

## 2020 Recomandări în sarcină pentru utilizarea medicației din bolile reumatice musculoscheletale

Dr. Andreea Obreja  
Medic specialist Reumatologie

Metotrexatul, Micofenolatul mofetil/acidul micofenolic, Ciclofosfamida, Leflunomida și Talidomida sunt medicamente cunoscute, fie suspectate ca fiind teratogene. Riscul anomaliiilor congenitale după expunerea în utero la medicația teratogenă este semnificativ mai mare decât în populația generală (2 - 5%).

În cazul în care sarcina apare în timp ce un pacient se află în tratament cu unul din aceste medicamente, pacienta trebuie orientată către un medic specialist obstetrician sau genetician. Acest ghid nu face recomandări specifice privind compatibilitatea cu sarcina a IVIG, heparinei și heparinei cu greutate moleculară mică. În general, aceste medicamente sunt frecvent utilizate în timpul sarcinii, precum și dozele mici de aspirină; warfarina este teratogenă.

### I). Utilizarea în sarcină a AINS (antiinflamatorii non-steroidiene)

**-> Persoanelor care întâmpină dificultăți în concepere, li se recomandă întreruperea AINS în perioada de concepție, dacă controlul activității bolii nu este compromis (GS86)**

**-> Persoanelor gravide, se recomandă ferm evitarea AINS în trimestrul III de sarcină (GS87)**

**-> Persoanelor gravide, se recomandă condiționat AINS non-selective în detrimentul inhibitorilor COX-2 specifici datorită compatibilității cu sarcina în primele 2 trimestre (GS88)**

**GS86.** Justificare pentru recomandarea condițională:

- se recomandă întreruperea medicamentelor antiinflamatorii non-steroidiene dacă pacienta întâmpină dificultăți de concepere, întrucât există îngrijorări legate de riscul de avort spontan și sindromul foliculului luteinizant nerupt; recomandarea de a întrerupe administrarea AINS (când controlul bolii nu este compromis) este condițională, deoarece se bazează pe dovezi contradictorii și limitate;

- 2 studii au demonstrat un risc crescut de avort spontan la femeile care iau AINS în perioada apropiată concepției sau la începutul sarcinii, cu toate acestea, creșterea globală a riscului a fost foarte mică

- în plus, vârsta maternă, comorbiditățile, istoricul de avort, consumul de alcool, fumatul, consumul altor medicații interferează cu rezultatele acestor studii (27,28)

- AINS pot inhiba ovulația, cu riscul de apariție al sindromului de folicul luteinizant nerupt (29,30)

- într-un studiu prospectiv – Ameliorarea Artritei Reumatoide indusă de sarcină (PARA), la femeile cu AR care doreau să conceapă un copil, AINS au fost asociate cu subfebrilitate și infertilitate (31)

- AINS inhibă ovulația în 30 - 50% din timp (32,33)

- dacă nu apar întârzieri în concepere se recomandă continuarea AINS pentru controlul bolilor sau al simptomelor.

**GS87.** Justificare pentru recomandarea fermă:

- se recomandă întreruperea administrării AINS în trimestrul III de sarcină din cauza riscului de închidere prematură a ductus arteriosus
- justificarea acestei recomandări puternice se bazează pe dovezi indirecte că utilizarea AINS în trimestrul III de sarcină poate provoca închiderea prematură a ductus arteriosus, ceea ce duce la apariția hipertensiunii pulmonare la făt (34)
- acest lucru este valabil pentru dozele terapeutice de Aspirină, însă Aspirina în doze mici (81 - 162mg/zi) nu afectează ductus arteriosus și poate fi continuată pe toată durata sarcinii.

**GS88.** Justificare pentru recomandarea condițională:

- se recomandă continuarea AINS neselective în detrimentul inhibitorilor COX 2 în primele 2 trimestre de sarcină, dacă există indicație clinică pentru controlul bolii
- este o recomandare condițională bazată pe date de siguranță limitate privind utilizarea AINS în timpul sarcinii
- recomandarea condițională în favoarea AINS clasice se datorează experienței lor mai lungi și mai vaste de utilizare la începutul și mijlocul sarcinii
- majoritatea studiilor privind siguranța AINS în sarcină implică femei cu anumite afecțiuni medicale; acestea nu arată în mod constant o creștere în apariția defectelor la naștere după expunerea la AINS, dar s-a raportat risc crescut de apariție a defectelor septale ventriculare sau gastroschisis la urmașii expusi la AINS în primul trimestru de sarcină (35-37)
- un studiu care a comparat 45 de sarcini cu expunere la AINS și 43 de sarcini fără expunere, a constatat durata similară a sarcinii la ambele grupuri, naștere de făt mort la ambele grupuri și 2 anomalii congenitale în grupul de control (38)
- datele despre inhibitorii COX-2 în sarcină sunt limitate (6,39).

II). Femeile care sunt însărcinate sau care planifică o sarcină:

**-> se recomandă ferm continuarea tratamentului cu hidroxiclороchina, fiind compatibilă cu sarcina (GS91)**

**GS91.** Justificare pentru recomandarea fermă:

- se recomandă continuarea tratamentului cu hidroxiclороchina în timpul sarcinii pentru efectul benefic potențial asupra evoluției sarcinii și al produsului de concepție, alături de date care demonstrează absența riscului de apariție a defectelor congenitale la făt
- justificarea recomandării ferme de a continua hidroxiclороchina înainte și în timpul sarcinii se bazează pe date limitate, astfel hidroxiclороchina nu este asociată cu creșterea riscului de apariție a defectelor congenitale (40), iar încetarea HCQ la pacienții cu Lupus eritematos sistemic în timpul sarcinii este asociată cu reactivarea bolii lupice (41,42)
- reactivarea Lupusului eritematos sistemic în timpul sarcinii poate determina insuficiență multiorganică sau amenințarea vieții mamei/fetusului
- cele mai multe femei gravide din în studiu clinic, au urmat tratament 400 mg de HCQ zilnic; nu există date de siguranță și eficacitate a altor doze de hidroxiclороchină
- au fost studii mici, care în mod cert nu au evidențiat toxicitate oculară la copiii expusi în utero la hidroxiclороchină (43,44).

III). Femeile care sunt însărcinate sau care planifică o sarcină:

**-> se recomandă ferm continuarea tratamentului cu Sulfasalazina, fiind compatibilă cu sarcina (GS95)**

**GS95.** Justificare pentru recomandarea fermă:

- se recomandă continuarea tratamentului cu sulfasalazina în timpul sarcinii, pe baza datelor care sugerează efecte adverse asupra sarcinii sau a produsului de concepție

- justificarea recomandării ferme se bazează pe dovezi indirecte, având ca sursă pacienții cu boală inflamatorie intestinală
- un studiu în care sulfasalazina a fost utilizată în asociere cu alte medicamente nu a evidențiat efecte adverse în sarcină (45)
- ricol teoretic crescut de kernicter la noul-născut nu a fost observată la dozele utilizate în practica clinică (46,47)
- se recomandă suplimentare cu acid folic înainte și în timpul sarcinii tuturor femeilor care iau tratament cu sulfasalazina, întrucât acest medicament este un inhibitor de dihidrofolat reductază (48).

#### IV). Femeile care sunt însărcinate sau care planifică o sarcină:

**-> se recomandă ferm continuarea tratamentului cu colchicina, fiind compatibilă cu sarcina (GS98)**

**GS98.** Justificare pentru recomandarea fermă:

- se recomandă continuarea tratamentului cu colchicina în timpul sarcinii, pe baza datelor privind expunerea în sarcina și riscul crescut de reactivare a bolii în cazul întreruperii medicației
- justificarea recomandării ferme se bazează pe date recente care sugerează compatibilitatea colchicinei cu sarcina
- colchicina se leagă de tubulina, blocând astfel asamblarea și polimerizarea microtubul
- blochează celulele mitotice în metafază
- deși teoretic efectele sunt contradictorii, se pare că aceste efecte nu provoacă anomalii fetale umane (49)
- o revizuire sistematică și o meta-analiză a 4 studii observaționale cuprinzând 554 de sarcini la femeile cu Febra mediteraneană familială tratate cu colchicină a constatat o reducere a numărului de avorturi, fără o creștere a anomaliilor congenitale (50)
- aceste date din literatură sunt liniștitoare pentru pacienții care se bazează pe acest medicament pentru controlul bolii, cum sunt cei cu Febra mediteraneană familială, care nu au alternative acceptabile
- întreruperea tratamentului cu colchicina la această categorie de pacienți poate crea mari dificultăți în controlul activității bolii cu probabilitatea creșterii riscului matern și al maternității

#### V). Femeile care sunt însărcinate sau care planifică o sarcină:

**-> se recomandă ferm întreruperea tratamentului cu Metotrexat înainte de a încerca concepția (GS102)**

**GS102.** Justificare pentru recomandarea fermă:

- se recomandă întreruperea tratamentului cu metotrexat cu 1 lună- până la 3 luni înainte de a încerca concepția
- recomandarea de a evita metotrexatul (MTX) în timpul sarcinii este puternică și se bazează pe teratogenitatea demonstrată a acestui medicament
- expunerea la metotrexat în primul trimestru de sarcină la dozele utilizate în tratamentul bolilor reumatice este asociată cu avortul spontan și cu apariția anomaliilor congenitale (3)
- Weber-Schoendorfer et al. a raportat o rată de 6,6% a anomaliilor congenitale la sarcinile cu artrită reumatoidă expuse la metotrexat, dublu față de femeile cu artrită reumatoidă fără expunere la MTX (3)
- săptămânile cele mai critice de expunere sunt între săptămânile 6 - 8 după fertilizare (51)
- există dezacorduri cu privire la timpul dintre expunerea la metotrexat și momentul concepției care prezintă riscuri

- Statele Unite ale Americii recomandă oprirea MTX cu un ciclu ovulator înainte de concepție, însă majoritatea experților recomandă oprirea metotrexatului cu 3 luni înainte de a încerca concepția (51-54)
- datele referitoare la sarcinile care au fost concepute în termen de 3 luni de la expunerea la metotrexat, pentru afecțiuni musculoscheletale, nu au demonstrat rate mai mari de de avort sau de anomalii congenitale (53,55)
- Grupul de Votare nu a reușit să convină asupra unui anumit termen de siguranță pentru întreruperea tratamentului cu MTX înainte de sarcină și recomandă ca decizia cu privire la momentul optim al opririi MTX înainte de concepție să fie discutată cu medicul curant.

