

**Bezpieczeństwo i skuteczność leków biologicznych stosowanych w leczeniu astmy
w ciąży i okresie karmienia piersią**

**Safety and efficacy of biologic therapies used for asthma treatment during pregnancy
and breastfeeding**

Julia Matysiak, Natalia Krupińska, Adrianna Piątkowska, lek. Magdalena Adamczewska,
prof. UM dr hab. n. med. Michał Panek

Artykuł ukaże się: tom 30 nr 3, październik 2025

Otrzymano: 01.07.2025

Zaakceptowano: 31.07.2025

Jest to plik PDF artykułu, który ukaże się w roku bieżącym, w najbliższym numerze czasopisma Alergia Astma Immunologia przegląd kliniczny, tom 30 nr 3, październik 2025. Ta wersja zostanie poddana dodatkowej redakcji, składowi edytorskiemu oraz sprawdzeniu przed publikacją w formie ostatecznej. Publikujemy tę wersję, żeby zapewnić wcześniejszą widoczność artykułu. Należy pamiętać, że w procesie redakcyjnym mogą zostać wykryte błędy, które mogą mieć wpływ na treść i odnoszą się do nich wszelkie zastrzeżenia prawne mające zastosowanie do czasopisma.



**Bezpieczeństwo i skuteczność leków biologicznych stosowanych
w leczeniu astmy w ciąży i okresie karmienia piersią**

**Safety and efficacy of biologic therapies used for asthma
treatment during pregnancy and breastfeeding**

Julia Matysiak¹, Natalia Krupińska¹, Adrianna Piątkowska¹, lek. Magdalena Adamczewska²,
prof. UM dr hab. n. med. Michał Panek²

1. Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet
Medyczny w Łodzi

2. Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

* Adres do korespondencji / Address for correspondence

Julia Matysiak

Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet
Medyczny w Łodzi

e-mail: julia.matysiak@student.umed.lodz.pl

Wykaz skrótów:

LABA- długo działające beta2- mimetyki

SABA- krótko działające beta2- mimetyki

LTRA- antagonist receptoru leukotrienowego

GINA- Global Initiative for Asthma

FcRn- receptor Fc noworodków

NK- komórki „Natural Killer”

TSLP- limfopoetyna zrębu grasicy

mAb- przeciwciało monoklonalne

Słowa kluczowe: *astma w ciąży, leczenie biologiczne astmy, leczenie biologiczne w ciąży, bezpieczeństwo stosowania leków w ciąży, leczenie biologiczne w okresie karmienia piersią*

Keywords: *asthma in pregnancy, biological treatment of asthma, biological treatment in pregnancy, safety of medication use in pregnancy, biological treatment during breastfeeding*

Streszczenie: Astma jest jedną z najczęstszych chorób współistniejących w ciąży, a u około 1/3 kobiet dochodzi do jej zaostrzenia, szczególnie w trzecim trymestrze. Niewłaściwa kontrola choroby może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak nadciśnienie ciążowe, poród przedwczesny czy niska masa urodzeniowa noworodka. Terapia biologiczna, zwłaszcza z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych (omalizumab, mepolizumab, dupilumab, benralizumab), może stanowić alternatywę dla standardowego leczenia (długo działające beta2-mimetyki, krótko działające beta2- mimetyki, glikokortykosteroidy doustne), jednak jej bezpieczeństwo w ciąży nie zostało dostatecznie potwierdzone. Najwięcej danych dotyczy omalizumabu, który wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa, choć pewne obawy dotyczące ryzyka wad wrodzonych pozostają. Z uwagi na wykluczenie kobiet ciężarnych z programu lekowego B.44 oraz ograniczoną dostępność danych dla części preparatów (m.in. tezepelumab, reslizumab), konieczne są dalsze badania w tej populacji.

Abstract: Asthma is one of the most common comorbidities during pregnancy, with approximately one-third of women experiencing disease exacerbation, particularly in the third trimester. Inadequate asthma control may result in serious complications such as gestational hypertension, preterm delivery or low birth weight. Biological therapy, particularly involving monoclonal antibodies (omalizumab, mepolizumab, dupilumab, benralizumab), may represent an alternative to conventional treatment strategies, including long-acting beta2-agonists, short-acting beta2-agonists and oral glucocorticosteroids. The safety of biologic agents during pregnancy has not been sufficiently confirmed. The most robust data concern omalizumab, which appears to have a favorable safety profile, although concerns about a potential risk of congenital malformations remain. Due to the exclusion of pregnant women from the B.44 drug program and the limited data available for some agents (e.g., tezepelumab, reslizumab), further studies are needed to evaluate the safety and efficacy of biological therapy in this population.

Wstęp

Astma jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych występujących u kobiet w wieku rozrodczym, a jej częstość w tej populacji może sięgać nawet 14%, w zależności od regionu geograficznego [1]. U kobiet w ciąży astma występuje z częstością 3,7-8,4% i stanowi najczęstszą chorobę przewlekłą współistniejącą z ciążą [2].

