

IMMUNOSOPPRESSIONE FARMACOLOGICA: RISCHI E BENEFICI

Gabriella Castellino¹, Marcello Govoni¹, Sara Giacuzzo¹, Roberta Capucci²,
Francesco Trotta¹

¹Sezione di Reumatologia – Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale - Università degli Studi di Ferrara, Ferrara

² Dipartimento di Ostetrica e Ginecologica – Ospedale Sant' Anna, Ferrara

Indirizzo per corrispondenza: Dott.ssa Gabriella Castellino

Sezione di Reumatologia Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università di Ferrara

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna

C.so Giovecca 203 - 44100 Ferrara

tel: +39 0532 236678; fax: +39 0532 207221; e-mail: gabriella_castellino@yahoo.it

ABSTRACT

Many rheumatologic diseases in women often first present during the childbearing years. In most cases, antirheumatic therapy is required for their disease control. Health care providers need to be aware of the potential adverse effects of these antirheumatic agents in different pregnancy period. Several medications have not been well studied and or information is limited to small studies or case reports. As most physician are aware, the Federal Drug Administration has provided use-in-pregnancy ratings for drugs dividing them in 5 different categories depending on their safety profile.

In this review we will summarize the most commonly used antirheumatic agents and their effects on pregnancy and lactation, providing guidelines for safe use of these medications when possible.

Better maternal and fetal outcomes can be expected if the pregnancy is planned when the rheumatic disease is stable and subsequently monitored from a multidisciplinary team approach.

Key words: *pregnancy, drugs; adverse events*

RIASSUNTO

Le malattie reumatiche autoimmuni colpiscono frequentemente il sesso femminile in età fertile; pertanto, il loro trattamento durante la gravidanza è argomento di estrema importanza dal momento che tutti i farmaci, a secondo dello stadio evolutivo, hanno un effetto più o meno dannoso sul prodotto del concepimento. Oltre alla differente farmacocinetica dei farmaci, in corso di gravidanza è necessaria anche una buona conoscenza degli eventi avversi degli stessi anche se per molti sono disponibili solo case reports. La Federal Drug Administration ha fornito alcuni utili suggerimenti suddividendo i farmaci in 5 categorie in base al loro profilo di sicurezza.

Scopo di questa review è fornire tutte le indicazioni ad un uso corretto dei farmaci immunosoppressori in corso di gravidanza in pazienti affette da malattie reumatiche autoimmuni. Pertanto, ci occuperemo della trattazione di quelli più comunemente utilizzati e dei loro effetti su gravidanza e allattamento cercando di fornire alcune linee guida per un loro uso sicuro.

Premessa fondamentale è che la gravidanza deve essere pianificata in un momento in cui la malattia di base è stabile e successivamente monitorata da un'equipe plurispecialistica in grado di soppesare la severità della malattia con i rischi e i benefici connessi alla terapia.

Parole chiave: *gravidanza, farmaci, effetti collaterali*

INTRODUZIONE

In un sistema immunologicamente così finemente regolato, come è quello che si realizza in corso di gravidanza, ogni intervento terapeutico in grado di modificare in modo significativo la risposta immunitaria, rappresenta un formidabile "challenge" per l'omeostasi materno-fetale. Durante la gravidanza le indicazioni alla terapia immunosoppressiva devono necessariamente tenere conto di alcuni possibili scenari patologici che potrebbero giovare di tale intervento. Esulano dagli scopi della presente rassegna il trattamento delle malattie neoplastiche nella donna gravida ed il capitolo delle gravide sottoposte a trapianto, meritevoli, per la loro peculiarità, di una trattazione a parte.

Scenari più comuni, anche se non meno problematici dal punto di vista

terapeutico, sono quelli determinati dalle malattie auto-immunitarie sistemiche della madre che faranno da sfondo alla presente rassegna. Come è noto le malattie autoimmuni possono modificare il decorso e l'outcome della gravidanza e, al tempo stesso, la gravidanza può modificare il decorso delle malattie autoimmuni. In questi casi l'indicazione principale – se non l'unica – all'utilizzo dei farmaci immunosoppressori in gravidanza è rappresentata dalla necessità di controllare l'attività di una malattia potenzialmente dannosa per la madre e/o per il feto.

