

Gebelik öncesinde, gebelikte ve emzirme döneminde antiromatizmal ilaç kullanımı ile ilgili EULAR önerileri

Carina Götestam Skorpen, Maria Hoeltzenbein, Angela Tincani, Rebecca Fischer-Betz, Elisabeth Elefant, Christina Chambers, Josè da Silva, Catherine Nelson-Piercy, Irene Cetin, Nathalie Costedoat-Chalumeau, Radboud Dolhain, Frauke Förger, Munther Khamashta, Guillermo Ruiz-Irastorza, Angela Zink, Jiri Vencovsky, Maurizio Cutolo, Nele Caeyers, Claudia Zumbühl, Monika Østensen

*Prof. Dr. Neslihan Yılmaz
İstanbul medipol Üniversitesi Romatoloji Bölümü*

Yeni etkin tedaviler ile romatizmal hastalıkların seyrinde ortaya çıkabilecek eklem ve organ hasarlarının azalması sonucunda, romatizmal hastalığı olan kadınlarda gebelik planları artmaktadır. Gebelik sırasında ilaç kullanımı annenin hastalığını kontrol altına almak için gerekli olabilmekte iken, bebeğin sağlığı ve gebelik seyri açısından risk oluşturabilmektedir. Bu nedenle gebelik planlaması öncesi annenin 9 ay boyunca tedavisiz kalması sonucu oluşacak risk ile antiromatizmal tedaviye devam edildiğinde fetusta gelişebilecek zarar olasılığı çok iyi tartılmalıdır. En güvenli olan yol, gebelik düşünen kadınlarda hem annenin hastalığını kontrol altına alacak, hem de fetusa zarar vermeyecek bir tedavi planı oluşturmaktır. Ancak maalesef az sayıda antiromatizmal ve immunsupresif ilaç bu ihtiyaçları karşılayabilmektedir. Antiromatizmal ilaçların sayıları da hızla artmakta ve bu ilaçların gebelikte kullanımının güvenilirliği ile ilgili veriler bu hızın oldukça gerisinde kalmaktadır.

Gebelik ve emzirme döneminde antiromatizmal ilaç kullanımı ile ilgili öneriler 2006 yılında yayınlanmış (1), daha sonra immunsupresif ilaç kullanımı ile ilgili kısım 2008 yılında revize edilmiştir (2). EULAR çalışma grubu, literatürdeki yeni verileri gözden geçirerek uzlaşma raporu oluşturmuş, gebelik ve emzirme döneminde antiromatizmal ilaç kullanımı konusunda dikkat edilmesi gereken hususları yayınlamıştır.

EULAR gebelik çalışma grubu, 10 farklı Avrupa ülkesinden, başta romatoloji ve kadın-doğum olmak üzere farklı uzmanlık alanlarına sahip 20 üyeyi kapsamaktadır. Bu çalışmada ilk olarak sistematik literatür taraması yapılarak nonsteoid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), konvansiyonel sentetik DMARD'lar, hedefe yönelik sentetik DMARD'lar ve biyolojik DMARD'lar veri aramasına dahil edilmiştir. Biyobenzerler yetersiz veri nedeniyle tarama dışı bırakılmıştır. Gebelik ve perinatal dönem ilaç maruziyetine ilişkin verileri değerlendirmek için

tarama 2008-2015 arası yeni yayınları, ve 2006 kılavuzundan sonra güncellenme yapılmayan nonbiyolojik ilaçlar için ilaveten 2006-2008 yılları arasını, kapsayacak şekilde planlanmıştır. Daha önceki kılavuzların emzirme dönemine ilişkin öneriler içermemiş olması nedeniyle, laktasyon dönemindeki ilaç maruziyeti için 1970-2015 arası literatür taranmıştır. Bunun dışında kayıt kütükleri de çalışmaya dahil edilerek, 2 farmakovijilans merkezi ve 4 ilaç endüstrisi güvenlik datası verileri incelenmiştir. Araştırmanın primer sonlanım noktası olarak “major konjenital malformasyonlar” ve “fetal abortus” belirlenmiştir. İkincil sonlanım noktası olarak ise “ 20. gestasyonel haftadan önce oluşan düşükler” alınmıştır. Gebelik ve yenidoğan ile ilgili preeklampsi, düşük doğum ağırlığı, prematurite ve diğer perinatal veya postnatal problemler karıştırıcı faktörler ve yetersiz dökümantasyon nedeniyle değerlendirme dışı bırakılmıştır. Sistemik literatür taraması sonucunda elde edilen raporlar daha sonra uzmanlara sunulmuş ve Delphi tekniği (3) ile oylanmıştır. Her bir önerinin gücünü belirlemek için GRADE (Grading of recommendations assessment, development and evaluation) ve Oxford kanıt derecelendirme sistemi (4,5) kullanılmıştır.

