

## Płodność, planowanie ciąży i farmakoterapia w okresie ciąży i karmienia piersią u chorych na toczeń rumieniowaty układowy

### *Fertility, pregnancy and breastfeeding in systemic lupus erythematosus patients*

Maria Majdan<sup>1</sup>, Lidia Ostanek<sup>2</sup>, Marzena Olesińska<sup>3</sup>, Mariola Kosowicz<sup>4</sup>,  
Justyna Teliga-Czajkowska<sup>5</sup>, Piotr Wiland<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup>Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

<sup>3</sup>Klinika Chorób Tkanki Łącznej, Instytut Reumatologii, Warszawa

<sup>4</sup>Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

<sup>5</sup>Zakład Dydaktyki Ginekologiczno-Położniczej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

<sup>1</sup>Chair and Department of Rheumatology and Systemic Connective Tissue Diseases, Medical University of Lublin

<sup>2</sup>Department of Rheumatology and Internal Diseases, Pomeranian Medical University

<sup>3</sup>Department of Connective Tissue Diseases, Institute of Rheumatology in Warsaw

<sup>4</sup>Centre of Oncology, Maria Skłodowska-Curie Institute in Warsaw

<sup>5</sup>Gynaecology and Obstetrics Didactic Division, Warsaw Medical University

<sup>6</sup>Chair and Department of Rheumatology and Internal Diseases, Medical University of Wrocław

**Słowa kluczowe:** rekomendacje, toczeń rumieniowaty układowy, płodność, ciąża, leczenie, monitorowanie chorej.

**Key words:** recommendations, systemic lupus erythematosus, fertility, pregnancy, treatment, monitoring.

#### Streszczenie

Większość chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest w wieku prokreacyjnym. Średni wiek zachorowania na TRU to 29 lat. Inaczej niż w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, w czasie ciąży u chorych na TRU choroba pozostaje nadal aktywna lub może nawet dojść do jej zaostrzenia. Ciąża – przygotowanie do niej, przebieg, okres karmienia piersią – stanowi poważne wyzwanie terapeutyczne i organizacyjne dla lekarzy opiekujących się chorymi na TRU. Prowadzenie ciąży oraz okres połogu u chorej na TRU wymaga ścisłej współpracy lekarzy różnych specjalności, w tym przede wszystkim reumatologa i położnika. W pracy zostały przedstawione zalecenia dotyczące przygotowania do ciąży, leczenia choroby podstawowej oraz powikłań ciążowych w czasie ciąży i w okresie karmienia piersią u chorych na TRU. Szczególną uwagę zwrócono na leczenie zgodnie z ostatnio opublikowanymi rekomendacjami dla chorych na toczniowe zapalenie nerek.

#### Summary

The majority of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are at reproductive age. The mean age of SLE onset is 29 years. In contrast to rheumatoid arthritis, in pregnant patients with SLE the disease is still active or even may be exacerbated. Pregnancy – preparation for it, its course, and the breastfeeding period – is a major therapeutic and organizational challenge for doctors taking care of patients with SLE. The management of pregnancy and puerperium in a patient with SLE requires close cooperation of doctors of various specialities, including in the first place rheumatologists and obstetricians. In the paper the recommendations are presented concerning preparation for pregnancy, treatment of the underlying disease and complications during pregnancy and the breastfeeding period in SLE patients. Particular attention is paid to the treatment according to the recently published recommendations for patients with lupus nephritis.

---

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Maria Majdan, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, tel. +48 81 724 47 90, faks +48 81 724 45 15, e-mail: maria.majdan@gmail.com

**Praca wpłynęła:** 23.12.2013 r.

## Wstęp

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest chorobą autoimmunizacyjną, na którą chorują przede wszystkim kobiety w wieku, w którym problemy zdrowotne związane z ciążą są bardzo istotne. Średni wiek zachorowania to 29 lat [1–3]. Inaczej niż w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, w czasie ciąży u chorych na TRU choroba pozostaje nadal aktywna lub nawet może dojść do jej zaostrzenia [3–7]. Właściwe przygotowanie chorej na TRU do ciąży, stosowanie w czasie ciąży odpowiednich leków kontrolujących aktywność choroby oraz monitorowanie aktywności choroby w czasie ciąży istotnie wpłynęło na poprawę rokowania co do pozytywnego przebiegu ciąży u chorych na TRU w ostatnich latach [3–5, 7, 8]. Opublikowane aktualne rekomendacje ACR i EULAR dotyczące postępowania w TRU oraz w toczniowym zapaleniu nerek (TZN) uwzględniają problemy ciążowe u chorych na TRU; określają one również leki, które mogą być stosowane, oraz zasady monitorowania chorych na TRU będących w ciąży [6, 9–13].