E' ben noto inoltre che, a seconda dello stadio evolutivo, il prodotto del concepimento è variamente sensibile all'azione tossica dei farmaci. Generalmente si distinguono tre periodi: la *blastogenesi* (prime 2 settimane di vita intrauterina) in cui un danno farmacologico si estrinseca con l'aborto; l'*embriogenesi* (dalla 3° alla 12° settimana di vita intrauterina)

in cui alcuni farmaci sono potenzialmente teratogeni, mentre raramente causano l'aborto; la *fetogenesi* (dopo la 12^a settimana di gravidanza) nella quale l'effetto tossico (fetotossicità) è variabile e può manifestarsi con ritardo di crescita intrauterino o con anomalie funzionali soprattutto a carico del sistema nervoso centrale.

Bisogna inoltre tenere presente che in corso di gravidanza già dal primo trimestre si verificano alcune alterazioni fisiologiche che modificano assorbimento, distribuzione e clearance dei farmaci stessi (1). In particolare si verifica:

- una riduzione del riempimento gastrico e della motilità intestinale con aumento del pH gastrico
- un aumento del volume plasmatico e, come risultato dell'emo-diluizione e della riduzione della concentrazione dell'albumina, una riduzione della concentrazione plasmatica dei farmaci legati all'albumina
- un'alterazione indotta da estrogeni e progesterone degli enzimi del sistema citocromo P-450 con aumentata velocità di metabolismo ed eliminazione dei farmaci
- un aumento del filtrato glomerulare con aumentata clearance dei farmaci stessi

Oltre alla farmacocinetica dei farmaci in corso di gravidanza è necessaria anche una buona conoscenza degli eventi avversi correlati al loro utilizzo per i quali, tuttavia, non esistono studi approfonditi e sono disponibili solo case reports.

Come è ben noto la Federal Drug Administration (FDA) ha fornito alcuni suggerimenti sull'uso in gravidanza dei farmaci ai quali è doveroso attenersi per una corretta valutazione del rapporto rischio/beneficio (Tabella 1).

TAB: I. Categorie FDA per l'uso dei farmaci in gravidanza

- **Categoria A:** studi controllati in donne gravide non hanno dimostrato rischi per il feto nel 1° trim e non vi è evidenza di rischio nei mesi successivi. *Es. amoxicillina, eritromicina, acido folico, paracetamolo, metoclopramide...*
- **Categoria B:** studi animali non hanno dimostrato un rischio fetale, ma non sono disponibili studi controllati in donne gravide. *Oppure*: studi su animali hanno dimostrato un effetto avverso che non è stato confermato in studi controllati in donne gravide al 1° trim, non evidenza di rischio nei mesi successivi. *Es. diuretici tiazidici, salicilati..*
- **Categoria C:** studi animali hanno dimostrato effetti avversi (teratogeni, embriotossici); non ci sono studi controllati in donne gravide oppure non sono stati convalidati nelle donne o negli animali. *Es. vitamina A, acido valproico...*
- **Categoria D:** studi controllati o osservazionali hanno evidenziato il rischio fetale umano, ma il beneficio della terapia potrebbe superare l'eventuale rischio. *Es. azatioprina*
- **Categoria X:** studi animali o in esseri umani hanno dimostrato l'insorgere di anomalie fetali o vi è l'evidenza di rischio fetale basata sull'esperienza umana. *Farmaco controindicato in donne gravide ed in età fertile. Es. Warfarin*

Come già accennato, nella presente trattazione, ci occuperemo dei farmaci più comunemente utilizzati e dei loro effetti su gravidanza e allattamento nel caso delle malattie autoimmuni sistemiche della madre, cercando di fornire alcune linee guida per un uso sicuro degli stessi.