İlaçlar ile ilgili uzman görüşleri ve kanıtların gücü ile ilgili veriler tablo 1 ve 2 de yer almaktadır. Bu verilerin ışığında ilk toplantıda 4 genel ilke belirlenmiş, takip eden 2 toplantı ve online Delphi oylamalarında, gebelik ile ilgili 7 ve emzirme dönemi ile ilgili 4 öneri oluşturulmuştur (tablo3).

Yorum:

Literatürden ve kayıt kütüklerinden elde edilen veriler, antiromatizmal ilaçların büyük bir kısmının fetusa ölçülebilir bir zarar vermeden hamile ve emziren kadınlar tarafından kullanılabilir olduğunu göstermektedir. Daha önce yayınlanmış olan önerilerde glukokortikoidler, sulfasalazin, antimalariyeller, azatiopurin, kolşisin, siklosporin, takrolimus ve intravenöz immunglobulin kullanımının gebelik ve emzirme döneminde uygun olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma ile ilaveten gebeliğin ilk yarısında TNF inhibitörlerinin güvenli olduğu rapor edilmiştir. Delphi oylaması sonrasında yayınlanan bir çalışmada ise ilk trimestrda TNF inhibitörü maruziyetinin fetal malformasyonlarda hafif bir artışa yol açtığına dair bir sonuç yayınlanmış, ancak bu çalışmada spesifik bir malformasyon paterni bildirilmemiştir. Ayrıca hasta kontrol grubunun da yer almayışı nedeniyle bu çalışma tartışmalı görünmektedir.

TNF inhibitörünün placentayı geçmede farklı özellikler göstermeleri nedeniyle, gebelikte ilaç seçiminde molekülün yapısı ve yarı ömrü göz önüne alınmalıdır. İnfiximab ve adalimumab tedavilerinin 20. gestasyonel haftadan sonra kesilmesi önerilmekte, etanercept tedavisinin ise 30-32. haftaya kadar devam edilebileceği bildirilmektedir. Sertolizumab ile ilgili daha fazla veriye ihtiyaç bulunmaktadır. Her ne kadar güvenlik verileri yetersiz olsa da literatürde sertolizumab, golimumab, abatacept, tosilizumab, rituximab, belimumab ve anakinra ile ilgili gebelik öncesi veya ilk trimesterde kullanımına bağlı bir yan etki bildirimi bulunmamaktadır.

Literatür taramasında teratojenik etkisi kesin olarak gösterilmiş ilaçlar; metotrexat, mikofenolat mofetil ve siklofosfamid olup, bunların gebelik planı öncesi kesilmesi gerekmektedir. Tüm bunlara rağmen gebeliklerin yaklaşık %30-50'si plansız olarak oluşmakta ve bu durumda gebelik devamı ile ilgili kadın-doğum uzmanı ile birlikte karar alınması gerekmektedir. Bu gebeler detaylı ultrasonografi ile makroskopik anomaliler açısından yakın takip edilmelidir.

Bu çalışmada, gebelik ve emzirme döneminde kullanılan ilaçların bebekler üzerinde uzun dönemde etkilerine dair yeterli veri yer almamaktadır. Dekametazon, azatiopurin ve siklosporin ile ilgili bebekte immunsupresyon, fiziksel ve nörolojik gelişim defekti yapımadığına dair veriler bulunmaktadır. Ancak biyolojik ilaçların uzun dönem verileri zayıftır. TNF inhibitörlerinin plasentadan transferi 13. gestasyonel hafta sonrası başlamakta ve 30. haftada maximuma çıkmaktadır. Bu nedenle 30. haftadan sonra biyolojik ilaç kullanan annelerin bebeklerinde yeni doğan enfeksiyonlarının riski artabilmektedir. Gebeliğin 22. haftasından sonra biyolojik ilaç kullanımı durumunda 6 ay boyunca canlı aşı yapılmaması, diğer aşı programına ise aynı şekilde devam edilmesi önerilmektedir.