#### VI). Femeile care sunt însărcinate sau planifică o sarcină:

**-> pacientelor în tratament cu Leflunomid, se recomandă ca în termen de 24 de luni înainte de a încerca concepția să demonstreze niveluri sangvine nedetectabile de LEF sau inițierea procesului de eliminare a LEF cu administrarea de Colestiramina, până când nivelurile medicamentului sunt nedetectabile (GS109)**

**-> dacă în timpul utilizării Leflunomidului apare o sarcină accidentală se recomandă ferm oprirea LEF și inițierea procesului de eliminare a medicamentului prin administrarea de Colestiramina, până când nivelul metabolitului său este nedetectabil în ser (GS110)**

**GS109 și GS110.** Justificare pentru recomandarea fermă:

- se recomandă întreruperea tratamentului cu Leflunomid înainte de sarcină și eliminare corespunzătoare a medicamentului administrând Colestiramina
- recomandarea fermă se bazează pe date de siguranță de nivel scăzut privind teratogenitatea la rozătoare, prin aprecierea timpului de înjumătățire al acestui medicament, precum și pe efectele adverse potențiale pe termen lung prin anomalii congenitale majore asupra copilului
- atunci când se efectuează „wash-out” cu Colestiramina, administrarea Leflunomidului înainte și foarte aproape de sarcină, nu a fost asociată cu un pattern specific de anomalii congenitale sau cu pierderi de sarcină la om (56-59)
- se recomandă întreruperea LEF înainte de a încerca concepția și verificarea în ser a nivelului metabolitului (teriflunomida); în cazul în care metabolitul este detectabil, se administrează colestiramina 8g pentru un total de 33 de doze, de 3 ori pe zi timp de 11 zile
- după finalizarea eliminării, se repetă măsurarea nivelului de teriflunomida (trebuie avut în vedere doze suplimentare de colestiramina dacă exista medicament detectabil)
- dacă leflunomidul a fost luat în timpul concepției și începutul sarcinii, se recomandă întreruperea imediată a LEF și eliminare promptă cu Colestiramina pentru a confirma nivele nedetectabile de teriflunomid
- în caz de expunere accidentală la LEF se recomandă orientarea pacientei către un specialist în consiliere genetică.

#### VII). Femeile care sunt însărcinate sau planifică o sarcină:

**-> se recomandă ferm continuarea tratamentului cu Azatioprina/6-mercaptopurina, fiind compatibilă cu sarcina (GS116)**

**GS116.** Justificare pentru recomandarea fermă:

- se recomandă continuarea azatioprinei (AZA) și a metabolitului 6-mercaptopurina în timpul sarcinii, atunci când este necesară terapia imunosupresoare
- recomandarea este puternică, fiind bazată pe dovezi indirecte, dar încurajatoare, medicamentul fiind utilizat la populația gravidă fără afecțiuni reumatice musculoscheletale

- transferul transplacentar al acestor medicamente este limitat, cu sugari la care nivelul seric reprezintă < 5% din nivelul metabolitilor materni; aici fiind încadrat inclusiv metabolitul inactiv acid thiouric, principalul metabolit care se transferă (60,61)
- AZA este utilizată pe scară largă în managementul sarcinii la femeile cu transplant de organe, boli inflamatorii intestinale și boli reumatologice
- unele studii observaționale, dar nu toate, au descoperit o frecvență crescută a nașterilor premature după utilizarea azatioprinei; încă nu este clar dacă acest lucru este consecința efectelor adverse medicamentoase sau o afecțiune maternă subiacentă (62-64)
- o metaanaliză ce a cuprins 3045 de sarcini cu boală inflamatorie intestinală, nu a constatat o creștere a anomaliilor congenitale sau greutate scăzută la naștere, dar s-a observat o creștere a nașterilor premature (65)
- un singur studiu a sugerat o creștere a necesității serviciilor de educație specială pentru urmașii femeilor cu Lupus eritematos sistemic care au urmat tratament cu AZA în timpul sarcinii (66).

#### VIII). Femeile care sunt însărcinate sau planifică o sarcină:

##### **-> se recomandă ferm întreruperea tratamentului cu Micofenolat mofetil/Acid micofenolic cu cel puțin 6 săptămâni înainte de încercarea concepției (GS120)**

##### **GS120.** Justificare pentru recomandarea fermă:

- se recomandă întreruperea tratamentului cu micofenolat mofetil/acid micofenolic cu 3 - 6 luni înainte de sarcină, pentru a evita riscul de teratogenitate și pentru a documenta stabilitatea bolii în absența medicației înainte de concepție
- recomandarea este fermă și se bazează pe date care sugerează că micofenolatul este teratogen
- expunerea în utero produce un model specific de anomalii congenitale, inclusiv despicături faciale, dezvoltare anormală a urechilor, defecte cardiace (67)
- din cauza preocupărilor legate de teratogenitate, FDA a inițiat un program de evaluare și atenuare a riscurilor (REMS); acest program (<https://www.mycophenolaterems.com/>) furnizează informații utile pentru a ajuta la prevenirea malformațiilor în timpul tratamentului cu aceste terapii
- programul REMS recomandă întreruperea administrării tratamentului cu micofenolat cu cel puțin 6 săptămâni înainte de concepție pentru a evita malformațiile congenitale
- cu toate acestea, din cauza riscului de reactivare a bolii după întreruperea terapiei, se recomandă ca micofenolatul să fie întrerupt cu 3 - 6 luni înainte de concepție, pentru a permite monitorizarea activității bolii după întrerupere sau a evalua modificările unei sarcini compatibile cu terapia imunosupresoare.

#### IX). Femeile care sunt însărcinate sau planifică o sarcină:

##### **-> se recomandă condițional continuarea tratamentului cu Ciclosporina, fiind compatibil cu sarcina (GS127)**

##### **GS127.** Justificare pentru recomandarea condițională:

- se recomandă continuarea tratamentului cu Ciclosporina în timpul sarcinii atunci când imunosupresia este necesară
- recomandarea condițională de a continua ciclosporina în sarcinile cu boli musculoscheletale, se bazează pe dovezi indirecte de utilizare a acestui medicament în condiții non-musculoscheletale, care sugerează un risc fetal scăzut, dar cu risc de dezvoltare a hipertensiunii materne, inclusiv preeclampsie sub acest tratament

- tratamentul cu ciclosporina nu este asociat cu anomalii congenitale sau avort spontan în rapoartele extinse la femeile cu transplant de organ, boală inflamatorie intestinală și afecțiuni reumatologice (68)

- ciclosporina traversează placentă, nivelul fetal reprezentând 30 - 60% din nivelul matern (69,70)

- nașteri premature și sugari cu greutate mică la naștere au fost mai frecvente în sarcinile expuse la acest medicament, dar nu este clar dacă acest lucru este legat de medicamentul în sine sau afecțiunea maternă subiacentă

- s-a estimat că aproximativ 10% din pacienții care iau ciclosporina dezvoltă hipertensiune arterială; hipertensiunea maternă legată de utilizarea ciclosporinei trebuie atent monitorizată în timpul sarcinii (68)

- ciclosporina poate fi utilizată după discuția cu pacienții cu privire la riscurile relative dacă terapia alternativă a fost ineficientă sau slab tolerată.

#### X). Femeile care sunt însărcinate sau planifică o sarcină:

**-> se recomandă condițional continuarea tratamentului cu Tacrolimus, fiind compatibil cu sarcina (GS131)**

**GS131.** Justificare pentru recomandarea condițională:

- se recomandă continuarea terapiei cu Tacrolimus în timpul sarcinii atunci când medicația imunosupresivă este necesară

- justificarea pentru recomandarea condițională a compatibilității medicamentului cu sarcina se bazează pe dovezi limitate, cele mai multe, dar nu toate, sunt din populația de transplant

- Tacrolimus nu a fost asociat cu malformații congenitale, dar cohortele observaționale au identificat natalitate prematură, hipertensiune arterială maternă și hiperkaliemie neonatală la utilizarea de tacrolimus (71)

- Tacrolimus traversează placentă, concentrația fetală fiind aproximativ jumătate din nivelul matern (72)

- două serii de cazuri retrospective cu femei însărcinate diagnosticate cu Lupus eritematos sistemic, aflate în tratament cu tacrolimus pe timpul sarcinii au demonstrat rezultate predictibile despre efectele adverse în sarcină, fără malformații congenitale (73,74)

- recomandarea de utilizare în timpul sarcinii este condiționată din cauza dovezilor limitate

- Tacrolimus poate fi utilizat, după discutarea riscurilor și dacă terapia alternativă (de obicei azatioprina) nu este ineficientă sau slab tolerată.

