

Αντιρρευματικά φάρμακα και κύηση, γονιμότητα και θηλασμός

Γαλανόπουλος Ν.Γ.¹, Γαλάζιος Γ.², Ρογγανάκη Α.Β.¹, Κοντομανώλης Ε.²

¹Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

²Πανεπιστημιακή Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Αλληλογραφία: Εμ. Κοντομανώλης

Κιν: 6977-367245

E-mail: mek-2@otenet.gr

Περίληψη

Η χορήγηση των αντιρρευματικών φαρμάκων πιθανόν να συνοδεύεται από προσβολή της γονιμότητας των ασθενών, επιπλοκές της κύησης καθώς και την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών του κνήματος. Στην ανασκόπησή μας αυτή αναφερόμαστε στην επίδραση των φαρμάκων αυτών στις παραπάνω διαδικασίες καθώς και στη γαλουχία και το θηλασμό. Σε αρκετές περιπτώσεις η εκτίμηση του ισοζυγίου οφέλους της υγείας της μητέρας και της ασφάλειας σχετικά με τη γέννηση υγιούς παιδιού είναι ιδιαίτερα δύσκολη, δημιουργώντας δύσκολα ηθικά, νομικά και θεραπευτικά προβλήματα.

Λέξεις κλειδιά: Κύηση Γονιμότητα Θηλασμός Γλυκοκορτικοειδή Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα Υδροξυχλωροκίνη, Σουλφασαλαζίνη Αζαθειοπρίνη Κυκλοσπορίνη Μεθοτρεξάτη, Λεφλουνομίδη, Infliximab Etanercept Adalimumab Abatacept Rituximab Anakinra Tocilizumab Certolizumab

Εισαγωγή

Η χορήγηση των αντιρρευματικών φαρμάκων στους ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας αποτελεί ένα εξαιρετικής σημασίας πρόβλημα στην καθημερινή κλινική πράξη. Ενδιαφέρει η αντιμετώπιση της ρευματικής νόσου έτσι ώστε να μην επηρεάζεται η γονιμότητα των ασθενών, η φυσιολογική εξέλιξη της κύησης χωρίς την εμφάνιση επιπλοκών καθώς και η γέννηση παιδιών υγιών χωρίς συγγενείς ανωμαλίες. Σε αρκετές περιπτώσεις η εκτίμηση του ισοζυγίου οφέλους της υγείας της μητέρας και της ασφάλειας σχετικά με τη γέννηση υγιούς παιδιού είναι ιδιαίτερα δύσκολη, δημιουργώντας δύσκολα ηθικά, νομικά και θεραπευτικά προβλήματα. Λόγω των σημαντικών πλεονεκτημάτων του θηλασμού για το παιδί και τη σχέση παιδιού μητέρας ενδιαφέρον έχει επίσης το ερώτημα το αν κατά πόσο τα φάρμακα εκκρίνονται στο μητρικό γάλα και επηρεάζουν την υγεία του νεογνού που θηλάζει. Στην ανασκόπησή μας αυτή φιλοδοξούμε να παρουσιάσουμε σχετικά συνοπτικά τα αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση των φαρμάκων στις παραπάνω διαδικασίες καθώς και στη γαλουχία και το θηλασμό. Από τη αρχή πρέπει να τονίσουμε το γεγονός ότι τα συμπεράσματα των μελετών συχνά αποκλίνουν μεταξύ τους και είναι δύσκολο να αποφανεί κανείς με βεβαιότητα σχετικά με την ασφάλεια των αντιρρευματικών φαρμάκων κατά το χρόνο της σύλληψης, στη διάρκεια της κύησης καθώς και στη διάρκεια του θηλασμού¹⁻³. Σχετικά με την ασφάλεια της χορήγησής τους στην κύηση θα ακολουθήσουμε την ταξινόμηση σε κατηγορίες όπως αυτές ορίστηκαν από το United States Food and Drug Administration (FDA)

(Reproduced with permission from: Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Lexi-Comp Drug Information Handbook, 20th Edition. Hudson, OH: Lexi-Comp, 2011).

Κατηγορία Α Ελεγχόμενες μελέτες δεν έδειξαν κίνδυνο. Ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους απέτυχαν να δείξουν κίνδυνο για το έμβryo στο πρώτο τρίμηνο χωρίς να υπάρχει ένδειξη κινδύνου το τελευταίο τρίμηνο. Δε φαίνεται να υπάρχει βλάβη για το έμβryo.

Κατηγορία Β Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ανθρώπους δεν έδειξαν κίνδυνο. Μελέτες σε ζώα που κυοφορούσαν δεν έδειξαν κίνδυνο για το έμβryo (τερατογέννηση ή ελλείμματα εμβρύου ή άλλα) αλλά δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους, ενώ μελέτες σε ζώα που κυοφορούσαν έδειξαν μια παρενέργεια (διαφορετική από μια μείωση της γονιμότητας) που δεν επιβεβαιώθηκε σε ελεγχόμενες μελέτες σε γυναίκες στο πρώτο τρίμηνο χωρίς να υπάρχει ένδειξη κινδύνου τα τελευταία τρίμηνα.

Κατηγορία C Δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί ο κίνδυνος. Μελέτες σε ζώα που κυοφορούσαν δεν έδειξαν παρενέργεια στο έμβryo (τερατογένεση, ελλείμματα του εμβρύου ή άλλη) αλλά δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε γυναίκες ή μελέτες σε γυναίκες και ζώα. Τα φάρμακα πρέπει να χορηγούνται μόνον αν τα δυνητικά οφέλη δικαιολογούν το δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo.

Κατηγορία D Υπάρχει ένδειξη κινδύνου. Υπάρχει ένδειξη κινδύνου για το έμβryo στον άνθρωπο, αλλά τα οφέλη από τη χρήση του φαρμάκου για την έγκυο κάνει πιθανόν την χορήγηση αποδεκτή παρά τον κίνδυνο (π.χ. αν το φάρμακο χρειάζεται για κατάσταση που απειλεί τη ζωή ή προκειμένου για

μια νόσο σοβαρή για την οποίαν ασφαλέστερα φάρμακα δε μπορούν να χρησιμοποιηθούν ή δεν είναι αποτελεσματικά).

Κατηγορία X Αντενδεικνύεται στη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα και ανθρώπους έδειξαν ανωμαλίες εμβρύου ή υπάρχει ένδειξη κινδύνου για το έμβρυο από την εμπειρία στον άνθρωπο ή αμφότερα τα παραπάνω και ο κίνδυνος από τη χρήση του φαρμάκου στην κύηση σε εγκύους εμφανώς υπερβαίνει κάθε δυνατό όφελος. Το φάρμακο αντενδεικνύεται στις γυναίκες που είναι ή πρόκειται να καταστούν έγκυες. Στην ανασκόπησή μας αυτή θα ασχοληθούμε αρχικά με τα γλυκοκορτικοειδή και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Στη συνέχεια θα ασχοληθούμε με τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη, κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη και λεφλουνομίδη και με τη λεγόμενη στοχευμένη βιολογική θεραπεία όπως τα αναστέλλοντα τη δράση του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) σκευάσματα, το Anakinra, το Abatacept, το Rituximab, το Tocilizumab, το Certolizumab. Θα ολοκληρώσουμε με τη χορήγηση της αζαθειοπρίνης, και της κυκλοφωσφαμίδης.

I. Γλυκοκορτικοειδή και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

I-1 Γλυκοκορτικοειδή

Από τα γλυκοκορτικοειδή (ΓΚ) η πρεδνιζόνη και η πρεδνιζολόνη διέρχονται σε ιδιαίτερα χαμηλό ποσοστό (<5%) τον πλακούντα και εμφανίζονται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία σε πολύ χαμηλά επίπεδα ενώ η βηταμεθαζόνη και η δεξαμεθαζόνη διέρχονται σε πολύ μεγαλύτεροι ποσοστό και εμφανίζονται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία σε υψηλότερα επίπεδα. Πρέπει όμως να αναφερθεί ότι η χορήγηση τους πιθανόν να αυξάνει τον κίνδυνο ανωμαλιών του εμβρύου από τα χείλη και την υπερώα του στόματος⁴.

- Οι Carmichael και συν-1999 σε μια case-control μελέτη 1092 νεογνών με νεογνά με συγγενείς ανωμαλίες από τα χείλη και την υπερώα του στόματος, το νευρικό σωλήνα και τα άκρα διαπίστωσαν αύξηση του κινδύνου ανωμαλιών από τα χείλη και την υπερώα του στόματος στα νεογνά μητέρων που πήραν στη διάρκεια της κύησης(κυρίως το πρώτο τρίμηνο) ΓΚ (odds ratio 4,3 και 5,3, αντίστοιχα)⁵.

- Οι Park-Wyllie και συν-2000 σε μια μετανάλυση σε γυναίκες που πήραν ΓΚ στη διάρκεια της κύησης διαπίστωσαν αυξημένο κίνδυνο ανωμαλιών της υπερώας του στόματος (odds ratio 3,4)⁶.

Η χορήγηση των ΓΚ πιθανόν επίσης να συνοδεύει από πρώιμη ρήξη των μεμβρανών (PPM) και χαμηλότερο βάρος γέννησης^{7,8}, βάσει πειραματικών ερευνών. Η πρεδνιζόνη και η πρεδνιζολόνη θεωρούνται κατηγορίας Β φάρμακα στην κατάταξη της FDA ενώ τα υπόλοιπα κατηγορίας C.

Θηλασμός: Τα ΓΚ ανιχνεύονται στο μητρικό γάλα, η American Academy of Pediatrics (AAP) παίρνοντας υπόψη το σημαντικό τους ρόλο σχετικά με την υγεία της μητέρας συνιστά τη μη διακοπή τους στη διάρκεια του θηλασμού. Σε χορήγησή τους σε δοσολογία >20 mg/ημέρα πρεδνιζόνης καλό θα ήταν να αποφεύγεται ο θηλασμός τις 4 πρώτες ώρες από τη χορήγησή τους. Από τα γλυκοκορτικοειδή η πρεδνιζόνη και η

πρεδνιζολόνη μπορεί να χορηγηθούν στη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού (σε δοσολογία >20 mg/ημέρα πρεδνιζόνης καλό θα ήταν να αποφεύγεται ο θηλασμός τις 4 πρώτες ώρες από τη χορήγησή τους), σχετικά με τα υπόλοιπα αυτά θα χορηγηθούν όταν υπάρχουν ενδείξεις χορήγησής τους.