Przebieg astmy w trakcie ciąży może ulegać zmianom. U około 30% ciężarnych dochodzi do zaostrzenia objawów - najczęściej w trzecim trymestrze, natomiast u kolejnych 30% kontrola objawów ulega poprawie [3]. U nawet 45% pacjentek dochodzi do zaostrzenia wymagającego interwencji medycznej [4]. Potencjalne przyczyny obejmują zmiany hormonalne i anatomiczne, większą podatność na infekcje wirusowe oraz gorsze przestrzeganie zaleceń terapeutycznych [5].

Zwiększone ryzyko zaostrzeń choroby wymagających interwencji medycznej obserwuje się najczęściej u kobiet z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Jest ono 3,4 razy wyższe w porównaniu z pacjentkami z łagodną postacią choroby. Podobnie, większe ryzyko obserwuje się w przypadku ciąży mnogich, u kobiet rasy czarnej, chorujących na depresję i zaburzenia lękowe, palących papierosy, wieloródek, w wieku powyżej 35 rż oraz z otyłością. [4].

Astma uznawana jest za istotny, potencjalny czynnik ryzyka powikłań zarówno dla kobiety ciężarnej, jak i płodu [1]. Niekontrolowana astma i jej zaostrzenia wiążą się ze zwiększoną częstością powikłań okołoporodowych [2]. Zaostrzenia zwiększają ryzyko nadciśnienia ciążowego, stanu przedzucawkowego, porodu przedwczesnego oraz niskiej masy urodzeniowej noworodków. Istnieją dane, wskazujące, że u dzieci tych częściej rozpoznaje się astmę i zapalenia płuc w pierwszych latach życia [6].

Właściwa kontrola choroby w czasie ciąży jest kluczowa. Wymaga ona istotności prawidłowego leczenia, odpowiedniego doboru terapii oraz regularnego monitorowania. Leczenie astmy powinno się opierać na sprawdzonych i bezpiecznych lekach. Wziewne glikokortykosteroidy oraz długo działające beta2-mimetyki (LABA) są skuteczne i nie wykazano ich niekorzystnego wpływu na rozwój płodu. Podobnie krótko działające beta2-mimetyki (SABA) są uznawane za bezpieczne i mogą być stosowane doraźnie. Jako leczenie uzupełniające można stosować antagonistów receptora leukotrienowego (LTRA), natomiast wdrażanie doustnych glikokortykosteroidów powinno zostać ograniczone do zaostrzeń, gdy korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko jego niepodjęcia. Leki biologiczne, choć skuteczne, ich zastosowanie u ciężarnych nie zostało dotychczas dokładnie zbadane. Omalizumab jest najlepiej przebadanym lekiem pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, natomiast dostępne dane dotyczące pozostałych preparatów są wciąż ograniczone [5]. Według wytycznych Global Initiative for Asthma (GINA) z 2024 roku, bezpieczeństwo stosowania leków należy oceniać indywidualnie, zestawiając je z ryzykiem niekontrolowanej astmy [7].

Bezpieczeństwo i rekomendacje:

Nawiązując do artykułu *Naftel i wsp. (2025)* z wykorzystaniem metody Delphi, opracowano rekomendacje dotyczących stosowania leków biologicznych w leczeniu astmy u kobiet w ciąży. Metoda Delphi, którą wykorzystano to sposób pracy w grupie ekspertów, w którym uczestnicy anonimowo dzielą się swoimi opiniami, a następnie mają szansę je zmienić po zapoznaniu się ze zdaniem innych. Celem tej metody jest wspólne wypracowanie najlepszych pomysłów lub decyzji. Na podstawie konsensusu osiągniętego przez panel ekspertów ustalono, że zgodnie z aktualnym stanem wiedzy stosowanie leków biologicznych u pacjentek w wieku rozrodczym nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem dla zdrowia matki ani płodu. W przypadku zajścia w ciążę przez pacjentkę z ciężką postacią astmy, eksperci rekomendują konsultację ze specjalistą w ciągu pierwszych 12 tygodni ciąży. Podkreślono znaczenie wspólnego podejmowania decyzji z uwzględnieniem preferencji pacjentki oraz

konieczność równoległych konsultacji pulmonologicznych i położniczych. W sytuacji, gdy leczenie biologiczne miaoby zostać rozpoczęte u kobiety już będącej w ciąży, decyzja powinna być podejmowana indywidualnie, w oparciu o dokładną ocenę korzyści i ryzyka. Panel ekspertów osiągnął zgodność co do zasadności wdrażania terapii u pacjentek, które w ciągu ostatnich 12 miesięcy doświadczyły co najmniej czterech zaostrzeń wymagających stosowania doustnych glikokortykosteroidów lub stosowały przewlekle dawki podtrzymujące przekraczające 10 mg prednizonu (lub ekwiwalentu) na dobę. Ponadto zwrócono uwagę na konieczność wcześniejszego potwierdzenia prawidłowej techniki stosowania leków wziewnych, co stanowi istotny element oceny skuteczności dotychczasowego leczenia. Jedynie 6,5% ekspertów zalecało wstrzymanie stosowania leków biologicznych przed 3 trymestrem ciąży. Jedynym lekiem, co do którego nie osiągnięto konsensusu, odnośnie kontynuowania leczenia w trakcie ciąży był tezepelumab [2].