#### XI). Femeile care sunt însărcinate sau planifică o sarcină:

**-> se recomandă ferm întreruperea tratamentului cu Ciclofosfamida înainte de a încerca concepția (GS134)**

**-> în cazul în care boala maternă este amenințătoare de viață sau determină afectare organică, în care nu există terapii alternative, se recomandă condițional inițierea Ciclofosfamidei în al doilea sau al treilea trimestru (GS136)**

**GS134.** Justificare pentru recomandarea fermă:

- se recomandă oprirea tratamentului cu Ciclofosfamida (CYC) cu 3 - 6 luni înainte de a încerca concepția în bolile musculoscheletale la femeile care plănuiesc o sarcină

- recomandarea este puternică, bazându-se pe date limitate și dovezi indirecte care sugerează un risc crescut de malformații congenitale majore la sugari

- riscul de apariție al malformațiilor congenitale este crescut în primul trimestru de expunere la Ciclofosfamida, cu risc de malformații ale membrilor, anomalii oculare și defecte scheletale și ale palatului (75)

- deși nivelul dovezilor cu utilizare la pacienții cu boli musculoscheletale reumatice este scăzut (63, 76), recomandarea de a întrerupe CYC înainte de concepție este puternică pe baza dovezilor de teratogenitate în alte studii umane și modele animale
- femeile cu boli reumatice musculoscheletale care iau CYC au adesea boala cu activitate crescută și manifestări amenințătoare de viață, care ea însăși conferă un risc crescut de reacții adverse în sarcină
- ACR sugerează întreruperea Ciclofosfamidei cu 3 - 6 luni înainte de a încerca concepția, pentru a permite atât clearance-ul medicamentului cât și monitorizarea adecvată a activității bolii după întrerupere.

#### **GS136. Justificare pentru recomandarea condițională:**

- se recomandă utilizarea Ciclofosfamidei femeilor cu afecțiuni reumatice musculoscheletale amenințătoare de viață, în al doilea sau al treilea trimestru, pentru afecțiunile în care nu sunt terapii alternative disponibile
- recomandarea este condițională, pe baza unor dovezi de nivel scăzut, care sugerează un risc limitat de afectare fetală și risc crescut de mortalitate maternă în cazul unei boli severe netratate; expunerea în utero la Ciclofosfamida în al doilea și al treilea trimestru nu pare să aibă același potențial dăunător pentru făt precum o are expunerea în primul trimestru; femeile diagnosticate cu cancer în timpul sarcinii primesc tratament chimioterapic pe perioada acestor trimestre, inclusiv Ciclofosfamida, fără o creștere a avorturilor sau malformațiilor congenitale; cu toate acestea sugarii sunt expusi riscului de pancitopenie și afectarea creșterii fetale (77)
- raportările de caz disponibile de utilizare a Ciclofosfamidei în timpul sarcinii târzii la femeile cu Lupus eritematos sistemic sugerează o rată ridicată a nașterilor de feți morții, deși acest lucru este puternic influențat de severitatea bolii materne
- atunci când o femeie are o boală reumatică severă amenințătoare de viață sau organ în timpul celui de-al doilea sau al treilea trimestru, administrarea de Ciclofosfamida intravenos poate fi considerată o măsură salvatoare de viață.

#### XII). Femeile care sunt însărcinate sau planifică o sarcină:

**-> se recomandă ferm întreruperea tratamentului cu Talidomida înainte de a încerca concepția (GS140)**

#### **GS140. Justificare pentru recomandarea fermă:**

- recomandarea de a întrerupe administrarea Talidomidei cu cel puțin 4 săptămâni înainte de concepție se bazează pe istoricul important al teratogenității medicamentului
- recomandarea este fermă pe baza datelor că Talidomida este teratogenă și poate duce la defecte severe craniofaciale și ale membrilor la fetus (11)
- deși nu există date disponibile privind sarcina la om sub tratament cu Lenalidomida, un analog al Talidomidei, s-a demonstrat că produce malformații la maimuțe similare cu cele induse de Talidomida
- astfel Lenalidomida trebuie de asemenea întreruptă cu cel puțin 4 săptămâni înainte de sarcină.

#### XIII). Terapia cu inhibitori-TNF

**-> se recomandă condițional continuarea tratamentului cu inhibitori – TNF (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab) atât înainte cât și în timpul sarcinii (GS144, GS147, GS150, GS153)**

**-> se recomandă ferm continuarea tratamentului cu Certolizumab atât înainte cât și în timpul sarcinii (GS156)**

**GS144, GS147, GS150, GS153.** Justificare pentru recomandarea condițională:

- se recomandă continuarea tratamentului cu Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab atât înainte cât și în timpul sarcinii deși datele despre dacă și când să opriți aceste medicamente sunt controversate
- recomandarea este condițională din cauza datelor provenite de la populațiile cu boli inflamatorii intestinale
- preocupările privind teratogenitatea potențială și efectele adverse ale acestei clase de medicamente asupra fătului trebuie analizate în balanță cu riscul de activitate necontrolată a bolii în timpul sarcinii și consecințele acesteia atât pentru mamă cât și pentru copil
- un singur studiu abordează această problemă specifică (78) și demonstrează rate crescute de activare a artritei inflamatorii în rândul femeilor care au întrerupt tratamentul cu inhibitori-TNF în comparație cu cele care au continuat terapia (OR 4.95, 95% CI 2.19-11.22)
- având în vedere că cele mai multe dintre aceste molecule sunt din subclasa IgG1, face ca transferul placentar să fie mic sau inexistent în timpul primului trimestru de sarcină, deoarece receptorii Fc placentari neonatali nu au fost încă dezvoltați (79)
- astfel, continuarea acestor medicamente în timpul primului trimestru de sarcină este recomandată condițional și este susținută de un nivel scăzut de dovezi științifice din studiile observaționale privind expunerea precoce în sarcină la inhibitori-TNF care nu demonstrează o creștere a malformațiilor congenitale majore sau alte efecte adverse în comparație cu sarcinile neexpuse la terapie anti-TNF (80,81)
- Etanercept nu conține domeniul CH1 al IgG1, astfel transferul placentar este mai mic în comparație cu moleculele ce conțin subclasa IgG1 (82)
- un studiu administrativ nu a demonstrat o creștere a riscului de malformații congenitale la sarcinile expuse la Etanercept (83)
- transportul activ al anticorpilor IgG1 crește în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină și prevalează nivelurile materne prin procesul de naștere, rezultând o preocupare teoretică cu privire la imunosupresia neonatală, cu susceptibilitate la infecții și la vaccinurile vii, în primele 6 luni de viață extrauterină
- nu există date publicate începând cu data limită pentru această revizuire care evaluează riscul de infecție la sugarii expuși la aceste medicamente în timpul sarcinii târzii; o raportare de caz a descris expunerea antenatală a unui copil la Infliximab care a dezvoltat infecția fatală cu bacilul Calmette-Guerin în urma vaccinării împotriva tuberculozei (84); în baza acestui caz experții sugerează oprirea inhibitorilor-TNF la sfârșitul trimestrului 2 sau la începutul trimestrului 3
- deoarece majoritatea studiilor au evaluat inhibitorii-TNF ca și clasă, rezultatele obținute nu sunt disponibile pentru agenți specifici
- datele observaționale nu sugerează un risc crescut de malformații congenitale majore în rândul sugarilor expuși la diferite anti-TNF în timpul sarcinii, dar controversa rămâne dacă și când să întrerupă inhibitorii de TNF (în special Infliximab, Adalimumab și Golimumab pe baza structurii lor moleculare și a nivelurilor mai ridicate de transfer placentar în sarcina târzie) înainte de naștere de teama imunosupresiei excesive la copil.

**GS156.** Justificare pentru recomandarea fermă de a continua tratamentul cu Certolizumab în perioada sarcinii:

- se recomandă continuarea tratamentului cu Certolizumab atât înainte cât și în timpul sarcinii
- recomandarea de a continua tratamentul cu Certolizumab în timpul sarcinii se datorează datelor care susțin transferul placentar minim al acestui medicament



- Certolizumab conține o fracțiune de polietilenglicol (PEG) și nu un domeniu Fc și astfel nu este transportat în mod activ la nivelul placentei prin intermediul receptorilor Fc
- un studiu restrâns privind transferul placentar al certolizumab a evidențiat cantități neglijabile ale medicamentului transferat (85)
- pe baza acestor date încurajatoare, recomandarea este fermă de a continua acest medicament pe tot parcursul sarcinii, dacă este necesar
- nu există dovezi puternice de creștere a malformațiilor congenitale majore sau a infecțiilor neonatale pentru nici un inhibitor TNF disponibil în comerț până în prezent, astfel încât riscurile și/sau beneficiile trecerii unui pacient stabil de pe un inhibitor-TNF eficient în prezent cu unicul scop al transferului placentar redus în al treilea trimestru nu sunt cunoscute.