I-2 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Η χορήγησή τους (ιδιαίτερα της ινδομεθακίνης και της ιβουπροφένης) το τελευταίο τρίμηνο της κύησης αυξάνει τον κίνδυνο πρώιμης σύγκλεισης του Βοταλείου πόρου^{9,10}. Οι Koren και συν-2006 σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας 1980-2004 στο MEDLINE αναφέρουν ότι η χορήγηση των ΜΣΑΦ στη διάρκεια της κύησης συνοδεύτηκε από σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό πρώιμης σύγκλεισης του Βοταλείου πόρου(κυρίως μετά την 32 εβδομάδα) με σύγχρονη ελάττωση του αμνιακού υγρού (OR= 15,04) χωρίς όμως ιδιαίτερη διαφορά σχετικά με τη χορήγηση ινδομεθακίνης συγκριτικά με τα υπόλοιπα ΜΣΑΦ (OR = 2,12)⁹.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα θεωρούνται κατηγορίας C φάρμακα στην κατάταξη της FDA.

Θηλασμός: Πρέπει να χορηγούνται με προσοχή στη διάρκεια του θηλασμού παρά το γεγονός ότι η ποσότητα ανίχνευσης τους στο μητρικό γάλα βρέθηκε πολύ χαμηλή.

Η χορήγηση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων πρέπει να αποφεύγεται στη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της κύησης ενώ σχετικά με το θηλασμό απαιτείται η προσεκτική τους χορήγηση.

II. Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα

II-1 Υδροξυχλωροκίνη

Η υδροξυχλωροκίνη (ΗΞΚ) αποθηκεύεται στους ιστούς και έχει περίοδο ημιζωής περίπου 8 μήνες. Αν λοιπόν γίνει αντιληπτή μια κύηση δεν υπάρχει το χρονικό περιθώριο να αποβληθεί οπότε δεν έχει έννοια η διακοπή της χορήγησής της. Παρά όμως το γεγονός ότι διέρχεται τον πλακούντα και εισέρχεται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία δε φαίνεται να συνοδεύεται από επιπλοκές της κύησης ή προσβολή του εμβρύου¹¹⁻¹⁵.

- Οι Clowse και συν-2006 μελετώντας αναδρομικά 257 κύσεις γυναικών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο δε διαπίστωσαν διαφορά στο ποσοστό των πρώιμων τοκετών, των αποβολών ή των συγγενών ανωμαλιών των νεογνών μεταξύ της ομάδας των γυναικών που δεν έπαιρναν ΗΞΚ, της ομάδας των γυναικών που τη διέκοψαν το πρώτο τρίμηνο της κύησης ή ένα τρίμηνο πριν τη σύλληψη καθώς και της ομάδας των γυναικών που έπαιρναν το φάρμακο σε όλη τη διάρκεια της κύησης¹².

- Οι Costedoat-Chalumeau και συν-2003 μελετώντας 133 κύσεις γυναικών που στη διάρκεια της έπαιρναν ΗΞΚ τις οποίες συνέκριναν με ανάλογο αριθμό κύσεων γυναικών από το γενικό πληθυσμό δε διαπίστωσαν διαφορά σχετικά με το ποσοστό των κύσεων που ολοκληρώθηκαν φυσιολογικά (88% έναντι 84%). Δε διαπίστωσαν χαμηλότερο βάρος γέννησης. Παρακολούθώντας τα παιδιά που γεννήθηκαν για 108

μήνες δε διαπίστωσαν επίσης διαφορά σχετικά με την κατάσταση της υγείας τους και καθώς και στην εμφάνιση ανωμαλιών της ανάπτυξης¹⁴.

• Οι Sperber και συν-2009 σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (MEDLINE, Cochrane data base, Ovid-Currents Clinical Medicine, Ovid-Embase:Drugs and Pharmacology, EBSCO, Web of Science, SCOPUS, Cochrane) την χρονική περίοδο 1980-2007 δε διαπίστωσαν αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών (OR=0,66), αυτόματων αποβολών (OR=0,92), θανάτου εμβρύου (OR=0,97), προώρου πριν την 37η εβδομάδα τοκετό (OR=1,1) στους ασθενείς που έπαιρναν ΗΕΚ¹⁵.

Η Υδροξυγλωροκίνη θεωρείται κατηγορίας C φάρμακο στην κατάταξη της FDA.

Θηλασμός: Στο μητρικό γάλα ανιχνεύεται σε ποσοστό περίπου 2% των επιπέδων της μητρικής συστηματικής κυκλοφορίας, ποσοστό ιδιαίτερα χαμηλό έτσι ώστε να μην απαιτείται η διακοπή χορήγησής της στη διάρκεια του θηλασμού¹⁶. Η χορήγηση της υδροξυγλωροκίνης μπορεί να συνεχιστεί στη διάρκεια της προσπάθειας σύλληψης και σε όλη τη διάρκεια της κύησης καθώς και του θηλασμού.

Π-2 Σουλφασαλαζίνη

Το μόριο της σουλφασαλαζίνης (ΣΣΖ) και του μεταβολίτη της, της σουλφαπυριδίνης διέρχονται τον πλακούντα και εισέρχονται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία δε φαίνεται όμως να προκαλούν σε σημαντικό ποσοστό διαταραχές στο μεταβολισμό της χολερυθρίνης και δεν αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ικτέρου^{17,18} (Άλλες σουλφοναμίδες προκαλούν ίκτερο στο νεογνό). Δεν αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο επιπλοκών της κύησης και εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών στο νεογνό^{19,20}. Οι Brar H και Einarson A-2008 όμως σε ασθενείς με φλεγμονώδη εντεροπάθεια συσχέτισαν τη χορήγησή της με αυξημένο κίνδυνο γέννησης νεογνών με χαμηλό βάρος και μειζόνες συγγενείς ανωμαλίες²¹.

Η Σουλφασαλαζίνη θεωρείται κατηγορίας B/D φάρμακο στην κατάταξη της FDA

Πρέπει να αναφερθεί ότι η χορήγησή της στον άνδρα πιθανόν να συνοδεύεται από αζωοσπερμία. Συνιστάται η διακοπή της ένα τρίμηνο (χρονικό διάστημα για την αποκατάσταση της σπερματογένεσης) πριν την προσπάθεια τεκνοποίησης^{22,23}.

Θηλασμός: Η ποσότητα της ΣΣΖ στο μητρικό γάλα βρέθηκε πολύ χαμηλή^{24,25}. Το American Academy of Pediatrics (AAP) συνιστά την προσεκτική χορήγησή της στη διάρκεια του θηλασμού.

Η χορήγηση της σουλφασαλαζίνης μπορεί να συνεχιστεί στη διάρκεια της προσπάθειας σύλληψης στις γυναίκες και σε όλη τη διάρκεια της κύησης καθώς και του θηλασμού.

Π-3 Κυκλοσπορίνη

Σε μελέτες σε πειραματόζωα φάνηκε ότι η χορήγηση κυκλοσπορίνης δε φάνηκε να συνοδεύεται από διαταραχές στην ανάπτυξη του κνήματος^{26,27}. Στον άνθρωπο σχετικά με

το κατά πόσο διέρχεται τον πλακούντα τα συμπεράσματα των μελετών αποκλίνουν σημαντικά μεταξύ τους. Υπάρχουν μελέτες που βρήκαν ότι δε τον διέρχεται, άλλες ότι τον διέρχεται σε μικρό ποσοστό και άλλες ότι τον διέρχεται σε μεγάλο ποσοστό²⁸⁻³⁰. Ο Petri-2003 εκτίμησε το ποσοστό της συγκέντρωσης της κυκλοσπορίνης στον ομφάλιο λώρο των νεογνών στο 10%-50% των συγκεντρώσεων στην συστηματική κυκλοφορία των μητέρων τους. Αμέσως μετά όμως τη γέννηση η συγκέντρωση στην κυκλοφορία στα νεογνά περιορίζονταν ταχέως και σημαντικά σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα³¹. Σε μελέτες κύησης γυναικών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση και έπαιρναν στη διάρκεια της κύησης κυκλοσπορίνη φάνηκε ότι ο κίνδυνος επιπλοκών της κύησης ή ανωμαλιών του εμβρύου ήταν χαμηλό και σχετιζόταν μάλλον με τις παθήσεις από τις οποίες έπασχαν³²⁻³⁴.

• Οι Armenti και συν-2004 σε μελέτη των δεδομένων περισσότερων των 2.400 κύησης του US national Transplantation Pregnancy Registry (nTPR) δεν βρήκαν δυσμενή επίδραση της κυκλοσπορίνης στην κύηση και το κνήμα³⁵.

• Οι Bar και συν-2001 σε μετανάλυση 15 μελετών διαπίστωσε την παρουσία μειζόνων ανωμαλιών στα νεογνά σε ποσοστό όχι υψηλότερο αυτού του γενικού πληθυσμού (4,1% έναντι 3%-4%). Μικρός ήταν επίσης ο κίνδυνος προώρων τοκετών και χαμηλού βάρους γέννησης (OR= 1,52 και 1,5, αντίστοιχα)³⁶.

• Οι Willoughby και Truelove-1980 αναφέρουν τη γέννηση υγιούς νεογνού σε μια ασθενή με ανθεκτική στη χορήγηση ΓΚ ελκώδη κολίτιδα που πήρε το φάρμακο στη διάρκεια της κύησης και γέννησε υγιές νεογνό³⁷.

• Οι Reindl και συν-2007 αναφέρουν δύο ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που στη διάρκεια της κύησης πήραν κυκλοσπορίνη και γέννησαν υγιή νεογνά³⁸.

• Οι Branche και συν-2009 σε 8 ασθενείς με ανθεκτική στα ΓΚ ελκώδη κολίτιδα η χορήγηση στη διάρκεια της κύησης κυκλοσπορίνης (σε όλες τις ασθενείς σε συνδυασμό με ενδοφλέβια χορήγηση ΓΚ, σε δύο ασθενείς με αζαθειοπρίνη και σε μια ασθενή με infliximab) οδήγησε σε έλεγχο της νόσου και στη γέννηση υγιών νεογνών σε 7 αλλά και στην απώλεια εμβρύου σε μια ασθενή. Σε δυο ασθενείς παρατηρήθηκε πρόωρος τοκετός³⁹.

