

Płodność, planowanie ciąży i farmakoterapia w okresie ciąży, połogu i karmienia piersią u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów oraz inne zapalne choroby stawów

Fertility, pregnancy planning, and pharmacotherapy during the pregnancy, postpartum and breastfeeding period in patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthropathies

Marzena Olesińska¹, Lidia Ostanek², Maria Majdan³, Mariola Kosowicz⁴,
Justyna Teliga-Czajkowska⁵, Piotr Wiland⁶

¹Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

²Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

³Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁴Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁵Zakład Dydaktyki Ginekologiczno-Położniczej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁶Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

¹Department and Polyclinic of Connective Tissue Diseases, Institute of Rheumatology in Warsaw

²Department of Rheumatology and Internal Diseases, Pomeranian Medical University in Szczecin

³Chair and Department of Rheumatology and Systemic Connective Tissue Diseases, Medical University of Lublin

⁴Centre of Oncology, Maria Skłodowska-Curie Institute in Warsaw

⁵Gynaecology and Obstetrics Didactic Division, Warsaw Medical University

⁶Chair and Department of Rheumatology and Internal Diseases, Medical University of Wrocław

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, płodność, ciąża, leczenie.

Key words: rheumatoid arthritis, fertility, pregnancy, treatment.

Streszczenie

Szczyt zachorowań w przypadku większości zapalnych chorób stawów (ZChS) przypada na 2.–4. dekadę życia, a więc dotyczy osób w wieku reprodukcyjnym. Wyniki badań populacyjnych wskazują, że choroby te mogą wywierać wpływ zarówno na płodność pacjentów, planowanie rodziny, przebieg ciąży, jak i dalszy rozwój dziecka. Wykazano także, że kobiety chore na ZChS w porównaniu ze zdrowymi kobietami rzadziej i później decydują się na pierwsze i następne dziecko, a odstęp między kolejnymi ciążami jest dłuższy. Celem farmakoterapii u kobiety z ZChS, która planuje ciążę, jest skuteczne zahamowanie aktywności zapalnej oraz utrzymanie remisji lub małej aktywności choroby w czasie ciąży i po jej zakończeniu. Odpowiednie do stosowania w okresie prekoncepcji i ciąży są następujące leki modyfikujące przebieg choroby: chlorochina,

Summary

The peak in incidence of the majority of inflammatory arthropathies (IAs) is observed in the 2nd–4th decades of life. Thus the diseases affect patients at reproductive age. The results of population studies have demonstrated that these diseases can exert effects on the fertility of the patients, family planning, course of pregnancy and further development of the baby. It has also been shown that female patients with IAs, compared with healthy women, less frequently decide to have the first and other babies and the interval between successive pregnancies is longer. The aim of pharmacotherapy in a patient with IA who plans to become pregnant is to effectively inhibit the inflammatory activity and to maintain remission/low activity of the disease during pregnancy and after its termination. Disease-modifying drugs suitable for administration

Adres do korespondencji:

prof. nadzw. dr hab. med. Marzena Olesińska, Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Instytut Reumatologii, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 57 26, faks +48 22 646 78 94, e-mail: marzena.olesinska@ir.ids.pl

Praca wpłynęła: 19.12.2013 r.

hydroksychlorochina, sulfasalazyna, azatiopryna, cyklosporyna A, glikokortykosteroidy oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. Spośród syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby nie należy stosować: metotreksatu, leflunomidu, cyklofosfamidu oraz mykofenolanu mofetylu, a z leków biologicznych: abataceptu, tocilizumabu i rytuksymabu.

Wstęp

Szczyt zachorowań w przypadku większości zapalnych chorób stawów (ZChS) przypada na 2.–4. dekadę życia, a więc dotyczy osób w wieku reprodukcyjnym. Wyniki badań populacyjnych wskazują, że choroby te mogą wywierać wpływ zarówno na płodność pacjentów, planowanie rodziny, przebieg ciąży, jak i dalszy rozwój dziecka [1–4]. Niepłodność wśród kobiet chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) występuje 2-krotnie częściej niż w populacji ogólnej [5]. Wśród przyczyn tego zjawiska wymienia się wpływ czynników immunologicznych [interleukiny 6, czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF), regulatorowych limfocytów T), farmakoterapii [wpływ na komórki płciowe niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), sulfasalazyny, gonadotoksyczność leków alkilujących, feto- i embriotoksyczność metotreksatu, leflunomidu, mykofenolanu mofetylu, konieczność zachowania przerw w koncepcji w czasie leczenia lekami przeciwwskazanymi w ciąży], zaburzenia hormonalne (w obrębie osi podwzgórze–gonady) w przebiegu przewlekłej choroby zapalnej, większe ryzyko straty ciąży i powikłań w jej przebiegu oraz świadomość tego ryzyka u chorych [1–6].

Ważnym czynnikiem wpływającym na rozrodność jest obraz kliniczny choroby powiązany z zaburzeniami w codziennym funkcjonowaniu i libido (dolegliwości stawowo-mięśniowe, trwała niepełnosprawność ruchowa, niewydolność płuc, serca, suchość błon śluzowych narządów płciowych, zaburzenia wzrodu w przebiegu zmian naczyniowych). Należy także uwzględnić czynniki psychogenne i społeczne (w tym brak wsparcia psychicznego lub organizacyjnego ze strony otoczenia oraz służby zdrowia) [5]. Wykazano również, że kobiety chore na ZChS w porównaniu ze zdrowymi kobietami rzadziej i później decydują się na pierwsze i następne dziecko, a odstęp między kolejnymi ciążami jest dłuższy [1, 2].

Badanie przeprowadzone u chorych na RZS potwierdziło, iż decyzja o ograniczeniu liczby potomstwa wynika z obawy przed własną niepełnosprawnością, szczególnie gdy poprzednio nastąpiło zaostrzenie choroby po porodzie [3]. Dane uzyskane od chorych na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) wskazują, że decyzja o zajściu w ciążę zapada później niż u osób zdrowych [1, 2, 4].

in the preconception period and pregnancy include: chloroquine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine, ciclosporin A, glucocorticosteroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs. The following should not be administered: out of the synthetic disease-modifying drugs – methotrexate, leflunomide, cyclophosphamide and mycophenolate mofetil; and out of biological drugs – abatacept, tocilizumab and rituximab.

Introduction

The peak in incidence of the majority of inflammatory arthropathies (IAs) is observed in the 2nd–4th decades of life. The diseases thus affect patients at reproductive age. The results of population studies have demonstrated that these diseases can exert effects on the fertility of the patients, family planning, course of pregnancy and further development of the baby [1–4]. The incidence of infertility in patients with rheumatoid arthritis (RA) is twice as high as in the general population [5]. The causes of that phenomenon include the effect of immunological factors [interleukin 6, tumour necrosis factor (TNF), regulatory T-cells], pharmacotherapy [effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), sulfasalazine on the gametes, gonadotoxicity of alkylating drugs; fetotoxicity and embryotoxicity of methotrexate, leflunomide, mycophenolate mofetil; necessity of maintenance of breaks in conception during treatment with drugs contraindicated in pregnancy], hormonal disorders (of the hypothalamus-gonads axis) in the course of chronic inflammatory disease, higher risk of loss of pregnancy and complications of its course, and the fact that the patient is aware of that risk [1–6].

The clinical picture of the disease associated with disturbances of everyday functioning and libido (articular-muscular complaints, persistent locomotor disability, pulmonary failure, heart failure, genital mucosal dryness, erection disturbances in the course of vascular changes) is an important factor affecting reproductive fitness. Psychogenic and social factors (including lack of psychological or organizational support from the environment and health care providers) also should be taken into account [5]. It has also been shown that female patients with IAs, compared with healthy women, less frequently decide to have the first and other babies and the interval between successive pregnancies is longer [1, 2].