#### XIV). Rituximab

**-> se recomandă în mod condițional continuarea tratamentului cu Rituximab în perioada concepției (GS164)**

**-> se recomandă în mod condițional utilizarea rituximab în timpul sarcinii în caz de boală maternă severă amenințătoare de viață sau cu risc de afectare organică (GS165) GS164 și GS165.** Justificare pentru recomandarea condițională:

- se recomandă continuarea tratamentului cu Rituximab înainte de sarcină până la concepție și în timpul sarcinii în prezența unor afecțiuni materne severe care pun în pericol viața sau organele interne
- aceste recomandări sunt condiționale, pe baza unui nivel scăzut de date
- asemenea inhibitorilor-TNF, rituximab reprezintă o structură de anticorpi monoclonali ce conțin IgG1, cu transfer transplacentar minim până la foarte scăzut în timpul primului trimestru de sarcină; prin urmare se consideră compatibil cu utilizarea lui în perioada concepției
- utilizarea continuă în timpul sarcinii este controversată; un studiu care a documentat rezultatele sarcinii după expunerea antenatală la Rituximab (86) nu au arătat o creștere a efectelor adverse în sarcină la femeile expuse
- nu a fost studiat un grup de comparație iar multe sarcini au suferit complicații prin expunere concomitentă la potențiali teratogeni precum Metotrexat și Micofenolat mofetil
- similar preocupărilor legate de imunosupresia neonatală în cadrul expunerii antenatale la inhibitori-TNF în cel de-al doilea și al treilea trimestru, există preocupări teoretice cu privire la persistența depleției celulelor B la nou-născuții expuși
- deoarece Rituximab se administrează la interval de 6 luni sau periodic pentru boala cu activitate înaltă, o recomandare condițională de utilizare pe timpul sarcinii, chiar și în trimestrul 2 sau 3 este sugerată pentru boala severă amenințătoare de viață/organe interne, dar nu este recomandată utilizarea în caz de boala stabilă.

#### XV). Agenții biologici non-TNFi: Anakinra (GS160), Belimumab (GS169), Abatacept (GS173), Tocilizumab (GS177), Secukinumab (GS181), Ustekinumab (GS185)

**-> se recomandă condițional continuarea terapiei cu biologicele menționate în perioada concepției**

**-> se recomandă condițional întreruperea terapiei pe timpul sarcinii**

**GS160, GS169, GS173, GS177, GS181, GS185.** Justificare pentru recomandarea condițională:

- se recomandă femeilor care planifică o sarcină continuarea terapiei cu Anakinra, Belimumab, Abatacept, Tocilizumab, Secukinumab și Ustekinumab în perioada concepției, dar întreruperea acestor medicamente în timpul sarcinii

- recomandările de continuare a terapiei cu inhibitori non-TNF în perioada concepției și întreruperea tratamentului în timpul sarcinii sunt condiționale, deoarece există date limitate sau nu există date publicate

- ca și celelalte terapii biologice, aceste molecule conțin componenta IgG1, existând un transfer placentar neglijabil în primul trimestru de sarcină

- administrarea medicamentului după concepție nu este recomandată, deoarece nu există studii pentru confirmarea siguranței acestor medicamente.

XVI). Pentru noile terapii, cu molecule mici țintite, incluzând Tofacitinib (GS189), Baricitinib (GS193) și Apremilast (GS197), comitetul nu a putut oferi recomandări privind utilizarea în timpul sarcinii din cauza lipsei de date

**GS189, GS193, GS197.** Justificare pentru absența recomandărilor:

- comisia de votare a refuzat să voteze recomandările privind utilizarea în sarcină a terapiilor cu molecule mici țintite, inclusiv Tofacitinib, Baricitinib și Apremilast

- nu există dovezi ale utilizării lor în timpul sarcinii în afara raportărilor de caz

- în plus, aceste molecule au greutate moleculară mică, astfel e de așteptat să traverseze placentă prin difuzie în toate etapele sarcinii

- până când nu există date disponibile pentru o mai bună orientare a procesului decizional, trebuie să se încerce utilizarea terapiilor alternative pentru care studiile sugerează compatibilitate cu sarcina

- dacă pacienții aleg să ia aceste medicamente în timpul sarcinii sau sunt expusi accidental la o sarcină neplanificată, se sugerează înscrierea într-un registru de sarcină aprobat de FDA.

XVII). Medicatia maternă-corticosteroizii

Utilizarea glucocorticoizilor în timpul sarcinii:

**-> se recomandă condițional continuarea tratamentului cronic cu doze mici ( <10mg zilnic de Prednison sau echivalent) în timpul sarcinii dacă starea clinică a pacientei o indică (GS201)**

**-> se recomandă ferm reducerea dozelor mari de corticosteroizi la < 20mg zilnic de Prednison cu adaugarea unui agent imunosupresor compatibil cu sarcina, dacă este necesar (GS202)**

**GS201.** Justificare pentru recomandarea condițională:

- se recomandă continuarea dozelor mici de corticosteroizi pe timpul sarcinii, dacă starea clinică o recomandă, pe baza datelor din literatură care stipulează importanța controlului bolii în timpul sarcinii pentru un rezultat bun al sarcinii atât pentru mamă cât și pentru făt în majoritatea bolilor reumatice musculoscheletale (87-89)

- facem distincția între corticosteroizii non-fluorurati (Prednison, Prednisolon) și cei fluorurati (Dexametazona, Betametazona), deoarece primii nu traversează placentă la doze mici până la moderate, fiind astfel puțin probabil să afecteze fătul, pe când cei din urmă o traversează

- recomandarea este condițională din cauza nivelului scăzut de dovezi, dar întreruperea bruscă a glucocorticoizilor poate precipita activitatea bolii iar datele susțin siguranța glucocorticoizilor în timpul sarcinii cu risc scăzut de malformații congenitale (90-92)

- cu toate acestea, încercările ar trebui să reducă cu atenție doza de glucocorticoizi, atunci când este posibil, fiind cunoscute riscurile terapiei cronice cu doze mari de corticosteroizi.

**GS202.** Justificare pentru recomandarea fermă:

- se recomandă reducerea dozei de Prednison la  $\leq 20$  mg zilnic pentru femeile însărcinate cu boli reumatice musculoscheletale, cu adăugarea unei medicații imunosupresoare compatibilă cu sarcina, dacă este necesar
- recomandarea fermă de a reduce dozele de Prednison mai mari de 20 mg la femeile cu boli reumatice musculoscheletale, se bazează pe date indirecte care sugerează că doze mai mari cresc riscul complicațiilor în sarcină, precum: copii mici pentru vârsta gestațională, ruperea prematură a membranelor (93,94)
- dozele mari de glucocorticoizi în timpul sarcinii predispun la creșterea riscului apariției diabetului gestațional și a hipertensiunii arteriale
- este sugerată asocierea unui medicament alternativ imunosupresor compatibil cu sarcina pentru a permite reducerea în siguranță a dozelor mari de glucocorticoizi, atenuând riscurile.

La femeile care utilizează corticosteroizi cronic în doze mici în timpul sarcinii:

**-> în mod condițional nu se recomandă tratarea cu steroizi în doza stres în timpul nașterii vaginale (GS206)**

**-> se recomandă în mod condițional tratarea cu steroizi în doza stres în timpul nașterii prin cezariană (GS207)**

**GS206.** Justificare pentru recomandarea condițională:

- nu este recomandată utilizarea steroizilor în doza stres la femeile cu boli reumatice musculoscheletale aflate în tratament cronic cu doze mici de steroizi
- recomandarea împotriva utilizării de rutină a steroizilor în doza stres în timpul nașterii vaginale la femeile aflate în tratament cu prednison  $< 5$  mg/zi, nu se bazează pe studii semnificative pentru a susține /a nega utilitatea de steroizi în doza stres în acest context clinic
- recomandarea este condițională deoarece scenariile individuale ale pacienților variază foarte mult iar steroizii de stres pot fi considerați în situații specifice, de exemplu la pacienții aflați în tratament cronic cu doze mari de steroid și comorbidități multiple.

**GS207.** Justificare pentru recomandarea condițională:

- se recomandă utilizarea de steroizi în doza stres în timpul cezarienei la femeile cu boli reumatice musculoscheletale în tratament cu doze mici de steroizi
- recomandarea condițională de a utiliza doze stres de steroizi în timpul nașterii prin cezariană la femeile care au fost în tratament cu Prednison  $> 5$ mg/zi pe o perioadă mai mare de 3 săptămâni în ultimile 6 luni anterior nașterii, se bazează pe date indirecte și de nivel redus
- supresia adrenală apare la schemele de dozare menționate mai sus (95) și, în general, steroizii în doze stres sunt recomandate pentru procedurile chirurgicale
- detaliile despre situația clinică a pacientului "vor cântări" foarte mult în această decizie care aparține în cele din urmă echipelor de anestezie și obstetrică.

### *Medicația administrată în timpul alăptării*

- Beneficiile alăptării includ o nutriție de calitate superioară a sugarilor, îmbunătățirea funcției gastro-intestinale, imunitate sporită împotriva agenților patogeni și reducerea ulterioară a riscului de obezitate, diabet, boli cardiovasculare și cancer (96-102).
- Academia Americană de Pediatrie recomandă alăptarea exclusivă în primele 6 luni de viață și continuarea alăptării până la vârsta de 1 an (103)(104).