• Οι Cornish και συν-2007 σε μετανάλυσή τους σε ασθενείς με φλεγμονώδη εντεροπάθεια που πήραν το φάρμακο στη διάρκεια της κύησης αναφέρουν διπλάσιο κίνδυνο προώρων τοκετών συγκριτικά με τις γυναίκες μάρτυρες που δεν το πήραν⁴⁰.

Η χορήγηση κυκλοσπορίνης στη διάρκεια της κύησης πιθανόν να συνοδεύεται από την εμφάνιση χολόστασης που μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρο τοκετό ή απώλεια του βρέφους. Αυτό οφείλεται στην επίδραση του φαρμάκου στην αντίλη έκκρισης της χολερυθρίνης (bile salt excretion pump)⁴¹.

Η χορήγηση κυκλοσπορίνης δε φαίνεται να επηρεάζει τη γονιμότητα των ανδρών. Με δεδομένο όμως ότι δεν έχουμε επαρκή δεδομένα θα ήταν πιθανόν καλό να διακόπτεται όπου αυτό είναι δυνατόν ένα τρίμηνο πριν την προσπάθεια τεκνοποίησης⁴².

Η κυκλοσπορίνη θεωρείται κατηγορία C στην κατάταξη της FDA.

Θηλασμός: Δε συνιστάται καθότι από μελέτες των Lockwood και συν-1996 και Treacy και συν-2000 φάνηκε ότι εκκρίνεται από το μητρικό γάλα σε επίπεδα παρόμοια αυτών της μητρικής κυκλοφορίας^{43,44}.

Η χορήγηση κυκλοσπορίνης μπορεί να συνεχιστεί στη διάρκεια της προσπάθειας σύλληψης και σε όλη τη διάρκεια της κύησης, αλλά όχι του θηλασμού.

Π-4 Μεθοτρεξάτη

Μελέτες σε πειραματόζωα και τον άνθρωπο έδειξαν ότι η χορήγηση μεθοτρεξάτης (ΜΤΞ) συνοδεύεται από επιπλοκές της κύησης και σοβαρές ανωμαλίες του εμβρύου όπως ανωμαλίες από το σκελετό, την υπερώα του στόματος καθώς και υδροκέφαλο, μηνογγομυελοπάθεια, ανεγκεφαλία, κ.ά.^{32,45,46}. Η παρουσία της ΜΤΞ επιμένει στο ήπαρ μέχρι και 4 μήνες από τη διακοπή της χορήγησής της. Συνιστάται η διακοπή της ένα τουλάχιστον τρίμηνο πριν την προσπάθεια τεκνοποίησης. Μετά τη διακοπή της χορήγησής της πρέπει να περιμένουμε ένα εμμηνορυσιακό κύκλο πριν την έναρξη της προσπάθειας σύλληψης. Ακόμη και μετά τη διακοπή της και σε όλη τη διάρκεια της κύησης πρέπει να συνεχίζεται η χορήγηση του φυλλικού οξέος που ως γνωστό χορηγείται μαζί με την ΜΤΞ1.

- Οι Sayarlioglu και συν-2010 αναφέρουν τη γέννηση υγιούς νεογνού σε γυναίκα με νόσο Still που στη διάρκεια της κύησης πήρε συνδυασμό ΜΤΞ και λεφλουνομίδης⁴⁷.

- Οι Gao και συν-2009 σε 101 κύσεις μητέρων που έπαιρναν ΜΤΞ σε δοσολογία ≤ 20 mg/εβδομάδα αναφέρουν σε 20 κύσεις αυτόματες και σε 18 κύσεις προκλητές αποβολές⁴⁸.

- Οι Martí nez και συν-2009 σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας [Medline (1961 - Οκτώβριος 2007), Embase (1961 - Οκτώβριος 2007), Cochrane Library (ως Οκτώβριο 2007), και τις περιλήψεις των ετησίων συνεδρίων του ACR (2005, 2006) και EULAR (2005 - 2007)] που διαπίστωσαν τη χορήγηση της ΜΤΞ σε κύσεις 101 ασθενών σε δοσολογία 5-25 mg/εβδομάδα αναφέρουν προκλητές αποβολές στο 18%, αυτόματες αποβολές στο 23% και ελάχιστες ανωμαλίες του νεογνού στο 5%, ποσοστά παρόμοια με αυτά του γενικού πληθυσμού⁴⁹.

Στον άνδρα έχει αναφερθεί αντιστρεπτή προσβολή του σπέρματος με πιθανή μείωση στην περίοδο αυτή της γονιμότητας^{50,51} όχι όμως από όλους τους ερευνητές⁵². Συνιστάται η διακοπή της ένα τουλάχιστον τρίμηνο πριν την προσπάθεια τεκνοποίησης.

Η Μεθοτρεξάτη θεωρείται κατηγορίας D φάρμακο στην κατάταξη της FDA.

Θηλασμός: Η μεθοτρεξάτη εκκρίνεται σε χαμηλή ποσότητα στο μητρικό γάλα και σωρεύεται στους ιστούς του παιδιού που θηλάζει οπότε συνιστάται η διακοπή της χορήγησής της. Συνιστάται η διακοπή της ένα τουλάχιστον τρίμηνο πριν την προσπάθεια τεκνοποίησης. Μετά τη διακοπή της χορήγησής της πρέπει να περιμένουμε ένα εμμηνορυσιακό

κύκλο πριν την έναρξη της προσπάθειας σύλληψης. Δεν πρέπει να χορηγείται στη διάρκεια του θηλασμού.

Π-5 Λεφλουνομίδη

Ο κύριος μεταβολίτης της λεφλουνομίδης (ΛΦΜ) η τεριφλουνομίδη ανιχνεύεται στην κυκλοφορία (λόγω της παρατεταμένης εντεροηπατικής κυκλοφορίας του) έως και μια διετία από τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου. Απαιτείται διακοπή του φαρμάκου αρκετούς ίσως μήνες πριν την προσπάθεια τεκνοποίησης ή έκπλυση με τη χορήγηση 8 γραμμαρίων χολυστεραμίνης 3 φορές την ημέρα για 11 ημέρες με μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου δύο φορές με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων που πρέπει να βρεθούν σε επίπεδα χαμηλότερα των 0.02 mg/L. Αν αυτά δε βρεθούν <0.02 mg/L απαιτείται επανάλυση της παραπάνω προσπάθειας έκπλυσης³².

Σε μελέτες σε πειραματόζωα και στον άνθρωπο φάνηκε ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανωμαλιών του εμβρύου^{53,54} αν και έχουν αναφερθεί γεννήσεις φυσιολογικών νεογνών⁵⁵⁻⁵⁷.

- Οι Shaheen και συν-1993 σε μελέτη που έγινε από το Teratology Information Specialists σε 63 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που πήραν στη διάρκεια της κύησης ΛΦΜ και συγκρίθηκαν με 108 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που δεν πήραν καθώς και 47 γυναίκες χωρίς ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν έδειξε αυξημένο κίνδυνο μειζόνων ανωμαλιών⁵⁸.

- Οι Chambers και συν-2010 συγκρίνοντας 64 γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα που πήραν στη διάρκεια της κύησης ΛΦΜ (το 93,5% υποβλήθηκε σε διαδικασία έκπλυσης) με 108 παρόμοιες γυναίκες που δεν πήραν δε διαπίστωσαν διαφορά σχετικά με το βάρος γέννησης ή το ποσοστό των μειζόνων ανωμαλιών νεογνών (5,4% έναντι 4,2% με το ποσοστό του γενικού πληθυσμού να έχει εκτιμηθεί στο 3%-4%)⁵⁷. Στη μελέτη λοιπόν αυτή φάνηκε ότι η έκπλυση του φαρμάκου προφυλάσσει ικανοποιητικά.

- Οι Hajdyla-Banaś και συν-2009 αναφέρουν φυσιολογική κύηση με γέννηση υγιούς νεογνού σε δυο γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα που πήραν στη διάρκεια της κύησης ΛΦΜ⁵⁹. Στον άνδρα παρά το γεγονός ότι δεν έχουν αναφερθεί προβλήματα των νεογνών πατέρων που στη διάρκεια της τεκνοποίησης έπαιρναν λεφλουνομίδη, πρέπει να παίρνονται μέτρα αντισύλληψης, να διακόπτεται ένα έτος πριν την προσπάθεια τεκνοποίησης ή υποβάλλονται στην ίδια διαδικασία έκπλυσης ένα τρίμηνο πριν την προσπάθεια τεκνοποίησης^{53,60}.

Η λεφλουνομίδη θεωρείται κατηγορίας X φάρμακο στην κατάταξη της FDA.

Θηλασμός: αντενδείκνυται η χορήγησή της στη διάρκεια του θηλασμού. Συνιστάται η διακοπή της χορήγησης λεφλουνομίδης αρκετούς ίσως μήνες πριν την προσπάθεια τεκνοποίησης ή έκπλυση με τη χορήγηση 8 γραμμαρίων χολυστεραμίνης 3 φορές την ημέρα για 11 ημέρες και μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου δύο φορές με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων, που πρέπει να βρεθούν σε επίπεδα χαμηλότερα των 0.02 mg/L. Αν αυτά δε βρεθούν <0.02 mg/L απαιτείται επανάλυση της παραπάνω προσπάθειας έκπλυσης. Αντενδείκνυται η χορήγησή της στη διάρκεια του θηλασμού.

III. Μονοκλωνικά αντισώματα που στρέφονται κατά της δράσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNFα: Tumor Necrosis Factor-α)

Θα ασχοληθούμε αρχικά με τα σκευάσματα που χρησιμοποιήθηκαν πρώτα και συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται στην πλειονότητα των ασθενών που υποβάλλονται στη λεγόμενη αντι-TNFα θεραπεία δηλαδή του Infliximab, του Etanercept και του Adalimumab.