A study conducted in patients with RA confirmed that the decision to limit the number of children resulted from the anxiety about own disability, particularly when previously an exacerbation of the disease occurred after labour [3]. The data from patients with ankylosing spondylitis (AS) and juvenile idiopathic arthritis (JIA) demonstrated that the decision to conceive was taken later than in healthy subjects [1, 2, 4].

Farmakoterapia w okresie ciąży, porodu i karmienia piersią u chorych na zapalne choroby stawów

Celem farmakoterapii prowadzonej u pacjentki z ZChS, która planuje ciążę, jest skuteczne zahamowanie aktywności zapalnej oraz utrzymanie remisji lub małej aktywności choroby w czasie ciąży i po jej zakończeniu. Istotne jest, by w tym okresie dokonać przeglądu stosowanych leków pod kątem ich bezpieczeństwa w pierwszych tygodniach ciąży, gdy ciąża nie jest jeszcze stwierdzona.

W okresie prekoncepcji i ciąży odpowiednie do stosowania są następujące leki modyfikujące przebieg choroby: chlorochina, hydroksychlorochina, sulfasalazyna, azatiopryna i cyklosporyna A [6, 7]. Zaostrzenie zapalnej choroby stawów może być dodatkowo leczone glikokortykosteroidami, a nasilone dolegliwości bólowe – paracetamolem bądź innymi NLPZ [6, 8].

W opublikowanym ostatnio systematycznym przeglądzie literatury na temat możliwości terapii przeciwbólowych w czasie ciąży i laktacji [8] stwierdzono brak badań oceniających bezpieczeństwo takich leków, jak: glikokortykosteroidy, paracetamol, leki miorelaksujące, neuromodulujące, przeciwdepresyjne, leki opioidowe i opioidopodobne u chorych na ZChS. Jedynie 2 prace z początkowo analizowanych 3974 uznano za spełniające warunki EBM (*evidence based medicine*). Na ich podstawie wykazano, że ogólna częstość występowania zaburzeń rozwojowych u dzieci matek leczonych w czasie ciąży NLPZ była porównywalna z populacją ogólną, natomiast częściej u dzieci stwierdzano zaburzenia rozwojowe serca (defekty przegrody komorowej i/lub przedsionkowej). Nie wykazano zróżnicowania częstości tej wady w zależności od rodzaju stosowanego leku: ibuprofenu (u 1,3% chorych), naproksenu (1,5%), diklofenaku (1,4%) [8]. Należy pamiętać, aby po 32. tygodniu ciąży odstawić NLPZ, z wyjątkiem małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne przez blokowanie cyklooksygenazy 1 i 2, zawartej w mięśniach gładkich i śródbłonku naczyń, przyczyniają się do zwężenia i/lub przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego, co prowadzi do niewydolności krążenia płodu i jego zgonu lub zgonu noworodka z powodu objawów niewydolności prawokomorowej serca.

Publikacje z ostatnich lat wskazują na możliwość zastosowania inhibitorów TNF- α u chorych planujących ciążę. Liczne opisy przypadków oraz dane z rejestrów chorób reumatycznych i zapalnych chorób jelit nie wykazują zwiększonego ryzyka teratogenności tych leków [9–11]. Wiadomo także, że w pierwszych tygodniach ciąży leki te nie przechodzą do krążenia płodu, gdyż mechanizmy aktywnego transportu łożyskowego im-

Pharmacotherapy during the pregnancy, postpartum and breastfeeding period in patients with inflammatory arthropathies

The aim of pharmacotherapy in a patient with IA who plans to become pregnant is to effectively inhibit the inflammatory activity and to maintain remission/low activity of the disease during and after pregnancy. It is important to check the drugs taken in that period, in respect of their safety in the first weeks of pregnancy, when the pregnancy still has not been diagnosed.

Disease-modifying drugs suitable for administration in the preconception period and pregnancy include: chloroquine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine and ciclosporin A [6, 7]. Inflammatory arthropathy exacerbation can be additionally treated with glucocorticosteroids, and intense pain with paracetamol or other non-steroidal anti-inflammatory drugs [6, 8].

In a recently published systematic literature review on the possibilities of analgesic therapies during pregnancy and lactation [8] no studies were found assessing the safety of such drugs as glucocorticosteroids, paracetamol, muscle relaxants, neuromodulators, antidepressants, opioids and opioid-like drugs in patients with IA. Only two papers out of 3974 initially analysed were regarded as meeting the evidence-based medicine (EBM) criteria. Based on them it was demonstrated that the incidence of developmental anomalies in the babies of mothers treated during pregnancy with NSAIDs was similar to that in the general population, but developmental anomalies of the heart (interventricular and/or interatrial septum defects) were more frequently found in the babies. No differences were found in the incidence of these anomalies depending on the type of drug administered: ibuprofen (in 1.3% of the patients), naproxen (1.5%), diclofenac (1.4%) [8]. It should be remembered to withdraw NSAIDs after the 32nd week of pregnancy, with the exception of low doses of acetylsalicylic acid. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, through the blockade of cyclooxygenases 1 and 2 contained in the smooth muscles and vascular endothelium, contribute to stenosis and/or preterm occlusion of the arterial duct, which lead to fetal circulatory failure and death, or death of the newborn due to signs of right ventricular failure.

Publications in recent years suggest a possibility of administration of TNF- α inhibitors in patients planning pregnancy. Numerous case reports and data from registers of rheumatic diseases and inflammatory bowel diseases do not show any increased risk of teratogenicity of those drugs [9–11]. It is also known that in the first weeks of pregnancy those drugs do not pass to the fetal circulation since the active placental transport mechanisms of IgG1 immunoglobulins develop after the 16th

munoglobulin (Ig) G1 rozwijają się po 16. tygodniu ciąży. Po tym czasie inhibitory TNF- α , których cząsteczka ma charakter IgG1 (adalimumab, golimumab, infliksymab), są aktywnie transportowane przez łożysko i w przypadku gdy leczenie stosowano w II–III trymestrze ciąży, utrzymują się w dużych stężeniach we krwi noworodka, zwiększając ryzyko infekcji. Wykazano, że inhibitory TNF- α o innej budowie cząsteczki (certolizumab pegol, etanercept) przechodzą w znikomych ilościach do krążenia płodu. Z uwagi na krótki okres półtrwania inhibitory TNF- α mogą być stosowane do czasu stwierdzenia ciąży, a następnie można je stosować po porodzie i w okresie karmienia piersią ze względu na ich niewykrywalne stężenia w mleku matki [10–12].

U większości chorych na ZChS dochodzi do zaostrzenia choroby po porodzie. Jest to sytuacja wymagająca podjęcia decyzji o intensywności leczenia przeciwzapalnego i możliwości kontynuowania karmienia piersią. Decyzja ta musi zostać podjęta wspólnie przez matkę (rodziców) i lekarza.

Zasady bezpieczeństwa leczenia przeciwreumatycznego w ciąży i laktacji, z uwzględnieniem zagadnienia wpływu leków na płodność i wpływu leczenia rodziców na rozwój potomstwa, przedstawiono w tabeli I.

Postępowanie w przypadku nieplanowanej ciąży

Ważną kwestią opieki reumatologicznej nad ciężarzną z ZChS jest postępowanie w wypadku nieplanowanej ciąży u pacjentki przyjmującej potencjalnie teratogenne leki. Zadaniem lekarza jest możliwie najpełniejsze, na podstawie aktualnych danych naukowych, poinformowanie pacjentki o ryzyku wystąpienia wady wrodzonej u rozwijającego się płodu, wyjaśnienie natury tych zaburzeń i przedstawienie rokowania. Aby dokonać właściwej oceny ewentualnych zaburzeń rozwojowych, zaleca się monitorowanie organogenezy w specjalistycznym ośrodku położniczym. Należy także pamiętać o wsparciu psychicznym chorej i ewentualnie o udzieleniu pomocy psychologa. Jeśli zajdzie taka konieczność, to decyzja o rozwiązaniu ciąży lub jej kontynuacji powinna zostać podjęta autonomicznie przez kobietę [13–15].