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) podkreśla konieczność poinformowania kobiet planujących stosowanie leków biologicznych o potencjalnym wpływie choroby podstawowej na przebieg ciąży oraz na płodność. Pacjentki powinny być świadome, że potencjalne ryzyko związane z ekspozycją na leki biologiczne w czasie ciąży musi być starannie wyważone wobec zagrożeń dla nich samych i ich dzieci wynikających z nieleczonej choroby atopowej. Ze względu na długi okres półtrwania leków biologicznych, niezbędne jest prowadzenie opieki prekonceptyjnej oraz systematyczna aktualizacja wiedzy personelu medycznego [8].

Zaostrzenia astmy w czasie ciąży mogą stanowić większe zagrożenie dla płodu niż potencjalna ekspozycja na terapię biologiczną [9]. Warto wspomnieć, iż eksperci są zgodni co do tego, że przeciwciała monoklonalne mogą być stosowane w trakcie karmienia piersią, jeśli pacjentka została poinformowana o potencjalnym ryzyku i korzyściach [2].

W przypadku wdrażania terapii biologicznej u kobiety ciężarnej należy uwzględnić rozwijający się układ odpornościowy dziecka oraz immunologiczne interakcje zachodzące pomiędzy matką a płodem. W przebiegu ciąży dochodzi do szeregu zmian metabolicznych i fizjologicznych, które mogą prowadzić do zwiększenia rzutu serca, wzrostu klirensu nerkowego oraz zmienionej aktywności detoksykacyjnej wątroby. Wszystkie te czynniki mogą wpływać na modyfikację farmakokinetyki stosowanego preparatu [8]. Stopień przenikania leków biologicznych przez łożysko do płodu jest zmienny i zależy od szeregu czynników, takich jak struktura cząsteczki, okres półtrwania leku, stosowana dawka oraz na jakim etapie ciąży została podana ostatnia dawka leku. W pierwszym trymestrze ekspozycja płodu jest

ograniczona, a transport leku przez łożysko odbywa się głównie na drodze biernej dyfuzji. W późniejszych etapach ciąży dochodzi do aktywnego transportu immunoglobulin klasy IgG z organizmu matki do płodu, co jest możliwe dzięki obecności receptora Fc noworodków (FcRn) w syncytiotrofoblaście łożyska. Największą intensyfikację tego procesu obserwuje się po 36. tygodniu ciąży [10]. Choć coraz więcej wiadomo na temat mechanizmów przenikania leków biologicznych przez łożysko, kwestie ich bezpieczeństwa w ciąży nadal pozostają przedmiotem intensywnych badań. Ryzyko powikłań okołoporodowych, w tym wcześniactwo i ograniczony wzrost wewnątrzmaciczny, spowodowane niekontrolowaną ciężką astmą oraz zwiększone ryzyko stanu przedrzucawkowego podczas stosowania doustnych glikokortykosteroidów, powinny być brane pod uwagę w trakcie procesu podejmowania decyzji o kontynuacji lub przerwaniu leczenia [11].

Leki zarejestrowane

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Alergologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, w leczeniu ciężkiej astmy terapie biologiczne mogą obejmować wybrane przeciwciała monoklonalne: omalizumab w astmie alergicznej, mepolizumab, reslizumab (nieдоступny w Polsce) lub benralizumab w astmie eozynofilowej, a w przypadku ciężkiej astmy eozynofilowej, T2-zależnej – dupilumab oraz tezepelumab [12].

Omalizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko IgE, pierwszy lek biologiczny zatwierdzony do leczenia astmy w Unii Europejskiej, jak i w Stanach Zjednoczonych Ameryki. Jego działanie polega na wiązaniu wolnej IgE i zapobieganiu jej interakcji z receptorem o wysokim powinowactwie (FcεRI) na powierzchni komórek tucznych i bazofilów, co prowadzi do zahamowania uwalniania mediatorów prozapalnych oraz osłabienia kaskady reakcji alergicznej. Ponadto, omalizumab zmniejsza ekspresję receptora FcεRI na komórkach tucznych, co dodatkowo redukuje stan zapalny [13].

Mepolizumab, reslizumab oraz benralizumab to przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na IL-5, kluczową cytokinę odpowiedzialną za przeżycie, dojrzewanie i aktywację eozynofiliów. Mepolizumab i reslizumab neutralizują IL-5, uniemożliwiając jej wiązanie z receptorem na powierzchni eozynofiliów, co prowadzi do zmniejszenia ich liczby. Benralizumab, oprócz blokowania szlaku IL-5 wiąże się z receptorem FcγRIII (CD16) na komórkach NK, co inicjuje cytotoksyczność komórkową i prowadzi do apoptozy eozynofiliów i bazofilów [13].

Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem IL-4 i IL-13. Są to kluczowe cytokiny wspomagających produkcję IgE, rekrutację komórek zapalnych, a także stymulujących hiperplazję komórek kubkowych oraz modulujących nadreaktywność dróg oddechowych i remodelowanie oskrzeli [13].

Tezepelumab blokuje interakcję limfopoetyny zrębu grasicy (TSLP) z jej receptorem, zmniejszając w ten sposób stężenie biomarkerów i cytokin związanych z zapaleniem dróg oddechowych w astmie [14].