- Οι Ali και συν-2010 αναφερόμενοι σε 220.000 συνολικά ασθενείς που πραν τα παραπάνω σκευάσματα διαπίστωσαν ότι το ποσοστό των επιπλοκών των κήσεων όπως προώρων τοκετών, χαμηλό βάρος γέννησης, εμφάνιση υπέρτασης ή προεκλαμψίας στη μητέρα, κ.ά. καθώς και των συγγενών ανωμαλιών των νεογνών ήταν παρόμοιο με αυτό των ασθενών που δεν πήραν τέτοια σκευάσματα. Το ποσοστό των συγγενών ανωμαλιών εκτιμήθηκε <3%, συγκριτικά με το 3% περίπου του γενικού πληθυσμού⁶¹.

- Οι Carter και συν-2009 σε μια ανασκόπηση στη βάση των του FDA για το Etanercept, το Infliximab και το Adalimumab από το 1999 ως το Δεκέμβριο του 2005 αναφέρουν τη γέννηση 61 συγγενών ανωμαλιών σε 41 νεογνά. Στα 22 νεογνά σε μητέρες που έπαιρναν etanercept και στα 19 νεογνά σε μητέρες που έπαιρναν infliximab ενώ δεν αναφέρθηκαν σε Adalimumab. Παρατηρήθηκαν συνολικά 34 ειδικές συγγενείς ανωμαλίες από τις οποίες οι 19 (56%) αφορούσαν συγγενή ανωμαλία του συμπλέγματος VACTERL (vertebral abnormalities, anal atresia, cardiac defect, tracheoesophageal, renal, limp abnormalities) που περιλαμβάνει ανωμαλίες από τους σπονδύλους, ατρησία πρωκτού, ελλείμματα της καρδιάς, του οισοφάγου και της τραχείας και των νεφρών καθώς και ανωμαλίες από τα άκρα⁶².

Infliximab

Τα νεογνά μητέρων που στη διάρκεια της κήσης έπαιρναν Infliximab εμφανίζουν στο ορό τους επίπεδα παρόμοια με αυτά των μητέρων τους⁶⁴. Υπήρξαν μια σειρά ανακοινώσεις μητέρων που πήραν Infliximab στην αρχή ή σε όλη τη διάρκεια της κήσης χωρίς την εμφάνιση επιπλοκών της κήσης που γέννησαν υγιή νεογνά⁶⁵⁻⁶⁷.

- Οι Katz και συν-2004 μελετώντας 96 κήσεις μητέρων το 7% των οποίων πήραν infliximab μέχρι την έναρξη της κήσης, το 26 % τελευταίο τρίμηνο από τη σύλληψη και το 60% και/ή στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κήσης αναφέρουν στο 19% πρόωρο τοκετό και στο 15% αυτόματες αποβολές. Στα νεογνά παρατηρήθηκε σε 2 ανωμαλίες (σε ένα τετραλογία Fallot και σε ένα συστροφή εντέρου)⁶⁸.

- Οι Srinivasan και συν-2001 αναφέρουν την περίπτωση μιας γυναίκας με νόσο Crohn που πήρε στη διάρκεια της κήσης infliximab που υπήρξε ανάγκη να πάρουν το έμβρυο την 23η εβδομάδα της κήσης που αποβίωσε 3 ημέρες αργότερα⁶⁹.

Etanercept

Σχετικά με τα επίπεδα του Etanercept οι Murashima και συν-2009 σε μια γυναίκα που έπαιρνε το φάρμακο σε όλη τη διάρκεια της κήσης και του θηλασμού τα επίπεδά του εκτιμήθη-

καν στα 2239 ng/mL κατά το χρόνο του τοκετού στη μητέρα και στα 81 ng/mL (30 φορές χαμηλότερα) στον ομφάλιο λώρο του νεογνού. Στο τέλος της πρώτης εβδομάδας μετά τον τοκετό τα επίπεδα στον ορό του νεογνού εκτιμήθηκαν στα 21 ng/mL, την τρίτη εβδομάδα στα 2 ng/mL και την 12η ήταν σχεδόν μηδενικά παρά το γεγονός ότι θηλάζε⁷⁰.

- Οι Carter και συν-2006 αναφέρουν την περίπτωση μιας ασθενούς με ψωριασική αρθρίτιδα που στη διάρκεια της κήσης πήρε Etanercept και γέννησε νεογνό με συγγενή ανωμαλία του συμπλέγματος VACTERL (ανωμαλίες σπονδύλων, ατρησία πρωκτού, ανωμαλίες τραχείας και οισοφάγου, νεφρών και άκρων)⁷¹.

- Οι Johnson και συν-2008 συγκρίνοντας 100 κήσεις ασθενών με φλεγμονώδεις αρθρίτιδες (ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα) που πήραν στη διάρκεια της κήσης Etanercept με 54 κήσεις παρόμοιων ασθενών που δεν το πήραν διαπίστωσαν παρόμοιο ποσοστό κήσεων που ολοκληρώθηκαν φυσιολογικά (94% έναντι 87%). Παρόμοιο ήταν και το ποσοστό μειζόνων συγγενών ανωμαλιών (8% έναντι 5,7%)⁷².

- Οι Chakravarty και συν-2003 σε 8 κήσεις ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που πήραν Etanercept στη διάρκεια της κήσης αναφέρουν ότι οι 6 ολοκληρώθηκαν φυσιολογικά, η μία πρόωρα και η άλλη στην οποίαν όμως η μητέρα έπαιρνε και μεθοτρεξάτη κατάληξε σε αυτόματη αποβολή⁷³.

- Οι Scioscia και συν-2011 αναφέρουν σε δύο γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα που συνέχισαν στη διάρκεια της κήσης τη λήψη του Etanercept φυσιολογική κήση και γέννηση υγιών νεογνών⁷⁴.

- Οι Umeda και συν-2010 σε μια ασθενή με ρευματοειδή αρθρίτιδα που συνέχισε στη διάρκεια της κήσης τη λήψη του Etanercept αναφέρουν παρόμοια εξέλιξη⁷⁵.

Adalimumab

Σε 58 κήσεις ασθενών που πήραν στη διάρκεια της κήσης Adalimumab για την αντιμετώπιση παθήσεων διαφορετικών από τη PA όπως για νόσο Crohn αναφέρθηκε φυσιολογική κήση με γέννηση υγιούς νεογνούστην πλειονότητα των περιπτώσεων. Πρέπει όμως να αναφερθεί ότι σε ποσοστό 10% αναφέρθηκε η γέννηση νεογνών με μείζονα ανωμαλία όπως σε 3 χρωμοσωματικές ανωμαλίες, σε 1 δισχιδή ράχη με υδροκέφαλο, σε 1 έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος και σε 1 συγγενή δυσπλασία του ισχίου⁷⁶⁻⁷⁸.

- Οι Johnson και συν-2008 συγκρίνοντας 30 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που πήραν Adalimumab στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κήσης με 53 παρόμοιες ασθενείς που δεν πήραν αναφέρουν πρόωρους τοκετούς στο 11% στην πρώτη ομάδα και καθόλου στη δεύτερη. Στην ομάδα των σθενών που πήραν το φάρμακο παρατηρήθηκαν δύο νεογνά με συγγενείς ανωμαλίες (σε ένα μη κάθοδος των όρχεων στο όσχεο και στο άλλο μικροκεφαλία) ενώ στην ομάδα των ασθενών που δεν το πήραν ένα νεογνό με χρωμοσωματική ανωμαλία⁷⁶.

- Οι Coburn και συν-2005 σε ασθενή με έξαρση της νόσου Crohn που πήρε στη διάρκεια της κήσης Adalimumab και αζαθειοπρίνη αναφέρουν φυσιολογική κήση με γέννηση υγιούς νεογνού⁷⁹.

- Οι Kraemer και συν-2008 με ασθενή με αρτηριίτιδα Takayasu που κατά την έναρξη της κύησης έπαιρνε λεφλουνομίδη και adalimumab και διατήρησε σε όλη τη διάρκεια της κύησης τη λήψη adalimumab ενώ διέκοψε τη λήψη της λεφλουνομίδης αναφέρουν τη γέννηση υγιούς νεογνού⁸⁰. Σχετικά με τη γονιμότητα των ανδρών που πήραν τέτοια σκευάσματα. Ο παράγοντας TNFα σχετίστηκε με προσβολή της παραγωγής και της κινητικότητας του σπέρματος^{81,82}. Αναφέρθηκαν περιπτώσεις χορήγησης επίσης ότι η χορήγηση θεραπείας με Infliximab και με Etanercept σε άνδρες που έπαιρναν σουλφασαλαζίνη (όπως αναφέρθηκε προ-σβάλλει τον αριθμό και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων) που τεκνοποίησαν χωρίς κάποιο πρόβλημα^{83,84}. Οι Villiger και συν-2010 μελετώντας το σπέρμα 26 ασθενών με φλεγμονώδεις σπονδυλαρθρίτιδα που πήραν infliximab, Etanercept ή Adalimumab που συνέκριναν με το σπέρμα 102 υγιών μαρτύρων δε διαπίστωσαν διαφορά σχετικά με την ποιότητα του σπέρματος⁸⁵.

Το etanercept, το infliximab και το adalimumab θεωρούνται φάρμακα κατηγορίας Β στην κατάταξη του FDA.

Θηλασμός: φαίνεται ότι τα φάρμακα αυτά ανιχνεύονται σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα.

- Οι Kane και συν-2009 σε 6 ασθενείς με νόσο Crohn που πήραν στη διάρκεια του θηλασμού Infliximab δεν παρατήρησαν μεταφορά του φαρμάκου στο μητρικό γάλα⁸⁶.
- Οι Murashima και συν-2009 σε ασθενή με ρευματοειδή αρθρίτιδα που στη διάρκεια του θηλασμού έπαιρνε Etanercept αναφέρουν τη μεταφορά του φαρμάκου στο μητρικό γάλα σε ποσοστό μόνον 0,1% αυτού του ορού της μητέρας (3.5 ng/mL έναντι 2872 ng/mL)⁷⁰.
- Οι Ostensen και συν-2004 και Forger και συν-2004 αναφέρουν από μια περίπτωση γυναικών που πήρε η μια Etanercept και η άλλη Infliximab και βρέθηκε το φάρμακο σε συγκέντρωση ιδιαίτερα χαμηλή (4% της συγκέντρωσης του ορού της μητέρας) στο μητρικό γάλα 3-4 μήνες μετά τον τοκετό χωρίς να θηλάσουν^{87,88}.
- Οι Stengel και συν-2008 σε μια ασθενή Crohn με νόσο που πήρε infliximab στη διάρκεια του θηλασμού δεν ανίχνευαν το φάρμακο στο μητρικό γάλα⁸⁹.