- Femeile cu boli reumatice musculoscheletale sunt expuse riscului de reactivare a bolii în perioada post-partum, de aceea continuarea, reluarea sau inițierea medicației anti-reumatice este de dorit.
- Echilibrarea beneficiilor controlului bolii cu riscul potențial al expunerii sugarilor prin laptele matern sunt considerente importante pentru schema de tratament la femeile care alăptează.
- Medicația maternă este transferată ca medicație nelegată; medicația liposolubilă, cu greutate moleculară mică, neionizată, neproteică va trece ușor în laptele matern.
- Nivelurile maxime de medicamente din laptele matern apar la câteva ore după ingerare și variază în funcție de perioada de înjumătățire (105)
- Nivelul medicamentului în laptele matern mai mic de 10% din doza terapeutică pentru sugari este considerat sigur.
- Concentrațiile serice medicamentoase la sugari reprezintă nu numai concentrația medicamentului în laptele matern și cantitatea de lapte ingerată, dar și funcția de absorbție a medicamentelor prin tractul gastro-intestinal al sugarilor; astfel copiii prematuri și copiii cu tract gastro-intestinal slab dezvoltat pot absorbi medicația nedigerată în fluxul sangvin față de sugarii la termen.
- Aceste instrucțiuni nu conțin recomandări cu privire la utilizarea în timpul sarcinii și alăptării a IVIG, aspirinei, heparinei, heparinei cu greutate moleculară mică și warfarinei.
- Doza mare de aspirină trebuie evitată la mamele care alăptează din cauza riscului de sindrom Reye la sugari (106).
- Nu există recomandări privind utilizarea terapilor cu molecule mici ținute în timpul alăptării, din cauza lipsei de date cu privire la siguranța acestor molecule, precum Tofacitinib, Baricitinib, Apremilast la copiii alăptați; cu toate acestea, având în vedere că aceste molecule au o greutate moleculară mică, vor trece rapid în laptele matern; astfel se recomandă evitarea acestor medicamente la femeile care alăptează.

#### XVIII). La femeile care alăptează:

**-> se recomandă condițional că antiinflamatoriile non-steroidiene sunt compatibile cu alăptarea (GS89)**

**GS89.** Justificare pentru recomandarea condițională:

- se recomandă: femeile cu boli reumatice musculoscheletale care alăptează pot iniția tratament cu AINS, de preferință Ibuprofen, dacă este necesar pentru controlul simptomelor bolii reumatice
- recomandarea este condițională, pe baza nivelului scăzut de dovezi; nu există studii randomizate pentru a evalua siguranța AINS în timpul alăptării, iar datele din literatura de specialitate sunt limitate
- un studiu privind Piroxicamul la femeile care alăptează a sugerat că un sugar care este alăptat ar primi < 10% din doza terapeutică prin laptele matern, concluzionând astfel că acest medicament a fost compatibil cu alăptarea (107)
- LactMed listează Ibuprofenul ca o alegere preferată de AINS în timpul îngrijirii mamelor, datorită timpului scurt de înjumătățire și profilul de siguranță la sugari (108)
- nu există date privind compatibilitatea inhibitorilor COX-2 în timpul alăptării
- doze mici de aspirină sunt considerate compatibile cu lactația; la doze mari de aspirină s-a raportat apariția sindromului Reye, astfel trebuie evitate dozele mari de aspirină în timpul alăptării (106).

#### XIX). La femeile care alăptează:

**-> se recomandă ferm că hidroxichlorochina (Plaquenil) este compatibilă cu alăptarea (GS92)**

**GS92.** Justificare pentru recomandarea fermă:

- se recomandă: femeile cu boli reumatice musculoscheletale care alăptează pot iniția sau continua tratamentul cu hidroxichlorochina (HCQ)
- hidroxichlorochina este compatibilă cu alăptarea, datele din literatură fiind limitate
- o serie de cazuri clinice de 13 sugari expuși la HCQ laptele matern au raportat examen oftalmologic normal la acești sugari (109)
- recomandarea de a continua HCQ la mamele care alăptează este puternică, deoarece risul de reapariție a bolii reumatice este crescut în perioada post-partum, fiind demonstrat că HCQ protejează împotriva reactivării LES, fără efecte adverse raportate la copil.

XX). Pentru femeile care alăptează:

**-> se recomandă condițional continuarea Sulfasalazinei (GS96)**

**GS96.** Justificare pentru recomandarea condițională:

- femeile cu boli reumatice care alăptează pot iniția sau continua tratamentul cu Sulfasalazina
- recomandarea că SSZ este compatibilă cu alăptarea este condițională, fiind bazată pe dovezi de nivel scăzut, datele ilustrând transfer semnificativ în laptele matern a metabolitului sau Sulfapiridina, cu risc redus de diaree la copil; Sulfasalazina este secretată în concentrații reduse în laptele matern, deși metabolitul sau Sulfapiridina este transferat la niveluri ce ating 30 - 60 % din cele din serul matern (110,111)
- a fost raportat un caz de rectoragie la un sugar alăptat a cărui mamă urma tratament cu Sulfasalazina 3 g/zi (112)
- la sugarii cu diaree se recomandă întreruperea administrării de Sulfasalazina la mamă (103)
- Academia Americană de Pediatrie recomandă prudență în utilizarea Sulfasalazinei la femeile care alăptează (103).

XXI). Pentru femeile care alăptează:

**-> se recomandă condițional continuarea Colchicinei (GS99)**

**GS99.** Justificare pentru recomandarea condițională:

- se recomandă: femeile cu boli reumatice musculoscheletale care alăptează pot iniția sau continua tratamentul cu Colchicina
- recomandarea precum colchicina este compatibilă cu alăptarea este condițională, bazată pe dovezi de nivel scăzut
- concentrațiile de Colchicina din laptele matern sunt < 10% din concentrațiile serice materne (113); cel mai înalt nivel apare la 2-4 ore după administrare, astfel este prudentă evitarea alăptării în această perioadă
- există raportări de caz privind sugarii alăptați de mame care au urmat tratament cu Colchicina, care nu au avut efecte nedorite (21)
- Academia de Pediatrie consideră Colchicina compatibilă cu alăptarea (103).

XXII). Pentru femeile care alăptează:

**-> se recomandă condițional întreruperea Metotrexatului (GS106)**

**GS106.** Justificare pentru recomandarea condițională:

- se recomandă ca femeile cu boli reumatice musculoscheletale să nu utilizeze în timpul alăptării tratamentul cu Metotrexat

- recomandările împotriva utilizării Metotrexatului la femeile care alăptează sunt condiționale, pe baza unor dovezi indirecte și de nivel scăzut
- în timp ce nivelul de Metotrexat secretat în laptele matern este scăzut, iar expunerea la sugari este cu mult sub pragul de 10% din doza maternă (114), preocuparea ipotetică precum acest medicament se poate acumula în țesutul neonatal, a condus Academia Americană de Pediatrie la recomandarea de a evita Metotrexat în timpul alăptării (103).

XXIII). Pentru femeile care alăptează:

**-> se recomandă ferm întreruperea administrării de Leflunomid (GS113)**

**GS113.** Justificare pentru recomandarea fermă:

- se recomandă ca femeile cu boli reumatice musculoscheletale să nu utilizeze tratament cu Leflunomid în perioada alăptării
- recomandarea împotriva utilizării Leflunomidei în timpul alăptării este fermă, bazată pe date limitate, dar extrapolate de la recomandarea puternică de a evita acest medicament în timpul sarcinii cât și timpul lung de înjumătățire al acestui medicament
- nu există date privind transferul Leflunomidei în laptele matern sau la sugarii alăptați, însă nu se recomandă utilizarea lui în timpul alăptării până când vor fi disponibile mai multe date.

XXIV). Pentru femeile care alăptează:

**-> se recomandă condițional că Azatioprina și 6 mercaptopurina sunt compatibile cu alăptarea (GS117)**

**GS117.** Justificare pentru recomandarea condițională:

- femeile cu boli reumatice musculoscheletale care alăptează pot iniția sau continua tratamentul cu Azatioprina (sau metabolitul sau 6-mercaptopurina)
- recomandarea precum AZA și 6-mercaptopurina sunt compatibile cu alăptarea, se bazează pe un nivel scăzut de dovezi liniștitoare
- Azatioprina este metabolizată la 6-mercaptopurina; nivelul acestui metabolit în laptele matern este < 1% din doza ajustată la greutatea maternă (115-117)
- având în vedere riscul teoretic potențial de imunosupresie fetală, pacienții în cauză ar putea fie să evite alăptarea sau pomparea și aruncarea laptelui matern în primele 4 ore după administrarea acestui medicament
- în cazul infecțiilor frecvente la sugari, trebuie verificate nivelurile de TPMT și hemoleucograma la copil.

XXV). Pentru femeile care alăptează:

**-> se recomandă ferm întreruperea tratamentului cu micofenolat mofetil/acid micofenolic în timpul alăptării (GS124)**

**GS124.** Justificare pentru recomandarea fermă:

- se recomandă ca femeile cu boli reumatice musculoscheletale să nu utilizeze micofenolat mofetil/acid micofenolic în timpul alăptării
- recomandarea împotriva utilizării acestei terapii la femeile care alăptează este puternică și se bazează pe dovezi indirecte și date teoretice
- nu există date privind transferul de micofenolat în laptele matern sau date privind siguranța acestui medicament la sugarii alăptați
- având în vedere dimensiunea redusă și timpul lung de înjumătățire există preocupări teoretice cu privire la transferul sau/și acumularea în laptele matern.