Omalizumab

W Stanach Zjednoczonych przeprowadzono prospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe EXPECT, w którym uczestniczyło 250 kobiet w ciąży chorujących na astmę. Wszystkie pacjentki otrzymały co najmniej jedną dawkę omalizumabu w trakcie ciąży lub w okresie do ośmiu tygodni przed zapłodnieniem. Grupa kontrolna została opracowana na podstawie bazy danych Quebec Asthma and Pregnancy Database i obejmowała 1124 kobiety. W obu grupach odsetki żywych urodzeń były zbliżone i wynosiły odpowiednio 99,1% oraz 99,3%. Średnia masa urodzeniowa noworodków urodzonych z ciąż pojedynczych była identyczna w obu grupach i wynosiła 3,2 kg. Niska masa urodzeniowa wystąpiła u 13,7% noworodków w grupie badanej oraz u 9,8% w grupie porównawczej, a odsetek wcześniactwa kształtował się na poziomie 15% w grupie badanej i 11,3% w grupie porównawczej. Poważne wrodzone wady rozwojowe odnotowano u 8,1% żywo urodzonych noworodków z ciąż pojedynczych w grupie badanej oraz u 8,9% w grupie odniesienia. Najczęściej zgłaszanymi poważnymi wadami wrodzonymi w badaniu były kręczy szyi (2,2%), wodonercze (1,3%) oraz spodziectwo (0,9%). Rzadsze wady rozwojowe obejmowały m.in ubytek przegrody międzykomorowej czy odpływ pęcherzowo-moczowodowy. Podobna częstość występowania poważnych wad wrodzonych u niemowląt, których matki przyjmowały omalizumab w czasie ciąży, i u dzieci z grupy porównawczej dopasowanej pod względem choroby sugeruje, że stosowanie omalizumabu w ciąży nie zwiększa ryzyka wystąpienia tych wad [15].

Warto również podkreślić, że przeciwciała klasy IgG1, takie jak omalizumab, mepolizumab i benralizumab, są transportowane przez łożysko z największą skutecznością. Dokładne stężenie IgG u płodu zależy natomiast od poziomu IgG u matki [8].

Ze względu na dużą masę cząsteczkową, przenikanie leków biologicznych, takich jak omalizumab, do mleka kobiecego jest minimalne [16]. Według stanowiska Europejskiego

Towarzystwa Chorób Płuc oraz Towarzystwa Torakochirurgicznego Australii i Nowej Zelandii stosowanie omalizumabu w okresie karmienia piersią uznaje się za prawdopodobnie bezpieczne, jednak lek ten powinien być zarezerwowany jako opcja drugiego wyboru. Korzyści dla matki mogą przewyższać potencjalne, choć nie do końca poznane ryzyko związane z jego stosowaniem w ciąży i podczas laktacji. Ze względu na ograniczoną liczbę badań dotyczących bezpieczeństwa omalizumabu u kobiet karmiących piersią, jego stosowanie w tym okresie nie jest rutynowo zalecane [17].

Mepolizumab

Zgodnie z obserwacyjnym, prospektywnym badaniem kohortowym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych Ameryki i Kanadzie oceniającym bezpieczeństwo stosowania mepolizumabu u ciężarnych z astmą, wśród 15 ciąż zakończonych żywym porodem u pacjentek z astmą stosujących mepolizumab, wystąpił jeden przypadek poważnej wady wrodzonej (prącie pograżone), co stanowi 6,7% niemowląt z grupy badanej. Dla porównania, w grupie potomstwa kobiet chorych na astmę, które nie były leczone tym przeciwciałem, odsetek ten wyniósł 7,3% (na podstawie 109 ciąż) [18]. W grupie kobiet eksponowanych na mepolizumab nie odnotowano przypadków przedwczesnych porodów. Częstość występowania zmniejszonej masy urodzeniowej u noworodków matek stosujących mepolizumab wyniosła 13,13%, w porównaniu z 7,9% w grupie niepoddanej działaniu tego leku. Wyniki badań mogą sugerować istnienie ryzyka związanego ze stosowaniem mepolizumabu w ciąży, jednak liczebność porównywanych grup była znacząco różna, co ogranicza wiarygodność tych danych [19].

Mepolizumab wykryto w niskich stężeniach w mleku samic makaków, jednak ze względu na brak wystarczających danych klinicznych nie można jednoznacznie określić bezpieczeństwa jego stosowania w okresie laktacji [20].

Dupilumab

Według badania kohortowego przeprowadzonego przez *Avallone* i wsp. (2024) zaobserwowano zwiększony odsetek poronień (18,2%) oraz małowodzia (7,1%) wśród ciężarnych kobiet chorujących na astmę i poddanych terapii dupilumabem, w porównaniu z grupą kontrolną, w której odsetki te wynosiły odpowiednio 2,15% i 2,2%. W grupie badawczej znalazło się 28 kobiet, natomiast w grupie kontrolnej 93. Ponadto, potomstwo matek eksponowanych na dupilumab częściej doświadczało wcześniactwa oraz niewydolności oddechowej – odsetek ten wyniósł 25% w grupie leczonej, w porównaniu do 10,8% w grupie kontrolnej. Warto jednak zaznaczyć, że wśród dzieci kobiet leczonych preparatem nie

zaobserwowano żadnych wad wrodzonych [20]. Analiza bazy danych raportów bezpieczeństwa Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wykazała 36 przypadków działań niepożądanych związanych ze stosowaniem dupilumabu przez kobiety w ciąży. Większość z nich (58,3%) dotyczyła spontanicznych poronień. Z wyjątkiem jednego przypadku ciąży ektopowej, autorzy nie stwierdzili istotnego związku między stosowaniem dupilumabu a występowaniem działań niepożądanych u kobiet ciężarnych [21]. Dupilumab oraz reslizumab należą do przeciwciał klasy IgG4, które cechują się drugim co do skuteczności przenikaniem przez łożysko spośród wszystkich klas przeciwciał IgG [8].