Leki przeciwreumatyczne przeciwwskazane w okresie prekoncepcji, ciąży i laktacji

Lekarz na podstawie bieżących publikacji naukowych powinien dysponować aktualną wiedzą dotyczącą zagrożeń związanych z farmakoterapią w okresie prekoncepcji, ciąży i laktacji. Spośród syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby nie należy stosować: metotreksatu, leflunomidu, cyklofosfamidu oraz mykofenolanu mofetylu, a z leków biologicznych: aba-

week of pregnancy. After that time, TNF- α inhibitors, the molecule of which is of IgG1 character (adalimumab, golimumab, infliximab), are actively transported through the placenta and, in the case when the treatment is conducted in the 2nd–3rd trimester of pregnancy, persist in high concentrations in neonatal blood, increasing the risk of infection. It was demonstrated that TNF- α inhibitors with other molecule structure (certolizumab pegol, etanercept) pass in slight amounts to the fetal circulation. In view of the short half-life, TNF- α inhibitors can be used until the diagnosis of pregnancy, and then they can be administered after labour and during the breastfeeding period in view of their undetectable concentrations in the mother's milk [10–12].

In most patients with IA the disease exacerbates after labour. This situation requires an immediate decision about the intensity of anti-inflammatory treatment and the possibility of breastfeeding continuation. That decision must be taken together by the mother/parents and the doctor.

The safety rules of antirheumatic treatment in pregnancy and lactation, taking into account the drug effects on fertility and the effect of treatment of the parents on the development of the offspring, are presented in Table I.

Management of unplanned pregnancy

The management of unplanned pregnancy in a patient taking potentially teratogenic drugs is an important issue of rheumatologic care of pregnant women with IA. The doctor's task includes informing the patient in the most complete way possible, according to the current scientific data, about the risk of developmental anomalies in the growing fetus, explaining the nature of those disturbances and suggesting the prognosis. In order to correctly assess the possible developmental anomalies, monitoring of organogenesis is recommended in a specialist obstetric centre. Psychological support for the patient should also be provided including possible assistance of a psychologist. If such a necessity arises, the decision about pregnancy termination or continuation should be taken independently by the woman [13–15].

Antirheumatic drugs contraindicated during preconception, pregnancy and lactation

The doctor, based on current scientific publications, should have topical knowledge on the risks connected with pharmacotherapy during preconception, pregnancy and lactation. Out of the synthetic disease-modifying drugs the following should not be administered: methotrexate, leflunomide, cyclophosphamide and mycophenolate mofetil. Out of biological drugs, abatacept,

Tabela I. Zasady bezpieczeństwa leczenia przeciwreumatycznego w okresie ciąży i laktacji
Table I. Principles of antirheumatic treatment during pregnancy and lactation

| Nazwa leku (kat. FDA) / Drug name (FDA category) | Wpływ na płodność / Effect on fertility | Uwagi nt. bezpieczeństwa leczenia w ciąży / Remarks about safety of treatment during pregnancy | Podawanie w czasie laktacji / Administration during lactation | Wpływ leczenia rodziców na rozwój potomstwa / Effect of treatment of parents on offspring development |
|--|---|--|---|--|
| prednizon (C) / prednisone (C) | bez wpływu / no effect | dozwolone; bezpieczna dawka w I trymestrze ciąży: < 15 mg/dobę prednizonu / allowed; safe dose in the 1 st trimester of pregnancy: < 15 mg prednisone daily | dozwolone / allowed | długoterminowa (30 lat) obserwacja dzieci rodziców leczonych prednizonem nie wykazała zaburzeń rozwojowych ani innych zdrowotnych / long-term (30 years) follow-up of chil- dren of parents treated with prednisone failed to demonstrate developmental anomalies or other health problems |
| chlorochina (C) hydroksychloro- china (C) / chloroquine (C) hydroxychloroquine (C) | bez wpływu / no effect | dozwolone; przerwanie leczenia nie zmniejsza ryzyka ekspozycji płodu z uwagi na długi okres półtrwania; preferowana hydroksychlorochina / allowed; treatment discontinuation does not reduce the risk of fetal expo- sure in view of long half-life; hydroxy- chloroquine preferred | dozwolone / allowed | długoterminowa (9 lat) obserwacja dzieci rodziców leczonych hydroksy- chlorochiną nie wykazała zaburzeń rozwojowych ani innych zdrowotnych / long-term (9 years) follow-up of chil- dren of parents treated with chloro- quine/hydroxychloroquine failed to demonstrate developmental anomalies or other health problems |
| sulfasalazyna (B) / sulfasalazine (B) | ♀ bez wpływu ♂ przemijająca niepłodność (oligospermia, zmniejszo- na ruchliwość, częściej komórki nieprawidłowe); odstawić na 3 mies. przed planowaną prokreacją / ♀ no effect ♂ transient infertility (oligospermia, reduced mobility, more frequent abnormal sperm cells); withdraw 3 months before planned procreation | dozwolone; wskazana suplementacja kwasem foliowym (przed ciążą i w czasie ciąży); zalecana dawka ≤ 2 g/dobę / allowed; recommended supplementa- tion with folic acid (before and during pregnancy); recommended dose ≤ 2 g daily | dozwolone z wyjątkiem wcześniaków z hiperbilirubinemią / allowed with the exception of premature babies with hyperbilirubinaemia | brak danych na temat długoterminowej obserwacji dzieci rodziców leczonych sulfasalazyną / no data on long-term follow-up of children of parents treated with sulfasalazine |
| azatiopryna (D) / azathioprine (D) | bez wpływu / no effect | dozwolone; zalecana dawka ≤ 2 mg/kg m.c./dobę / allowed; recommended dose ≤ 2 mg/ kg body weight daily | niezalecane (brak danych) / not recommended (no data) | długoterminowa obserwacja dzieci rodziców leczonych azatiopryną nie wykazała zaburzeń rozwojowych ani innych zdrowotnych / long-term follow-up of children of pa- rents treated with azathioprine failed to demonstrate developmental anomalies or other health problems |

Tabela I. cd.
Table I. cont.

| Nazwa leku (kat. FDA) / Drug name (FDA category) | Wpływ na płodność / Effect on fertility | Uwagi nt. bezpieczeństwa leczenia w ciąży / Remarks about safety of treatment during pregnancy | Podawanie w czasie laktacji / Administration during lactation | Wpływ leczenia rodziców na rozwój potomstwa / Effect of treatment of parents on offspring development |
|--|--|---|--|--|
| cyklosporyna A (C) / ciclosporin A (C) | bez wpływu / no effect | dozwolone; zalecana dawka 2,0–3,5 mg/kg m.c./dobę / allowed; recommended dose 2.0–3.5 mg/kg body weight daily | niezalecane / not recommended | dlugoterminowa obserwacja dzieci rodziców leczonych cyklosporyną A nie wykazała zaburzeń rozwojowych ani innych zdrowotnych / long-term follow-up of children of pa- rents treated with ciclosporin A failed to demonstrate developmental anom- alies or other health problems |
| metotreksat (X) / methotrexate (X) | ♀ bez wpływu ♂ przemijająca niepłodność (oligospermia); odstawić na 3 mies. przed planowaną prokreacją / ♀ no effect ♂ transient infertility (oligospermia); withdraw 3 months before planned procreation | przeciwwskazane; zalecana antykon- cepcja u kobiet i mężczyzn w czasie terapii oraz przez okres ≥ 3 miesięcy od ostatniej dawki; zalecana suplementacja kwasem folio- wym przed ciążą i w czasie ciąży / contraindicated; recommended con- traception in women and men during the therapy and for ≥ 3 months after the last dose; recommended folic acid supplementation before and during pregnancy | niezalecane / not recommended | dlugoterminowa (19 lat) obserwacja dzieci rodziców leczonych metotreksa- tem nie wykazała zaburzeń rozwojo- wych ani innych zdrowotnych / long-term (19 years) follow-up of children of parents treated with methotrexate failed to demonstrate developmental anomalies or other health problems |
| leflunomid (X) / leflunomide (X) | ♀ bez wpływu ♂ prawdopodobnie bez wpływu (mimo danych) / ♀ no effect ♂ possibly no effect (insuf- ficient data) | przeciwwskazane; zalecana antykon- cepcja u kobiet i mężczyzn w czasie terapii oraz przez okres ≥ 2 lat od ostatniej dawki, lub zastosować procedurę eliminacji leku przy użyciu cholestyraminy lub węgla aktywow- anego / contraindicated; recommended con- traception in women and men during the therapy and for ≥ 2 years after the last dose or drug elimination proce- dure with cholestyramine or activated charcoal should be applied | niezalecane (brak danych) / not recommended (no data) | brak danych na temat długotermi- nowej obserwacji dzieci rodziców leczonych leflunomidem / no data on long-term follow-up of children of parents treated with leflu- nomide |

