



4^ο ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ 2022-24

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ 15^{ου} ΚΥΚΛΟΥ

Σάββατο 18 Νοεμβρίου 2023

Αντιρευματικά φάρμακα και εγκυμοσύνη

Ντάλη Στέλλα

Ρευματολόγος

Επιστημονική συνεργάτιδα Δ' Παθολογικής κλινική Ιπποκράτειο
Θεσσαλονίκη



BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids

Rheumatology 2016;55:1693-1697
doi:10.1093/rheumatology/kev404
Advance Access publication 10 January 2016

Arthritis & Rheumatology
Vol. 72, No. 4, April 2020, pp 529-556
DOI 10.1002/art.41191
© 2019, American College of Rheumatology

2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases

Lisa R. Sammaritano,¹ Bonnie L. Bermas,² Eliza E. Chakravarty,³ Christina Chambers,⁴ Megan E. B. Clowse,⁵ Michael D. Lockshin,¹ Wendy Marder,⁶ Gordon Guyatt,⁷ D. Ware Branch,⁸ Jill Buyon,⁹ Lisa Christopher-Stine,¹⁰ Rachele Crow-Hercher,¹¹ John Cush,¹² Maurice Druzin,¹³ Arthur Kavanaugh,⁴ Carl A. Laskin,¹⁴ Lauren Plante,¹⁵ Jane Salmon,¹ Julia Simard,¹³ Emily C. Somers,⁶ Virginia Steen,¹⁶ Sara K. Tedeschi,¹⁷ Evelyne Vinet,¹⁸ C. Whitney White,¹⁹ Jinoos Yazdany,²⁰ Medha Barbhuiya,¹ Brittany Bettendorf,²¹ Amanda Eudy,⁵ Arundathi Jayatileke,¹⁵ Amit Aakash Shah,²² Nancy Sullivan,²³ Laura L. Tarter,¹⁷ Mehret Birru Talabi,²⁴ Marat Turgunbaev,²² Amy Turner,²² and Kristen E. D'Ani²³

The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation

Carina Götestam Skorpen,^{1,2,3} Maria Hoeltzenbein,⁴ Angela Tincani,⁵ Rebecca Fischer-Betz,⁶ Elisabeth Elefant,⁷ Christina Chambers,⁸ Josè da Silva,⁹ Catherine Nelson-Piercy,¹⁰ Irene Cetin,¹¹ Nathalie Costedoat-Chalumeau,^{12,13} Radboud Dolhain,¹⁴ Frauke Förger,¹⁵ Munther Khamashta,¹⁶ Guillermo Ruiz-Irastorza,¹⁷ Angela Zink,¹⁸ Jiri Vencovsky,¹⁹ Maurizio Cutolo,²⁰ Nele Caeyers,²¹ Claudia Zumbühl,²² Monika Østensen^{1,2}

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals



Guidelines

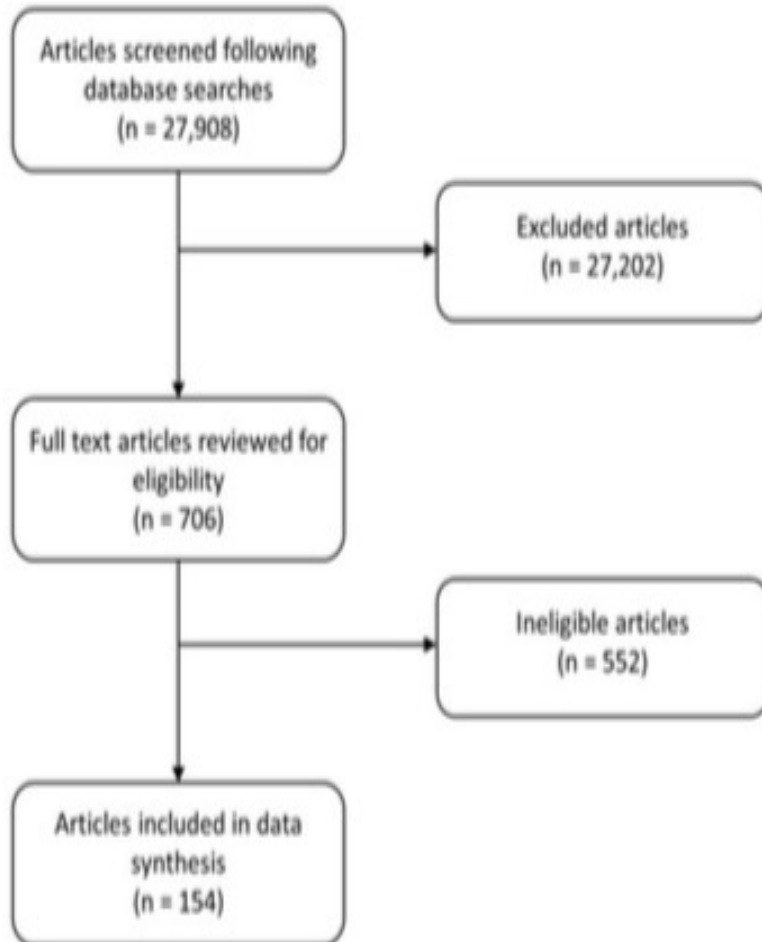
British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids

Mark D. Russell ¹, Mrinalini Dey², Julia Flint³, Philippa Davie¹, Alexander Allen⁴, Amy Crossley⁵, Margreta Frishman⁶, Mary Gayed⁷, Kenneth Hodson⁸, Munther Khamashta⁹, Louise Moore¹⁰, Sonia Panchal¹¹, Madeleine Piper¹², Clare Reid⁵, Katherine Saxby¹³, Karen Schreiber^{14,15,16}, Naz Senvar¹⁷, Sofia Tosounidou¹⁸, Maud van de Venne¹⁹, Louise Warburton²⁰, David Williams²¹, Chee-Seng Yee ²², Caroline Gordon ²³, Ian Giles^{24,*}; for the BSR Standards, Audit and Guidelines Working Group[†]

Αναθεώρηση των συστάσεων του 2016

Σκοπός η συμπερίληψη νέων δεδομένων για παλιά και νεότερά φάρμακα

Συστηματική ανασκόπηση από το 2014-2020 MEDLINE ,
Embase,Cochrane,LactMed,UKTIS, φαρμακευτικές εταιρείες



- **Strength of recommendation**
1 strong, 2 weak
- **Quality of evidence**
high (**A**), moderate (**B**) or low/very low (**C**)
- **Strength of agreement**
1 (no agreement) to **100** (complete agreement)

Γενικές αρχές

- συζήτηση και ενημέρωση των ασθενών για τον οικογενειακό προγραμματισμό και η χορήγηση πληροφοριών σχετικά με την κατάλληλη περίοδο για τη σύλληψη, τους ενδεχόμενους κινδύνους και τη χρήση των φαρμάκων στην κύηση και το θηλασμό, προκειμένου να υπάρξει το βέλτιστο αποτέλεσμα. (GRADE 1A, SOA 99.5%).
- Στις γυναίκες που σχεδιάζουν να προχωρήσουν σε κύηση, φάρμακα μη συμβατά με αυτή πρέπει να αποφεύγονται
• (GRADE 1A, SOA 100%)
- Τα οφέλη και οι κίνδυνοι τόσο για το έμβρυο όσο και για τη μητέρα από τη συνέχιση της αγωγής προκειμένου να ελέγχεται η νόσος της μητέρας θα πρέπει να συζητιούνται και να καταγράφονται (GRADE 1A, SOA 99.5%)
- Φάρμακα μη συμβατά για την κύηση θα πρέπει να αντικαθίστανται με συμβατά για αυτή φάρμακα (GRADE 1A, SOA 100%)
- Αν δεν υπάρχουν συμβατά με την κύηση φάρμακα, προτεραιότητα έχει ο έλεγχος της απειλητικής για τη ζωή νόσου
• (GRADE 1B, SOA 99.0%).

Γενικές αρχές

- Όλα τα βιολογικά φάρμακα θα πρέπει να συνεχίζονται στη διάρκεια της κύησης , αν είναι απαραίτητο για να ελεγχθεί η σοβαρή/απειλητική για τη ζωή νόσος. (GRADE 1B, SOA 98.5%).
- Ο εμβολιασμός των παιδιών που εκτέθηκαν ενδομητρίως σε βιολογικούς παράγοντες εξαρτάται από την περίοδο που εκτέθηκαν, τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου και την παραμονή του στο αίμα του βρέφους, το μηχανισμό δράσης του φαρμάκου και τα ζωντανά εμβόλια (GRADE 1C, SOA 99.5%)
- Όπου είναι εφικτό η χαμηλότερη δυνατή δόση των φαρμάκων και των στεροειδών προκειμένου να ελέγχεται η νόσος πρέπει να χρησιμοποιείται και στις περιπτώσεις όπου η πιθανότητα υποτροπής είναι χαμηλή να διακοπεί (GRADE 1B, SOA 100%)
- Η πατρική χρήση των φαρμάκων δεν σχετίζεται με προβλήματα στο έμβρυο, και οι άντρες θα πρέπει να εφησυχάζοντα για τη χρήση τους στη σύλληψη (GRADE 2C, SOA 98.4%)