XXVI). Pentru femeile care alăptează:

**-> se recomandă condițional că Ciclosporina este compatibilă cu alăptarea (GS128)**

**GS128.** Justificare pentru recomandarea condițională:

- se recomandă: femeile cu boli reumatice musculoscheletale care alăptează pot iniția sau continua tratamentul cu Ciclosporina
- recomandarea conform căreia Ciclosporina este compatibilă cu alăptarea este condiționată, pe baza datelor limitate și preocupării privind variabilitatea nivelului medicamentului la sugari, unele studii raportând niveluri cu mult sub recomandarea de 10% din doza maternă iar alte studii care sugerează că nivelul la sugari este mult mai mare (118,119)
- copiii expuși la Ciclosporina din laptele matern trebuie atent monitorizați clinic și dacă dezvoltă infecții recurente, trebuie luat în considerare verificarea nivelului de medicament la copil.

XXVII). Pentru femeile care alăptează:

**-> se recomandă condițional că Tacrolimus este compatibil cu alăptarea (GS132)**

**GS132.** Justificare pentru recomandarea condiționată:

- se recomandă: femeile cu boli reumatice musculoscheletale care alăptează pot iniția sau continua tratamentul cu Tacrolimus
- recomandarea că Tacrolimus este compatibil cu alăptarea este condițională pe baza dovezilor de nivel scăzut
- acest medicament circulă legat în proporție mare de proteine, prin urmare este puțin probabil să fie transmis în laptele matern
- un studiu a demonstrat că absorbția maximă din laptele matern este de 0,23% din doza maternă ajustată în funcție de greutate (120-122).

XXVIII). Pentru femeile care alăptează:

**-> se recomandă ferm întreruperea administrării Ciclofosfamidei în timpul alăptării (GS137)**

**GS137.** Justificare pentru recomandarea fermă:

- se recomandă ca femeile cu boli reumatice să nu utilizeze Ciclofosfamida în timpul alăptării
- recomandarea împotriva utilizării Ciclofosfamidei la femeile care alăptează este puternică pe baza datelor limitate cu efecte clinice semnificative observate la sugarii alăptați
- Ciclofosfamida este transferată în laptele matern (123) și există cazuri raportate de neutropenie la sugarii expuși la Ciclofosfamida în timpul alăptării (124,125).

XXIX). Pentru femeile care alăptează:

**-> se recomandă ferm întreruperea administrării Talidomidei în timpul alăptării (GS142)**

**GS142.** Justificare pentru recomandarea fermă:

- se recomandă: femeile cu boli reumatice musculoscheletale să nu utilizeze talidomida în timpul alăptării
- recomandarea împotriva utilizării talidomidei la femeile care alăptează este fermă având în vedere teratogenitatea puternică a talidomidei, aceasta putând afecta dezvoltarea sugarilor
- nu există date privind transferul de talidomidă în laptele matern sau siguranța acestuia la sugarii alăptați.

XXX). Pentru femeile care alăptează:

**-> se recomandă ferm că inhibitorii TNF de clasă: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab (fără date), certolizumab sunt compatibil cu alăptarea (GS143, GS146, GS149, GS152, GS155)**

**GS143, GS146, GS149, GS152 și GS155.** Justificare pentru recomandarea fermă:

- se recomandă: femeile cu boli reumatice care alăptează pot iniția sau continua tratamentul cu infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab și golimumab
- recomandarea conform căreia inhibitorii TNF sunt compatibili cu alăptarea este puternică pe baza datelor limitate, dar liniștitoare, precum și pe datele privind fiziologia laptelui
- aceste molecule sunt mari și legate de proteine plasmatiche, astfel încât foarte puține sau deloc pot fi transferate în laptele matern
- în plus, orice cantitate mică transferată de medicament este foarte puțin probabil să fie absorbită de tractului gastro-intestinal al copilului
- cu toate acestea, nu există date privind absorbția medicamentului la sugarii prematuri care pot avea un tract gastro-intestinal incomplet dezvoltat
- cantități minime sau absente de infliximab au fost detectate în laptele matern (79,126); la sugarii alăptați nivelurile de medicament au fost cu mult sub nivelul de 10% din doza maternă (127)
- valori minime, chiar absente de etanercept sau adalimumab au fost detectate în laptele matern (128-132)
- în mod similar, datele arată că nu au fost detectate niveluri de certolizumab în laptele matern (133)
- nu există date disponibile cu privire la utilizarea de golimumab în timpul alăptării, dimensiunea mare (greutate moleculară 150.000) sugerează probabilitatea minimă de transfer în laptele matern.

XXXI). Pentru femeile care alăptează:

**-> se recomandă condițional că Anakinra este compatibilă cu alăptarea (GS161)**

**-> se recomandă ferm că Rituximab e compatibil cu alăptarea (GS166)**

**-> se recomandă condițional că Belimumab e compatibil cu alăptarea (GS170)**

**-> se recomandă condițional că Abatacept este compatibil cu alăptarea (GS174)**

**-> se recomandă condițional că Tocilizumab este compatibil cu alăptarea (GS178)**

**-> se recomandă condițional că Secukinumab e compatibil cu alăptarea (GS182)**

**-> se recomandă condițional că Ustekinumab e compatibil cu alăptarea (GS186)**

**GS161.** Justificare pentru recomandarea condițională:

- se recomandă: femeile cu boli musculoscheletale reumatice care alăptează pot iniția tratament cu anakinra
- recomandarea că anakinra e compatibilă cu alăptarea se bazează pe date indirecte și pe fiziologia laptelui matern
- deși nu există date privind transferul anakinrei în laptele matern, sau niveluri corespunzătoare la sugari, având în vedere dimensiunea mare a acestei molecule, este puțin probabil transferul de cantități semnificative.

**GS166.** Justificare pentru recomandarea fermă:

- se recomandă: femeile cu boli reumatice musculoscheletale care alăptează pot iniția sau continua tratamentul cu Rituximab
- recomandarea conform căreia Rituximab este compatibil cu alăptarea este puternică, pe baza datelor care demonstrează că transferul de Rituximab în laptele matern este foarte redus (134,135)



- cantitatea mică de medicament transferată în laptele matern este puțin probabil să fie absorbită de tractul gastro-intestinal al sugarului
- având în vedere că tratamentul cu Rituximab este utilizat pentru controlul formelor severe de boli musculoscheletale, dacă mama necesită Rituximab pentru controlul activității bolii, alăptarea poate fi continuată în aceste condiții.

**GS170, GS174, GS178, GS182 și GS186.** Justificare pentru recomandarea condițională:

- se recomandă: femeile cu boli reumatice musculoscheletale care alăptează pot iniția sau continua terapia cu belimumab, abatacept, tocilizumab, secukinumab și ustekinumab
- recomandarea de a utiliza aceste medicamente este condiționată și se bazează pe dovezi indirecte și fiziologia laptelui matern
- greutatea moleculară mare a acestor molecule legate de proteine sugerează că moleculele mici vor fi transferate în laptele matern
- în plus, dozele mici de medicament transferate în laptele matern sunt puțin probabil să fie absorbite de tractului gastro-intestinal al sugarului
- în sprijinul acestei supoziții, cantități foarte mici de tocilizumab (136) și ustekinumab (137), cu mult sub nivelul recomandat de 10% din doza ajustată greutății materne, au fost găsite în laptele matern.

XXXII). Pentru femeile care alăptează:

**-> se recomandă ferm că Prednison la doza < 20mg/zi este compatibil cu alăptarea (GS204)**

**-> se recomandă insistent ca femeile care utilizează prednison în doza > 20mg/zi să întârzie alăptarea timp de 4 ore de la administrarea medicației sau să arunce laptele matern stors în următoarele 4 ore administrării medicației (GS205)**

**GS204.** Justificare pentru recomandarea fermă:

- se recomandă: femeile cu boli reumatice musculoscheletale care alăptează pot iniția sau continua administrarea dozelor mici de corticosteroizi
- recomandarea fermă că doza de Prednison < 20mg zilnic este compatibilă cu alăptarea se bazează pe dovezi care susțin faptul că expunerea la glucocorticoizi prin laptele matern nu se însoțește de efecte adverse la sugar (138,139)
- femeile cu boli reumatice sunt expuse riscului în perioada post-partum de reactivare a bolii, astfel este foarte important un control optim al bolii.

**GS205.** Justificare pentru recomandarea fermă:

- se recomandă: femeile cu boli reumatice musculoscheletale care alăptează pot iniția sau continua doze mai mari de corticosteroizi non-fluorurati, cu mențiunea de a evita hrănirea sugarului în primele 4 ore de la administrarea dozei de steroizi
- femeile care utilizează Prednison în doze > 20 mg zilnic trebuie fie să amâne alăptarea sau să renunțe la laptele matern în primele 4 ore după administrarea medicației pentru a reduce riscul de expunere al sugarilor; datele sugerează ca nivelurile maxime ale medicamentului apar în această perioadă de timp (138).