Dupilumab jest cząsteczką o dużej masie, co sugeruje, że przenika do mleka matki w bardzo niewielkim stopniu. Nawet jeśli do tego dojdzie, lek prawdopodobnie ulegnie degradacji w przewodzie pokarmowym niemowlęcia i nie wywoła działania ogólnoustrojowego. Ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych danych nie zaleca się jednak stosowania dupilumabu w okresie laktacji [22].

Benralizumab

Benralizumab przenika przez łożysko w sposób liniowy wraz z postępem ciąży, osiągając najwyższe stężenie we krwi pępowinowej w trzecim tryestrze [23][5]. Badania przeprowadzone na samicach makaków nie wykazały negatywnego wpływu benralizumabu na rozwój płodu ani na organizm matki [24]. Inne badania wykazały, że u potomstwa samic makaków eksponowanych na benralizumab w okresie ciąży zaobserwowano zmniejszenie liczby eozynofili [25]. Opisana przez *Naftel* i wsp. (2023) seria przypadków klinicznych z Wielkiej Brytanii potwierdza bezpieczeństwo stosowania benralizumabu u kobiet w ciąży. Przykładem z 2021 roku jest 29-letnia pacjentka, która zaszła w ciążę podczas terapii biologicznej i zdecydowała się ją kontynuować, również w okresie karmienia piersią. W 36. tygodniu ciąży urodziła planowo dziecko przez cesarskie cięcie. Liczba eozynofili we krwi noworodka wynosiła 0 komórek/ μ l przez pierwsze siedem tygodni życia, a następnie wzrosła do 100 komórek/ μ l w ósmym tygodniu. Długoterminowe skutki supresyjnego wpływu na funkcje biologicznie aktywnych białek pozostają nieznane i wymagają dalszych badań. Kolejna pacjentka, 27-letnia kobieta, rozpoczęła w 2021 roku leczenie benralizumabem już w trakcie ciąży. Przed wdrożeniem terapii doświadczyła dwóch epizodów zaostrzenia choroby do 21. tygodnia ciąży. Lek stosowano przez cały pozostały okres ciąży oraz w trakcie laktacji. Poród odbył się w 39. tygodniu ciąży przez cesarskie cięcie, bez powikłań. Dwie inne pacjentki odpowiednio w 2021 i 2019 roku rozpoczęły terapię benralizumabem jeszcze przed zajściem

w ciąży i kontynuowały leczenie przez cały jej przebieg. Występowały u nich epizody zaostrzeń choroby, które według autorów najprawdopodobniej wynikały z niestosowania się do zaleceń lekarskich, palenia tytoniu lub współistniejącej otyłości. U pierwszych dwóch pacjentek nie zaobserwowano zaostrzeń choroby po włączeniu terapii benralizumabem [26].

Reslizumab i Tezepelumab

Reslizumab charakteryzuje się stosunkowo długim okresem półtrwania – wynoszącym aż 24 dni – co rodzi przypuszczenia, że jego stosowanie w czasie ciąży może wiązać się z pewnym ryzykiem. Jednak badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały negatywnego wpływu leku na przebieg ciąży. Badania nad tezepelumabem prowadzone na samicach makaków nie wykazały istotnego zagrożenia dla ludzi, mimo zastosowania dawek przekraczających ponad 168-krotnie te stosowane w warunkach klinicznych [27].

Tezepelumab i reslizumab to przeciwciała klasy IgG, które prawdopodobnie przenikają do mleka kobiecego, osiągając najwyższe stężenie w pierwszych dniach po porodzie. Z tego względu odradza się ich stosowanie w tym okresie. W późniejszym czasie należy jednak indywidualnie ocenić stosunek potencjalnego ryzyka związanego z przerwaniem terapii do możliwych korzyści zdrowotnych dla pacjentki wynikających z jej kontynuacji w okresie laktacji [28],[29].

Program lekowy w Polsce

W Polsce dostęp do innowacyjnych leków dla osób z ciężką astmą jest wciąż ograniczony, program lekowy B.44 jest skierowany tylko i wyłącznie do osób z ciężką astmą. W programie uczestniczyło 1 829 pacjentów w 2021 r. i 2 507 w 2022 r., podczas gdy terapii biologicznej może wymagać od 32 do 38 tys. chorych z ciężką, niekontrolowaną astmą oskrzelową, spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia biologicznego [30]. Kryteria Programu Lekowego B.44 są wąskie, co wzbudza obawy dotyczące bezpieczeństwa kobiet ciężarnych chorujących na astmę [31]. Wskazuje się, że w większości krajów kobiety mogą kontynuować leczenie biologiczne po zajściu w ciążę [32]. W Polsce, gdy kobieta chorująca na astmę zajdzie w ciążę, leczenie biologiczne jest obecnie przerywane i może zostać wznowione dopiero po porodzie i zakończeniu okresu karmienia piersią. Postulowane zmiany programie lekowym obejmują możliwość kontynuacji terapii u pacjentek, które rozpoczęły ją przed zajściem w ciążę [31].