## Płodność chorych na toczeń rumieniowaty układowy

W porównaniu z ogólną populacją płodność kobiet chorych na toczeń jest zbliżona (częstość niepłodności ok. 17%) [3, 5, 14]. Pomimo to, przede wszystkim z powodu samej choroby i jej powikłań, liczba dzieci urodzonych przez chore na TRU, a szczególnie chore na TZN, jest mniejsza od porównywalnej w populacji [3, 5]. Zaburzenia płodności kobiet i mężczyzn chorych na TRU mogą być spowodowane wieloma czynnikami, takimi jak: stosowanie dużych dawek glikokortykosteroidów (GKS), niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) czy wcześniejsze leczenie cyklofosfamidem. Ryzyko uszkodzenia gonad w czasie leczenia cyklofosfamidem zwiększa się z wiekiem chorych i kumulacyjną dawką leku. Przejściowa niepłodność u mężczyzn chorych na TRU może być związana ze stosowaniem metotreksatu i zwykle ustępuje po kilku miesiącach od odstawienia leku [3, 5–7]. Istotny wpływ na płodność mogą mieć niektóre autoprzeciwciała, takie jak przeciwciała antyfosfolipidowe (APL) czy przeciwciała przeciwplemnikowe [15].

## Przygotowanie do ciąży chorej na toczeń rumieniowaty układowy

Przygotowując do ciąży chorą na TRU, należy ocenić aktywność choroby oraz stopień nieodwracalnego uszkodzenia narządów. Przeciwwskazane jest planowanie ciąży u chorej w aktywnym okresie choroby, w czasie leczenia indukującego remisję, u chorych z nadciśnieniem tętniczym płucnym oraz z zaawansowaną niewy-

## Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease occurring mainly in women at the age when health problems associated with pregnancy are very significant. The mean age of disease onset is 29 years [1–3]. In contrast to rheumatoid arthritis, in pregnant patients with SLE the disease is still active or even may be exacerbated [3–7]. Adequate preparation of the SLE patient for pregnancy, administration during pregnancy of adequate drugs that control the activity of the disease and monitoring of disease activity during pregnancy have significantly improved in recent years the prognosis for a positive course of pregnancy in SLE patients [3–5, 7, 8]. The currently published ACR and EULAR recommendations concerning the management of SLE and lupus nephritis (LN) include pregnancy problems in SLE patients. They also describe the drugs that can be used and the principles of monitoring pregnant patients with SLE [6, 9–13].

## Fertility of patients with systemic lupus erythematosus

Compared with the general population, the fertility of women with SLE is similar (infertility incidence about 17%) [3, 5, 14]. In spite of that, mainly due to the disease and its complications, the number of children born by SLE patients, particularly those with LN, is lower than that in a comparable control population [3, 5]. Fertility disturbances in women and men with SLE may be caused by many factors, such as administration of high doses of glucocorticosteroids (GCSs), non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or previous treatment with cyclophosphamide. The risk of gonadal damage during cyclophosphamide therapy increases with the age of the patients and the cumulative dose of the drug. Transient infertility in men with SLE may be associated with methotrexate administration and usually regresses within several months following drug discontinuation [3, 5–7]. Some autoantibodies, such as antiphospholipid (APL) antibodies or antisperm antibodies, may exert a significant effect on fertility [15].

## Preparation of a patient with systemic lupus erythematosus for pregnancy

During the preparation of a patient with SLE for pregnancy, the activity of the disease and degree of irreversible organ damage should be assessed. Pregnancy planning is not indicated in patients at the active stage of the disease, during remission-inducing treatment, in patients with pulmonary arterial hypertension and advanced renal failure. Most favourable is pregnancy

dolnością nerek. Najkorzystniejsze jest planowanie ciąży u kobiet na TRU, u których została osiągnięta niska aktywność choroby lub które znajdują się w okresie remisji trwającej przynajmniej 6 miesięcy. Przed planowaną ciążą u chorej na TRU należy wykonać oznaczenie auto-przeciwciał, których obecność może łączyć się ze specyficznymi problemami ciążowymi:

- przeciwciała antyfosfolipidowe (aCL; anti- $\beta$ 2-GPI; LAC),
- przeciwciała anti-SSA/Ro; anti-SSB/La.