Ανθελονοσιακά -Υδροξυχλωροκίνη

1. HCQ παραμένει θεραπεία εκλογής στις γυναίκες που προγραμματίζουν κύηση και πρέπει να συνεχίζεται στη διάρκειά της σε δόση έως 400 mg/day (GRADE 1B, SOA 100%).
2. HCQ είναι συμβατή με το θηλασμό (GRADE 1B, SOA 99.5%).

-Μείωση των υποτροπών της νόσου

-Προφύλαξη του εμβρύου από το νεογνικό λύκο στις γυναίκες με anti Ro, La αντισώματα,

-Βελτίωση του περιγεννητικού αποτελέσματος, (αύξηση του βάρους γέννησης και της διάρκεια κύησης).

-Δόση 5mg/Kg ΒΣ, με μέγιστη δόση τα 400mg/ημέρα, ΔΕΝ χρειάζεται προσαρμογή της δόσης στο αυξανόμενο βάρος της εγκύου.

Στεροειδή

1. Η πρεδνιζολόνη είναι συμβατή με την κύηση και χρήζει τακτικής παρακολούθησης της ΑΥ και του σακχάρου (GRADE 1B, SOA 100%).
2. Όπου είναι δυνατό η δόση πρέπει να είναι <20 mg/day και να μειωθεί στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση σε συνδυασμό με της χρήση ανοτροποποιητικών φαρμάκων (GRADE 1C, SOA 99.5%).
3. Η πρεζολόνη είναι συμβατή με το θηλασμό (GRADE 1B, SOA 100%).
4. Η μεθυλπρεδνιζολόνη έχει τον ίδιο βαθμό διαπερατότητας του πλακούντα με την πρεδνιζολόνη και γιαυτό είναι συμβατή και με την κύηση και το θηλασμό (GRADE 2C, SOA 99%).

Συμβατικά ανοσοτροποποιητικά φάρμακα

Συμβατικά φάρμακα	Προ σύλληψης	Κύηση
Υδροξυχλωροκίνη	++	++
Σουλφασαλαζίνη	++	++ προσθήκη φυλλικού οξέως 5mg/day
Κολχικίνη	++	++
Αζαθειοπρίνη	++	++
Πρεδνιζολόνη	+ <20mg/ημέρα	+ <20mg/ημέρα
Κυκλοσπορίνη/τακρόλιμους	+ Glu,επίπεδαφαρμάκου Μέτρηση ΑΠ	+ Glu,επίπεδαφαρμάκου Μέτρηση ΑΠ