Tabela I. cd.
Table I. cont.

| | | | | |
|---|---|---|--|--|
| cyklofosfamid (D) / cyclophosphamide (D) | ♀ wzrost ryzyka nieplodności proporcjonalnie do dawki przyjętej i gdy terapia po 31. roku życia; agoniści GRH dla zachowania funkcji gonad ♂ wzrost ryzyka nieplodności proporcjonalnie do dawki przyjętej; przed leczeniem krioprezervacja nasienia / ♀ increased risk of infertility proportionally to the dose taken and when the therapy is given after 31 years of age; GRH agonists for preservation of gonadal function ♂ increased risk of infertility proportionally to the dose taken; cryopreservation of sperm | przeciwwskazane; zalecana antykoncepcja u kobiet i mężczyzn w czasie terapii oraz u kobiet przez okres ≥ 6 mies. ¹ (do 12 mies.) ² od ostatniej dawki i u mężczyzn przez okres ≥ 4 mies. od ostatniej dawki; test ciążyowy przed każdorazowym podaniem leku / contraindicated; recommended contraception in women and men during the therapy and in women for ≥ 6 months ¹ (to 12 months) ² after the last dose and in men for ≥ 4 months after the last dose; pregnancy test before each administration of the drug | przeciwwskazane / contraindicated | badania populacyjne dzieci rodziców leczonych cyklofosfamidem nie wykazały zaburzeń rozwojowych ani innych zdrowotnych / population studies of children of parents treated with cyclophosphamide failed to demonstrate developmental anomalies or other health problems |
| mykofenolan mofetylu (D) / mycophenolate mofetil (D) | bez wpływu / no effect | niezalecane; zalecana antykoncepcja 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia, w czasie terapii oraz przez okres ≥ 6 tygodni od ostatniej dawki / not recommended; recommended contraception for 4 weeks before treatment beginning and for ≥ 6 weeks after the last dose | niezalecane (brak danych) / not recommended (no data) | brak obserwacji długoterminowych dzieci rodziców leczonych mykofenolanem mofetylu / no data on long-term follow-up of children of parents treated with mycophenolate mofetil |
| etanercept (B) / etanercept (B) | bez wpływu / no effect | przerwać leczenie zaraz po stwierdzeniu ciąży / discontinue treatment immediately after pregnancy detection | dozwolone / allowed | brak obserwacji długoterminowych dzieci rodziców leczonych inhibitorami TNF / no data on long-term follow-up of children of parents treated with TNF inhibitors |
| infliksymab (B) / infliximab (B) | bez wpływu / no effect | | dozwolone / allowed | |
| adalimumab (B) / adalimumab (B) | bez wpływu / no effect | | dozwolone / allowed | |
| certolizumab pegol (B) / certolizumab pegol (B) | bez wpływu / no effect | | dozwolone / allowed | |

Tabela I. cd.
Table I. cont.

| Nazwa leku (kat. FDA) / Drug name (FDA category) | Wpływ na płodność / Effect on fertility | Uwagi nt. bezpieczeństwa leczenia w ciąży / Remarks about safety of treatment during pregnancy | Podawanie w czasie laktacji / Administration during lactation | Wpływ leczenia rodziców na rozwój potomstwa / Effect of treatment of parents on offspring development |
|--|---|---|--|--|
| abatacept (C) / abatacept (C) | brak danych / no data | niezalecane; zalecana antykoncepcja u kobiet i mężczyzn w czasie terapii oraz przez ≥ 14 tygodni od ostatniej dawki / not recommended; recommended con- traception in women and men during the therapy and for ≥ 14 weeks after the last dose | niezalecane (brak danych) / not recommended (no data) | brak obserwacji długoterminowych dzie- ci rodziców leczonych abataceptem / no data on long-term follow-up of chil- dren of parents treated with abatacept |
| tocilizumab (C) / tocilizumab (C) | brak danych / no data | niezalecane; zalecana antykoncepcja u kobiet i mężczyzn w czasie terapii i do 3 miesięcy od ostatniej dawki / not recommended; recommended con- traception in women and men during the therapy and for 3 months after the last dose | niezalecane (brak danych) / not recommended (no data) | brak obserwacji długoterminowych dzie- ci rodziców leczonych tocilizumabem / no data on long-term follow-up of children of parents treated with tocilizumab |
| rytuksymab (C) / rituximab (C) | brak danych / no data | niezalecane; zalecana antykoncepcja u kobiet i mężczyzn w czasie terapii oraz przez ≥ 12 miesięcy od ostatniej dawki / not recommended; recommended con- traception in women and men during the therapy and for ≥ 12 months after the last dose | niezalecane (brak danych) / not recommended (no data) | brak obserwacji długoterminowych dzie- ci rodziców leczonych rytuksymabem / no data on long-term follow-up of chil- dren of parents treated with rituximab |
| NLPZ (B) / NSAIDs (B) | ♀ wpływ na zahamowanie lub opóźnienie owulacji ♂ bez wpływu na sperma- togenezę / ♀ inhibition or delay of ovulation ♂ no effect on spermatogenesis | od 32. tygodnia ciąży odstawić wszyst- kie NLPZ z wyjątkiem kwasu acetylosa- licylogowego w matych dawkach / from the 32 nd week of pregnancy with- draw all NSAIDs except acetylsalicylic acid in low doses | dozwolone: diklofenak sodu, ibupro- fen, indometacyna, kwas mefenamo- wy, naproksen / allowed: diclofenac sodium, ibupro- fen, indomethacin, mefenamic acid, naproxen | brak danych na temat długotermi- nowej obserwacji dzieci rodziców leczonych NLPZ / no data on long-term follow-up of chil- dren of parents treated with NSAIDs |

GRH – gonadotropin-releasing hormone; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; ♀ – kobiety, ♂ – mężczyźni;

¹na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego; ²na podstawie zaleceń FDA

Klasyfikacja FDA leków stosowanych w ciąży: B – badania na zwierzętach nie wykazały ryzyka dla płodu, brak badań z grupą kontrolną u ludzi; C – badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne lub zabójcze dla płodu, brak badań z grupą kontrolną u ludzi, jakkolwiek potencjalne korzyści z zastosowania mogą przewyższać ryzyko; D – istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód, jakkolwiek potencjalne korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko; X – badania na zwierzętach lub u ludzi wykazały niekorzystne działanie leku na płód i ryzyko jego zastosowania zdecydowanie przewyższa potencjalne korzyści.