## **Referinte:**

27. Li D-K, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ [Internet].

- 2003 Aug 16;327(7411):368. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12919986>
28. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Bérard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* [Internet]. 2011 Oct 18;183(15):1713–20. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21896698>
29. Marik J, Hulka J. Luteinized unruptured follicle syndrome: a subtle cause of infertility. *Fertil Steril* [Internet]. 1978 Mar;29(3):270–4. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/147778>
30. Killick S, Elstein M. Pharmacologic production of luteinized unruptured follicles by prostaglandin synthetase inhibitors. *Fertil Steril* [Internet]. 1987 May;47(5):773–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3552753>
31. Brouwer J, Fleurbaaij R, Hazes JMW, Dolhain RJEM, Laven JSE. Subfertility in Women With Rheumatoid Arthritis and the Outcome of Fertility Assessments. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2017;69(8):1142–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27723275>
32. Duffy DM. Novel contraceptive targets to inhibit ovulation: the prostaglandin E2 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26025453>
33. Hester KE, Harper MJK, Duffy DM. Oral administration of the cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor meloxicam blocks ovulation in nonhuman primates when administered to simulate emergency contraception. *Hum Reprod* [Internet]. 2010 Feb;25(2):360–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19965877>
34. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2006 May;40(5):824–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16638921>
35. Interrante JD, Ailes EC, Lind JN, Anderka M, Feldkamp ML, Werler MM, et al. Risk comparison for prenatal use of analgesics and selected birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997–2011. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2017 Oct;27(10):645–653.e2. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1047279717302235>
36. Dathe K, Fietz A-K, Pritchard LW, Padberg S, Hultsch S, Meixner K, et al. No evidence of adverse pregnancy outcome after exposure to ibuprofen in the first trimester - Evaluation of the national Embryotox cohort. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2018;79:32–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29763655>
37. Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal antiinflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* [Internet]. 2001 Feb 3;322(7281):266–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157526>
38. Ostensen M, Ostensen H. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in pregnant patients with rheumatic disease. *J Rheumatol* [Internet]. 1996 Jun;23(6):1045–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8782138>
39. Palmsten K, Hernández-Díaz S, Kuriya B, Solomon DH, Setoguchi S. Use of disease-modifying antirheumatic drugs during pregnancy and risk of preeclampsia.

- Arthritis Care Res (Hoboken) [Internet]. 2012 Nov;64(11):1730–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.21807>
40. Diav-Citrin O, Blyakhman S, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following in utero exposure to hydroxychloroquine: A prospective comparative observational study. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2013 Aug;39:58–62. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890623813000816>
41. Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 Nov;54(11):3640–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.22159>
42. Eudy AM, Siega-Riz AM, Engel SM, Franceschini N, Howard AG, Clowse MEB, et al. Effect of pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2018 Feb 20;annrheumdis-2017-212535. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2017-212535>
43. Klinger G, Morad Y, Westall CA, Laskin C, Spitzer KA, Koren G, et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2001 Sep 8;358(9284):813–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11564493>
44. Osadchy A, Ratnapalan T, Koren G. Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs: review of the literature. *J Rheumatol* [Internet]. 2011 Dec;38(12):2504–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22002012>
45. Polachek A, Li S, Polachek IS, Chandran V, Gladman D. Psoriatic arthritis disease activity during pregnancy and the first-year postpartum. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2017;46(6):740–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196621>
46. Järnerot G, Andersen S, Esbjörner E, Sandström B, Brodersen R. Albumin reserve for binding of bilirubin in maternal and cord serum under treatment with sulphasalazine. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1981;16(8):1049–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6121372>
47. Connell W, Miller A. Treating inflammatory bowel disease during pregnancy: risks and safety of drug therapy. *Drug Saf* [Internet]. 1999 Oct;21(4):311–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10514022>
48. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Nov 30;343(22):1608–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11096168>
49. Cohen MM, Levy M, Eliakim M. A cytogenetic evaluation of long-term colchicine therapy in the treatment of Familial Mediterranean fever (FMF). *Am J Med Sci* [Internet]. 274(2):147–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/602955>
50. Indraratna PL, Virk S, Gurram D, Day RO. Use of colchicine in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2018 Feb 1;57(2):382–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29029311>
51. Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology* [Internet]. 1993 Jun;47(6):533–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8367826>

52. ACOG Practice Bulletin No. 193 Summary: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Mar;131(3):613–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29470339>
53. Svirsky R, Rozovski U, Vaknin Z, Pansky M, Schneider D, Halperin R. The safety of conception occurring shortly after methotrexate treatment of an ectopic pregnancy. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2009 Jan;27(1):85–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19103279>
54. Hackmon R, Sakaguchi S, Koren G. Effect of methotrexate treatment of ectopic pregnancy on subsequent pregnancy. *Can Fam Physician* [Internet]. 2011 Jan;57(1):37–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252128>
55. Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2014 Apr;53(4):757–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24369411>
56. Cassina M, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Jimenez JL, et al. Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012 Jul;64(7):2085–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22307734>
57. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, LopezJimenez J, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 May;62(5):1494–503. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20131283>
58. Bérard A, Zhao J-P, Shui I, Colilla S. Leflunomide use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2018 Apr;77(4):500–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29222350>
59. Weber-Schoendorfer C, Beck E, Tissen-Diabaté T, Schaefer C. Leflunomide - A human teratogen? A still not answered question. An evaluation of the German Embryotox pharmacovigilance database. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2017;71:101–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28478049>
60. Saarikoski S, Seppälä M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1973 Apr 15;115(8):1100–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4348000>
61. Matalon ST, Ornoy A, Fishman A, Drucker L, Lishner M. The effect of 6mercaptopurine on early human placental explants. *Hum Reprod* [Internet]. 2005 May;20(5):1390–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15760953>
62. Saavedra MÁ, Sánchez A, Morales S, Ángeles U, Jara LJ. Azathioprine during pregnancy in systemic lupus erythematosus patients is not associated with poor fetal outcome. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2015 Jul;34(7):1211–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26050103>
63. Martínez-Rueda JO, Arce-Salinas CA, Kraus A, Alcocer-Varela J, AlarcónSegovia D. Factors associated with fetal losses in severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* [Internet]. 1996 Apr;5(2):113–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8743123>

64. Croft AP, Smith SW, Carr S, Youssef S, Salama AD, Burns A, et al. Successful outcome of pregnancy in patients with anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated small vessel vasculitis. *Kidney Int* [Internet]. 2015 Apr;87(4):807–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815302003>
65. Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic Review and Meta-analysis on the Effects of Thiopurines on Birth Outcomes from Female and Male Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2013 Jan;19(1):15–22. Available from: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/19/1/15-22/4602979>
66. Marder W, Ganser MA, Romero V, Hyzy MA, Gordon C, McCune WJ, et al. In Utero Azathioprine Exposure and Increased Utilization of Special Educational Services in Children Born to Mothers With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2013 May;65(5):759–66. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.21888>
67. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* [Internet]. 2006 Dec 27;82(12):1698–702. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17198262>
68. Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E, Moritz M, Keller M, Smith B, et al. Cyclosporin use during pregnancy. *Drug Saf* [Internet]. 2013 May;36(5):279–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23516008>
69. Fiocchi R, D'Elia E, Vittori C, Sebastiani R, Strobelt N, Eleftheriou G, et al. First Report of a Successful Pregnancy in an Everolimus-Treated Heart Transplanted Patient: Neonatal Disappearance of Immunosuppressive Drugs. *Am J Transplant* [Internet]. 2016 Apr;16(4):1319–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26555407>
70. Burrows DA, O'Neil TJ, Sorrells TL. Successful twin pregnancy after renal transplant maintained on cyclosporine A immunosuppression. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1988 Sep;72(3 Pt 2):459–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3043294>
71. Kainz A, Harabacz I, Cowlrick IS, Gadgil SD, Hagiwara D. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation* [Internet]. 2000 Dec 27;70(12):1718–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11152103>
72. Zheng S, Easterling TR, Hays K, Umans JG, Miodovnik M, Clark S, et al. Tacrolimus placental transfer at delivery and neonatal exposure through breast milk. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2013 Dec;76(6):988–96. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bcp.12122>
73. Webster P, Wardle A, Bramham K, Webster L, Nelson-Piercy C, Lightstone L. Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy. *Lupus* [Internet]. 2014 Oct;23(11):1192–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24928830>
74. Ichinose K, Sato S, Kitajima Y, Horai Y, Fujikawa K, Umeda M, et al. The efficacy of adjunct tacrolimus treatment in pregnancy outcomes in patients with systemic lupus

- erythematosus. Lupus [Internet]. 2018 Jul;27(8):1312–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29665758>
75. Enns GM, Roeder E, Chan RT, Ali-Khan Catts Z, Cox VA, Golabi M. Apparent cyclophosphamide (cytoxan) embryopathy: a distinct phenotype? *Am J Med Genet* [Internet]. 1999 Sep 17;86(3):237–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10482872>
76. Tuin J, Sanders JSF, de Joode AAE, Stegeman CA. Pregnancy in women diagnosed with Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Outcome for the mother and the child. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2012 Apr;64(4):539–45. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.21556>
77. Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM, Hodge S, Ramirez MM, Milbourne A, et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2014 Dec 30;16(6):500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25547133>
78. van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, Villiger PM, Østensen M, Förger F. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2017 Dec 20;19(1):64. Available from: <http://arthritisresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-017-1269-1>
79. Kane S V, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2009 Jan;104(1):228–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19098873>
80. Bröms G, Granath F, Ekbohm A, Hellgren K, Pedersen L, Sørensen HT, et al. Low Risk of Birth Defects for Infants Whose Mothers Are Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor Agents During Pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 Feb;14(2):234-41.e1-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26375613>
81. Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: a prospective, comparative, observational study. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2014 Jan;43:78–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24284028>
82. Berthelsen BG, Fjeldsøe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2010 Nov;49(11):2225–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581374>
83. Carman WJ, Accortt NA, Anthony MS, Iles J, Enger C. Pregnancy and infant outcomes including major congenital malformations among women with chronic inflammatory arthritis or psoriasis, with and without etanercept use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2017 Sep;26(9):1109–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28758274>
84. Heller MM, Wu JJ, Murase JE. Fatal case of disseminated BCG infection after vaccination of an infant with in utero exposure to infliximab. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2011 Oct;65(4):870. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21920245>

85. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo R-M, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2018 Feb;77(2):228–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29030361>
86. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* [Internet]. 2011 Feb 3;117(5):1499–506. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098742>
87. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 Mar;54(3):899–907. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508972>
88. Nørgaard M, Larsson H, Pedersen L, Granath F, Askling J, Kieler H, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. *J Intern Med* [Internet]. 2010 Oct;268(4):329–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456595>
89. Skorpen CG, Lydersen S, Gilboe I-M, Skomsvoll JF, Salvesen KÅ, Palm Ø, et al. Influence of disease activity and medications on offspring birth weight, pre-eclampsia and preterm birth in systemic lupus erythematosus: a population-based study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2018 Feb;77(2):264–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29092851>
90. Schatz M, Patterson R, Zeitz S, O'Rourke J, Melam H. Corticosteroid therapy for the pregnant asthmatic patient. *JAMA* [Internet]. 1975 Aug 18;233(7):804–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1173879>
91. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* [Internet]. 2000 Dec 30;62(6):385–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11091630>
92. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Dec;197(6):585.e1-7; discussion 683-4, e1-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18060943>
93. Palmsten K, Rolland M, Hebert MF, Clowse MEB, Schatz M, Xu R, et al. Patterns of prednisone use during pregnancy in women with rheumatoid arthritis: Daily and cumulative dose. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2018 Apr;27(4):430–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29488292>
94. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchie JW, Farewell V, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 Jul 17;337(3):148–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9219700>
95. LaRochelle GE, LaRochelle AG, Ratner RE, Borenstein DG. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisone. *Am J Med* [Internet]. 1993 Sep;95(3):258–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8368224>

96. Sheard NF, Walker WA. The role of breast milk in the development of the gastrointestinal tract. *Nutr Rev* [Internet]. 1988 Jan;46(1):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3277089>
97. Hanson LA, Ahlstedt S, Andersson B, Carlsson B, Fällström SP, Mellander L, et al. Protective factors in milk and the development of the immune system. *Pediatrics* [Internet]. 1985 Jan;75(1 Pt 2):172–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3880886>
98. Ladomenou F, Moschandreas J, Kafatos A, Tselentis Y, Galanakis E. Protective effect of exclusive breastfeeding against infections during infancy: a prospective study. *Arch Dis Child* [Internet]. 2010 Dec;95(12):1004–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876557>
99. Armstrong J, Reilly JJ. The prevalence of obesity and undernutrition in Scottish children: growth monitoring within the Child Health Surveillance Programme. *Scott Med J* [Internet]. 2003 May;48(2):32–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12774591>
100. Davis MK, Savitz DA, Graubard BI. Infant feeding and childhood cancer. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1988 Aug 13;2(8607):365–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2899774>
101. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* [Internet]. 2015 Dec;104(467):30–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192560>
102. Schwarz EB, Ray RM, Stuebe AM, Allison MA, Ness RB, Freiberg MS, et al. Duration of lactation and risk factors for maternal cardiovascular disease. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 May;113(5):974–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19384111>
103. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* [Internet]. 2001 Sep;108(3):776–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11533352>
104. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* [Internet]. 2012 Mar;129(3):e827–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371471>
105. Neville MC. Anatomy and physiology of lactation. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2001 Feb;48(1):13–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11236721>
106. Clark JH, Wilson WG. A 16-day-old breast-fed infant with metabolic acidosis caused by salicylate. *Clin Pediatr (Phila)* [Internet]. 1981 Jan;20(1):53–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7449246>
107. Ostensen M. Piroxicam in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 1983;25(6):829–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6662182>
108. Rigourd V, de Villepin B, Amirouche A, Bruneau A, Seraissol P, Florent A, et al. Ibuprofen concentrations in human mature milk--first data about pharmacokinetics study in breast milk with AOR-10127 "Antalait" study. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2014 Oct;36(5):590–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24695355>



109. Motta M, Tincani A, Faden D, Zinzini E, Lojacono A, Marchesi A, et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol* [Internet]. 2005 Feb;25(2):86–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496869>
110. Esbjörner E, Järnerot G, Wranne L. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. *Acta Paediatr Scand* [Internet]. 1987 Jan;76(1):137–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2882643>
111. Berlin CM, Yaffe SJ. Disposition of salicylazosulfapyridine (Azulfidine) and metabolites in human breast milk. *Dev Pharmacol Ther* [Internet]. 1980;1(1):31–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6108198>
112. Branski D, Kerem E, Gross-Kieselstein E, Hurvitz H, Litt R, Abrahamov A. Bloody diarrhea—a possible complication of sulfasalazine transferred through human breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 5(2):316–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2870147>
113. Guillonneau M, Aigrain EJ, Galliot M, Binet MH, Darbois Y. Colchicine is excreted at high concentrations in human breast milk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 1995 Aug;61(2):177–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7556843>
114. Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC, Vogel CL. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1972 Apr 1;112(7):978–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5042796>
115. Gardiner SJ, Geary RB, Roberts RL, Zhang M, Barclay ML, Begg EJ. Comment: Breast-feeding during maternal use of azathioprine. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2007 Apr;41(4):719–20; author reply 720. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17389671>
116. Moretti ME, Verjee Z, Ito S, Koren G. Breast-feeding during maternal use of azathioprine. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2006 Dec;40(12):2269–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17132809>
117. Sau A, Clarke S, Bass J, Kaiser A, Marinaki A, Nelson-Piercy C. Azathioprine and breastfeeding: is it safe? *BJOG* [Internet]. 2007 Apr;114(4):498–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17261122>
118. Nyberg G, Haljamäe U, Frisenette-Fich C, Wennergren M, Kjellmer I. Breast-feeding during treatment with cyclosporine. *Transplantation* [Internet]. 1998 Jan 27;65(2):253–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9458024>
119. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, Sauve RS, Woolgar MJ, Taddio A, et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* [Internet]. 2003 Jun 27;75(12):2144–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829927>
120. Jain A, Venkataramanan R, Fung JJ, Gartner JC, Lever J, Balan V, et al. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation* [Internet]. 1997 Aug 27;64(4):559–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9293865>
121. Gouraud A, Bernard N, Millaret A, Bruel M, Paret N, Descotes J, et al. Follow-up of tacrolimus breastfed babies. *Transplantation* [Internet]. 2012 Sep 27;94(6):e38-40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22996303>

122. Bramham K, Chusney G, Lee J, Lightstone L, Nelson-Piercy C. Breastfeeding and tacrolimus: serial monitoring in breast-fed and bottle-fed infants. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2013 Apr;8(4):563–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23349333>
123. Duncan JH, Colvin OM, Fenselau C. Mass spectrometric study of the distribution of cyclophosphamide in humans. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 1973 Feb;24(2):317–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4741053>
124. Amato D, Niblett JS. Neutropenia from cyclophosphamide in breast milk. *Med J Aust* [Internet]. 1977 Mar 12;1(11):383–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/859486>
125. Durodola JI. Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: a case report. *J Natl Med Assoc* [Internet]. 1979 Feb;71(2):165–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/423292>
126. Stengel J-Z, Arnold H-L. Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World J Gastroenterol* [Internet]. 2008 May 21;14(19):3085–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18494064>
127. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2006 Oct;4(10):1255–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17045211>
128. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 Nov;68(11):1793–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822717>
129. Keeling S, Wolbink G-J. Measuring multiple etanercept levels in the breast milk of a nursing mother with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2010 Jul;37(7):1551. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20595298>
130. Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, Picard O, Fudim E, Chowers Y, et al. Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010 May;8(5):475–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005982>
131. Fritzsche J, Pilch A, Mury D, Schaefer C, Weber-Schoendorfer C. Infliximab and adalimumab use during breastfeeding. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2012 Sep;46(8):718–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22858514>
132. Julsgaard M, Brown S, Gibson P, Bell S. Adalimumab levels in an infant. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2013 Aug;7(7):597–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23102835>
133. Förger F, Zbinden A, Villiger PM. Certolizumab treatment during late pregnancy in patients with rheumatic diseases: Low drug levels in cord blood but possible risk for maternal infections. A case series of 13 patients. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2016 May;83(3):341–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26617214>
134. Pistilli B, Bellettini G, Giovannetti E, Codacci-Pisanelli G, Azim HA, Benedetti G, et al. Chemotherapy, targeted agents, antiemetics and growth-factors in human milk: how should we counsel cancer patients about breastfeeding? *Cancer Treat Rev*

[Internet]. 2013 May;39(3):207–11. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23199900>

135. Bragnes Y, Boshuizen R, de Vries A, Lexberg Å, Østensen M. Low level of Rituximab in human breast milk in a patient treated during lactation. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2017;56(6):1047–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28339781>

136. Saito J, Yakuwa N, Takai C, Nakajima K, Kaneko K, Goto M, et al. Tocilizumab concentrations in maternal serum and breast milk during breastfeeding and a safety assessment in infants: a case study. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2018;57(8):1499–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29635528>

137. Matro R, Martin CF, Wolf D, Shah SA, Mahadevan U. Exposure Concentrations of Infants Breastfed by Women Receiving Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases and Effects of Breastfeeding on Infections and Development. *Gastroenterology* [Internet]. 2018;155(3):696–704. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29857090>

138. Katz FH, Duncan BR. Letter: Entry of prednisone into human milk. *N Engl J Med* [Internet]. 1975 Nov 27;293(22):1154. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1186783>

139. Ost L, Wettrell G, Björkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr* [Internet]. 1985 Jun;106(6):1008–11. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4074282>