

# Lupus and pregnancy in the 21<sup>st</sup> century

## Toczeń a ciąża w XXI wieku



Savino Sciascia<sup>1,2</sup>, Munther Khamashta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Graham Hughes Lupus Research Laboratory, The Rayne Institute, Division of Women's Health, King's College London

<sup>2</sup>Centro di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare (CMID) and Università di Torino, Italy

**Key words:** pregnancy, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibodies, miscarriages.

**Słowa kluczowe:** ciąża, toczeń rumieniowaty układowy, przeciwciała antyfosfolipidowe, poronienia.

### Summary

Pregnancy outcome for women with systemic lupus erythematosus (SLE) has remarkably improved, with a significant increase in the success rate over 85% in recent years. However, pregnancy in patients with SLE remains a high-risk condition. Pre-pregnancy counselling, risk assessment, a multidisciplinary approach, and early recognition of signs related to SLE complications (medical and/or obstetric), are essential cornerstones for both maternal and fetal successful outcomes.

The pregnancy outcome for women with systemic lupus erythematosus (SLE) has unquestionably improved, with a significant decrease in pregnancy morbidity over the last five decades from 40% in the early 1960s to less than 15% in recent years [1]. Indeed, pregnancy was discouraged in women with SLE until recent times. However, several aspects related to the management of pregnancy in SLE are still far from optimal. Among others, prevention and treatment of congenital heart block in babies born from anti-Ro positive mothers and refractory stillbirth (particularly in women positive for antiphospholipid antibodies) despite adequate treatment with low-molecular weight heparin and low-dose aspirin remain challenging for treating physicians [2].

The 21<sup>st</sup> century brought renewed interest in research focusing on pregnancy outcomes in women with SLE, with new concepts challenging previously assumed theories. Reasons for these renewed research efforts are heterogeneous and can be summarised as follows: 1) the expansion of therapeutic options for SLE to include new biological drugs which pose the need for new studies not only in teratogenicity associated with prena-

### Streszczenie

Wyniki ciąży u kobiet z toczeniem rumieniowatym układowym (TRU) wyraźnie się poprawiły, a odsetek powodzeń zwiększył się w ostatnich latach o ponad 85%. Ciąża u pacjentek z TRU nadal jednak stanowi stan wysokiego ryzyka. Poradnictwo przedciążowe, ocena ryzyka, podejście wielodyscyplinarne i wczesne rozpoznanie objawów wskazujących na powikłania TRU (internistyczne i/lub położnicze) są podstawą skutecznych rozwiązań zarówno dla matki, jak i płodu.

Wyniki ciąży u kobiet z toczeniem rumieniowatym układowym (TRU) bez wątpienia się poprawiły, przy znacznym zmniejszeniu chorobowości w czasie ciąży w ostatnich 5 dekadach – z 40% we wczesnych latach 60. XX w. do poniżej 15% w ostatnim okresie [1]. Do niedawna kobiety z TRU zniechęcano do zachodzenia w ciążę, także obecnie niektóre aspekty związane z prowadzeniem ciąży u pacjentki z TRU pozostają dalekie od stanu optymalnego. Zapobieganie wrodzonemu blokowi serca i leczenie tego stanu u dzieci urodzonych przez matki anti-Ro-dodatnie oraz porody martwych płodów (zwłaszcza u kobiet z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych), pomimo odpowiedniego leczenia heparynami drobnocząsteczkowymi i kwasem acetylosalicylowym w małych dawkach, nadal stanowią wyzwanie dla lekarzy praktyków [2].

XXI wiek przyniósł ponowne zainteresowanie badaniami nad wynikami ciąży u kobiet z TRU, a nowe koncepcje rzuciły wyzwanie wcześniej zakładanym teoriom. Powody tych wznowionych wysiłków badawczych są różnorodne i mogą to być: 1) poszerzenie opcji terapeutycznych w TRU obejmujących nowe leki biologiczne wymagające nowych badań nie tylko nad teratogennością związaną

### Address for correspondence:

Prof. Munther Khamashta, Graham Hughes Lupus Research Laboratory, The Rayne Institute, Division of Women's Health, King's College London, UK, tel. +44 02071883569, fax +44 02076202658, e-mail: munther.khamashta@kcl.ac.uk

Submitted: 7.01.2014

tal exposure; 2) the discovery of upcoming biomarkers potentially helpful in identifying patients at a higher risk of complications during pregnancy; 3) better disease activity control, allowing women to achieve more successful management of the burden of chronic disease; 4) the current scientific mission to better understand the immuno-pathogenesis underlying SLE activity fluctuation during pregnancy.

Nevertheless, especially from the patients' perspective, a recent study highlights that several important reproductive health concerns for women with autoimmune diseases are still not met [3]. More than one-half of women diagnosed with autoimmune disease prior to the completion of childbearing age have fewer children than they had hoped for. Concerns about inability to care for a child, damage and the teratogenicity risk of medications, and the fear of genetic transmission of their disease represent the major distresses for SLE women which might lead to fewer pregnancies [3].