Çalışma, henüz yayınlanmamış farmakovijilans ve kayıt datalarını da kapsayacak şekilde, geniş bir sistematik literatür taramasını içermesi ve verilerin farklı uzmanlık alanlarına sahip otoriteler tarafından değerlendirilmiş olması nedeniyle güçlü bir çalışma olmakla birlikte, bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Bunların başında çalışmalarda kullanılan ilaçların hastalığa bağlı endikasyonları ve dozlarındaki ciddi farklılıklar gelmektedir. Gebelik seyrini etkileyen karıştırıcı faktörlerden hastalık tipi, hastalık aktivitesi, organ tutulumu, ilaç dozu, birlikte kullanılan ilaçlar ve komorbiditeler gebeliğin olumsuz sonuçlanmasına neden olabilmekte ve

gözden geçirilen verilerde ilaçların ayrı ayrı kullanımı ile ilgili sonuçlar ve diğer karıştırıcı faktörler ile ilgili detaylı bilgilerin yer almadığı görülmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda ilaca maruz kalmamış hasta kontrol grubu yer almamaktadır. Tüm bu faktörler sonuçların değerlendirilirken dikkatli yorumlanmasını gerektirmektedir. Bunun dışında birçok ilacın anne sütüne geçişi ve özellikle premetür ya da düşük doğum ağırlıklı bebeklerde emzirme döneminde kullanımı ile ilgili veriler oldukça zayıftır. Bu konuda daha detaylı verilere ihtiyaç bulunmaktadır.

Bazı kısıtlılıklara rağmen geniş literatür taraması ışığında oluşturulmuş olan bu kılavuz, romatizmal hastalığı olan kadınlarda gebelik ve emzirme döneminde birçok antiromatizmal ilacın hem anne hem de fetus açısından oldukça güvenli bir şekilde kullanılabileceğine dair veriler sunmaktadır.

Referanslar:

1. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8:209.
2. Østensen M, Lockshin M, Doria A, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47 (Suppl 3):28–31
3. Hsu C-C, Sandford BA. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract Asses Res Eval* 2007;12:1–8.
4. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med*. 2013;6: 50–4.
5. Jeremy H, Iain C, Paul G. Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) table of evidence.

Tablo 1. Nonsteoidal antiinflamatuvar ilaçlar ve immunsupresif ilaçların gebelikte ve emzirme döneminde kullanımı ile ilgili uzman görüşü ve uzlaşısı sonuçları

İLAÇ	GEBELİK			EMZİRME		
	İlacın gebelikte kullanılabilirliği ile ilgili kanıta dayalı bulgu	Fikir birliği yüzdesi	Klinik uygulamada uzman görüşü	Emzirmede kullanılabilirliği ile ilgili kanıta dayalı bulgu	Fikir birliği yüzdesi	Klinik uygulamada uzman görüşü
Selektif olmayan COX inhibitörleri (Klasik NSAID)	Konjenital malformasyon artışı kanıtı yok. Gebeliğin 1 ve 2. trimestrinde kullanılabilir	92		Emzirme döneminde kullanılabilir.	88	
Selektif COX II inhibitörleri	Güncel kanıtlar yetersizdir. Gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır	100		Sadece celecoxib ile ilgili çalışma var. Celecoxib emzirmede kullanılabilir. Diğerlerinden kaçınılmalıdır.	94	
Prednizon	Konjenital malformasyon artışı kanıtı yok. Gebelik boyunca en düşük etkin dozda kullanılabilir	100		Emzirme döneminde kullanılabilir	100	
İntraartiküler/İntramüsküler glukokortikoid	Konjenital malformasyon artışı kanıtı yok. Gebelik boyunca gerektiğinde kullanılabilir	100				
İntravenöz glukokortikoid	Konjenital malformasyon artışı kanıtı yok. Gebelik boyunca gerektiğinde kullanılabilir	100				
Florlu glukokortikoid	Plazmada daha az metabolize olduğu için dikkatli olunmalıdır. Sadece fetal problemleri tedavi etmede kullanılmalıdır.	100				
Hidroksiklorokin	Konjenital malformasyon artışı kanıtı yok. Gebelik boyunca kullanılabilir	100		Emzirme döneminde kullanılabilir	100	
Klorokin	Konjenital malformasyon artışı kanıtı yok. Gebelik boyunca kullanılabilir	100		Emzirme döneminde kullanılabilir	88	

