

# ARTRITE REUMATOIDE IN GRAVIDANZA

*A cura della Dott.ssa Caterina Palleria*

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata da poliartrite infiammatoria cronica e progressiva ad eziologia sconosciuta. Colpisce prevalentemente il sesso femminile (3:1). Solitamente si manifesta tra i 40 e i 60 anni, ma può presentarsi anche in donne in età fertile. Pare che durante la gravidanza la malattia presenti un miglioramento dei sintomi, con ripresa della malattia entro il 3°-4° mese dopo il parto in circa il 70-80% dei casi ([www.farmaciegravidanza.gov.it](http://www.farmaciegravidanza.gov.it)). Tuttavia un notevole numero di pazienti può presentare la malattia in fase attiva anche durante la gestazione, tale da richiedere l'assunzione di farmaci antireumatici, considerando che la malattia in fase attiva influenza negativamente l'esito della gravidanza (1-4). In particolare il parto pretermine ed il parto cesareo, e meno frequentemente la pre-eclampsia, rappresentano le complicanze più comuni nelle gestanti con AR in fase attiva durante la gravidanza (3-8). Per quanto riguarda i rischi per il nascituro, sembra che non esista un aumento del rischio di malformazioni congenite o di morte perinatale nei nati da madri affette da AR, anche se esistono delle evidenze di neonati piccoli per l'età gestazionale (3,7). Tuttavia è noto che, alcuni farmaci, come il metotrexato, sono teratogeni e pertanto devono essere evitati in gravidanza.

## **FANS**

I dati disponibili dimostrano che l'esposizione a FANS nel primo e nel secondo trimestre non aumenta il rischio di anomalie congenite nei nati esposti, di prematurità o di aborto spontaneo (9), mentre non è stata rilevata nessuna influenza sul peso alla nascita ad eccezione dell'ibuprofene (10,11). Dopo la 27° settimana di gestazione, i FANS possono compromettere la funzionalità renale (con conseguente oligoidramnios), inoltre possono causare una chiusura prematura del dotto di Botallo (con conseguente ipertensione polmonare nel neonato) (12). Inoltre poiché i FANS influenzano negativamente il travaglio, dovrebbero essere sospesi prima della 32° settimana di gestazione. I dati sulla sicurezza degli inibitori della cicloossigenasi-2 sono scarsi e pertanto si consiglia di passare ai FANS classici durante la gravidanza (13).

## **GLUCOCORTICOIDI**

I cortisonici non fluorurati sono metabolizzati dalla 11-β idrossisteroide deidrogenasi placentare e pertanto raggiungono solo in minima quantità la circolazione fetale. Studi su animali hanno dimostrato un aumentato rischio di palatoschisi, cataratta, riduzione della crescita fetale (14, 15). Tuttavia esistono dati contrastanti

circa il rischio di palatoschisi nell'uomo (16, 17). Pertanto dato il rischio potenziale di palatoschisi, è consigliato ridurre al minimo la dose di glucocorticoidi assunta nel primo trimestre di gravidanza. Il prednisone sembra essere un farmaco relativamente sicuro per la madre e per il feto a dosaggi medio-bassi. Si ritrova in minima parte nel latte materno e pertanto può essere utilizzato anche durante l'allattamento. A dosi più elevate (>40 mg/giorno) si consiglia di attendere almeno 4 ore dall'assunzione prima di procedere con l'allattamento.