I CORTICOSTEROIDI

I corticosteroidi sono utilizzati nella terapia di tantissime malattie reumatologiche. In base alla classificazione FDA sono farmaci considerati in Categoria B. La scelta del tipo di corticosteroide è

importante a seconda che l'effetto che si vuole ottenere sia mirato sulla madre o sul feto. Infatti, l'idrocortisone e il cortisone attraversano la placenta e vengono convertiti in un'isoforma inattiva (che espone il feto al 10% della concentrazione iniziale) dalla 11beta-deidrogenasi, un enzima placentare (2). Pertanto, tali cortisonici sono indicati nei casi in cui si desidera ottenere un effetto sulla patologia materna. Desametasone e betametasona invece attraversano la placenta e sono pertanto etichettati come farmaci in categoria C. Se il feto richiede un trattamento corticosteroideo in caso di sindrome da distress respiratorio, necessità di induzione della maturità polmonare o per il trattamento del blocco atrio-ventricolare, questi sono i farmaci di scelta (3). Sebbene i corticosteroidi siano farmaci considerati sicuri in gravidanza, non sono scevri di effetti collaterali. Infatti sono stati descritti alcuni casi di labiopalatoschisi in feti esposti allo steroide nei primi mesi di gravidanza (4). Il prednisone utilizzato a dosaggi equivalenti o superiori ai 10 mg/die per periodi prolungati può aumentare la frequenza di diabete gestazionale, ipertensione, ritenzione sodica, edemi, rottura prematura delle membrane e osteoporosi. Pertanto sarà strettamente necessario un attento monitoraggio della pressione arteriosa, della proteinuria, della glicemia e del peso corporeo nonché la somministrazione alla gestante di un supplemento di calcio e vitamina D.

Le concentrazioni di prednisone e prednisolone che si ritrovano nel latte materno sono basse e considerate sicure in corso di allattamento. A dosaggi superiori ai 20 mg /die di prednisolone viene suggerito di allattare 4 ore dopo l'ultima dose di corticosteroide al fine di minimizzare l'esposizione del feto al farmaco (5).

ANTIMALARICI DI SINTESI

Gli antimalarici di sintesi maggiormente utilizzati in ambito reumatologico (LES, artrite reumatoide e altre connettiviti) sono la cloroquina (CQ) e soprattutto l'idrossicloroquina (HCQ) che, rispetto alla prima, ha un migliore profilo di tossicità. Sono farmaci in categoria C in base alla classificazione FDA. La loro azione immunomodulante consiste nell'interferire con la funzione lisosomiale e con la processazione e presentazione degli antigeni (6).

Per molti anni questi farmaci sono stati usati nelle donne gravide

per la profilassi antimalarica nell'ambito del programma di eradicazione di tale malattia in paesi extraeuropei e non sono state segnalate complicanze (7). I dati riguardanti il loro impiego a dosaggi più elevati rispetto a quelli utilizzati per la profilassi antimalarica sono contrastanti. Mentre in passato erano stati segnalati casi di tossicità (ototossicità con sordità congenita) (8,9) reports recenti documentano la loro sostanziale sicurezza (10,11).

L'HCQ infatti attraversa la placenta ma al dosaggio utilizzato nelle connettiviti non è mai stata descritta alcuna tossicità fetale. Inoltre, data la lunga emivita del farmaco, la sua interruzione al momento della positivizzazione del test di gravidanza non previene gli eventuali effetti collaterali sul feto mentre, al contrario, può scatenare una riattivazione della malattia materna. Per queste ragioni, se la terapia con HCQ è in corso prima del concepimento, attualmente si ritiene più sicuro continuarla per tutta la gravidanza anziché sospenderla, al fine di stabilizzare la malattia di base.

Sebbene in basse concentrazioni, gli antimalarici di sintesi sono stati ritrovati nel latte materno (12). Uno studio effettuato da Motta e Tincani ha descritto l'outcome di 35 neonati nati da madri esposte alla terapia con HCQ durante tutta la gravidanza e il puerperio; 8 di questi 35 sono stati allattati al seno e per 16 è stato disponibile un esame oftalmologico alla nascita e dopo 1 anno. In nessuno dei bimbi esaminati sono state documentate complicanze oculari (13). Recentemente, l'American Academy of Pediatrics ha classificato l'HCQ come compatibile con l'allattamento.

METHOTREXATE

Il methotrexate (MTX) inibisce la diidrofolato reductasi e pertanto interferisce con il metabolismo dell'acido folico e la sintesi delle purine (6). La maggior parte delle informazioni sull'utilizzo del MTX in gravidanza derivano da pazienti sottoposte a tale terapia per una malattia tumorale e in questi casi le dosi di farmaco utilizzate sono decine di volte superiori rispetto ai dosaggi utilizzati in ambito reumatologico. Il MTX è ancora oggi senz'altro il farmaco di prima scelta nella terapia dell'Artrite Reumatoide, delle spondiloartriti sieronegative e di altri reumatismi infiammatori cronici.