Education of physicians and patients is the only effective method to address the rising concerns about medication effects on offspring. There are several drugs which are compatible with pregnancy, including steroids, hydroxychloroquine, cyclosporine, tacrolimus and azathioprine. Cyclophosphamide, methotrexate, and mycophenolate mofetil must be withdrawn before a planned pregnancy to avoid damage to the developing fetus. It is worth noting that this list might rapidly change to include upcoming biological agents [4, 5]. Rituximab and belimumab are the most used biological drugs in lupus. Nevertheless, extended pregnancy experience for the use of biological therapies exists only for tumour necrosis factor (TNF)-inhibitors [2]. More research to address this issue is ongoing. Teratogenicity is not the only matter of concern; scarce data are available about the impact of these drugs on the overall pregnancy outcomes. A global belimumab pregnancy registry is currently collecting prospective data on pregnancy outcomes on a voluntary basis in women with SLE who have received belimumab within the 4 months prior to and/or during pregnancy. Hopefully, this registry will add to the current clinical experience with belimumab and will complement reproductive data from animal toxicology studies [6].

Controlled studies are needed to validate the integration of new drugs into clinical practice for the management of SLE in pregnancy. It is recognized that the incidence of pregnancy in SLE at any given centre is insufficient to generate statistically meaningful sample sizes. Therefore, multicentre or nationwide studies to more conclusively examine the interactions between pregnancy outcomes and SLE have been initiated. It is worth mentioning the PROMISSE Study, an observational study of 700 SLE pregnant patients, enrolled at nine

z ekspozycją na lek w życiu płodowym, 2) odkrywanie pojawiających się biomarkerów, potencjalnie pomocnych w identyfikowaniu pacjentek z grup wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań w czasie ciąży, 3) lepsza kontrola aktywności choroby pozwalająca kobietom na skuteczniejsze radzenie sobie z brzemieniem przewlekłej choroby, 4) aktualna misja naukowa, której celem jest lepsze zrozumienie immunopatogenezy leżącej u podstaw zmiany aktywności TRU w czasie ciąży.

Niemniej jednak niedawno przeprowadzone badanie wykazało, że w dalszym ciągu nie rozwiązano, zwłaszcza z punktu widzenia pacjentek, kilku ważnych spraw zdrowotnych dotyczących kwestii reprodukcyjnych u kobiet z chorobami autoimmunologicznymi [3]. W ponad połowie przypadków kobiety z rozpoznaniem choroby autoimmunologicznej przed menopauzą mają mniej dzieci, niż miały nadzieję mieć. Obawy dotyczące niezdolności do opieki nad dzieckiem, uszkodzenie i ryzyko teratogennego działania leków oraz lęk przed genetycznym przekazaniem ich choroby dziecku stanowią poważny problem dla kobiet z TRU i mogą być przyczyną mniejszej liczby ciąż [3].

Edukacja lekarzy i pacjentek stanowi jedyną skuteczną metodę zajęcia się pojawiającymi się obawami dotyczącymi wpływu leczenia na potomstwo. Istnieje kilka leków, które można stosować w czasie ciąży, należą do nich: steroidy, hydroksychlorochina, cyklosporyna, takrolimus i azatiopryna. Cyklofosfamid, metotretksat, mykofenolan mofetylu muszą zostać odstawione przed planowaną ciążą, aby uniknąć uszkodzenia rozwijającego się płodu. Warto wspomnieć, że ta lista szybko może się zmienić i objąć pojawiające się leki biologiczne [4, 5]. Rytuksymab i belimumab są lekami biologicznymi najczęściej stosowanymi u osób z toczeniem. Szerokie doświadczenie ze stosowaniem terapii biologicznych w czasie ciąży dotyczy jednak tylko inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF) [2]. Prowadzone są dalsze badania w tym zakresie. Teratogenność nie jest jedynym powodem obaw; mało jest danych dotyczących wpływu tych leków na ogólny wynik ciąży. Obecnie globalny rejestr przypadków stosowania belimumabu w czasie ciąży gromadzi prospektywne dane o wynikach ciąż, dobrowolnie nadsyłane przez kobiety z TRU, które otrzymywały belimumab przez 4 miesiące przed ciążą i/lub w czasie jej trwania. Miejmy nadzieję, że rejestr ten powiększy aktualne doświadczenie kliniczne z belimumabem i będzie stanowił dopełnienie danych z reprodukcyjnych badań toksykologicznych u zwierząt [6].

Potrzebne są badania kontrolowane w celu walidacji włączenia nowych leków do praktyki klinicznej leczenia TRU w czasie ciąży. Wiadomo, że liczba ciąż prowadzonych u chorych na TRU w dowolnym ośrodku jest niewystarczająca do wygenerowania statystycznie znamiennej wielkości próbek. Dlatego zapoczątkowano wieloośrodkowe lub krajowe badania w celu bardziej rozstrzygającej oceny inter-

major clinical centres, aiming to identify predictors of pregnancy outcome in SLE and antiphospholipid syndrome, mainly focusing on complement split products and circulating antiangiogenic factors [7].