GRH – gonadotropin-releasing hormone; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs; ♀ – women, ♂ – men;

¹based on the Characteristics of Medicinal Product; ²based on FDA recommendations

FDA Pharmaceutical Categories: B – animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women; C – animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks; D – there is positive evidence of adverse reaction of the fetus, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks; X – studies in animals or humans have demonstrated adverse reaction of the fetus, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits

taceptu, tocilizumabu i rytuksymabu [6, 7]. Pacjentki w wieku prokreacyjnym przed rozpoczęciem leczenia o udowodnionym lub potencjalnym działaniu teratogennym powinny zostać poinformowane o ryzyku wystąpienia wad wrodzonych u dziecka i pouczane o konieczności skutecznej antykoncepcji. Należy także wykonać test ciążowy, aby wykluczyć możliwość aktualnej ciąży.

Metotreksat

Na podstawie systematycznego przeglądu literatury z lat 1961–2007 odnotowano 101 opublikowanych przypadków chorych na RZS eksponowanych w ciąży na metotreksat (MTX) (w dawkach 5–25 mg/tydzień) w okresie od poczęcia do I trymestru. U 19 chorych (23%) doszło do poronienia, u 5 (5%) wystąpiły niewielkiego stopnia zaburzenia rozwojowe, a 55 ciężarnych (66%) urodziło zdrowe dzieci. Według autorów częstość poronień i zaburzeń rozwojowych w badanej grupie chorych była porównywalna z częstością dotyczącą zdrowej populacji [16]. Zwraca się jednak uwagę na większe ryzyko wystąpienia embriopatii w postaci atrezji płucnej (zarośnięcie zastawki tętnicy płucnej), przedwczesnego zarośnięcia szwów czaszkowych (*craniosynostosis*) oraz zaburzeń rozwojowych kończyn [17].

Innym zespołem wad wrodzonych przypisywanych działaniu MTX jest płodowy zespół aminopterynowy, na który składają się zaburzenia dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (rozszerzenie kręgosłupa, niedorozwój umysłowy, wodogłowie, bezmózgowie), układu szkieletowego (hipoplazja żuchwy, zrosty kostne, brak lub upośledzenie mineralizacji kości, wysokie podniebienie lub rozszerzenie podniebienia, szerokie osadzenie oczu lub grzbietu nosa, zrośnięcie lub brak palców, stopa końsko-szpota, szerokie ciemiączka) oraz wady serca (*dextrocardia*) [18].

Uważa się, że MTX ma najbardziej teratogenny wpływ między 6. a 8. tygodniem ciąży, krytyczna jest zaś dawka > 10 mg/tydz. [17]. Metotreksat w nieznacznych ilościach przechodzi do mleka matki, dlatego Amerykańskie Towarzystwo Pediatryczne (*American Academy of Pediatrics* – AAP) nie zaleca stosowania tego leku w czasie laktacji z uwagi na ryzyko supresji immunologicznej, neutropenii oraz nieznany wpływ na rozwój dziecka lub na karcynogenezę [19].

Leflunomid

W badaniach na zwierzętach leflunomid (LEF) wywoływał zaburzenia rozwojowe ośrodkowego układu nerwowego i szkieletu. Podawany szczurom w dawce 100-krotnie mniejszej niż stosowana u ludzi zwiększał śmiertelność noworodków i ryzyko wystąpienia małej urodzeniowej masy ciała [20].

tocilizumab and rituximab should not be administered [6, 7]. The patients at reproductive age should be informed about the risk of congenital anomaly development in the baby and instructed on the necessity of effective contraception measures before starting the treatment with a drug with proven or potential teratogenic effect. The possibility of being currently pregnant should also be ruled out by means of a pregnancy test.

Methotrexate

Based on a systematic review of literature from the years 1961–2007, 101 reported cases were found of patients with RA exposed to methotrexate (MTX) during pregnancy (in doses of 5–25 mg weekly) from conception to the end of the first trimester. In 19 patients (23%) miscarriage occurred, in 5 (5%) minor developmental anomalies were found, and 55 pregnant patients (66%) gave birth to healthy babies. According to the authors the incidence of miscarriages and developmental anomalies in the studied group of patients was similar to that in the healthy population [16]. Of interest was, however, the higher risk of embryopathy in the form of pulmonary valve atresia, craniosynostosis and developmental anomalies of the limbs [17].

Fetal aminopterin syndrome is another complex of congenital anomalies ascribed to the effect of MTX, which includes malformations of the central nervous system (spondyloschisis, mental retardation, hydrocephalus, anencephaly), skeleton (mandibular hypoplasia, synostoses, lack or impairment of bone mineralization, high palate or cleft palate, ocular hypertelorism or broad nasal bridge, syndactyly or adactyly, talipes equinovarus, large fontanelles) and of the heart (dextrocardia) [18].

It is believed that MTX exerts the most pronounced teratogenic effect between the 6th and the 8th week of pregnancy and the critical dose is > 10 mg weekly [17]. Methotrexate passes in slight amounts to breast milk; therefore the American Academy of Pediatrics (AAP) does not recommend that drug during lactation in view of the risk of immunological suppression, neutropenia and unknown effects on infant development or on carcinogenesis [19].

Leflunomide

In animal studies, leflunomide (LEF) caused developmental anomalies of the central nervous system and skeleton. When administered to rats in a dose 100 times lower than that used in humans, it increased the newborn mortality rate and the risk of low birth weight [20].

In a prospective study conducted by the Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) in the years 1999–2009 the course of pregnancy was assessed in 64 female patients with RA treated with LEF

W badaniu prospektywnym prowadzonym przez *Organization of Teratology Information Specialists* (OTIS) w latach 1999–2009 oceniono przebieg ciąży u 64 kobiet chorych na RZS leczonych LEF co najmniej do czasu koncepcji. U 95,3% chorych po stwierdzeniu ciąży zastosowano procedurę eliminacji leku przy użyciu cholestyraminy. Grupy porównawcze stanowiło 108 ciężarnych chorych na RZS nieleczonych dotąd LEF i 78 zdrowych kobiet w ciąży. Częstość występowania poważnych wad rozwojowych nie różniła się między grupami (5,4% vs 4,2% vs 4,2%, $p = 0,13$) i była porównywalna ze spodziewaną w populacji ogólnej (3–4%) [21].

Podobne wyniki przedstawiono w innej publikacji opisującej przebieg ciąży u 45 kobiet z chorobami reumatycznymi (m.in. ZChS, TRU, twardzina układowa), eksponowanych na LEF w czasie I trymestru ciąży (16 chorych) lub w okresie średnio do 15 tygodni poprzedzającym ciążę (29 chorych) [22].

Chociaż powyższe dane wskazują na realnie mniejsze, niż wcześniej sądzono, ryzyko teratogenności LEF, uważa się jednak, że potrzebne są analizy większych grup chorych i utrzymuje się zalecenie antykoncepcji w czasie stosowania tych leków [22]. Stężenie LEF bezpieczne dla rozwijającego się zarodka to 0,03 mg/l, co odpowiada około 10 okresom półtrwania leku. W przypadku planowania ciąży należy wstrzymać leczenie LEF i zastosować cholestyraminę (8,0 g 3 razy dziennie przez 10–11 dni), co przyspiesza eliminację aktywnego metabolitu leku i skraca okres półtrwania z 96 dni do jednego dnia. Alternatywnie można podać 4 razy na dobę 50 g sproszkowanego węgla aktywowanego. Następnie należy oznaczyć 2-krotnie w odstępie 2 tygodni stężenie leku w surowicy, które nie powinno przekraczać 0,03 mg/l. Jeśli stężenie leku przekracza tę wartość, procedura eliminacji powinna być kontynuowana do osiągnięcia bezpiecznego poziomu [20, 23]. Nie ma danych na temat przechodzenia LEF do mleka matki, dlatego z uwagi na nieznanne ryzyko nie zaleca się podawania leku w czasie laktacji.