Tablo 1 (devam)

İLAÇ	GEBELİK			EMZİRME		
	İlacın gebelikte kullanılabilirliği ile ilgili kanıta dayalı bulgu	Fikir birliği yüzdesi	Klinik uygulamada uzman görüşü	Emzirmede kullanılabilirliği ile ilgili kanıta dayalı bulgu	Fikir birliği yüzdesi	Klinik uygulamada uzman görüşü
Mepakrin (Quinakrin)	Güncel kanıtlar yetersizdir. Gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır	100		Anne sütündeki düzeyi ile ilgili bilgi yok. Bu nedenle emzirme döneminde kaçınılmalıdır.	100	
Sülfasalazin	Konjenital malformasyon artışı kanıtı yok. Gebelik boyunca folat desteği ile birlikte, 2 g/gün dozuna kadar kullanılabilir	100		Sağlıklı ve termine doğan bebeklerde emzirme döneminde kullanılabilir	94	
Leflunamid	Güncel kanıtlar yetersizdir. Planlı gebelikte önceden arındırma işlemi yapılmalıdır. Gebelikte kullanılmamalıdır	100		Anne sütündeki düzeyi ile ilgili bilgi yok. Bu nedenle emzirme döneminde kaçınılmalıdır.	100	
Azatiopurin	Konjenital malformasyon artışı kanıtı yok. Gebelik boyunca 2 mg/kg/gün dozuna kadar kullanılabilir	100		Emzirme döneminde kullanılabilir	94	
Metotrexat	Konjenital malformasyon risinde artış kanıtı mevcuttur. Planlı gebelikte 1-3 ay önce kesilmelidir	100		Sadece az miktarda anne sütüne geçer, ancak veri sınırlıdır. Emzirme döneminde kullanılmamalıdır	100	
Siklofosfamid	Konjenital malformasyon risinde artış kanıtı mevcuttur. Gebelik planlamadan önce kesilmelidir	100		Anne sütündeki düzeyi ile ilgili veri sınırlıdır. Bu nedenle emzirme döneminde kaçınılmalıdır.	94	
Siklofosfamid	Annede yaşamı tehdit eden durum varlığında 2. ve 3. trimestrda kullanılmak durumunda kalınabilir.	100				
Sikolosporin	Konjenital malformasyon artışı kanıtı yok. Gebelik boyunca en düşük etkin dozda kullanılabilir	100		Emzirme döneminde kullanılabilir	100	

Tablo 1 (devam)

İLAÇ	GEBELİK			EMZİRME		
	İlacın gebelikte kullanılabilirliği ile ilgili kanıta dayalı bulgu	Fikir birliği yüzdesi	Klinik uygulamada uzman görüşü	Emzirmede kullanılabilirliği ile ilgili kanıta dayalı bulgu	Fikir birliği yüzdesi	Klinik uygulamada uzman görüşü
Takrolimus	Konjenital malformasyon artışı kanıtı yok. Gebelik boyunca en düşük etkin dozda (düzey takibi ile) kullanılabilir	100		Emzirme döneminde kullanılabilir	94	
Mikofenolat mofetil (MMF)	Konjenital malformasyon risinde artış kanıtı mevcuttur. Planlı gebelikte 1.5 ay önce kesilmelidir	100		Anne sütündeki düzeyi ile ilgili bilgi yok. Bu nedenle emzirme döneminde kaçınılmalıdır.	100	
Kolşisin	Konjenital malformasyon artışı kanıtı yok. Gebelik boyunca 1 mg/gün dozuna kadar kullanılabilir	100		Emzirme döneminde kullanılabilir	100	
İntravenöz İmmunglobulin	Gebelik boyunca kullanılabilir	100		Emzirme döneminde kullanılabilir	100	
Tofasitinib	Güncel kanıtlar yetersizdir. Planlı gebelikte, konsepsiyondan 2 ay önce kesilmelidir	100		Anne sütündeki düzeyi ile ilgili bilgi yok. Bu nedenle emzirme döneminde kaçınılmalıdır.	100	