Dyskusja

Pisanie powyższego artykułu było możliwe dzięki informacjom z baz danych PubMed, ResearchGate, Google Scholar oraz rejestrów kobiet ciężarnych ekspozowanych na leki, w tym biologiczne, dostępny na stronie Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Standardowa terapia z wykorzystaniem beta2-agonistów wziewnych i glikokortykosteroidów wziewnych może być przyczyną defektów wrodzonych, dlatego też należy rozważyć inne ścieżki leczenia [33]. W badaniu przeprowadzonym przez Jang W. i wsp. (2025), zestawiono dostępne dane dotyczące wpływu terapii biologicznej na kobiety w ciąży oraz ich dzieci. Zebrano 15 715 publikacje z lat 1980–2023 (większość pochodziła z ostatnich dekad: 7 804 zgłoszenia (49,66%) z lat 2010–2019, a 6 983 zgłoszenia (44,44%) w okresie 2020–2023) i przeprowadzono analizę dysproporcjonalności działań niepożądanych związanych ze stosowaniem reslizumabu, omalizumabu, mepolizumabu, dupilumabu i benralizumabu. W 8 510 przypadkach (54,15%) kobiety przyjmowały leki inne niż biologiczne, natomiast 7 205 pacjentek (45,85%) stosowało terapię biologiczną na astmę w czasie ciąży [34]. Stosowanie omalizumabu u pacjentek ciężarnych z astmą znacznie redukuje ryzyko poronienia, przedwczesnych urodzeń, czy wad wrodzonych, takich jak malformacje naczyniowe, w porównaniu z grupą leczoną innymi lekami niż przeciwciała monoklonalne [34]. Ekspozycja na mepolizumab w ciąży może zwiększać ryzyko poronienia samoistnego, przy czym zagrożenie komplikacjami okołoporodowymi i przedwczesnym porodem jest niższe, niż w grupie ciężarnych stosujących leki inne niż biologiczne [34]. Stosowanie benralizumabu w ciąży wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia krwotoku poporodowego, niż w przypadku alternatywnej terapii. Częstotliwość przedwczesnych urodzeń w grupie ciężarnych stosujących benralizumab także była wyższa. Ryzyko poronienia było niższe wśród matek ekspozowanych na przeciwciała monoklonalne [34]. Dowiedziono, że ciężarne przyjmujące dupilumab miały mniejsze ryzyko poronienia, komplikacji okołoporodowych, czy przedwczesnego porodu w zestawieniu z grupą zażywającą leki inne niż biologiczne w ciąży [34]. Kolejne badania kliniczne z udziałem benralizumabu i dupilumabu są w toku [35], [36]. Cenne źródło danych do badań nad ekspozycją kobiet ciężarnych na leki biologiczne mogą stanowić istniejące krajowe i międzynarodowe rejestry dotyczące ciężkiej astmy [8].

Podsumowanie

Konieczne jest przeprowadzenie większej liczby badań nad wpływem leków biologicznych na kobiety w ciąży chorujące na astmę. Obecne dane dotyczące bezpieczeństwa i skutków tej terapii – zarówno dla matki, jak i dziecka – są niewystarczające. Terapia biologiczna może jednak stanowić obiecującą alternatywę dla dotychczas stosowanych metod leczenia astmy u kobiet w ciąży. Również w przypadku kobiet karmiących piersią dostępnych jest niewiele danych na temat stosowania przeciwciał monoklonalnych, dlatego potrzebne są rejestry monitorujące skutki takiej terapii w tej grupie pacjentek.

ACCEPTED

I. Zalecenia dotyczące rozpoczęcia i kontynuacji terapii biologicznej u kobiet ciężarnych chorujących na astmę.

Lek	Rozpoczęcie terapii biologicznej w ciąży	Kontynuacja terapii biologicznej w ciąży	Stosowanie leku w okresie karmienia piersią
omalizumab	Uznając, że pacjentka została poinformowana o ryzyku i korzyściach wynikających z wdrażania terapii biologicznej podczas ciąży, terapia biologiczna może zostać rozpoczęta (89.0%).	osiągnięto konsensus [96.5%]	Zakładając, że pacjentka została poinformowana o potencjalnym ryzyku i korzyściach wynikających ze stosowania terapii biologicznej, leczenie może być kontynuowane lub rozpoczęte w okresie laktacji [96.6%]).
mepolizumab		osiągnięto konsensus [87.9%]	
benralizumab		osiągnięto konsensus [83.7%]	
reslizumab		osiągnięto konsensus [76.6%]	
dupilumab		osiągnięto konsensus [78%]	
tezepelumab		nie osiągnięto konsensus [64.5%]	

*Opracowano na podstawie: [2]