Where do we go from here? It will likely never be clear whether adverse pregnancy outcomes are due to underlying disease activity, a specific antibody profile, previous or ongoing medical treatment, or a combination of these. We do know that the situation is more complex than what we believed 25 years ago. Data are increasingly suggestive that higher disease activity, renal involvement, and a specific antibody profile all play a role in negative pregnancy outcomes [2]. We also recognize that women rely on physicians for guidance regarding use of medications during pregnancy and we must be prepared to discuss the uncertainties that surround the risks and benefits, especially where only limited data are available. The risk-benefit analysis of medication use in pregnancy should be balanced and focus not only on risks of medication exposure (not limited to the teratogenic aspect) but also on risks to the mother and fetus of undertreated maternal disease [8]. Certainly, medications with known teratogenic potential should always be avoided, but others have a more favourable safety profile and need to be considered for the treatment of active disease [9, 10].

In summary, pre-pregnancy counselling, risk assessment, a multidisciplinary approach, a tailored antenatal and postnatal management plan, together with an experienced and reliable neonatal unit, and early recognition of signs related to SLE complications (medical and/or obstetric), are essential cornerstones for both maternal and fetal successful outcomes.

---

*Authors declare no conflict of interest.*

## References

### *Piśmiennictwo*

1. Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol* 2005; 32: 1709-1712.
2. Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. The challenge of pregnancy for patients with SLE. *Lupus* 2013; 22: 1295-1308.
3. Clowse ME, Chakravarty E, Costenbader KH, et al. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 668-674.
4. Østensen M, Förger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 470-475.
5. Østensen M, Förger F. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 293-298.
6. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01532310.
7. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00198068.
8. Palmsten K, Hernández-Díaz S, Kuriya B, et al. Use of disease-modifying antirheumatic drugs during pregnancy and risk of preeclampsia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1730-1738.
9. Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27: 435-447.
10. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 575-582.

akcji pomiędzy wynikami ciąży a TRU. Warto tu wspomnieć obserwacyjne badanie PROMISSE, obejmujące 700 ciężarnych pacjentek z TRU, rekrutowanych w 9 dużych ośrodkach klinicznych, mające na celu identyfikację czynników przepowiadających wynik ciąży w TRU i zespołe antyfosfolipidowym, skupiające się głównie na produktach degradacji dopełniacza i krążących czynnikach antyangiogennych [7].

Dokąd pójdziemy dalej? Prawdopodobnie nigdy nie będzie wiadomo, czy niekorzystne wyniki ciąży są efektem aktywności choroby podstawowej, swoistego profilu przeciwciał, wcześniejszego lub aktualnego leczenia czy też kombinacji tych czynników. Wiemy, że sytuacja jest bardziej złożona, niż sądziliśmy 25 lat temu. Zgromadzone dane coraz bardziej sugerują, że wszystkie czynniki: większa aktywność choroby, zajęcie nerek, swoisty profil przeciwciał, mają wpływ na negatywny wynik ciąży [2]. Wiemy także, że kobiety polegają na lekarzach w zakresie wytycznych na temat stosowania leków w czasie ciąży i musimy być przygotowani do omawiania wątpliwości dotyczących ryzyka i korzyści, zwłaszcza wtedy, gdy są dostępne tylko ograniczone dane. Analiza korzyści i ryzyka podawania leku w czasie ciąży powinna być wyważona i skupiać się nie tylko na ryzyku związanym z ekspozycją na lek (nie ograniczając się do aspektu teratogenności), lecz także na ryzyku dla matki i płodu, wynikającym z niewystarczająco intensywnie leczonej choroby u matki [8]. Z pewnością należy unikać leków o znanym potencjale teratogennym, inne preparaty mają korzystniejsze profile bezpieczeństwa i powinny być brane pod uwagę w leczeniu aktywnej choroby [9, 10].

Podsumowując – poradnictwo przedciążowe, ocena ryzyka, podejście wielodyscyplinarne, indywidualnie dopasowany plan postępowania w okresie przed- i pourodzeniowym, dysponowanie doświadczonym i wiarygodnym oddziałem noworodkowym oraz wczesne rozpoznanie objawów związanych z powikłaniami TRU (internistycznymi i położniczymi) stanowią podstawy skutecznych rozwiązań zarówno dla matki, jak i płodu.

---

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

**Wszystkie prace nadesłane do druku uzyskały akceptację Komitetu Naukowego konferencji naukowo-szkoleniowej „IV Krajowe Spotkania Reumatologiczne”, która odbyła się w Sopocie w dniach 12–14 września 2013 roku**

*All submitted manuscripts have been approved by the Scientific Committee of the conference called “4<sup>th</sup> National Rheumatology Meetings” held in Sopot on 12–14 September 2013*

**Firma UCB Pharma objęła honorowym patronatem przygotowanie zaleceń przez Komitet ds. Planowania Rodziny przy Sekcji Rekomendacji i Inicjatyw Klinicznych Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego**

*UCB Pharma has taken the honorary patronage over development of recommendations by the Committee on Family Planning at the Section of Recommendations and Clinical Initiatives of the Polish Society for Rheumatology*