Przed planowaniem ciąży u chorej na TRU należy odpowiednio dostosować leczenie immunosupresyjne podtrzymujące remisję choroby oraz odstawić z odpowiednim marginesem czasowym przeciwwskazane w czasie ciąży leki immunosupresyjne (metotreksat, leflunomid, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu). Można utrzymać leczenie GKS, azatiopryną, cyklosporyną. Szczególnie wskazane jest kontynuowanie przyjmowania hydroksychlorochiny, która obniża aktywność choroby w czasie ciąży bez negatywnego wpływu na dziecko [1, 5, 6, 9–13].

Przygotowując do ciąży chorą na TRU z nadciśnieniem tętniczym, należy odpowiednio modyfikować leczenie hipotensyjne: odstawić inhibitory ACE i sartany, zamieniając je na metyldopę, blokery kanału wapniowego czy hydralazynę. Chore na TRU z wtórnym zespołem antyfosfolipidowym w razie stwierdzenia ciąży należy uprzedzić o konieczności zamiany leczenia warfaryną na heparynę drobnocząsteczkową.

## Przebieg ciąży u chorych na toczeń rumieniowaty układowy

Rokowanie co do pomyślnego przebiegu ciąży u chorych na TRU istotnie poprawiło się w ostatnich latach; częstość zaostrzeń TRU w czasie ciąży zmniejszyła się istotnie (z 35,9% w badaniach przed 1990 r. do 24,3% po 1999 r.); liczba żywych urodzeń istotnie się zwiększyła (z 64,9% do 77%). Obserwuje się jednak w tym samym czasie wyraźne zwiększenie liczby porodów ukończonych przed terminem (z 19,1% do 24,5%) [4, 5, 16].

## Wpływ aktywności toczenia rumieniowatego układowego na przebieg ciąży

Wpływ ciąży na aktywność TRU jest wciąż dyskusyjna. Nie wszyscy zauważają wzrost aktywności choroby w czasie ciąży. Ryzyko zaostrzeń zwiększa się u kobiet z aktywną postacią choroby – na miesiąc przed zapłodnieniem oraz u tych, które przerywają przyjmowanie leków po zajściu w ciążę. Wysoka aktywność choroby jest czynnikiem ryzyka przedwczesnych porodów. Niska aktywność choroby wpływa pozytywnie na stan zdrowia matki i zwiększa szansę urodzenia zdrowego dziecka.

planning in women with SLE, in whom low activity of the disease has been achieved or who are in remission lasting for at least six months. Before a planned pregnancy in a patient with SLE, a determination should be performed of autoantibodies which could be associated with specific pregnancy problems:

- antiphospholipid antibodies (aCL; anti- $\beta$ 2-GPI; LAC),
- anti-SSA/Ro; anti-SSB/La antibodies.

Before pregnancy planning in a patient with SLE the immunosuppressive remission-maintaining treatment should be appropriately adjusted and the immunosuppressive drugs contraindicated during pregnancy (methotrexate, leflunomide, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil) should be withdrawn with an adequate margin of time. The treatment with glucocorticosteroids (GCSs), azathioprine and ciclosporin can be continued. Particularly indicated is hydroxychloroquine treatment continuation, which reduces disease activity during pregnancy without any negative effect on the baby [1, 5, 6, 9–13].

During the preparation of a patient with SLE and arterial hypertension for pregnancy, the hypotensive treatment should be appropriately adjusted: ACE inhibitors and sartans should be withdrawn, exchanging them for methyldopa, calcium channel blockers or hydralazine. SLE patients with secondary antiphospholipid syndrome should be informed about the necessity to exchange treatment with warfarin for low molecular weight heparin in the case of pregnancy occurrence.