Προς το παρόν συνιστάται και μέχρι την απόκτηση επαρκούς πληροφορίας από τη βιβλιογραφία η αποφυγή χορήγησής τους στη διάρκεια του θηλασμού.

Σχετικά με τον αν θα χορηγηθούν τα μονοκλωνικά αντισώματα που στρέφονται κατά της δράσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α πριν ή/και κατά την κύηση των ασθενών που τα έχουν ανάγκη αυτό θα εξαρτηθεί από το ισοζύγιο οφέλους για την υγεία της μητέρας και του κινδύνου βλάβης του παιδιού. Προς το παρόν και μέχρι την απόκτηση επαρκούς πληροφορίας από τη βιβλιογραφία συνιστάται η αποφυγή χορήγησής τους κατά το χρόνο σύλληψης καθώς και στη διάρκεια της κύησης. Για τον ίδιο λόγο συνιστάται η αποφυγή χορήγησής τους στη διάρκεια του θηλασμού.

Θα αναφερθούμε αμέσως παρακάτω στα νεότερα αντι-TN- Fa σκευάσματα.

Certolizumab

Πρόκειται για πεγκυλιωμένο αντι-TNFα σκευάσμα. Δεν υπάρχει προς το παρόν επαρκής βιβλιογραφική πληροφορία σχετικά με την επίδραση του φαρμάκου στη γονιμότητα, την κύηση, το κύημα και το θηλασμό. Οι Uussalah και συν-2009 αναφέρουν την περίπτωση μιας ασθενούς με νόσο Crohn που έπαιρνε certolizumab και για μια έγχυση την 31η εβδομάδα της κύησης η οποία χωρίς κάποια επιπλοκή της κύησης γέννησε υγιές νεογνό⁹⁰. Οι Mahadevan και συν-2009 αναφέρουν μια ασθενή με νόσο Crohn που πήρε μια έγχυση το δεύτερο τρίμηνο της κύησης και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες και χωρίς κάποια επιπλοκή της κύησης γέννησε υγιές νεογνό⁹¹.

Anakinra

Πρόκειται για ανασυνδυασμένο ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 που αναστέλλει τη δράση της. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν ότι συνοδεύεται από προβλήματα στην κύηση και τη γονιμότητα⁹². Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τον άνθρωπο.

Το anakinra θεωρείται κατηγορίας Β φάρμακο στην κατάταξη της FDA.

Προς το παρόν και μέχρι την απόκτηση επαρκούς πληροφορίας από τη βιβλιογραφία συνιστάται η αποφυγή της χορήγησής του στη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού.

Rituximab

Το Rituximab αποτελεί ένα χειμερικό μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με το μόριο CD20 επιφανείας των Β λεμφοκυττάρων οδηγώντας σε παροδική εξαφάνισή τους. Η αποκατάσταση του αριθμού των Β λεμφοκυττάρων στο νεογνό γίνεται μέσα στο πρώτο εξάμηνο μετά τον τοκετό⁹³. Σε μελέτες ασθενών με λεμφώματα ή αυτοάνοσες καταστάσεις που χορηγήθηκε (σε συνδυασμό το συνηθέστερο με άλλα φάρμακα) δε φάνηκε να επηρεάζει την κύηση και το έμβryo⁹⁴⁻¹⁰².

- Οι Chakravarty και συν-2011 σε 153 κύσεις μητέρων που για την αντιμετώπιση λεμφωμάτων, αυτοάνοσης κυτταροπενίας ή άλλου αυτοάνοσου νοσήματος πήραν στη διάρκεια της κύησης Rituximab αναφέρουν φυσιολογική ολοκλήρωση της κύησης σε 90 από αυτές, 22 προώρους τοκετούς και σε δύο νεογνά συγγενείς ανωμαλίες (του άκρου ποδιού σε ένα και καρδιάς στο άλλο)⁹⁹.
- Οι Gall και συν-2010 σε μια ασθενή αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα που πήρε στη διάρκεια της κύησης Rituximab αναφέρουν φυσιολογική κύηση και γέννηση υγιούς νεογνού¹⁰¹.

Το Rituximab θεωρείται κατηγορίας C φάρμακο στην κατάταξη της FDA.

Θηλασμός: δεν υπάρχει επαρκής πληροφορίας σχετικά με τον αν εκκρίνεται από το μητρικό γάλα και βλάπτει το παιδί που θηλάζει οπότε συνιστάται η μη χορήγησή του στη διάρκεια του θηλασμού. Η κατασκευάστρια φαρμακευτική εταιρεία συνιστά προς το παρόν τη διακοπή του φαρμάκου

ένα έτος πριν την προσπάθεια σύλληψης. Συνιστάται επίσης η μη χορήγηση του στη διάρκεια του θηλασμού.

Abatacept

Συνδέεται με το συνδιεγερτικό μόριο CTLA4-Ig. Παρεμβαίνει στην ενεργοποίηση του T λεμφοκυττάρου συνδεδεμένο με τα μόρια CD⁸⁰ και CD⁸⁶ και αναστέλλοντας την αλληλεπίδραση με το μόριο CD²⁸ (CTLA4)¹⁰³. Με δεδομένο ότι δεν υπάρχει προς το παρόν πληροφορία σχετικά με την επίδρασή του στην κύηση και το έμβρυο συνιστάται διακοπή του 10 τουλάχιστον εβδομάδες πριν την προσπάθεια σύλληψης¹.

Το Abatacept θεωρείται κατηγορίας C φάρμακο στην κατάταξη της FDA.

Θηλασμός: δεν υπάρχει επαρκής πληροφορία σχετικά με τον αν εκκρίνεται από το μητρικό γάλα και το κατά πόσο βλάπτει ή όχι το παιδί που θηλάζει, οπότε προς το παρόν συνιστάται η μη χορήγηση του στη διάρκεια του θηλασμού.

Tocilizumab

Πρόκειται για μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) αναστέλλοντας τη δράση της. Σε πειραματόζωα φάνηκε ότι πιθανόν να προκαλεί προβλήματα στο έμβρυο, χωρίς ωστόσο να υπάρχει επαρκής προς το παρόν βιβλιογραφική πληροφορία¹⁰⁴. Οι Mano και συν-2009 στις μεμβράνες 10 ασθενών με πρόωρη ρήξη τους που υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή, σε ιστοχημική μελέτη τους αναφέρουν υψηλή έκφραση των μεταλοπρωτεϊνών-2 και -3 που εννοείται μετά την προσθήκη ιντερλευκίνης-6 ενώ αναστέλλεται με την προσθήκη Tocilizumab105. Πιθανόν λοιπόν το φάρμακο να προσφέρει στην αποφυγή της επιπλοκής αυτής της κύησης.

Το Tocilizumab θεωρείται κατηγορίας C φάρμακο στην κατάταξη της FDA.

Θηλασμός: δεν υπάρχει επαρκής πληροφορία σχετικά με τον αν εκκρίνεται από το μητρικό γάλα και βλάπτει το παιδί που θηλάζει. Προς το παρόν λόγω της μη προς το παρόν πληροφορία σχετικά με την επίδρασή του στην κύηση και το έμβρυο καθώς και το θηλασμό δε συνιστάται η χορήγηση του στην κύηση και το θηλασμό. Θα ολοκληρώσουμε την ανασκόπησή μας με τα παρακάτω ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που κατέχουν σημαντική θέση στην αντιμετώπιση των ασθενών με ρευματικές παθήσεις.

Αζαθειοπρίνη

Η αζαθειοπρίνη (AZΠ) μεταβολίζεται στον πλακούντα στον ανενεργό μεταβολίτη της θειουρικό οξύ παρά στον ενεργό μεταβολίτη 6-μερκαπτοπουρίνη οπότε εμφανίζεται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία με τη μορφή κυρίαρχα του ανενεργού της μεταβολίτη¹⁰⁶. Σε μελέτες πρώτιστα σε κύσεις γυναικών με φλεγμονώδεις εντεροπάθειες καθώς και σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση, φάνηκε ότι η χορήγηση της δε συνοδεύτηκε από σοβαρές επιπλοκές της κύησης ή ανωμαλιών του εμβρύου^{32, 33, 107-110}.

- Οι Langagergaard και συν-2007 μελετώντας 64 κύσεις γυναικών που πήραν AZΠ στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης ή έπαιρναν μέχρι ένα δίμηνο πριν την σύλληψη και 65 κύσεις γυναικών που συνέχισαν τη λήψη του φαρμάκου σε όλη τη διάρκεια της κύησης δε διαπίστωσαν αυξημένο κίνδυνο αυτόματων αποβολών, χαμηλού βάρους κατά τη γέννηση ή συγγενών ανωμαλιών (σχετικός κίνδυνος 1,1, 1,7 και 1,1 αντίστοιχα)¹⁰⁸.

- Οι Teguel και συν-2010 σε 46 άνδρες ασθενείς με φλεγμονώδεις εντεροπάθειες που έπαιρναν στο χρόνο της σύλληψης έπαιρνε AZΠ (37 περιπτώσεις) ή 6-Μερκαπτοπουρίνη (9 περιπτώσεις) μελετώντας τις κύσεις και τα νεογνά σε σύγκριση τον ίδιο αριθμό κύσεων που οι πατέρες ασθενείς με φλεγμονώδεις εντεροπάθειες δεν έπαιρναν τέτοια φάρμακα ή τα είχαν διακόψει ένα τουλάχιστον τρίμηνο πριν την προσπάθεια σύλληψης δε διαπίστωσαν αυξημένο θανάτου εμβρύου (10,9% έναντι 13,1%, OR=0,79), προώρων τοκετών (4,3% έναντι 2,4%, OR= 1,3), χαμηλού βάρους γέννησης (6,5% έναντι 6%;, OR=1,06) ή συγγενών ανωμαλιών (2,2% έναντι 2,4%, OR= 0,82). Παρόμοιο ήταν το αποτέλεσμα μετά στατιστική αξιολόγηση με πολυπαραγοντική ανάλυση σχετικά με την εμφάνιση επιπλοκών της κύησης ή τη δυσμενή επίδραση στη γονιμότητα (OR=0,49 και 2,82, αντίστοιχα)¹⁰⁹.