La FDA considera il MTX come un farmaco in categoria X dal momento che è teratogeno ed embriotossico (è stato addirittura impiegato come farmaco per indurre l'aborto) (14). I feti esposti al MTX soprattutto nel primo trimestre di gravidanza, possono presentare malformazioni del cranio e degli arti, anomalie del sistema nervoso centrale come anencefalia, idrocefalia e mielomeningocele (15).

Nei bimbi nati da madri trattate con MTX dopo il primo trimestre di gravidanza sono stati descritti ritardo di crescita, disturbi psicologici e pancitopenia (16).

Dal momento che il MTX si distribuisce ampiamente nei tessuti e può persistere nel fegato per più di 120 giorni, se ne consiglia la sospensione almeno 4 mesi prima del concepimento (17). Successivamente, un supplemento di acido folico dovrebbe essere assunto subito dopo la sospensione e per tutta la gravidanza.

Il MTX è escreto nel latte materno in basse concentrazioni e, sebbene non sia chiaro se queste piccole dosi siano dannose per la crescita del bimbo, in assenza di informazioni sufficienti l'uso del MTX in allattamento è sconsigliato per il potenziale rischio di immunosoppressione, neutropenia, deficit di crescita e carcinogenesi (18).

LEFLUNOMIDE

La Leflunomide è un inibitore della sintesi pirimidinica introdotto

recentemente nella terapia dell'artrite reumatoide. La sua emivita è di circa 14-15 giorni, tuttavia il metabolita attivo è soggetto al ricircolo enteroepatico che ne giustifica la persistenza anche per 2 anni a livello plasmatico. Se vi è necessità di eliminare il farmaco, si raccomanda l'assunzione di colestiramina 8 gr x 3 volte al giorno per 11 giorni con l'obiettivo di raggiungere livelli plasmatici inferiori a 0.02 mg/L determinati in 2 test successivi a distanza di 2 settimane (19).

La leflunomide è stata etichettata dalla FDA come farmaco in categoria X in quanto, studi animali hanno mostrato la sua embriotossicità. Pertanto, anche se non sono disponibili dati sull'uomo, l'uso di questo farmaco in gravidanza e durante l'allattamento è controindicato e le donne che lo assumono dovrebbero adottare opportune misure contraccettive.

SULFASALAZINA (SALAZOPIRINA)

La sulfasalazina (SZP) è un inibitore della diidrofolato reductasi etichettato dalla FDA come farmaco in categoria B. I reports sull'uso della SZP in gravidanza derivano da studi effettuati su pazienti affette da malattie infiammatorie croniche intestinali.

La SZP e i suoi metabolici attraversano la placenta e raggiungono nella circolazione fetale una concentrazione simile a quella materna (20). La maggior parte degli studi è concorde nel considerare la SZP non teratogena (21,22) anche se esistono isolate segnalazioni di difetti congeniti in nati da madri in trattamento con SZP (23, 24) la cui relazione causale con il farmaco è tuttavia dubbia.

Sebbene la SZP abbia la capacità di spiazzare la bilirubina dalle legami con l'albumina, non sono mai stati segnalati casi di ittero neonatale in nati da madri in terapia con SZP in prossimità del parto (20).

Nel latte materno sono stati dosati piccoli quantitativi di SZP assorbiti dal neonato in quantità non terapeutiche (25). Pertanto, in gravidanza e durante l'allattamento la SZP sembra nel complesso un farmaco sicuro tanto che viene considerato il farmaco di fondo di prima scelta nel trattamento dell'artrite reumatoide e delle spondiloartriti sieronegative in donne in età fertile già gravide o che abbiano pianificato una gravidanza in tempi brevi.

AZATIOPRINA

L'azatioprina (AZA) è un analogo delle purine utilizzato nella terapia di malattie infiammatorie intestinali, neoplasie ematologiche, nel post-trapianto e in alcune malattie reumatologiche (6).