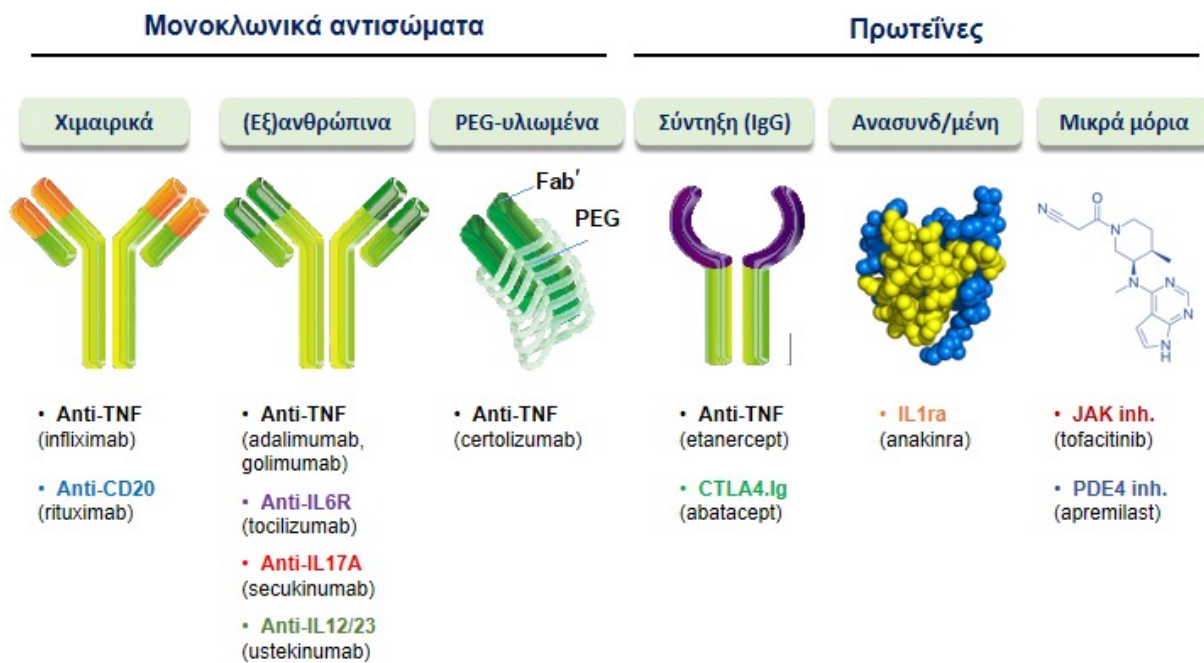
Συμβατικά ανοσοτροποποιητικά φάρμακα

Συμβατικά φάρμακα	Προ σύλληψης	Κύηση
Μεθοτρεξάτη	XX Στοπ 1-3 μηνες πριν	XX Στοπ και χορήγηση φιλικού οξέος 5mg/day
Λεφλουνομίδη	XX Έκπλυση με χολεστυραμίνη	Xχ Διακοπή και χορήγηση χολεστυραμίνης
Μυκοφαινολικό οξύ	XX Διακοπή > 6 εβδομάδες προ της σύλληψης	XX
Κυκλοφωσφαμίδη	XX Διακοπή 3 μήνες προ της σύλληψης	+ Σε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις
Θαλιδομίδη	XX Διακοπή 1-3 μήνες προ της σύλληψης	XX

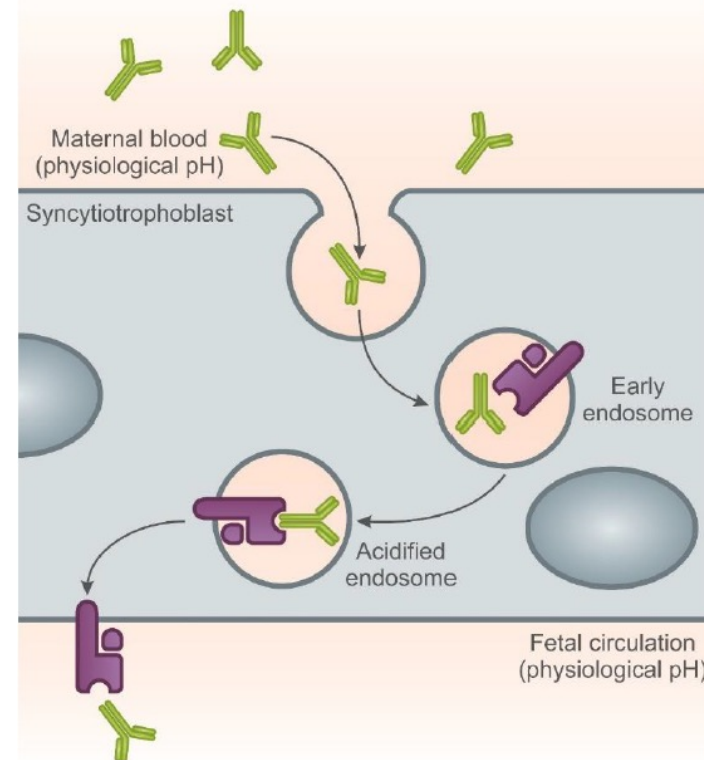
Σε τυχαία έκθεση σε MTX <20g/week μικρό ρίσκο για το έμβρυο
Αμεση διακοπή και έναρξη φυλλικού πρωιμη παρακολούθηση στο τμήμα της εμβρυομητρικής ιατρικής
GRADE 1C, SOA 100%

Σε τυχαία έκθεση στη Λεφλουνομίδη στο 1^ο τρίμηνο, διακοπή του φαρμάκου και χορήγηση χολεστυραμίνης και πρώιμη παρακολούθηση στο τμήμα της εμβρυομητρικής ιατρικής
(GRADE1B, SOA 99%)

Βιολογικοί παράγοντες



Ενεργητική μεταφορά του αντισώματος μέσω εμβρυικού Fc υποδοχέα μετά την 13^η εβδομάδα κύησης