### **DMARDs** (disease-modifying antirheumatic drugs)

Il **metotrexato**, un noto agente teratogeno, se assunto in gravidanza può provocare l'embriofetopatia da aminopterina/metotrexato, una sindrome caratterizzata da deficit della crescita, dismorfismi facciali, difetti del tubo neurale, del cranio e degli arti (18). Il metotrexato deve essere sospeso almeno 3 mesi prima del concepimento. Inoltre, poiché piccole quantità si possono ritrovare nel latte materno, se ne sconsiglia l'assunzione durante l'allattamento (19). Studi su animali hanno dimostrato il potenziale effetto teratogeno della **leflunomide**. Tuttavia, studi sull'uomo non hanno documentato un aumento del rischio di malformazioni congenite in seguito all'esposizione a leflunomide nel primo trimestre quando è seguito dal *washout* con colestiramina (19). A causa dei pochi dati disponibili, si raccomanda di evitarne l'assunzione in gravidanza e in allattamento (20). Diversi studi hanno dimostrato che la **sulfasalazina**, se assunta alla dose di 2 g al giorno non determina rischi per il feto. Inoltre poiché influenza il riassorbimento di folati, è consigliabile una supplementazione con acido folico (19). Basse concentrazioni di sulfasalazina sono state ritrovate nel latte materno, mentre sono state rilevate concentrazioni maggiori (30-60%) del suo metabolita, sulfapiridina. Tuttavia, l'allattamento al seno è considerato sicuro nei neonati nati a termine, mentre è controindicato in neonati con ittero, deficit di G6P-deidrogenasi e nei prematuri. Inoltre poiché la sulfapiridina compete con la bilirubina per il legame all'albumina, potrebbe aumentare il rischio di kernittero nel neonato, soprattutto nei prematuri (21). L'**idrossiclorochina** attraversa la placenta ma l'assunzione in gravidanza, a basse dosi settimanali (200 a 400 mg) e per periodi limitati, non ha evidenziato un aumento di malformazioni fetali. Inoltre, studi a lungo termine sui nati esposti, non hanno rivelato nessun tipo di anomalia (19,20). Se assunta nel terzo trimestre di gravidanza può determinare rallentamento della crescita fetale (21). Passa nel latte materno in minime quantità e pertanto l'allattamento al seno è considerato compatibile. Evidenze disponibili dimostrano che l'assunzione di **ciclosporina** in gravidanza non determina un aumento del rischio di malformazioni congenite. Pertanto la ciclosporina può essere portata avanti per tutta la durata della gravidanza alla minima dose efficace. Inoltre è compatibile con l'allattamento al seno (9).

## **INIBITORI DEL TNF-alfa**

Sono sempre maggiori i dati disponibili sulla sicurezza d'uso degli Inibitori del TNF-alfa durante la gravidanza. La maggior parte dei dati sono relativi ad infliximab e adalimumab, seguiti da etanercept e certolizumab, mentre dati limitati si hanno per golimumab. Recentemente, un grande studio prospettico ha evidenziato un piccolo aumento del rischio di malformazioni congenite dopo l'esposizione agli inibitori del TNF- alfa durante il primo trimestre di gravidanza con un *odds-ratio* di 2,20 (1,0-4,8) (intervallo di confidenza del 95%) (22). Tuttavia altri studi non hanno trovato un'associazione tra l'uso di inibitori del TNF-alfa e anomalie congenite (23).

Gli Inibitori del TNF che contengono la porzione Fc dell'immunoglobulina G sono attivamente trasportati dalla circolazione materna a quella fetale a partire dalla 18° settimana di gestazione (24). Il passaggio transplacentare risulta maggiore per gli anticorpi monoclonali (infliximab, adalimumab, golimumab), mentre minore per etanercept e certolizumab (25,26). Dopo l'esposizione ad infliximab e adalimumab nel terzo trimestre di gravidanza, nel neonato possiamo ritrovare livelli plasmatici fino a 3 volte più alti rispetto alla madre che si mantengono fino a 6 mesi dopo la nascita (25). Per tali motivi, gli anti TNF-alfa dovrebbero essere sospesi entro la trentesima settimana di gestazione (27). Inoltre è consigliabile posticipare a sei mesi tutti i vaccini vivi per il neonato che è stato esposto a tali farmaci nel terzo trimestre di gravidanza, ad eccezione di certolizumab (28). Le raccomandazioni EULAR pubblicate di recente raccomandano di valutare la continuazione del trattamento con inibitori di TNFalfa durante la prima parte della gravidanza (9). Tra questi sono da preferire etanercept e certolizumab a causa del basso tasso di passaggio transplacentare (9).

## **ALTRI BIOLOGICI**

Per quanto riguarda tocilizumab, abatacept, rituximab e anakinra, se ne sconsiglia l'uso in gravidanza a causa dei pochi dati disponibili relativi alla loro sicurezza in gravidanza o durante l'allattamento (9).