È considerato un farmaco in categoria D. L'AZA attraversa la placenta ma solo piccole quantità del suo metabolita attivo, la 6-mercaptopurina, si ritrovano nella circolazione fetale in quanto il fegato del feto non possiede l'enzima (inosinato pirofosforilasi) necessario a convertire l'azatioprina nel suo metabolita attivo (26). Nessuno studio riporta la presenza di malformazioni congenite in feti esposti ad AZA durante la gravidanza. Alcuni studi in passato avevano segnalato un'aumentata incidenza di ritardo di crescita fetale, leucopenia neonatale, linfopenia, ipogammaglobulinemia, infezioni neonatali da citomegalovirus e parto pretermine e per evitare tali complicanze, veniva consigliata una riduzione del dosaggio del farmaco a partire dalla 32° settimana di gestazione. Tuttavia studi effettuati negli anni recenti hanno più volte confermato la sicurezza dell'utilizzo di AZA in gravidanza e anzi, se è richiesto un farmaco immunosoppressivo l'AZA è senz'altro una valida opzione (27).

Sebbene solo una piccola quantità di AZA passi nel latte materno,

l'allattamento è sconsigliato per il rischio di una prolungata immunosoppressione e di effetti carcinogenetici (28).

CICLOSPORINA A

La ciclosporina A (CyA) è un immunosoppressore che inibisce l'attivazione dei linfociti T e la produzione di citochine, in particolare di IL-2 (6). La maggior parte della letteratura disponibile sull'uso della CyA in gravidanza si riferisce a pazienti trapiantate. Più di recente tale farmaco ha trovato un'ampio impiego in malattie reumatologiche quali l'artrite reumatoide, l'artropatia psorica, il LES e la polimiosite. La CyA attraversa la placenta e si ritrova nella circolazione fetale (29); è etichettato dalla FDA come farmaco in Categoria C.

Una metanalisi di 15 studi che ha preso in considerazione l'outcome gravidico dopo esposizione a terapia con CyA, ha rilevato che la prevalenza di malformazioni maggiori (4.1%) era analoga a quella della popolazione generale (30). Tuttavia l'impiego di CyA è risultato associato a perdita fetale, ritardo di crescita intrauterino e parto pretermine (complicanze forse dovute alla malattia materna). Mentre in donne in terapia con CyA è stata descritta un'aumentata incidenza di diabete, ipertensione e aumento della creatinina, nei nati da madri esposte sono state descritte sporadiche alterazioni immunologiche ed ematologiche minori (15).

L'allattamento in corso di terapia con CyA è controindicato sebbene vi siano reports di bimbi allattati senza alcuna conseguenza (31).

CICLOFOSFAMIDE

La ciclofosfamide (CFS) è un agente alchilante utilizzato nella terapia di patologie tumorali e in molte patologie di pertinenza reumatologica, in particolare LES e vasculiti (6).

Sussiste un elevato rischio di infertilità irreversibile e amenorrea associato all'uso di CFS con una prevalenza di insufficienza ovarica che dipende dall'età (superiore ai 30 anni) e dalla dose cumulativa di farmaco ricevuto (superiore ai 10 grammi) (32). Pertanto le pazienti andrebbero adeguatamente informate prima dell'inizio di tale terapia.

La CFS è considerata farmaco in Categoria D. Il rischio di malformazioni congenite è stimato attorno al 20%. L'embriopatia da CFS include manifestazioni quali deficit di crescita, ritardo di sviluppo, craniosinostosi, blefarofimosi, malformazioni a carico di orecchie e arti inferiori come alluce ipoplasico e oligodattilia (33). Pertanto la CFS andrebbe evitata in gravidanza soprattutto nel corso del primo trimestre. Trattandosi tuttavia, in certe circostanze, di un farmaco salva-vita, il suo impiego è ammesso nel terzo trimestre per il trattamento di situazioni particolarmente gravi quali l'insorgenza o la riattivazione di una grave nefropatia o di complicanze neuropsichiatriche in corso di LES.

La CFS si trova in concentrazione rilevante nel latte materno e pertanto dovrebbe esserne evitata l'assunzione in corso di allattamento (34).

MICOFENOLATO MOFETIL

Il Micofenolato Mofetil (MMF) inibisce l'inosina monofosfato deidrogenasi e di conseguenza la sintesi delle purine (35). Utilizzato ampiamente nelle pazienti trapiantate, è stato più recentemente introdotto nella terapia del LES. In base alla classificazione FDA tale farmaco è in classe C.