Mykofenolan mofetylu

Mykofenolan mofetylu (MMF) jest powszechnie stosowany w transplantologii, jego skuteczność udowodniono także w toczniowym zapaleniu nerek. W ostatnim czasie ukazał się raport *European Network of Teratology Information Services* przedstawiający prospektywną obserwację 54 kobiet leczonych MMF od I trymestru ciąży [24]. Spontanicznym poronieniem zakończyło się 16 ciąży, elektywną terminacją – 12, a urodzeniem żywego dziecka – 29. U większości dzieci stwierdzono cechy wcześniactwa, u 1/3 – małą masę urodzeniową, u 26% – poważne zaburzenia rozwojowe.

Teratogeny wpływ MMF może mieć charakter zespołu mykofenolanowego, na który składają się zabu-

at least until conception. In 95.3% of the patients, after pregnancy detection the procedure of drug elimination with cholestyramine was applied. The control groups included 108 LEF-native pregnant patients with RA and 78 healthy pregnant women. The incidence of serious developmental anomalies was not different between the groups (5.4% vs. 4.2% vs. 4.2%, $p = 0.13$) and was similar to that expected in the general population (3–4%) [21].

Similar results were presented in another publication describing the course of pregnancy in 45 patients with rheumatoid diseases [including RA, systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis] exposed to LEF during the first trimester of pregnancy (16 patients) or during the mean period of 15 weeks preceding the pregnancy (29 patients) [22].

Although the above-mentioned data demonstrate a really lower risk of LEF teratogenicity than earlier expected, it is believed, however, that analyses of larger groups of patients are needed and the recommendation of applying contraceptive measures during administration of that drug is maintained [22]. The LEF concentration safe for developing embryos is 0.03 mg/l, which corresponds to about 10 half-lives of the drug. In pregnancy planning, LEF treatment should be discontinued and cholestyramine should be administered (8.0 g thrice daily for 10–11 days), which accelerates the elimination of the active metabolite of LEF and reduces its half-life from 96 days to one day. Alternatively, activated charcoal 50 g can be given four times daily. Then, the serum concentration of LEF should be determined twice at a two-week interval, and it should not exceed 0.03 mg/l. If it exceeds that value the elimination procedure should be continued until the safe level is reached [20, 23]. No data are available on the passage of LEF to breast milk; therefore, in view of the unknown risk, administration of the drug during lactation is not recommended.

Mycophenolate mofetil

Mycophenolate mofetil (MMF) is widely used in transplantology, and its effectiveness has also been proven in lupus nephritis. Recently a report was published by the European Network of Teratology Information Services on a prospective observation of 54 women treated with MMF from the first trimester of pregnancy [24]. Sixteen pregnancies ended with spontaneous abortion, 12 with elective abortion and 29 with live births. In most babies features of prematurity were found: in one-third of them, low birth weight; and in 26%, severe developmental anomalies.

The teratogenic effect of MMF can take the form of mycophenolate syndrome including developmental anomalies of the external ear: hypoplasia or lack of the external ear (microtia or anotia) usually combined with

zenia rozwojowe ucha zewnętrznego: hipoplazja lub brak ucha zewnętrznego – *microtia* lub *anotia* powiązane zazwyczaj z niedorozwojem lub atrezią kanału słuchowego i towarzyszącą głuchotą. Często dochodzi do rozszczepu wargi i/lub podniebienia z niedorozwojem żuchwy (*micrognathia*). W jednym przypadku obserwowano nieprawidłową szczelinę części twarzowej czaszki. Anomalie narządu wzroku, takie jak małoczość (*microphthalmia*) i rozszczep tęczówki lub siatkówki i naczyńówki (*coloboma*) są częste i mogą wywoływać ciężkie upośledzenie widzenia. Stwierdzano także dystalne zaburzenia kończyn (hipoplastyczne paznokcie u nóg), jak również wady wrodzone serca, nerek i/lub ośrodkowego układu nerwowego. W niektórych przypadkach opisano niedrożność przetyku, wrodzoną przepuklinę przeponową i anomalie kręgow. Zwykle nie obserwowano u dzieci deficytu intelektualnego [24, 25].

W związku z powyższymi danymi na temat MMF w 2007 r. Amerykańska Agencja Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) zmieniła kategorię bezpieczeństwa leku w ciąży z C na D. Aby uniknąć nieplanowanych ciąż u chorych stosujących leki zawierające MMF i ograniczyć ekspozycję płodu, FDA i producenci leku opracowali jeden wspólny system, nazwany *Mycophenolate REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy)*, który zawiera przewodnik dla pacjentek na temat leku i szkolenia dla lekarzy przepisujących MMF. Utworzono także rejestr ciąż z dobrowolnym udziałem pacjentek, które zaszły w ciążę w czasie przyjmowania MMF [26].

Brakuje danych na temat przechodzenia MMF do mleka matki, dlatego z uwagi na nieznanne ryzyko nie zaleca się podawania leku w czasie laktacji.

Cyklofosfamid

W badaniach na zwierzętach wykazano wpływ cyklofosfamid (CYC) na rozwój charakterystycznego zespołu zaburzeń rozwojowych mózgowia, kończyn oraz twarzy [27]. Cyklofosfamid miał nieprzewidywalny wpływ na rozwój płodu ludzkiego, gdyż podawany w I trymestrze ciąży nie zawsze powodował malformacje [28–32]. Na podstawie opisu 9 przypadków wykazano, że do obrazu embriopatii w przebiegu leczenia w I trymestrze CYC należą zaburzenia rozwoju części twarzowej czaszki, ucha, kończyn i narządów wewnętrznych, opóźnienie wzrostu i rozwoju w dzieciństwie [28–37]. Lek stosowany w II i III trymestrze nie wywoływał zmian strukturalnych, powodował jednak upośledzenie wzrostu, rozwoju neurologicznego, supresję hematopoezy u dziecka [28, 34].

Leczenie CYC zakończone przed ciążą nie zwiększało ryzyka poronień ani wad wrodzonych u dzieci [38]. Cyklofosfamid jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią, ponieważ przechodzi do mleka matki i może powodować supresję krwiotworzenia u noworodków [28].

hypoplasia or atresia of the auditory canal and accompanying deafness. It frequently leads to cleft lip and/or cleft palate with micrognathia. In one case an abnormal facial cleft was found. Anomalies of the eye, such as microphthalmia and coloboma of the iris or retina and chorioid, are frequent and may produce severe vision impairment. Distal malformations of the limbs have also been observed (hypoplastic toenails) as well as congenital anomalies of the heart, kidneys and/or central nervous system. In some cases oesophageal atresia, congenital diaphragmatic hernia and vertebral anomalies have been described. Usually, no intellectual deficit has been observed in the babies [24, 25].

With respect to the above-mentioned data on MMF, the American Food and Drug Administration (FDA) changed in 2007 the pregnancy safety category of the drug from C to D. In order to avoid unplanned pregnancies in patients using MMF-containing drugs and to limit fetal exposure, the FDA and drug manufacturers developed one common system, called Mycophenolate REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy), which includes a guidebook for the patients on the drug and training for doctors prescribing MMF. A pregnancy register was also created, with voluntary participation of patients who conceived during MMF treatment [26].

No data are available on MMF passage to breast milk; therefore, in view of the unknown risk, administration of the drug during lactation is not recommended.

Cyclophosphamide

In animal studies the effect of cyclophosphamide (CYC) was demonstrated on the occurrence of a characteristic syndrome of developmental malformations of the brain, limbs and face [27]. Cyclophosphamide exerted an unpredictable effect on the development of the human fetus, since when administered in the first trimester of pregnancy, it did not always cause malformations [28–32]. Based on a report of nine cases, it has been shown that the picture of embryopathy in the course of CYC treatment in the first trimester includes developmental anomalies of the facial skeleton, ear, limbs and internal organs, as well as growth and development retardation in childhood [28–37]. The drug administered in the 2nd and 3rd trimesters caused no structural changes but only impairment of growth and neurological development and haematopoiesis suppression in the babies [28, 34].

Treatment with CYC terminated before pregnancy did not increase the risk of miscarriage or congenital anomalies in the babies [38]. Cyclophosphamide is contraindicated during lactation since it passes to breast milk and can cause haematopoiesis suppression in newborns [28].