## Pregnancy course in patients with systemic lupus erythematosus

The prognosis as to a favourable course of pregnancy in patients with SLE has improved significantly in recent years; the incidence of SLE exacerbations during pregnancy decreased significantly (from 35.9% in the studies before 1990 to 24.3% after 1999); the number of live births increased significantly (from 64.9% to 77%). At the same time however, an evident increase has been observed of the number of preterm births (from 19.1% to 24.5%) [4, 5, 16].

## The effect of systemic lupus erythematosus activity on the course of pregnancy

The effect of pregnancy on SLE activity is still discussed. Not all authors note an increase in disease activity during pregnancy. The risk of exacerbations increases in women who have the active form of the disease a month before conception and in those who discontinue drug use after conception. High disease activity is

Dostępne są skale oceny aktywności TRU dostosowane dla ciężarnych: Skala BILAG2004 – dla ciężarnych oraz indeks aktywności tocznia w ciąży (*Lupus Activity Index in Pregnancy* – LAI-P) [17, 18]. Pozwalają one odróżnić objawy związane z fizjologiczną ciążą od objawów zaostrzenia TRU. Ostatnio wykazano, że niekorzystnymi wskaźnikami prognostycznymi ryzyka przedwczesnego porodu u chorych na TRU o umiarkowanej aktywności choroby jest podwyższone stężenie ferrytyny, kwasu moczowego i zmniejszone stężenie estradiolu we krwi między 20. a 28. tygodniem ciąży [19].

## Toczniove zapalenie nerek w czasie ciąży

Zwiększone ryzyko ciążowe istnieje u chorych z toczniową chorobą nerek (TZN) z wcześniejszym wywiadem TZN, a największe u tych z aktywną chorobą nerek w czasie ciąży. U chorych na TRU z TZN występuje duże ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego związanego z ciążą oraz większe ryzyko zaostrzenia w czasie ciąży choroby nerek [20, 21].

Ostatnio opublikowane zalecenia ACR i EULAR dotyczące leczenia TZN uwzględniają problemy związane z leczeniem choroby nerek w czasie ciąży u chorych na TRU [11, 12].

Rekomendacje ACR szczegółowo przedstawiają zasady stosowania leków w poszczególnych klasach TZN oraz postępowanie w zależności od aktywności choroby [11]. U chorych, które mają w wywiadzie TZN, a aktualnie nie stwierdza się u nich żadnych objawów chorobowych, nie zaleca się leczenia profilaktycznego. Przy niskiej aktywności TZN zaleca się kontynuowanie podawania hydroksychlorochiny w dawce 200–400 mg/dobę. W klinicznie aktywnym TZN zaleca się stosowanie GKS (prednizon w dawkach wymaganych do hamowania aktywności). Jeśli konieczne jest obniżenie dawek GKS lub kontrola TZN zaleca się azatioprynę (nie należy przekraczać dawki 2 mg/kg m.c. na dobę). Zalecenia ACR wskazują na konieczność monitorowania ciężarnej z aktywnym TZN przez comiesięczne wizyty, w czasie których wykonuje się pomiary ciśnienia i takie badania, jak analiza moczu, stosunek białka do kreatyniny w moczu, oznaczenia we krwi stężenia kreatyniny, składowej dopełniacza C3 i C4 i miana przeciwciał anti-ds-DNA. U ciężarnej bez objawów aktywnej choroby nerek, natomiast z przebyłym TZN, te oznaczenia należy wykonywać co 3 miesiące, przy czym pomiar RR i analiza moczu powinny być wykonywane co miesiąc [11].

W zaleceniach EULAR podkreśla się, że ciąża może być planowana w stabilnym okresie choroby; przy białkomoczu poniżej 500 mg/dobę w ostatnich 6 miesiącach choroby oraz GFR > 50 ml/min. W stabilnej chorobie nerek należy kontynuować dotychczasowe leczenie akceptowane

a risk factor for preterm births. Low disease activity has a favourable effect on the mother's health condition and increases the chances for giving birth to a healthy baby.

The following scales are available for SLE activity assessment, adjusted to pregnant women: the BILAG2004 scale for pregnant women and the Lupus Activity Index in Pregnancy (LAI-P) [17, 18]. They make it possible to distinguish the signs associated with a physiological pregnancy from the signs of SLE exacerbation. It has been recently demonstrated that increased concentrations of ferritin and uric acid and decreased concentration of oestradiol in blood between the 20<sup>th</sup> and the 28<sup>th</sup> week of pregnancy are unfavourable prognostic risk factors of preterm labour in SLE patients with moderate disease activity [19].