Pochi case reports sono stati descritti sull'utilizzo del MMF in gravidanza e in base alla presenza di un'elevata incidenza di malformazioni fetali, si è concluso che sarebbe meglio evitarne l'utilizzo in corso di gravidanza sospendendo il farmaco almeno 6 settimane prima del concepimento (36,37). Il MMF si trova in concentrazione rilevante nel latte materno e pertanto dovrebbe essere evitato in corso di allattamento (35).

ANTAGONISTI DEL TNF

Attualmente sono disponibili in commercio 3 farmaci antagonisti del TNF (anti-TNF) ovvero l'infliximab, l'adalimumab e l'etanercept. Mentre l'infliximab è stato inizialmente utilizzato per la terapia dell'artrite reumatoide, tali farmaci sono attualmente utilizzati anche per la terapia delle malattie infiammatorie croniche intestinali, l'artrite idiopatica giovanile, l'artropatia psoriasica, la spondilite anchilosante e altri più rari disordini reumatologici.

L'infliximab è un anticorpo chimerico di classe IgG1 anti-TNF-alfa, l'etanercept è un recettore solubile per il TNF e l'adalimumab è un anticorpo monoclonale umano ricombinante che si lega al TNF-alfa (38). In base alla classificazione FDA tutti questi farmaci sono in categoria B.

Nel topo non vi è alcuna evidenza di tossicità materna, embriotossicità o teratogenicità in seguito all'utilizzo di un inibitore del TNF (39). Dati disponibili sull'utilizzo degli anti-TNF nell'uomo sono scarsi.

In riferimento all'uso di infliximab sono disponibili i dati relativi a 133 gravidanze: 3 mesi prima del concepimento 56% delle pazienti erano in terapia con infliximab e 45% delle pazienti ricevettero il farmaco prima del concepimento e per tutto il primo trimestre di gravidanza. Delle 65 pazienti per le quali vi sono dati disponibili relativamente all'outcome gravidico, si calcolano 65% di nati vivi, 17% di aborti spontanei e 22% di aborti terapeutici (40). Questi dati sono simili a quelli riportati per la popolazione generale.

A parte qualche sporadico case report (41, 42) non vi sono dati certi di letteratura relativi all'uso di questi farmaci in allattamento; pertanto se ne sconsiglia l'uso in questo frangente.

Le malattie reumatiche autoimmuni non sono ad esclusivo appannaggio del sesso femminile; infatti, sebbene con minore frequenza, possono colpire anche il sesso maschile in età riproduttiva. In questo caso per tutti i farmaci descritti, valgono le stesse indicazioni relative all'effetto teratogeno, ai tempi di sospensione e alla sicurezza fornite per il sesso femminile.

Informazioni relativo all'uso dei farmaci in corso di gravidanza si possono trovare sul sito www.perinatology.com.