Abatacept

W badaniach na zwierzętach wykazano, że abatacept (ABA) przechodzi przez łożysko, a podawany w dawkach 29-krotnie większych niż stosowane u ludzi nie wykazywał działania teratogennego, chociaż wywoływał w niektórych przypadkach ograniczone zmiany funkcji immunologicznych [39]. W 5 badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ABA stwierdzono 10 przypadków ciąży. U 8 kobiet jednocześnie stosowano MTX lub LEF (u 3 ciąży zakończyły się poronieniem samoistnym, u 2 – poronieniem indukowanym, u 3 – ciąży kontynuowano do czasu raportu końcowego). U 2 kobiet leczonych ABA z powodu stwardnienia rozsianego w jednym przypadku ciąża została zakończona urodzeniem zdrowego dziecka 10 miesięcy po zakończeniu udziału w badaniu klinicznym, w drugim przypadku dokonano elektywnej aborcji w 4. tygodniu ciąży. Wykazano obecność ABA w mleku samic szczurów. Nie wiadomo, czy lek jest wydzielany z mlekiem ludzkim. W czasie leczenia ABA i do 14 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki leku kobiety nie powinny karmić swoich dzieci piersią [39].

Tocilizumab

Brakuje danych na temat wpływu tocilizumabu (TCZ) na rozwijający się płód i przebieg ciąży u ludzi. W badaniach na zwierzętach zastosowano dawki większe niż 8 mg/kg m.c. co 4 tygodnie i wykazano większe ryzyko poronień i śmierci zarodka lub płodu [40]. Nie ma danych na temat przechodzenia TCZ do mleka matki i dlatego z uwagi na nieznanne ryzyko nie zaleca się podawania leku w czasie laktacji.

Rytuksymab

Badania na zwierzętach nie wykazały fetotoksyczności rytuksymabu (RTX), ale udowodniły przechodzenie leku przez łożysko po 16. tygodniu ciąży i utrzymywanie się w surowicy płodu stężeń odpowiadających matczynym. Na podstawie opisów przypadków płodów eksponowanych na RTX w II i III trymestrze wykazano powstawanie limfopenii noworodków i delecję limfocytów B, które ulegały normalizacji w 6 miesięcy po porodzie [41–47]. Nie stwierdzono nieprawidłowych stężeń IgG ani zaburzonej odpowiedzi na szczepienia. W światowej bazie danych na temat bezpieczeństwa RTX zarejestrowano 153 ciąży o znanym przebiegu: 90 żywych urodzeń, wśród których 22 było przedwczesnych, 1 zgon noworodka i 11 dzieci z zaburzeniami hematologicznymi [48]. Brakuje danych na temat przechodzenia RTX do mleka matki i dlatego z uwagi na nieznanne ryzyko nie zaleca się podawania leku w czasie laktacji.

Zasady postępowania w okresie prekoncepcji, ciąży i laktacji u chorych na ZChS przedstawiono w tabeli II.

Abatacept

Animal studies demonstrated that abatacept (ABA) penetrated through the placenta and, when administered in doses 29 times higher than those used in humans, it exerted no teratogenic effect, although in some cases it caused limited changes of immunological functions [39]. In five clinical trials assessing the effectiveness and safety of ABA, 10 cases of pregnancy were reported. In eight women MTX or LEF was given at the same time (in three cases the pregnancies ended with spontaneous abortion, in two with induced abortion, and in three women the pregnancies were continued until the final report). In two women treated with ABA for multiple sclerosis, in one case the pregnancy resulted in birth of a healthy baby 10 months after termination of participation in the clinical trial, while in the other case elective abortion was performed in the 4th week of the pregnancy. The presence of ABA was found in the milk of female rats. It is not known whether the drug is excreted with human milk. During treatment with ABA and for 14 weeks after the last dose of the drug, women should not breastfeed their babies [39].

Tocilizumab

No data are available on the effect of tocilizumab (TCZ) on the developing fetus and pregnancy course in women. In animal studies doses higher than 8 mg/kg body weight were administered every four weeks and a higher risk of miscarriage and death of the embryo or fetus was demonstrated [40]. No data are available on the passage of TCZ to breast milk and therefore, in view of the unknown risk, administration of the drug during lactation is not recommended.

Rituximab

Animal studies demonstrated no fetotoxicity of rituximab (RTX) but proved drug penetration through the placenta after the 16th week of pregnancy and persistence of drug concentrations in the fetal serum equal to the maternal levels. Based on the case reports on fetuses exposed to RTX in the 2nd and 3rd trimesters, the development of neonatal lymphopenia and B-cell deletion were demonstrated, which returned to normal six months after birth [41–47]. No abnormal immunoglobulin G concentrations or disturbances of reactions to vaccinations were found. In the worldwide RTX safety database, 153 pregnancies with known results were recorded: 90 live births including 22 preterm, one death of the newborn and 11 babies with haematological disorders [48]. No data are available on the passage of RTX to breast milk and therefore, in view of the unknown risk, administration of the drug during lactation is not recommended.

The principles of management of preconception, pregnancy and lactation in patients with IA are presented in Table II.

Tabela II. Zasady postępowania w okresie prekoncepcji, ciąży i laktacji u chorych na ZChS**Table II.** Principles of management of preconception, pregnancy and lactation in patients with inflammatory arthropathies