II. Różnice w rekomendacjach dotyczących stosowania terapii biologicznej u kobiet w ciąży w Polsce, a na świecie.

Lek/ Informacje dotyczące bezpieczeństwa leku	Czy lek wprowadzono do Programu lekowego B.44?	Czy lek może zostać zastosowany w ciąży i podczas karmienia piersią ? (wg. „Canadian Respiratory Journal”)	Czy lek może być bezpiecznie stosowany w ciąży i karmienia piersią? (wg. European Respiratory Society/Thoracic Society of Australia and New Zealand)*
Omalizumab	Tak, od listopada 2012 roku	Leczenie może być kontynuowane, ale nie rozpoczęte	Możliwie bezpieczne stosowanie przed poczęciem oraz w 1. ,2. i 3. trymestrze; prawdopodobnie bezpieczne stosowanie w trakcie porodu i karmienia piersią
Mepolizumab	Tak, od listopada 2017 roku	Leczenie może być kontynuowane, ale nie rozpoczęte	Prawdopodobnie tak
Benralizumab	Tak, od listopada 2019	Leczenie może być kontynuowane, ale nie rozpoczęte	Prawdopodobnie tak
Dupilumab	Tak, od maja 2022 roku	Leczenie może być kontynuowane, ale nie rozpoczęte	Prawdopodobnie tak
Reslizumab	Nie	Leczenie może być kontynuowane, ale nie rozpoczęte	Lek nie przypisany do żadnej kategorii przez FDA, ale prawdopodobnie bezpieczny
Tezepelumab	Tak, od kwietnia 2024 roku	Brak danych	Brak danych

*Z uwagi na niewystarczające dane dotyczące stosowania przeciwciał monoklonalnych w ciąży i podczas laktacji, taka terapia powinna być wdrożona tylko, gdy konwencjonalne metody leczenia nie są skuteczne.

Opracowano na podstawie: [37],[31],[32],[17],

ACCEPTED

Bibliografia

1. Gade E, Tidemandsen C, Hansen A i wsp. Challenges in the successful management of asthma during conception, pregnancy and delivery. *Breathe (Sheff)*. 2022;18(2):220013. Dostępny w: doi.org/10.1183/20734735.0013-2022
2. Naftel J, Jackson D, Coleman M i wsp. An international consensus on the use of asthma biologics in pregnancy. *Lancet Respir Med*. 2025;13(1):80-91. Dostępny w: [doi.org/10.1016/s2213-2600\(24\)00174-7](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(24)00174-7)
3. Wang H, Li N, Huang H. Asthma in Pregnancy: Pathophysiology, Diagnosis, Whole-Course Management, and Medication Safety. *Can Respir J*. 2020;2020:9046842. Dostępny w: doi.org/10.1155/2020/9046842
4. Robijn A, Bokern M, Jensen M i wsp. Risk factors for asthma exacerbations during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2022;31(164):220039. Dostępny w: doi.org/10.1183/16000617.0039-2022
5. Jones CE, Jamil Y. Management of asthma in pregnancy. *Clin Med (Lond)*. 2025;25(1):100277. Dostępny w: doi.org/10.1016/j.clinme.2024.100277
6. Abdullah K, Zhu J, Gershon A i wsp. Effect of asthma exacerbation during pregnancy in women with asthma: a population-based cohort study. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1901335. Dostępny w: doi.org/10.1183/13993003.01335-2019
7. Global Initiative for Asthma. (2024) Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2024. Dostępne na: ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf (dostęp 4.06.2025)
8. Pfaller B, José Yepes-Nuñez J, Agache I i wsp. Biologicals in atopic disease in pregnancy: An EAACI position paper. *Allergy*. 2021 Jan;76(1):71-89. Dostępne w: [doi: 10.1111/all.14282](https://doi.org/10.1111/all.14282).
9. Shakuntulla F, Chiarella S. Safety of Biologics for Atopic Diseases During Pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(12):3149-3155. Dostępne w: [doi:10.1016/j.jaip.2022.08.013](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.08.013)
10. Pham-Huy A, Top K, Constantinescu C i wsp. The use and impact of monoclonal antibody biologics during pregnancy. *CMAJ*. 2021;193(29):E1129–E1136. Dostępne w: [doi:10.1503/cmaj.202391](https://doi.org/10.1503/cmaj.202391)
11. Kavanagh J, Hearn A, Jackson D. A pragmatic guide to choosing biologic therapies in severe asthma. *Breathe (Sheff)*. 2021;17(4):210144. Dostępne w: [doi:10.1183/20734735.0144-2021](https://doi.org/10.1183/20734735.0144-2021)