CONCLUSIONI

In passato alle donne affette da patologie reumatiche veniva sconsigliata la gravidanza; ora grazie all'impiego dei numerosi farmaci disponibili questo accade raramente ma la gravidanza va pianificata in un momento in cui la malattia di base è stabile e successivamente attentamente monitorata da un'equipe esperta. Compito dell'equipe specialistica composta da ginecologi, reumatologi, neonatologi e farmacologi sarà quello di essere a conoscenza dell'attuale classificazione FDA al fine di poter soppesare la severità della malattia con rischi e benefici connessi alla terapia nel momento della scelta di un farmaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Dawes M, Chowienczyk PJ. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Practice and Research Clin Obstet and Gynaecol* 2001; 15: 819-826.
2. Blanford AT, Murphy BE. In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone, and cortisol by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 264-7.
3. Ogueh O, Johnson MR. The metabolic effect of antenatal corticosteroid therapy. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 169-76.
4. Park-Wyllie L. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids. *Teratology* 2000; 62: 385-92.
5. Rosandich PA, Kelley JT III, Conn DL. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in the era of biologic response modifiers. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 192-8.
6. Tsokos GC. Immunomodulatory treatment in patients with rheumatic diseases: mechanisms of action. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 17: 24-38.
7. Bruce-Chwatt LJ. Malaria and pregnancy. *Br Med J* 1983; 286: 1457-60.
8. Hart CW, Naunton RF. The ototoxicity of chloroquine phosphate. *Arch Otorinol* 1964; 80: 407-12
9. Matz GI, Nauton RF. Ototoxicity of chloroquine. *Arch Otorinol* 1968; 88: 370-2.
10. Parke AL, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23: 1715-18.
11. Buchanan NMM, Toubi E, Khamashta MA, Lima F, Kerslake S, Hughes GRV. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy. Review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 486-88.
12. Nation RL, Hackett LP, Duscil LJ et al. Excretion of hydroxychloroquine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 368-9.
13. Motta M, Tincani A. Antimalarial agents in pregnancy. *Lancet* 2002; 359: 524-5.
14. Hausknecht RU. Methotrexate and misoprostol to terminate early pregnancy. *N Engl J Med* 1995; 333: 537-40.
15. Jansen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 610-19.
16. Ostensen M, Ramsey-Goldman R. Treatment of inflammatory rheumatic disorders in pregnancy. *Drug Safety* 1998; 19: 389-410.
17. Kremer JM. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1370-82
18. Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC, Vogel CL. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 978-80.
19. Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava): a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology* 2001; 63: 106-112.
20. Jarnerot G, Into-Malmberg MB, Esbjorner E. Placental transfer of sulphasalazine and sulphapyridine and some of its metabolites. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16: 693-7.
21. Korelitz BI. Pregnancy, fertility and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 365-70.
22. Biaocco PJ, Korelitz BI. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 211-6
23. Hoo JJ, Hadro TA, Von Behrens P. Possible teratogenicity of sulfasalazine. *N Engl J Med* 1988; 318:1128.
24. Rasenack J, Scholmerich J. Entzündliche Darmerkrankungen und Schwangerschaftsverlauf. *Gynakologie* 1990; 23: 11-7.
25. Jarnerot G, Into-Malmberg MB. Sulphasalazine treatment during breast feeding. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14: 869-71.
26. Norgard B, Pedersen L, Fonager K, Rasmussen SN, Sorensen HT. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 827-34.
27. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, Rubin PH, Scherl E et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 656-61.
28. EBPGE. pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 50-55 (suppl 4)
29. Di Paolo S, Monno R, Stallone G, Grandaliano G, Schena A, Greco P et al. Placental imbalance of vasoactive factors does not affect pregnancy outcome in patients treated with Cyclosporine A after transplantation. *Am J Kid Dis* 2002; 39: 776-83.
30. Bar Oz B, Hackman R, Eimerson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplant* 2001; 71: 1051-5.
31. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994; 93: 137-50.
32. Wang CL, Wang F, Bosco JJ. Ovarian failure in oral cyclophosphamide treatment for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4: 11-4.
33. Enns GM, Roeder E, Chan RT, Ali-Khan Catts Z, Cox VA et al. Apparent cyclophosphamide embryopathy: a distinct phenotype? *Am J Med Gen* 1999; 86: 237-41.
34. Wiernik PH, Duncan JH. Cyclophosphamide in human milk. *Lancet* 1971; 1: 912.
35. Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity* 2003; 36: 51-6.
36. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, Philips LZ, McGrory CH et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2001; 97-105.
37. Pergola PE, Kancharla A, Riley DJ. Kidney transplantation during the first trimester of pregnancy: immunosuppression with mycophenolate mofetil, tacrolimus and prednisone. *Transplantation* 2001; 71: 994-7.
38. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2167-79.
39. Treacy G. Using an analogous monoclonal antibody to evaluate the reproductive and chronic toxicity potential for a humanized anti-TNF alpha monoclonal antibody. *Human Exp Toxicol* 2000; 19: 226-8.
40. Katz JA, Keenan GF, Snith DE. Outcome of pregnancy in patients receiving infliximab for the treatment of Chron's disease and rheumatoid arthritis. *Digestive Disease Week* 2003; May 17- 22, 2003, Orlando, FL.
41. Peltier M, James D, Ford J, Wagner C, Davis H, Hanuer S. Infliximab levels in breast-milk of a nursing Chron's patient (poster). *American College of Gastroenterology 66th Annual Scientific Meeting*; October 22-24, 2001. Las Vegas, NV. Poster P258.
42. Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol* 2004; 31: 1017-18.