Η αζαθειοπρίνη θεωρείται κατηγορίας D φάρμακο στην κατάταξη της FDA.

Η χορήγηση της αζαθειοπρίνης μπορεί να συνεχίζεται στη διάρκεια της προσπάθειας σύλληψης, στη διάρκεια της κύησης και κατά το θηλασμό. Η δοσολογία της δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνήθως χρησιμοποιούμενη των 2mg/Kg βάρους σώματος/ημέρα, γιατί υπάρχει κίνδυνος καταστολής της λειτουργίας του μυελού των οστών του νεογνού¹¹¹. **Θηλασμός:** Η AZΠ ανιχνεύεται σε πολύ μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα αλλά όχι στην κυκλοφορία των νεογνών¹¹²⁻¹¹⁵. Σχετικά με το αν θα διακοπεί η χορήγηση της στη διάρκεια του θηλασμού αυτό έχει να κάνει με την εκτίμηση του οφέλους για την υγεία της μητέρας και των αγνώστων προς το παρόν κινδύνων για την υγεία του παιδιού που θηλάζει.

Η χορήγηση της αζαθειοπρίνης μπορεί να συνεχίζεται στη διάρκεια της προσπάθειας σύλληψης, στη διάρκεια της κύησης και κατά το θηλασμό.

Κυκλοφωσφαμίδη

Η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης (ΚΦΜ) σε πειραματόζωα και το άνθρωπο σχετίστηκε με συχνές επιπλοκές της κύησης^{116,117} καθώς και σοβαρές ανωμαλίες του εμβρύου (εξόφθαλμο, σκελετικές ανωμαλίες, καθυστερημένη αύξηση, ανωμαλίες στην υπερώα του στόματος, κ.ά.^{32,118,119}). Οι Lannes -2011 σε 5 ασθενείς με συστηματικό ερυθθηματώδη λύκο αναφέρουν σε δύο φυσιολογικές κύσεις, σε δύο αυτόματες αποβολές και σε μία πρόωρο τοκετό¹¹⁶. Οι Clowse και συν-2005 μελετώντας μια ομάδα ασθενών με συστηματικό ερυθθηματώδη λύκο στη διάρκεια Οκτωβρίου 1986-Σεπτεμβρίου 2003 διαπίστωσαν σε δύο ασθενείς που πήραν ΚΦΜ το πρώτο τρίμηνο της κύησης και σε άλλες δύο ασθενείς

νείς στο δεύτερο τρίμηνο αυτόματες αποβολές έναντι καμίας αποβολής των ασθενών που δεν πήραν στη διάρκεια των κύσεων το φάρμακο (100% έναντι 0%)¹¹⁷. Έχουν εντούτοις αναφερθεί γεννήσεις φυσιολογικών νεογνών μητέρων που στη διάρκεια της κύησης πήραν ΚΦΜ¹²⁰⁻¹²³.

Η κυκλοφωσφαμίδη θεωρείται κατηγορίας D φάρμακο στην κατάταξη της FDA.

Στον άνδρα η χορήγησή της μπορεί να οδηγήσει κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε μόνιμη στειρότητα και συνιστάται η διακοπή της ένα τουλάχιστον τρίμηνο πριν την προσπάθεια τεκνοποίησης.

Θηλασμός: Πρέπει να αποφεύγεται γιατί εκκρίνεται στο μητρικό γάλα¹²⁴. Δε συνιστάται η χορήγηση της κυκλοφωσφαμίδης στη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού. Σχετικά με τις περιπτώσεις που η χορήγησή της κρίνεται απόλυτα αναγκαία για την υγεία της μητέρας η χορήγησή ή μη του φαρμάκου θα γίνει μετά προσεκτική αξιολόγηση του κινδύνου για το κύημα και το όφελος για τη μητέρα. Στον άνδρα η χορήγησή της συνιστάται η διακοπή της ένα τουλάχιστον τρίμηνο πριν την προσπάθεια τεκνοποίησης.

Χορήγηση των αντιρρευματικών φαρμάκων στην κύηση και το θηλασμό

Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με το United States Food and Drug Administration (FDA)

Κατηγορία Α Ελεγχόμενες μελέτες δεν έδειξαν κίνδυνο. Ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους απέτυχαν να δείξουν κίνδυνο για το έμβryo στο πρώτο τρίμηνο χωρίς να υπάρχει ένδειξη κινδύνου το τελευταίο τρίμηνο. Δε φαίνεται να υπάρχει βλάβη για το έμβryo.

Κατηγορία Β Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ανθρώπους δεν έδειξαν κίνδυνο. Μελέτες σε ζώα που κυοφορούσαν δεν έδειξαν κίνδυνο για το έμβryo (τερατογέννηση ή ελλείμματα εμβρύου ή άλλα) αλλά δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους, ενώ μελέτες σε ζώα που κυοφορούσαν έδειξαν μια παρενέργεια (διαφορετική από μια μείωση της γονιμότητας) που δεν επιβεβαιώθηκε σε ελεγχόμενες μελέτες σε γυναίκες στο πρώτο τρίμηνο χωρίς να υπάρχει ένδειξη κινδύνου τα τελευταία τρίμηνα.

Κατηγορία C Δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί ο κίνδυνος. Μελέτες σε ζώα που κυοφορούσαν δεν έδειξαν παρενέργεια στο έμβryo (τερατογέννηση, ελλείμματα του εμβρύου ή άλλη) αλλά δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε γυναίκες ή μελέτες σε γυναίκες και ζώα. Τα φάρμακα πρέπει να χορηγούνται μόνον αν τα δυνητικά οφέλη δικαιολογούν το δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo.

Κατηγορία D Υπάρχει ένδειξη κινδύνου. Υπάρχει ένδειξη κινδύνου για το έμβryo στον άνθρωπο, αλλά τα οφέλη από τη χρήση του φαρμάκου για την έγκυο κάνει πιθανόν την χορήγηση αποδεκτή παρά τον κίνδυνο (π.χ. αν το φάρμακο χρειάζεται για κατάσταση που απειλεί τη ζωή ή προκειμένου για μια νόσο σοβαρή για την οποία ασφαλέστερα φάρμακα δε μπορούν να χρησιμοποιηθούν ή δεν είναι αποτελεσματικά).

Κατηγορία X Αντενδεικνύεται στη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα και ανθρώπους έδειξαν ανωμαλίες εμβρύου ή υπάρχει ένδειξη κινδύνου για το έμβryo από την εμπειρία στον άνθρωπο ή αμφότερα τα παραπάνω και ο κίνδυνος από τη χρήση του φαρμάκου στην κύηση σε εγκύους εμφανώς υπερβαίνει κάθε δυνατό όφελος. Το φάρμακο αντενδεικνύεται στις γυναίκες που είναι ή πρόκειται να καταστούν έγκυες.

Γλυκοκορτικοειδή: Η πρεδνιζόνη και η πρεδνιζολόνη θεωρούνται κατηγορίας Β φάρμακα στην κατάταξη της FDA ενώ τα υπόλοιπα κατηγορίας C.

Από τα γλυκοκορτικοειδή η πρεδνιζόνη και η πρεδνιζολόνη μπορεί να χορηγηθούν στη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού (σε δοσολογία >20 mg/ημέρα πρεδνιζόνης καλό θα ήταν να αποφεύγεται ο θηλασμός τις 4 πρώτες ώρες από τη χορήγησή τους), σχετικά με τα υπόλοιπα αυτά θα χορηγηθούν όταν υπάρχουν ενδείξεις χορήγησής τους.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: κατηγορίας C φάρμακα στην κατάταξη της FDA. Πρέπει να αποφεύγεται η χορήγησή τους στη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της κύησης ενώ σχετικά με το θηλασμό απαιτείται η προσεκτική τους χορήγηση.

Υδροξυχλωροκίνη: κατηγορίας C φάρμακο στην κατάταξη της FDA. Η χορήγηση της υδροξυχλωροκίνης μπορεί να συνεχιστεί στη διάρκεια της προσπάθειας σύλληψης και σε όλη τη διάρκεια της κύησης καθώς και του θηλασμού.

Σουλφασαλαζίνη: κατηγορίας B/D φάρμακο στην κατάταξη της FDA. Η χορήγηση της σουλφασαλαζίνης μπορεί να συνεχιστεί στη διάρκεια της προσπάθειας σύλληψης στις γυναίκες και σε όλη τη διάρκεια της κύησης καθώς και του θηλασμού.

Κυκλοσπορίνη: κατηγορία C στην κατάταξη της FDA. Η χορήγηση κυκλοσπορίνης μπορεί να συνεχιστεί στη διάρκεια της προσπάθειας σύλληψης και σε όλη τη διάρκεια της κύησης, αλλά όχι του θηλασμού.

Μεθοτρεξάτη: κατηγορίας D φάρμακο στην κατάταξη της FDA. Συνιστάται η διακοπή της ένα τουλάχιστον τρίμηνο πριν την προσπάθεια τεκνοποίησης. Μετά τη διακοπή της χορήγησής της πρέπει να περιμένουμε ένα εμμηνορρυσιακό κύκλο πριν την έναρξη της προσπάθειας σύλληψης. Δεν πρέπει να χορηγείται στη διάρκεια του θηλασμού

Λεφλουνομίδη: κατηγορίας X φάρμακο στην κατάταξη της FDA. Συνιστάται η διακοπή της χορήγησης λεφλουνομίδης αρκετούς ίσως μήνες πριν την προσπάθεια τεκνοποίησης ή έκλυση με τη χορήγηση 8 γραμμαρίων χολυστεραμίνης 3 φορές την ημέρα για 11 ημέρες και μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου δύο φορές με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων. Σε περίπτωση που αυτά δε βρεθούν 0.02 mg/L απαιτείται επανάληψη της παραπάνω προσπάθειας εκπλήσσει. Αντενδεικνύεται η χορήγησή της στη διάρκεια του θηλασμού.