Διαπερατότητα από τον πλακούντα των διαφόρων antiTNF

Drug	N studied	Maternal level μg/ml mean	Cord serum level μg/ml mean	Ratio infant:maternal
Infliximab	97	23.6	41.5	2.2
Adalimumab	72	9.1	9.5	1.5
Certolizumab	39	29.7	0.3	0
Etanercept	2	1.4	0.8	0.5

Η διαπερατότητα των antiTNF και η έκθεση του εμβρύου σε αυτούς εξαρτάται από την ηλικία κύησης

Χρήση των antiTNF στη διάρκεια της κύησης

- Σε καλά ελεγχόμενη νόσο με antiTNF που έχει διαπλακουντιακή διαπερατότητα, **δεν χρειάζεται να γίνει αλλαγή της αγωγής σε antiTNF με χαμηλή διαπερατότητα** (GRADE 1B, SOA 100%)
- Το Certolizumab συνεχίζεται σε όλη τη διάρκεια της κύησης και δε χρειάζεται τροποποίηση του εμβολιασμού του νεογνού. (GRADE 1B, SOA 100%)
- Σε χαμηλή ενεργότητα νόσου μπορεί να διακοπεί το Infliximab στις 20 εβδομάδες, το Adalimumab και το Golimumab στις 28 εβδομάδες και το Etanercept στις 32 εβδομάδες, **προκειμένου να μην υπάρξει καμιά αλλαγή στον εμβολιαστικό προγραμματισμό του εμβρύου** (GRADE 1B, SOA 99.5%)
- Αν συνεχιστούν σε όλη την κύηση, **αναστέλλεται ο εμβολιασμός με ζωντανά εμβόλια για μετά τους 6 μήνες ζωής τους.** (GRADE 1B, SOA 100%)

Χρήση των antiTNF στη διάρκεια της κύησης-Διαφορές

Συστάσεις	Βιολογικοί παράγοντες antiTNF
EULAR	<ul style="list-style-type: none">• Infliximab 20^η• Adalimumab 20^η• Etanercept 32^η (διαλυτός υποδοχέας)• Certolizumab σε όλη τη διάρκεια της κύησης (απουσία Fc υποδοχέα)
ACR	<ul style="list-style-type: none">• Σε ελεγχόμενη νόσο διακοπή των antiTNF (προσθήκη του golimumab) στο 3^ο τρίμηνο.• Σε μη ελεγχόμενη νόσο συνέχιση της αγωγής σε όλη τη διάρκεια της κύησης.• Το Certolizumab μπορεί να συνεχιστεί σε όλη τη διάρκεια της κύησης• Αποφυγή εμβολιασμού του βρέφους με ζωντανά εμβόλια το 1^ο εξάμηνο.
BSR	<ul style="list-style-type: none">• Σε καλά ελεγχόμενη νόσο με antiTNF που έχει διαπλακουντιακή διαπερατότητα, δεν χρειάζεται να γίνει αλλαγή της αγωγής σε antiTNF με χαμηλή διαπερατότητα• Το Certolizumab συνεχίζεται σε όλη τη διάρκεια της κύησης και δε χρειάζεται τροποποίηση του εμβολιασμού του νεογνού• Χαμηλή ενεργότητα νόσου μπορεί να διακοπεί το Infliximab στις 20 εβδομάδες, το Adalimumab και το Golimumab στις 28 εβδομάδες και το Etanercept στις 32 εβδομάδες, προκειμένου να μην υπάρξει καμιά αλλαγή στον εμβολιαστικό προγραμματισμό του εμβρύου• Αν συνεχιστούν σε όλη την κύηση, αναστέλλεται ο εμβολιασμός με ζωντανά εμβόλια για μετά τους 6 μήνες ζωής τους.

Νεότερα δεδομένα

- 50 μελέτες που περιγράφουν 12 491 εγκυμοσύνες εκτεθειμένες σε TNFi,
- INF (n:5377),
- ADA (n:2797),
- ETA (n:2210),
- CZP (n:776)
- GOL (n:196)

Η πλειονότητα των μελετών δεν ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, αποβολών, χαμηλού βάρους γέννησης ή συγγενείς διαμαρτίες