## Lupus nephritis during pregnancy

Patients with lupus nephritis (LN) with an earlier history of LN are at higher pregnancy risk, while those with active renal disease during pregnancy are at the highest risk. In patients with SLE and LN a high risk is present of arterial pressure development associated with pregnancy and a higher risk for renal disease exacerbation during pregnancy [20, 21]. The recently published ACR and EULAR guidelines concerning the treatment of LN take into account the problems associated with the treatment of renal disease during pregnancy in patients with SLE [11, 12].

The ACR recommendations present in detail the principles of pharmacotherapy in individual LN classes and the management depending on the activity of the disease [11]. In patients who give a history of LN but currently have no signs of the disease, no prophylactic treatment is recommended. In cases of low LN activity, it is recommended to continue hydroxychloroquine administration in 200–400 mg daily doses. In clinically active LN, GCS administration is recommended (prednisone in doses required for activity inhibition). If GCS dose reduction or LN control is necessary, azathioprine is recommended (the daily dose of 2 mg/kg body weight should not be exceeded). The ACR recommendations point to the necessity of monitoring of pregnant patients with active LN at monthly visits, during which blood pressure measurements are taken and such tests are performed as urine analysis, urinary protein/creatinine ratio, and blood level determinations of creatinine, C3 and C4 complement components and anti-ds-DNA antibody titre. In pregnant patients without signs of active kidney disease but with a history of LN, these determinations should be performed every three months, while BP measurement and urine analysis should be carried out monthly [11].

w ciąży (hydroksychlorochina; prednizon oraz azatiopryna). Mykofenolan mofetylu i cyklofosfamid nie powinny być stosowane na 3 miesiące przed ciążą, a leki biologiczne powinny być odstawione przynajmniej 4 miesiące przed ciążą. Kwas acetylosalicylowy w niskich dawkach jest zalecany w celu zapobiegania stanowi przedrzucawkowemu. U chorych z zespołem nerczycowym powinno być stosowane leczenie antykoagulacyjne. Podkreślone zostało, że każdy spadek stężenia C3 i C4 jest istotny klinicznie. W opornych przypadkach TZN w ciąży mogą być stosowane inhibitory kalcineuryny, dożylny immunoglobuliny, immunoabsorpcja oraz plazmaferezy [12].

### **Inne powikłania ciążowe związane z toczniem rumieniowatym układowym**

U chorych na TRU z obecnością przeciwciał anti-Ro i anti-La, które mogą przechodzić przez łożysko, istnieje zwiększone ryzyko rozwoju tocznia noworodkowego ze zmianami skórnymi, cytopeniami, a u niektórych noworodków wrodzonego bloku serca. Zaleca się monitorowanie serca płodu w czasie ciąży u chorych na TRU z przeciwciałami anti-Ro i anti-La pod kątem wystąpienia tego powikłania. Blok serca rozwija się zwykle między 18. a 24. tygodniem ciąży. W przypadku świadomego leczenia płodu GKS powinny być stosowane pochodne fluorowe GKS (deksametazon i betametazon).

Wtórny zespół antyfosfolipidowy stanowi czynnik ryzyka wystąpienia nadciśnienia ciążowego i stanu przedrzucawkowego. Chore z wtórnym zespołem antyfosfolipidowym w ciąży wymagają rygorystycznej kontroli ciśnienia oraz monitorowania pracy nerek. Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych u ciężarnych chorych na TRU zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych w ciąży. W profilaktyce pierwotnej powikłań zakrzepowych i niepowodzeń ciążowych zaleca się przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach. Przy współistnieniu wtórnego zespołu antyfosfolipidowego w czasie ciąży powinna być stosowana heparyna niefrakcjonowana lub drobnocząsteczkowa i preparaty kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach.

### **Leczenie tocznia rumieniowatego układuowego w czasie ciąży**

Intensywność leczenia TRU nie powinna być zmniejszana po zajściu przez chorą w ciążę. W czasie ciąży u chorych na TRU mogą być stosowane: GKS, kwas acetylosalicylowy w małych dawkach, heparyny drobnocząsteczkowe, immunoglobuliny, paracetamol. Przy zachowaniu ostrożności można stosować w czasie ciąży: hydroksychlorochinę, chlorochinę, azatioprynę, cyklosporynę (ryzyko nadciśnienia; wzrost stężenia kwasu moczowego).