Βιολογική θεραπεία

1. Μονοκλωνικά αντισώματα που στρέφονται κατά της δράσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNFα: Tumor Necrosis Factor-α)- Infliximab, Etanercept, Adalimumab:

φάρμακα κατηγορίας Β στην κατάταξη του FDA. Σχετικά με τον αν θα χορηγηθούν τα μονοκλωνικά αντισώματα που στρέφονται κατά της δράσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α πριν ή/και κατά την κύηση των ασθενών που τα έχουν ανάγκη αυτό θα εξαρτηθεί από το ισοζύγιο οφέλους για την υγεία της μητέρας και του κινδύνου βλάβης του παιδιού. Προς το παρόν και μέχρι την απόκτηση επαρκούς πληροφορίας από τη βιβλιογραφία συνιστάται η αποφυγή χορήγησής τους κατά το χρόνο σύλληψης καθώς και στη διάρκεια της κύησης. Για τον ίδιο λόγο συνιστάται η αποφυγή χορήγησής τους στη διάρκεια του θηλασμού.

2. Νεότερα αντι-TNFα σκευάσματα: Certolizumab, Golimumab: Δεν υπάρχει προς το παρόν επαρκής βιβλιογραφική πληροφορία σχετικά με την επίδραση των φαρμάκων αυτών στη γονιμότητα, την κύηση, το κύημα και το θηλασμό.

3. Anakinra: κατηγορίας Β φάρμακο στην κατάταξη της FDA. Προς το παρόν και μέχρι την απόκτηση επαρκούς πληροφορίας από τη βιβλιογραφία συνιστάται η αποφυγή της χορήγησής του στη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού.

4. Rituximab: κατηγορίας C φάρμακο στην κατάταξη της FDA. Η κατασκευάστρια φαρμακευτική εταιρία συνιστά προς το παρόν τη διακοπή του φαρμάκου ένα έτος πριν την προσπάθεια σύλληψης. Συνιστάται επίσης η μη χορήγησή του στη διάρκεια του θηλασμού.

5. Abatacept: κατηγορίας C φάρμακο στην κατάταξη της FDA. Με δεδομένο ότι δεν υπάρχει προς το παρόν πληροφορία σχετικά με την επίδρασή του στην κύηση και το έμβρυο συνιστάται διακοπή του 10 τουλάχιστον εβδομάδες πριν την προσπάθεια σύλληψης. Για τον ίδιο λόγο δε συνιστάται επίσης η χορήγησή του στο θηλασμό.

6. Tocilizumab: κατηγορίας C φάρμακο στην κατάταξη της FDA. Προς το παρόν λόγω της μη προς το παρόν πληροφορία σχετικά με την επίδρασή του στην κύηση και το έμβρυο καθώς και το θηλασμό δε συνιστάται η χορήγησή του στην κύηση και το θηλασμό.

Αζαθειοπρίνη: κατηγορίας D φάρμακο στην κατάταξη της FDA. Η χορήγηση της αζαθειοπρίνης μπορεί να συνεχίζεται στη διάρκεια της προσπάθειας σύλληψης, στη διάρκεια της κύησης και κατά το θηλασμό.

Κυκλοφωσφαμίδη: κατηγορίας D φάρμακο στην κατάταξη της FDA. Δε συνιστάται η χορήγηση της κυκλοφωσφαμίδης στη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού. Σχετικά με τις περιπτώσεις που η χορήγησή της κρίνεται απόλυτα αναγκαία για την υγεία της μητέρας η χορήγησή ή μη του φαρμάκου θα γίνει μετά προσεκτική αξιολόγηση του κινδύνου για το κύημα και το όφελος για τη μητέρα. Στον άνδρα η χορήγησή της συνιστάται η διακοπή της ένα τουλάχιστον τρίμηνο πριν την προσπάθεια τεκνοποίησης.

Mycophenolate mofetil: κατηγορίας D φάρμακο στην κατάταξη της FDA.

Δε συνιστάται η χορήγηση του mycophenolate mofetil στη διάρκεια της προσπάθειας σύλληψης, στην κύηση και το θηλασμό.

Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs in rheumatic diseases and the fertility, pregnancy and lactation

Galanopoulos N. G.¹, Galazios G.², Rogganaki A.B.¹, Kontomanolis E.²

¹Outpatient Department of Rheumatology of University General Hospital of Alexandroupolis, Greece

²University Obstetric and Gynaecology Department of University General Hospital of Alexandroupolis, Greece

Correspondence: Em. Kontomanolis
Mob.: +30 6977-367245
E-mail: mek-2@otenet.gr

Summary

The management of the rheumatic diseases with antirheumatic drugs in patients of reproductive age probably leads in problems in regard of the fertility, the progress of the pregnancy (risk for minor or major complication), and the state of health of the infant (risk for anomalies). In this review we present in brief the results of the literacy in terms of the effects of these drugs on the aforementioned conditions as well as the lactation and the breastfeeding.

Key words: Pregnancy Fertility Breastfeeding NSAIDs Glucocorticoids Hydroxychloroquine Sulfasalazine Cyclosporine Methotrexate Leflunomide Infliximab Etanercept Adalimumab Anakinra Abatacept Rituximab Tocilizumab Certolizumab Golimumab Azathioprine Cyclophosphamide Mycophenolate mofetil

Βιβλιογραφία

- Ostensen, M. & Forger, F. Management of RA medications in pregnant patients Nat. Rev. Rheumatol. 2009;5, 382–390.
- Partlett R, Roussou E.. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. Rheumatol Int. 2011 Apr;31(4):445-449.
- Bonnie L Bermas, MD. Use of antiinflammatory and immunosuppressive drugs in rheumatic diseases during pregnancy and lactation. Last literature review version 19.1: Ιανουάριος 2011 | This topic last updated: Φεβρουάριος 14, 2011.
- Mossey PA, Little J, Munger RG, et al. Cleft lip and palate. Lancet 2009; 374:1773.
- Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. Am J Med Genet 1999; 86:242.
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. Teratology 2000; 62:385.
- Guller S, Kong L, Wozniak R, Lockwood CJ. Reduction of extracellular matrix protein expression in human amnion epithelial cells by glucocorticoids: a potential role in preterm rupture of the fetal membranes. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:2244.
- Lockwood CJ, Radunovic N, Nastic D, et al. Corticotropin-releasing hormone and related pituitary-adrenal axis hormones in fetal and maternal blood during the second half of pregnancy. J Perinat Med 1996; 24:243.
- Koren G, Florescu A, Costei AM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. Ann Pharmacother 2006; 40:824.
- Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus ar-

- teriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976; 295:530.
11. Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23:1715.
 12. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3640.
 13. Buchanan NM, Toubi E, Khamashta MA, et al. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:486.
 14. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3207.
 15. Sperber K, Hom C, Chao CP, et al. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2009 May 13;7:9.
 16. Canadian rheumatology association. Canadian Consensus Conference on hydroxychloroquine. *J Rheumatol* 2000; 27:2919.
 17. Järnerot G, Into-Malmberg MB, Esbjörner E. Placental transfer of sulphasalazine and sulphapyridine and some of its metabolites. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16:693.
 18. Järnerot G, Andersen S, Esbjörner E, et al. Albumin reserve for binding of bilirubin in maternal and cord serum under treatment with sulphasalazine. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16:1049.
 19. Mogadam, M, Dobbins, WO III, Korelitz, BE, Ahmed, SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: Effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981; 80:72.
 20. Levy N, Roisman I, Teodor I. Ulcerative colitis in pregnancy in Israel. *Dis Colon Rectum* 1981; 24:351.
 21. Brar H, Einarson A. Effects and treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2008 Jul;54(7):981-3.
 22. Birnie GG, McLeod TI, Watkinson G. Incidence of sulphasalazine-induced male infertility. *Gut* 1981; 22:452.
 23. Toovey S, Hudson E, Hendry WF, Levi AJ. Sulphasalazine and male infertility: reversibility and possible mechanism. *Gut* 1981; 22:445.
 24. Esbjörner E, Järnerot G, Wranne L. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76:137.
 25. Järnerot G, Into-Malmberg MB. Sulphasalazine treatment during breast feeding. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14:869.
 26. Schmid BP. Monitoring of organ formation in rat embryos after in vitro exposure to azathioprine, mercaptopurine, methotrexate or cyclosporin A. *Toxicology* 1984; 31:9.
 27. Mason RJ, Thomson AW, Whiting PH, et al. Cyclosporine-induced fetotoxicity in the rat. *Transplantation* 1985; 39:9.
 28. Nandakumaran M, Eldeen AS. Transfer of cyclosporine in the perfused human placenta. *Dev Pharmacol Ther* 1990; 15:101.
 29. Venkataraman R, Koneru B, Wang CC, et al. Cyclosporine and its metabolites in mother and baby. *Transplantation* 1988; 46:468.
 30. Di Paolo S, Monno R, Stallone G, et al. Placental imbalance of vasoactive factors does not affect pregnancy outcome in patients treated with Cyclosporine A after transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:776.
 31. Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity*. 2003; 36: 51
 32. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:209.
 33. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, et al. National transplantation Pregnancy Registry--outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994; 57:502.
 34. Cockburn I, Krupp P, Monka C. Present experience of Sandimmun in pregnancy. *Transplant Proc* 1989; 21:3730.
 35. Armenti, v. T. et al. report from the National Transplantation Pregnancy registry (NTPr): outcomes of pregnancy after transplantation. in: *Clinical Transplants 2004* (eds Cecka, J. M. & Terasaki, P. i.) 103–114 (UCLA, Los Angeles, 2004).
 36. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71:1051.
 37. Willoughby C P, Truelove S C. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut* 1980. 21469–474.
 38. Reindl W, Schmid RM, Huber W. Cyclosporin A treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy: report of two cases. *Gut*. 2007 Jul;56(7):1019.
 39. Branche J, Cortot A, Bourreille A, et al. Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jul;15(7):1044-8.
 40. Cornish J, Tan E, Teare J, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut*. 2007; 56: 830.
 41. Day C, Hewins P, Sheikh L, et al. Cholestasis in pregnancy associated with ciclosporin therapy in renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2006 Dec;19(12):1026-9.
 42. Willoughby C P, Truelove S C. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut* 1980. 21469–474.
 43. Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity* 2003; 36:51.
 44. Treacy G. Using an analogous monoclonal antibody to evaluate the reproductive and chronic toxicity potential for a humanized anti-TNF- α monoclonal antibody. *Hum Exp Toxicol* 2000; 19:226.
 45. 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.
 46. Milunsky A, Graef JW, Gaynor MF Jr. Methotrexate-induced congenital malformations. *J Pediatr* 1968; 72:790.
 47. Sayarlioglu M, Sahin M, Cetin GY, Avran R, Cerit M. Maternal exposure to leflunomide and methotrexate in a patient with adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Sep;49(9):1787-9.
 48. Gao Y, Zhao M. Drug-induced antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Nephrology* 2009;14:33–41.
 49. Martí nez 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 Jul-Aug;27(4):678-84.
 50. Sussman A, Leonard JM. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Arch Dermatol* 1980; 116:215.
 51. Hinkes E, Plotkin D. Reversible drug-induced sterility in a patient with acute leukemia. *JAMA* 1973; 223:1490.
 52. El-Beheiry A, El-Mansy E, Kamel N, Salama N. Methotrexate and fertility in men. *Arch Androl* 1979; 3:177.
 53. Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Ara-va); 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.
 54. Fukushima R, Kanamori S, Hirashiba M, et al. Teratogenicity study of the dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor and protein tyrosine kinase inhibitor Leflunomide in mice. *Reprod Toxicol* 2007; 24:310.
 55. Heine K, Poets CF. A pair of twins born after maternal exposure to leflunomide. *J Perinatol* 2008; 28:841.
 56. Neville CE, McNally J. Maternal exposure to leflunomide associated with blindness and cerebral palsy. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1506.
 57. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis*