Νεότερα δεδομένα

- Πολλές μελέτες συνέκριναν τα αποτελέσματα κυήσεων που εκτέθηκαν σε TNFi στη διάρκεια του 1^{ου} και του 3^{ου} τριμήνου και οι περισσότερες δεν ανέδειξαν ανησυχητικά αποτελέσματα από την έκθεση στο 3^ο τρίμηνο.
- Επίσης, νέες μελέτες που αναφέρουν αποτελέσματα από μακροπρόθεσμη παρακολούθηση παιδιών που εκτέθηκαν ενδομητρίως σε ETA , ADA, και CZP χωρίς να αναδεικνύουν αύξηση των λοιμώξεων ή άλλων διαταραχών

Μη anti-TNF Βιολογικοί παράγοντες

Rituximab, Tocilizumab, Sekukinumab, Ustekizumab, Abatacept, Serolizumab, Belimumab, Anakira

- Διακοπή τους με το θετικό τεστ κύησης.
- Η έκθεση στη διάρκεια της κύησης πιθανότερα δε δημιουργεί πρόβλημα στο έμβρυο. (GRADE 2C, SOA 99.7%)
- Σε περίπτωση που χρησιμοποιούνται τα φάρμακα αυτά για τον έλεγχο σοβαρής νόσου της μητέρας και δεν υπάρχει άλλη θεραπευτική επιλογή μπορεί να συνεχιστούν στη διάρκεια της κύησης. (GRADE 2C, SOA 98.7%)
- Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να αποφεύγεται ο εμβολιασμός με ζωντανά εμβόλια τους πρώτους 6 μήνες της ζωής του εμβρύου. (GRADE 2C, SOA 99.3%)

Συνθετικά βιολογικά (αναστολείς των JAK κινασών)

Αδυναμία δημιουργίας σύστασης

Διακοπή 2 εβδομάδες πριν τη σύλληψη. (GRADE 2C, SOA 99.5%)

Χρήση non-antiTNF στην κύηση-Διαφορές

Συστάσεις	Μη antiTNF Βιολογικοί παράγοντες Rituximab, Tocilizumab, Sekukinumab, Ustekizumab, Abatacept, Serolizumab, Belimumab
EULAR ACR	<ul style="list-style-type: none">• Διακοπή τους στη σύλληψη ή πριν από τη σύλληψη και όχι τη συνέχισή τους στη διάρκεια της εγκυμοσύνης
BSR	<ul style="list-style-type: none">• Διακοπή τους με το θετικό τεστ κύησης.• Η έκθεση στη διάρκεια της κύησης πιθανότερα δε δημιουργεί πρόβλημα στο έμβρυο.• Σε περίπτωση που χρησιμοποιούνται τα φάρμακα αυτά για τον έλεγχο σοβαρής νόσου της μητέρας και δεν υπάρχει άλλη θεραπευτική επιλογή μπορεί να συνεχιστούν στη διάρκεια της κύησης.• Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να αποφεύγεται ο εμβολιασμός με ζωντανά εμβόλια τους πρώτους 6 μήνες της ζωής του εμβρύου.
	Συνθετικά βιολογικά (αναστολείς των JAK κινασών)
ACR	Αδυναμία δημιουργίας σύστασης-Διακοπή 4 εβδομάδες πριν τη σύλληψη
BSR	Αδυναμία δημιουργίας σύστασης-Διακοπή 2 εβδομάδες πριν τη σύλληψη

Φάρμακα και θηλασμός

ΦΑΡΜΑΚΑ	ΘΗΛΑΣΜΟΣ
Μεθοτρεξάτη	X
Λεφλουνομίδη	X
MMF	X
Κυκλοφωσφαμίδη	X
Αζαθειοπρίνη	Ασφαλής
Κυκλοσπορίνη, Τακρολιμους	
Υδροξυχλωροκίνη	Ασφαλής
Σουλφασαλαζίνη	Ασφαλής εκτός προωρότητας και έλλειψης του G6PD
ΜΣΑΦ	Πριν τη λήψη
Κορτικοειδή	Πριν τη λήψη ή 4 ώρες μετά

Φάρμακα και θηλασμός

- Οι Anti TNF είναι συμβατοί με το θηλασμό. (GRADE 1C, SOA 100%)
- Non antiTNF (Rituximab, Tocilizumab, Sekukinumab, Ustekizumab, Abatacept, Serolizumab, Belimumab)

Βασισμένο σε λίγα δεδομένα φαίνεται να είναι συμβατοί με το θηλασμό. (GRADE 2C, SOA 100%)

- Συνθετικά βιολογικά (αναστολείς των JAK κινασών)

Πιθανό να μεταφέροντα στο γάλα, πρέπει να αποφευγονται στο θηλασμό (GRADE 2C, SOA 99.5%)