In the EULAR recommendations it is stressed that a pregnancy can be planned at a stable stage of the disease, with proteinuria below 500 mg daily in the last six months of the disease and GFR > 50 ml/min. In stable renal disease the treatment accepted in pregnancy (hydroxychloroquine, prednisone and azathioprine) should be continued. Mycophenolate mofetil and cyclophosphamide should not be used for three months before pregnancy and biological drugs should be withdrawn at least four months before pregnancy. Acetylsalicylic acid in low doses is recommended in order to prevent preeclampsia. In patients with nephrotic syndrome anticoagulant treatment should be administered. It is stressed that each C3 and C4 concentration drop is clinically significant. In refractory LN cases in pregnant patients, calcineurin inhibitors, intravenous immunoglobulins, immunoabsorption and plasmaphereses can be used [12].

### **Other pregnancy complications associated with systemic lupus erythematosus**

In SLE patients with the presence of anti-Ro and anti-La antibodies, which can cross the placenta, the risk is increased of neonatal lupus development with cutaneous changes, cytopenias and congenital cardiac block in some newborns. Monitoring of fetal cardiac function is recommended during pregnancy in patients with SLE with anti-Ro and anti-La antibodies in order to detect that complication. The heart block usually develops between the 18th and 24th week of pregnancy. In the case of intentional GCS treatment of the fetus, fluorinated GCS derivatives (dexamethasone and betamethasone) should be used.

Secondary antiphospholipid syndrome is a risk factor of pregnancy hypertension and preeclampsia. Patients with secondary antiphospholipid syndrome in pregnancy require strict blood pressure control and renal function monitoring. The presence of antiphospholipid antibodies in pregnant patients with SLE increases the risk of thrombotic complications during pregnancy. Low doses of aspirin are recommended for the primary prevention of thrombotic complications and pregnancy failures. In cases of secondary antiphospholipid syndrome coexistence in pregnancy, unfractionated or low molecular weight heparins and low doses of acetylsalicylic acid preparations should be given.

### **Treatment of systemic lupus erythematosus during pregnancy**

SLE treatment intensity should not be decreased after the patient becomes pregnant. During pregnancy, the following drugs can be used in patients with SLE: glucocorticosteroids, aspirin in low doses, low molecular

W czasie ciąży przeciwwskazane jest stosowanie: cyklofosfamidu, metotreksatu, leflunomidu, mykofenolanu mofetylu, leków biologicznych; a w trzecim trymestrze NLPZ.

### Leczenie tocznia rumieniowatego układuowego w czasie karmienia piersią

W czasie karmienia piersią u chorych na TRU nie można stosować metotreksatu, cyklofosfamidu i mykofenolanu mofetylu. Azatiopryna i cyklosporyna mogą przechodzić do mleka matki i dlatego należy rozważyć ryzyko ich stosowania w czasie karmienia piersią. Glikokortykosteroidy mogą być stosowane w czasie karmienia, przechodzą do mleka matki w małej ilości, są jednak bezpieczne (dobrze jest odczekać z karmieniem 4 godziny po przyjęciu leku, jeżeli lek jest podawany w dawce > 20 mg/dobę). Hydroksychlorochina może być stosowana w czasie karmienia – przechodzi do mleka matki w bardzo małej ilości – ok. 2% [22]. Warfaryna i heparyny drobnocząsteczkowe mogą być stosowane u matek karmiących piersią [5, 6, 20, 22].