FARMACI	GRAVIDANZA	ALLATTAMENTO
<b>FANS</b>	Sospendere prima della 32° settimana di gestazione (prematura chiusura del <i>Dotto di Botallo</i> )	Basse concentrazioni nel latte materno Compatibile con l'allattamento
<b>GLUCOCORTICOIDI</b>	Utilizzare la dose più bassa per la durata minima necessaria	Compatibile con l'allattamento
<b>METOTREXATO</b>	Noto teratogeno Interrompere 3 mesi prima della gravidanza	Può essere rilevato nel latte materno
<b>LEFLUNOMIDE</b>	Teratogeno negli studi sugli animali Studi clinici di piccole dimensioni non dimostrano effetti teratogeni È fortemente raccomandato il <i>washout</i> con colestiramina tre mesi prima della gravidanza	A causa dei pochi dati disponibili si consiglia di evitarne l'uso durante l'allattamento
<b>SULFASALAZINA</b>	Compatibile l'uso in gravidanza di 2 g al giorno È fortemente raccomandata la supplementazione con folati	Compatibile con l'allattamento nei neonati a termine mentre da evitare nei prematuri
<b>IDROSSICLOROCHINA</b>	Compatibile l'uso in gravidanza	Compatibile con l'allattamento
<b>CICLOSPORINA</b>	Compatibile l'uso in gravidanza	Compatibile con l'allattamento
<b>INIBITORI DEL TNF- ALFA</b>	Attraversano la placenta nel secondo trimestre di gravidanza La maggior parte degli studi non ha trovato alcun aumento del rischio di malformazioni congenite Si raccomanda di rinviare a sei mesi la somministrazione di vaccini vivi nei neonati esposti	Compatibile con l'allattamento
<b>ALTRI BIOLOGICI</b>	A causa dei dati limitati sull'esposizione in gravidanza, si consiglia di evitarne l'uso	Dati limitati sull'allattamento

## Bibliografia

1. Skomsvoll JF, Ostensen M, Irgens LM, et al. Perinatal outcome in pregnancies of women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway. *Scand J Rheumatol* 1999;28(6):352–6. 39.
2. Norgaard M, Larsson H, Pedersen L, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: A Danish and Swedish nationwide prevalence study. *J Intern Med* 2010;268(4):329–37. 40.
3. Lin HC, Chen SF, Chen YH. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(4):715–7.
4. Bharti B, Lee SJ, Lindsay SP, et al. Disease severity and pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: results from the organization of teratology information specialist's autoimmune diseases in pregnancy project. *J Rheumatol* 2015;42(8):1376–82.
5. Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit AK, et al. Miscarriage and stillbirth in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2015;42(9):1570–2.
6. de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum* 2009;60(11):3196–206. 44.
7. Reed SD, Vollan TA, Svec MA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington state. *Matern Child Health J* 2006;10(4):361–6.
8. Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, et al. Association of rheumatologic disease with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;103(6):1190–3.
9. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016.
10. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ*. 2001;322(7281):266–270.
11. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG*. 2013;120(8):948–959
12. Ostensen M, Forger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nature reviews Rheumatology*. 2009;5(7):382-90
13. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8(3):209
14. Pinsky L, Digeorge AM (1965) Cleft palate in the mouse: a teratogenic index of glucocorticoid potency. *Science* 147, 402–3.
15. Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, Gandelman R (1978) Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science* 202, 436–8.
16. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al. (2000) Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 62, 385–92.

17. Bay Bjorn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, Nohr EA, Sorensen HT, Norgaard M (2014) Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Ther* 21, 73–80.
18. Methotrexate [package insert]. 2011. Available from: [http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10017036/f/201410/Methotrexate\\_0.pdf](http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10017036/f/201410/Methotrexate_0.pdf). Accessed June 26, 2015.
19. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immune suppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:209.
20. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75(5):795–810.
21. <http://www.farmaciegravidanza.gov.it/>
22. Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, et al. Pregnancy outcome after TNF-alpha inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(4):727–39.
23. Chaudrey KH, Kane SV. Safety of immunomodulators and anti-TNF therapy in pregnancy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2015;13(1):77–89.
24. Malek A, Sager R, Kuhn P, et al. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1996;36(5):248–55.
25. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(3):286–92.
26. Berthelsen BG, Fjeldsoe-Nielsen H, Nielsen CT, et al. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(11):2225–7.
27. Ostensen M, Förger F. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 May;23(3):293-8.
28. Hyrich KL, Verstappen SM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(8):1377–85.