12. Rogala B, Kupczyk M, Bochenek G i wsp. Biological therapy of severe asthma – Position of Polish Society of Allergology and Polish Society of Respiratory Diseases. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology*. 2023;10(2):77-99. Dostępne w: doi:10.5114/pja.2023.129093.
13. McGregor M, Krings J, Nair P i wsp. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(4):433-445. Dostępne w: doi:10.1164/rccm.201810-1944CI.
14. Kurihara M, Kabata H, Irie M i wsp. Current summary of clinical studies on anti-TSLP antibody, Tezepelumab, in asthma. *Allergol Int*. 2023;72(1):24-30. Dostępne w: doi:10.1016/j.alit.2022.11.006.
15. Namazy J, Blais L, Andrews E i wsp. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):528-536.e1. Dostępne w: doi:10.1016/j.jaci.2019.05.019
16. Prabhu S, Suvarna P. Biological agents in pregnancy and lactation – A rational approach. *J Skin Sex Transm Dis* 2019;1(2):54-60. Dostępne w: doi:10.25259/JSSTD_19_2019
17. Middleton P, Gade E, Aguilera C, i wsp. ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1901208. Dostępne w doi:10.1183/13993003.01208-2019
18. The Mepolizumab Pregnancy Exposure Study: a VAMPSS post marketing surveillance study of Mepolizumab safety in pregnancy, dostępne na: <https://catalogues.ema.europa.eu/node/2613/resources> (dostęp 4.06.2025)
19. Nucala, INN-mepolizumab - EC Europa, dostępne na stronie: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216137188/anx_137188_pl.pdf (dostęp 4.06.2025)
20. Avallone G, Cavallo F, Tancredi A i wsp. Association between maternal dupilumab exposure and pregnancy outcomes in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A nationwide retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(9):1799-1808. Dostępne w: doi:10.1111/jdv.19794
21. Khamisy-Farah R, Damiani G, Kong J i wsp. Safety profile of Dupilumab during pregnancy: a data mining and disproportionality analysis of over 37,000 reports from the WHO individual case safety reporting database (VigiBase™). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(17):5448-5451. Dostępne w: doi:10.26355/eurrev_202109_26652

22. Escolà H, Figueras-Nart I, Bonfill-Orti M i wsp. Dupilumab for atopic dermatitis during pregnancy and breastfeeding: Clinical experience in 13 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(9):e1156-e1160. Dostępne w doi: 10.1111/jdv.19165.
23. Beltagy A, Aghamajidi A, Trespidi L i wsp. Biologics During Pregnancy and Breastfeeding Among Women With Rheumatic Diseases: Safety Clinical Evidence on the Road. *Front Pharmacol.* 2021;12:621247. Dostępne w: doi:10.3389/fphar.2021.621247
24. Fasenra, INN-benralizumab - EC Europa, dostępne na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180108139598/anx_139598_pl.pdf (dostęp 4.06.2025)
25. Manetz S, Maric I, Brown T i wsp. Successful pregnancy in the setting of eosinophil depletion by benralizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1405-1407.e3. Dostępne w: doi:10.1016/j.jaip.2020.11.060
26. Naftel J, Eames C, Kerley S i wsp. Benralizumab treatment of severe asthma in pregnancy: A case series. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(9):2919-2921. Dostępne w: doi:10.1016/j.jaip.2023.06.061
27. Tezspire prescribing information. Dostępne na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761224s0001bl.pdf (dostęp 4.06.2025)
28. CINQAERO, INN-reslizumab - EC Europa. Dostępne na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160816135589/anx_135589_pl.pdf (dostęp 4.06.2025)
29. Tezspire, INN-tezepelumab - EC Europa. Dostępne na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220919156770/anx_156770_pl.pdf (dostęp 4.06.2025)
30. Seweryn M., Augustyńska J., Kopel J. i wsp. Program lekowy B.44 – Leczenie chorych z ciężką postacią astmy: analiza organizacji i funkcjonowania, badanie ekonomiczne, rekomendacje zmian. Warszawa: Polskie Towarzystwo Alergologiczne; 2023. Dostępne na: https://pta.med.pl/wp-content/uploads/2024/08/PTA-Astma_PL_B.44_Raport_v2.1.pdf (dostęp: 20.06.2025)
31. Ministerstwo Zdrowia. Program Lekowy: B.44. Dostępne na <https://www.gov.pl/attachment/0ca7e3df-f174-41ba-9930-3c0260a704aa> (dostęp: 4.06.2025)

32. Dorscheid D, Lee J, Ramesh W i wsp. Guidance for Administering Biologics for Severe Asthma and Allergic Conditions. *Can Respir J.* 2022;2022:9355606. Dostępne w: doi:10.1155/2022/9355606
33. Lin S, Munsie J, Herdt-Losavio M i wsp. National Birth Defects Prevention Study. Maternal asthma medication use and the risk of selected birth defects. *Pediatrics.* 2012;129(2):e317-24. Dostępne w: doi:10.1542/peds.2010-2660
34. Jang W, Jo H, Park J i wsp. Use of Biologics to Treat Asthma during Pregnancy and Adverse Events in Pregnant Women and Newborns: A Global Pharmacovigilance Analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2025:1-14. Dostępne w: doi:10.1159/000543490
35. The Benralizumab Pregnancy Exposure Study: A VAMPSS Post-Marketing Surveillance Study. Dostępne na: <https://catalogues.ema.europa.eu/node/2984/administrative-details> (dostęp 4.06.2025)
36. Post-Authorization Safety Study to Monitor Pregnancy and Infant Outcomes Following Administration of Dupilumab During Planned or Unexpected Pregnancy in North America. Dostępne na: <https://catalogues.ema.europa.eu/node/2826/administrative-details> (dostęp 4.06.2025)
37. Minister Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. *Dz.Urz. MZ z 2024 r. poz. 24.* Dostępne na: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> (dostęp 24.06.2025).