### Podsumowanie – zalecenia

1. Przed planowaniem ciąży u chorej na TRU należy ocenić aktywność choroby oraz stopień nieodwracalnego uszkodzenia narządów.
2. Najkorzystniejsze jest planowanie ciąży u kobiet na TRU z osiągniętą niską aktywnością choroby lub w okresie remisji trwającej przynajmniej 6 miesięcy.
3. Przed planowaną ciążą u chorej na TRU należy wykonać oznaczenie autoprzeciwciał, których obecność może łączyć się ze specyficznymi problemami ciążyowymi:
  - przeciwciała antyfosfolipidowe (aCL; anti-B2-GPI; LAC),
  - przeciwciała anti-SSA/Ro; anti-SSB/La.
4. Przed planowaniem ciąży u chorej na TRU należy odpowiednio dostosować leczenie; szczególnie wskazane jest stosowanie hydroksychlorochiny, która obniża aktywność choroby w czasie ciąży bez negatywnego wpływu na dziecko.
5. Intensywność leczenia TRU nie powinna być redukowana w momencie zajścia chorej w ciążę.
6. W czasie ciąży u chorych na TRU mogą być stosowane: GKS, kwas acetylosalicylowy w małych dawkach, heparyny drobnocząsteczkowe, immunoglobuliny, paracetamol.
7. W czasie ciąży przy zachowaniu ostrożności można stosować: hydroksychlorochinę, chlorochinę, azatioprynę, cyklosporynę.
8. W czasie ciąży przeciwwskazane jest stosowanie: cyklofosfamidu, metotreksatu, leflunomidu, mykofenolanu mofetylu, leków biologicznych; w trzecim trymestrze – NLPZ.

weight heparins, immunoglobulins, paracetamol. With due caution, the following drugs can be administered during pregnancy: hydroxychloroquine, chloroquine, azathioprine, ciclosporin (risk of hypertension, increase of uric acid concentration).

The following drugs are contraindicated during pregnancy: cyclophosphamide, methotrexate, leflunomide, mycophenolate mofetil, biological drugs; NSAIDs are contraindicated in the third trimester.

### Treatment of systemic lupus erythematosus during breastfeeding

Patients with SLE cannot be treated with methotrexate, cyclophosphamide and mycophenolate mofetil during breastfeeding. Azathioprine and ciclosporin may pass to breast milk; therefore the risk of their administration during breastfeeding should be taken into account. Glucocorticosteroids can be used during breastfeeding; they pass to breast milk in small amounts but are safe (if the drug is administered in a dose higher than 20 mg daily, it is advisable to postpone the breastfeeding for four hours following drug administration). Hydroxychloroquine can be used during breastfeeding; it passes to breast milk in a very small amount – about 2% [22]. Warfarin and low molecular weight heparins can be given during breastfeeding [5, 6, 20, 22].

### Summary – recommendations

1. Before pregnancy planning in a patient with SLE, the activity of the disease and degree of irreversible organ damage should be assessed.
2. Pregnancy planning is most favourable in SLE patients with low disease activity achieved or those in remission lasting for at least six months.
3. Before planned pregnancy in a patient with SLE, the level of autoantibodies should be determined, the presence of which could be associated with specific pregnancy problems:
  - antiphospholipid antibodies (aCL; anti-B2-GPI; LAC),
  - anti-SSA/Ro; anti-SSB/La antibodies.
4. Before planned pregnancy in a patient with SLE, the treatment should be adequately adjusted; particularly indicated is the administration of hydroxychloroquine, which reduces the disease activity during pregnancy without any negative effect on the baby.
5. The intensity of SLE treatment should not be decreased after the patient becomes pregnant.
6. During pregnancy in SLE patients glucocorticosteroids, aspirin in low doses, low molecular weight heparins, immunoglobulins and paracetamol can be used.