| | |
|--|---|
| 1. Edukacja chorego / <i>Patient education</i> | Konieczne jest, by lekarz reumatolog omówił z chorym na ZChS planującym rodzicielstwo zagadnienia wpływu choroby (jej aktywności, leczenia) na możliwość prokreacji i bezpieczeństwo ciąży / <i>It is necessary that the rheumatologist discusses with the parenthood-planning IA patient the issues of the effect of the disease (its activity, treatment) on the possibility of procreation and safety of pregnancy</i> |
| 2. Profilaktyka wpływu teratogennego leku / <i>Prevention of the teratogenic effect of the drug</i> | Pacjentki w wieku prokreacyjnym przed rozpoczęciem leczenia o udowodnionym lub potencjalnym działaniu teratogennym należy poinformować o ryzyku wad wrodzonych u dziecka, poinstruować o konieczności skutecznej antykoncepcji i wykluczyć testem ciążowym możliwość aktualnej ciąży / <i>Patients at reproductive age, before starting the treatment with a proven or potential teratogenic effect, should be informed about the risk of development of congenital anomalies in the baby, and instructed on the necessity of effective contraceptive measures. The possibility of being currently pregnant should be ruled out by means of a pregnancy test</i> |
| 3. Ocena niekorzystnego wpływu choroby / <i>Assessment of unfavourable effect of the disease</i> | U pacjentki planującej ciążę należy przeprowadzić ocenę stanu choroby (aktywności, uszkodzenia narządów wewnętrznych) i zdefiniować czynniki ryzyka powikłań ciąży (np. przeciwciała antyfosfolipidowe, anty-SSA /Ro, anty-SSB /La) / <i>In a pregnancy-planning patient an assessment of disease status (activity, internal organ damage) should be carried out and the risk factors of pregnancy complications (e.g. antiphospholipid anti-SSA/Ro, anti-SSB/La antibodies) should be identified</i> |
| 4. Planowanie ciąży / <i>Pregnancy planning</i> | Korzystnym dla przyszłej matki i rozwijającego się dziecka jest zaplanowanie ciąży w okresie utrzymującej się co najmniej 6 miesięcy remisji lub małej aktywności choroby / <i>It is good for the future mother and the developing baby to plan the pregnancy in the period of remission or low disease activity lasting for at least six months</i> |
| 5. Leki przeciwwskazane / <i>Contraindicated drugs</i> | W okresie planowania ciąży należy odstawić leki o niekorzystnym lub nieznanym wpływie na rozwój zarodka i płodu, w tym następujące leki przeciwreumatyczne: metotreksat, leflunomid, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, a z leków biologicznych: abatacept, tocilizumab i rytuksymab. Inhibitory TNF- α należy odstawić zaraz po stwierdzeniu ciąży / <i>During pregnancy planning, drugs with adverse or unknown effect on the development of the embryo or fetus should be withdrawn, including the antirheumatic drugs methotrexate, leflunomide, cyclophosphamide and mycophenolate mofetil, and the biological drugs abatacept, tocilizumab and rituximab. TNF-α inhibitors should be withdrawn immediately after pregnancy</i> |
| 6. Leki dozwolone / <i>Allowed drugs</i> | Decyzja o rodzaju leczenia chorej na ZChS w ciąży i laktacji powinna uwzględniać konieczność skutecznej redukcji aktywności choroby matki oraz bezpieczeństwo dziecka. Wśród leków dopuszczonych do stosowania w ciąży są leki antymalaryczne, sulfasalazyna, azatiopryna, cyklosporyna A, glikokortykosteroidy oraz NLPZ. W okresie laktacji dodatkowo można stosować inhibitory TNF- α , a dane co do bezpieczeństwa azatiopryny i cyklosporyny są niepewne / <i>The decision about the type of treatment of the IA patient during pregnancy and lactation should take into account the necessity of an effective reduction of disease activity in the mother and safety of the baby. The drugs allowed for use during pregnancy include antimalarials, sulfasalazine, azathioprine, ciclosporin A, glucocorticosteroids and NSAIDs. During lactation additionally TNF-α inhibitors may be used; the azathioprine and ciclosporin safety data are uncertain</i> |
| 7. Monitorowanie aktywności choroby / <i>Monitoring of disease activity</i> | Przez okres ciąży należy monitorować aktywność ZChS co 4–12 tygodni, w zależności od stanu pacjentki / <i>Throughout the pregnancy period IA activity should be monitored every 4–12 weeks, depending on the patient's condition</i> |
| 8. Choroby towarzyszące / <i>Accompanying diseases</i> | Należy także kontrolować i leczyć stany często wikłające przebieg ciąży, takie jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zakażenia dróg moczowych / <i>Conditions frequently complicating pregnancy course, such as arterial hypertension, diabetes mellitus and urinary tract infections, should be monitored and treated</i> |
| 9. Łączona opieka specjalistyczna / <i>Combined specialist care</i> | Zaleca się, by opieka nad chorą na ZChS w ciąży była sprawowana przez zespół specjalistów: reumatologa, położnika i pediatrę (neonatologa) oraz innych specjalistów, zależnie od przebiegu choroby matki / <i>According to recommendations the care of a pregnant IA patient should be provided by a team of specialists: rheumatologist, obstetrician and paediatrician (neonatologist) and other specialists, depending on the disease course in the mother</i> |
| 10. Wsparcie chorego / <i>Support for patient</i> | Z uwagi na szczególną sytuację emocjonalną pacjentów z chorobą reumatyczną planujących założenie rodziny konieczne jest zapewnienie tym chorym wsparcia psychicznego / <i>In view of the particular emotional status of family-planning patients with rheumatic disease, it is necessary to provide such patients with psychological support</i> |

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Authors declare no conflict of interest.

Piśmiennictwo

References

- Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, et al. Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1534-1542.
- Jawaheer D, Zhu JL, Nohr EA, Olsen J. Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1517-1521.
- Silva CA, Bonfa E, Østensen M. Maintenance of fertility in patients with rheumatic diseases needing antiinflammatory and immunosuppressive drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1682-1690.
- Camacho EM, Harrison M, Farragher TM, et al. Parity, time since last live birth and long-term functional outcome: a study of women participating in the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 642-645.
- 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.
- Østensen M, Lockshin M, Doria A, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 Suppl 3: iii28-31.
- Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Antirheumatic drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 209.
- Adams K, Bombardier C, van der Heijde DM. Safety of pain therapy during pregnancy and lactation in patients with inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl.* 2012; 90: 59-61.
- Clowse ME. The use of anti-TNF α medications for rheumatologic disease in pregnancy. *Int J Womens Health* 2010; 2: 199-209.
- Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 286-292.
- Chakravarty EF. Treat to Target: rheumatoid arthritis in pregnant patients. *The Rheumatologist*; October 2012.
- Østensen M, Förger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 470-475.
- Bermas BL. Patients' unplanned pregnancies present counseling issues for rheumatologists. *The Rheumatologist*; May 2013.
- Chervenak F, McCullough LB. Responsibly counselling women about the clinical management of pregnancies complicated by severe fetal anomalies. *J Med Ethics* 2012; 38: 397-398.
- Wilkinson D. Fatal fetal paternalism. *J Med Ethics* 2012; 38: 396-397.
- Martínez Lopez JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 678-684.
- Hyouon SC, Običan SG, Scialli AR. Teratogen update: methotrexate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; 94: 187-207.
- Buckley LM, Bullaboy CA, Leichtman L, Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 971-973.
- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776-789.
- Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava); a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology* 2001; 63: 106-112.
- Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, et al.; Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1494-1503.
- Cassina M, Johnson DL, Robinson LK, et al.; Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2085-2094.
- Characteristics of medicinal product leflunomide.
- Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A* 2012; 158A: 588-596.
- Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, et al. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 1241-1248.
- <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrug-safetyinformationforpatientsandproviders/ucm111294.htm>; Questions and Answers: FDA Approves a Single Shared Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for Mycophenolate-containing Medicines: 9/25/2012.
- Mirkes PE. Cyclophosphamide teratogenesis. A review. *Teratog Carcinog Mutagen* 1985; 5: 75-88.
- Durodola JI. Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: a case report. *J Nat Med Assoc* 1979; 71: 165-166.
- Greenberg LH, Tanaka KR. Congenital anomalies probably induced by cyclophosphamide. *JAMA* 1964; 188: 423-426.
- Toledo TM, Harper RC, Moser RH. Fetal effects during cyclophosphamide and irradiation therapy. *Ann Intern Med* 1971; 74: 87-91.
- Murray CL, Reichert JA, Anderson J, Twigg LB. Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy. A case report. *JAMA* 1984; 252: 2607-2608.
- Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R, et al. Teratogenic effects of first-trimester cyclophosphamide therapy. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 462-464.
- Zemlickis D, Lishner M, Erlich R, Koren G. Teratogenicity and carcinogenicity in a twin exposed in utero to cyclophosphamide. *Teratog Carcinog Mutagen* 1993; 13: 139-143.

34. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992; 152: 573-576.
35. Enns GM, Roeder E, Chan RT, et al. Apparent cyclophosphamide (cytoxan) embryopathy: a distinct phenotype? *Am J Med Genet* 1999; 86: 237-241.
36. Paladini D, Vassallo M, D'Armiento MR, et al. Prenatal detection of multiple fetal anomalies following inadvertent exposure to cyclophosphamide in the first trimester of pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70: 99-100.
37. Vaux KK, Kahole NC, Jones KL. Cyclophosphamide, methotrexate, and cytarabine embryopathy: is apoptosis the common pathway? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 403-408.
38. Gershenson DM. Menstrual and reproductive function after treatment with combination chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988; 6: 270-275.
39. Characteristics of medicinal product Orencia (abatacept).
40. Characteristics of medicinal product RoActemra (tocilizumab).
41. Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MW, van Well GT. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol* 2008; 2008: 271363.
42. Herold M, Schnohr S, Bittrich H. Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy [letter]. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3439.
43. Decker M, Rothermundt C, Holländer G, et al. Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 693-694.
44. Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, et al. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. *Haematologica* 2006; 91: 1426-1427.
45. Scully M, Starke R, Lee R, et al. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17: 459-463.
46. Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Eur J Haematol* 2004; 72: 292-295.
47. Ojeda-Urbe M, Gilliot C, Jung G, et al. Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn. *J Perinatol* 2006; 26: 252-255.
48. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011; 117: 1499-1506.