromesečju	Po programu	Po programu, lahko pred 6.mesecem	Po programu – po 11.meseču	Po 6.-12. meseču
Rituksimab v 2./3. tromesečju	Po programu	Ne pred 6.mesecem, smernice dopuščajo cepljenje po 6.meseču	Po programu – po 11.meseču	Po 6.-12.meseču

Cepljenje

Zdravilo, ki mu je bil otrok izpostavljen v nosečnosti	Cepljenje z mrtvimi cepivi	Cepljenje z živimi cepivi		
		Rota virus	Ošpice, rdečke	
cDMARD	Po programu	Po programu	Po programu po 11.m	
TNFi v 2./3. tromesečju	Po programu	Po programu, lahko pred 6.mesecem	Po programu – po 11.mesecu	Po 6.-12. mesecu
Rituksimab v 2./3. tromesečju	Po programu	Ne pred 6.mesecem, smernice dopuščajo cepljenje po 6.mesecu	Po programu – po 11.mesecu	Po 6.-12.mesecu

200 otrok po izpostavitvi bDMARD – varno

46 otrok po izpostavitvi bDMARD – varno

Cepljenje

Zdravilo, ki mu je bil otrok izpostavljen v nosečnosti	Cepljenje z mrtvimi cepivi	Cepljenje z živimi cepivi	
	V Sloveniji NE cepimo rutinsko proti tuberkulozi! 215 dojenčkov, cepljenih proti tuberkulozi po izpostavitvi biološkim zdravilom v nosečnosti: • 1 smrt, 7 reakcij (aksilarna limfadenopatija) • Vsi TNFi v zadnjem tromesečju in cepljeni v prvih 3 mesecih Skupno 5 smrti po in utero izpostavitvi TNFi (3x IFX, 1x ADA, 1x neopredeljeno)	Ošpice, mumps, rdečke	BCG
cDMARD		Po programu – po 11.meseču	Po programu
TNFi v 2./3. tromesečju		Po programu – po 11.meseču	Po 6.-12. meseču
Rituksimab v 2./3. tromesečju		Po programu – po 11.meseču	Po 6.-12.meseču



Cepljenje - BCG



OBVEZNO: za novorojenčke iz družin, ki so se v zadnjih petih letih pred rojstvom novorojenčka priselile iz držav z visoko incidenco tuberkuloze (>10 primerov/100.000 prebivalcev), ter za otroke, katerih matere se zdravijo zaradi tuberkuloze.

PRIPOROČLJIVO: otroke, ki bodo v prvih letih življenja pogosto obiskovali države z visoko incidenco tuberkuloze (>10 primerov/100.000 prebivalcev).

Cepimo po prejemu negativnega rezultata presejalnega testa na težke prirojene okvare imunosti in znotraj prvega meseca starosti in izključitvi PID v družini.

Novorojenčke, pri katerih je indicirano cepljenje proti tuberkulozi, in so rojeni materam, ki so v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti prejemale imunomodulatorna biološka zdravila, ki prehajajo posteljico – zaviralce TNF alfa ali rituksimab, pred cepljenjem napotimo na pregled v Imunološko ambulantno Kliničnega oddelka za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in cepljenje proti tuberkulozi do vztrajanja imunomodulatornega učinka odložimo, kar pomeni vsaj do šestega, največ pa do 12. meseca starosti.

V kolikor so te otroci že imeli preverjen nivo zdravila v drugi ambulanti, dodatna napotitev k imunologu ni potrebna.

VPLIV NA NEVROLOŠKI RAZVOJ IN KOGNICIJO

Nevrološki razvoj in kognicija

Vprašljive povezave materine bolezni s spektroavtističnimi motnjami, ADHD in slabšim učnim uspehom

Vpliv bolezni, zdravila, drugačnega socialno-starševskega okolja?

Brez povezav z azatioprinom, glukokortikoidi, NSAR, zaviralci TNF alfa, metotreksatom, ustekinumabom



Zaključki

- Rezultati pretežno spodbudni, tako za klasična zdravila kot za biološka – **ni dokazov za dolgoročne imunološke, metabolne učinke, nevrolški razvoj spodbuden**
- Previdnost pri zdravljenju z rituksimabom v 2./3. tromesečju – deplecija B celic- **prilagojen režim dajanja?**
- **Cepljenje**
 - z mrtvimi cepivi varno
 - z rotavirusno vakcino odložimo le pri izpostavljenosti rituksimabu (opravimo ga med 6. in 8. mesecem starosti) z BCG – če indicirano, ga **odložimo** pri vseh otrocih, izpostavljenih bDMARD na 6.-12. mesecev, v Sloveniji so otroci pred tem pregledani pri imunologu