9. U chorych na TRU z przeciwciałami anti-Ro i anti-La, które mogą przechodzić przez łożysko, istnieje zwiększone ryzyko rozwoju toczenia noworodkowego ze zmianami skórnymi, cytopeniami oraz, u niektórych noworodków, wrodzonego bloku serca. Zaleca się monitorowanie serca płodu w czasie ciąży u chorych na TRU z przeciwciałami anti-Ro i anti-La pod kątem wystąpienia tego powikłania.
10. U chorych na TRU z toczniowym zapaleniem nerek istnieje duże ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego związanego z ciążą i większe ryzyko zaostrzenia choroby nerek w czasie ciąży. Chore na toczniowe zapalenie nerek w czasie ciąży wymagają rygorystycznej kontroli ciśnienia oraz monitorowania pracy nerek, a w razie zaostrzeń leczenia immunosupresyjnego toczniowego zapalenia nerek. Preferowane leki to: glikokortykosteroidy, azatiopryna i hydroksychlorochina. W szczególnych przypadkach może być podana cyklosporyna oraz wlewy immunoglobulin.
11. U chorych na TRU z rozpoznaniem wtórnym zespołem antyfosfolipidowym przez całą ciążę należy stosować heparynę drobnocząsteczkową oraz kwas acetylosalicylowy w małych dawkach.
12. Chore na TRU powinny być monitorowane w ciąży przynajmniej co miesiąc przez współpracujących ze sobą położnika i reumatologa.
7. With due caution, the following drugs can be administered during pregnancy: hydroxychloroquine, chloroquine, azathioprine, ciclosporin.
8. The following drugs are contraindicated during pregnancy: cyclophosphamide, methotrexate, leflunomide, mycophenolate mofetil, biological drugs; NSAIDs are contraindicated in the third trimester.
9. In SLE patients with the presence of anti-Ro and anti-La antibodies, which can cross the placenta, the risk is increased of neonatal lupus development with cutaneous changes, cytopenias and congenital cardiac block in some newborns. Monitoring of fetal cardiac function is recommended during pregnancy in patients with SLE with anti-Ro and anti-La antibodies in order to detect that complication.
10. In patients with SLE with lupus nephritis a high risk is present of arterial pressure development associated with pregnancy and a higher risk of renal disease exacerbation during pregnancy. Patients with lupus nephritis during pregnancy require strict blood pressure control and renal function monitoring and, in case of exacerbations, immunosuppressive treatment of lupus nephritis. The preferred drugs include glucocorticosteroids, azathioprine and hydroxychloroquine. In particular cases ciclosporin and immunoglobulin infusions can be administered.
11. In SLE patients with diagnosed secondary antiphospholipid syndrome during the whole pregnancy, low molecular weight heparin and low doses of aspirin should be given.
12. Patients with SLE should be monitored during pregnancy at least once monthly by an obstetrician and rheumatologist working in tandem.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

*Authors declare no conflict of interest.*

## Piśmiennictwo

### References

1. Rahman A, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358: 929-939.
2. Petri M. Sex hormones and SLE. *Lupus* 2008; 17: 412-415.
3. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, et al. Reproductive health in women with SLE compared to population controls. *Scand J Rheumatol* 2009; 38: 375-380.
4. Yan Yuen S, Krizova A, Ouimet JM, Pope JE. Pregnancy outcome in SLE is improving: results from case control study and literature view. *Open Rheumatol J* 2008; 2: 89-98.
5. Märker-Hermann E, Fischer-Betz R. Rheumatic diseases and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 458-465.
6. Kur-Zalewska J, Tłustochowicz W. Przygotowanie chorej na toczeń rumieniowaty układowy do ciąży. *Medycyna po Dyplomie* 2013; 22: 90-98.
7. Ostensen M, Brucato A, Carp H, et al. Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 657-64.
8. Targońska-Stępnik B, Przygoda-Dreher A, Majdan M. Ciąża u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. Analiza przypadków. *Reumatologia* 2013; 51: 77-79.
9. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al.; Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 195-205.
10. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1269-1274.

11. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al.; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 797-808.
12. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al.; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1771-1782.
13. Majdan M. Toczeń rumieniowaty układowy. *Reumatologia* 2012; 50: 103-110.
14. Hickman RA, Gordon C. Causes and management of infertility in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1551-8.
15. Ulcova-Gallova Z, Mockova A, Cedikova M. Screening tests of reproductive immunology in systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis* 2012; doi:10.1155/2012/812138.
16. Chen CY, Chen YH, Lin HC, et al. Increased risk of adverse pregnancy outcomes for hospitalisation of women with lupus during pregnancy: a nationwide population-based study. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 49-50.
17. Olesińska M, Więsik-Szewczyk E, Chwalińska-Sadowska H. Ocena aktywności tocznia rumieniowatego w ciąży. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 312-316.
18. Yee CS, Akil M, Khamashta M, et al. The BILAG2004 – Pregnancy index is reliable for assessment of disease activity in pregnant SLE patients. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1877-1880.
19. Clowse ME, Wallace DJ, Weisman M, et al. Predictors of preterm birth in patients with mild systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1536-1539.
20. Day CJ, Lipkin GW, Savage CO. Lupus nephritis and pregnancy in the 21st century. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 344-7.
21. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 519-525.
22. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 20-28.