- Rheum 2010; 62:1494.
58. Shaheen, F. A. M., Ai-Sulaiman, M. H, Ai Khader, A. A. Longterm nephrotoxicity after exposure to CsA in utero. *Transplantation*;199356,224–5.
 59. Hajdyla-Banaś I, Banas T, Rydz-Stryszowska I, et al. Pregnancy course and neonatal outcome after exposure to leflunomide--2 cases report and review of literature. *Przegl Lek.* 2009;66(12):1069-71.
 60. Arava® (leflunomide tablets) package insert (sanofi –Aventis Us, 2007).
 61. Ali YM, Kuriya B, Orozco C, et al. Can tumor necrosis factor inhibitors be safely used in pregnancy? *J Rheumatol* 2010; 37:9.
 62. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, et al. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009; 36:635.
 63. Verstappen SM, King Y, Watson KD, et al. BSRBR Control Centre Consortium, BSR Biologics Register. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2011 Feb 28.
 64. Vasilias EA, et al. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(10):1255–1258.
 65. Angelucci E, et al. Safe use of infliximab for the treatment of fistulizing Crohn's disease during pregnancy within 3 months of conception. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(3):435–436.
 66. Burt MJ, Frizelle FA, Barbezat GO. Pregnancy and exposure to infliximab (anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody). *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(4):465–466.
 67. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol.* 2003;30(2):241–246.
 68. Katz JA, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99 (12): 2385–2392.
 69. Srinivasan R. Infliximab treatment and pregnancy outcome in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(7):2274–2275.
 70. Murashima A, et al. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(11):1793–1794.
 71. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association: a causal relationship. *J Rheumatol* 2006; 33:1014.
 72. Johnson DL, et al. Pregnancy outcomes in women exposed to etanercept: The OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *Arthritis Rheum.*2008;58(9 Suppl):Abstract 1387.
 73. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol.* 2003;30(2):241–246.
 74. Scioscia C, Scioscia M, Anelli MG, et al. Intentional etanercept use during pregnancy for maintenance of remission in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(1):93-5.
 75. Umeda N, Ito S, Hayashi T, et al. A patient with rheumatoid arthritis who had a normal delivery under etanercept treatment. *Intern Med.* 2010;49(2):187-9.
 76. Johnson, DL, et al. Pregnancy outcomes for women exposed to adalimumab:OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9 Suppl):Abstract 1388.
 77. Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut.* 2005;54(6):890.
 78. Mishkin DS, et al. Successful use of adalimumab (Humira) for Crohn's disease in pregnancy. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(8):827–828.
 79. Coburn LA, Wise PE, Schwartz DA, The successful use of adalimumab to treat active Crohn's disease of an ileoanal pouch during pregnancy. *Dig Dis Sci.* 2006;51(11):2045–2047.
 80. Kraemer B, et al. A successful pregnancy in a patient with Takayasu's arteritis. *Hypertens Pregnancy.* 2008;27(3): 247–252.
 81. Mahadevan U, et al. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(4):395–399.
 82. Said TM, et al. Infliximab may reverse the toxic effects induced by tumor necrosis factor alpha in human spermatozoa: an in vitro model. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1665–1673.
 83. Lachter J, et al. Resolution of male infertility following anti-tumor necrosis factor (infliximab): a case report. *The Internet Journal of Gastroenterology.* 2004;3(1).
 84. Rezvani A, Ozaras J. Infertility improved by etanercept in ankylosing spondylitis. *Indian Journal of Pharmacology.* 2008;40(6):276–277.
 85. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, et al. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1842.
 86. Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(1):228–233.
 87. Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol.* 2004;31(5):1017–1018.
 88. Forger F, et al. Infliximab in breast milk. *Lupus.* 2004;13:753.
 89. Stengel JZ, Arnold HL. Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World J Gastroenterol* 2008; 14:3085.
 90. Oussalah A, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Letter: Certolizumab use in pregnancy. *Gut.* 2009;58:608.
 91. Mahadevan U, Abreu M. Certolizumab use in pregnancy: low levels detected in cord blood. *Gastroenterology.* 2009;136(3 Suppl 1):A146.
 92. Physician's Desk Reference, Edition 58. Montvale, NJ, Thomson PDR, 2004; 31:1017.
 93. Klink, D. T., van elburg, r. M., schreurs, M. w. & van well, G. T. rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B cell development. *Clin. Dev. Immunol.* 2008, 271363.
 94. Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, et al. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. *Haematologica* 2006; 91:1426.
 95. 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.
 96. Herold M, Schnohr S, Bittrich H. Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. *J Clin Oncol* 2001; 19:3439.
 97. Ton E, Tekstra J, Hellmann PM, et al. Safety of rituximab therapy during twins' pregnancy. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Apr;50(4):806-8.
 98. Ostensen M, Lockshin M, Doria A et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology* 2008;47(Suppl. 3):iii28_31.
 99. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood.* 2011 Feb 3;117(5):1499-506.
 100. Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, et al. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. *Haematologica.* 2006 Oct;91(10):1426-7.
 101. Gall B, Yee A, Berry B, et al. Rituximab for management of refractory pregnancy-associated immune thrombocytopenic purpura. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 Dec;32(12):1167-71.
 102. Ponte P, Lopes MJ. Apparent safe use of single dose rituximab for recalcitrant atopic dermatitis in the first trimester of a twin pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Aug;63(2):355-6.

103. Abatacept (Orencia) for rheumatoid arthritis. *Med Lett Drugs Ther* 2006; 48:17.
104. Full prescribing information for Actemra (tocilizumab). www.gene.com/gene/products/information/actemra/pdf/pi.pdf (accessed June 9, 2010).
105. Mano Y, Shibata K, Sumigama S, Hayakawa H et al. Tocilizumab inhibits interleukin-6-mediated matrix metalloproteinase-2 and -9 secretions from human amnion cells in preterm premature rupture of membranes. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;68(3):145-53.
106. Saarikoski S, Seppälä M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115:1100.
107. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:656.
108. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, et al. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: A Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Jan 1;25(1):73-81.
109. Teruel C, López-San Román A, Bermejo F, et al. Outcomes of pregnancies fathered by inflammatory bowel disease patients exposed to thiopurines. *Am J Gastroenterol.* 2010 Sep;105(9):2003-8.
110. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007 Oct;79(10):696-701.
111. Davison, J. M., Dellagrammatikas, H. & Parkin, J. M. Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 92,233-239 (1985).
112. Sau A, Clarke S, Bass J, et al. Azathioprine and breastfeeding: is it safe? *BJOG* 2007; 114:498.
113. Coulam CB, Moyer TP, Jiang NS, Zincke H. Breast-feeding after renal transplantation. *Transplant Proc* 1982; 14:605.
114. Grekas DM, Vasiliou SS, Lazarides AN. Immunosuppressive therapy and breast-feeding after renal transplantation. *Nephron* 1984; 37:68.
115. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, et al. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Nov 15;28(10):1209-13.
116. Lannes G, Elias FR, Cunha B, et al. Successful pregnancy after cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Feb 18.
117. Clowse ME, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus.* 2005;14(8):593-7.
118. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17:855.
119. Ring AE, Smith IE, Jones A, et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005; 23:4192.
120. Kart Köseoglu H, Yücel AE, Künefeci G, et al. Cyclophosphamide therapy in a serious case of lupus nephritis during pregnancy. *Lupus* 2001; 10:818.
121. Sharma JB, Pushparaj M, Kumar S, et al. Successful pregnancy outcome with 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide chemotherapy, and hemostatic radiotherapy with abdominal shielding for metastatic invasive intraductal breast carcinoma. *Arch Gynecol Obstet.* 2009 Mar;279(3):415-7.
122. Matias K, Matias C, Teixeira H, et al. Successful pregnancy following busulfan and cyclophosphamide conditioning and allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Aug;14(8):944-5.
123. Lorusso D, Ferrandina G, Pagano L, Gagliardi ML, et al. Successful pregnancy in stage IE primary non-Hodgkin's lymphoma of uterine cervix treated with neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery. *Oncology.* 2007;72(3-4):261-4.
124. Wiernik PH, Duncan JH. Cyclophosphamide in human milk. *Lancet* 1971; 1:912.
125. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, et al. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006; 82:1698.
126. Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, et al. In utero exposure to mycophenolate mofetil: a characteristic phenotype? *Am J Med Genet A* 2008; 146A:1.
127. *Reprod Toxicol.* 2009;28(1):105-8. Tetrad of the possible mycophenolate mofetil embryopathy: a review. Merlob P, Stahl B, Klinger G.
128. Jackson P, Paquette L, Watiker V, et al. Intrauterine exposure to mycophenolate mofetil and multiple congenital anomalies in a newborn: possible teratogenic effect. *Am J Med Genet A.* 2009 Jun;149A(6):1231-6.
129. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, et al. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation.* 2006 Dec 27;82(12):1698-702.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 20/05/2011 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 23/01/2012