Mavi renk, gebe olmayan kadınlar ile aynı şekilde kullanım önerisi,
Sarı renk; sadece orta hastalık aktivitesi var ise kullanılmalı,
Kırmızı renk, sadece ağır hastalık aktivitesi var ise kullanılmalı,
Siyah renk; gebekte hiç bir koşulma kullanılmamalı

Tablo 2 . Biyolojik ilaçların gebelikte ve emzirme döneminde kullanımı ile ilgili uzman görüşü ve uzlaş sonuçları

İLAÇ	GEBELİK			EMZİRME		
	İlacın gebelikte kullanılabilirliği ile ilgili kanıta dayalı bulgu	Fikir birliği yüzdesi	Klinik uygulamada uzman görüşü	Emzirmede kullanılabilirliği ile ilgili kanıta dayalı bulgu	Fikir birliği yüzdesi	Klinik uygulamada uzman görüşü
İnfliximab	Konjenital malformasyon artışı kanıtı yok. Gebeliğin 20. haftasına kadar kullanılabilir. Gereklik durumunda tüm gebelik boyunca devam edilebilir	100		Emzirme döneminde kullanılabilir	100	
Adalimumab	Konjenital malformasyon artışı kanıtı yok. Gebeliğin 20. haftasına kadar kullanılabilir. Gereklik durumunda tüm gebelik boyunca devam edilebilir	100		Emzirme döneminde kullanılabilir	100	
Golimumab	Konjenital malformasyon artışı kanıtı yok. Ancak veri sınırlıdır. Bu nedenle alternatif tedaviler tercih edilmelidir	100		Emzirme döneminde kullanılabilir	94	
Etanercept	Konjenital malformasyon artışı kanıtı yok. Gebeliğin 30-32. haftasına kadar kullanılabilir. Gereklik durumunda tüm gebelik boyunca devam edilebilir	100		Emzirme döneminde kullanılabilir	100	
Sertolizumab	Konjenital malformasyon artışı kanıtı yok. Gebelik boyunca kullanılabilir	100		Emzirme döneminde kullanılabilir	94	
Rituximab	Konjenital malformasyon artışı kanıtı yok. İstisnai olarak gebeliğin erken döneminde kullanılabilir. Geç dönemde ise yeni doğanda B hücre depresyonu ve sitopenilere yol açabilir	100		Anne sütündeki düzeyi ile ilgili bilgi yok. Bu nedenle emzirme döneminde kaçınılmalıdır.	80	

Tablo 2 (devam)

İLAÇ	GEBELİK			EMZİRME		
	İlacın gebelikte kullanılabilirliği ile ilgili kanıta dayalı bulgu	Fikir birliği yüzdesi	Klinik uygulamada uzman görüşü	Emzirmede kullanılabilirliği ile ilgili kanıta dayalı bulgu	Fikir birliği yüzdesi	Klinik uygulamada uzman görüşü
Anakinra	Konjenital malformasyon artışı kanıtı yok. Başka bir tedavi alternatifi bulunmuyorsa Gebelik öncesi ve süresince kullanılabilir	100		Anne sütündeki düzeyi ile ilgili bilgi yok. Bu nedenle emzirme döneminde kaçınılmalıdır.	88	
Ustekinumab	Konjenital malformasyon artışı kanıtı yok. Ancak veri sınırlıdır. Bu nedenle alternatif tedaviler tercih edilmelidir	100		Anne sütündeki düzeyi ile ilgili bilgi yok. Bu nedenle emzirme döneminde kaçınılmalıdır.	75	
Tosilizumab	Gebelikte kullanımının güvenliği ile ilgili verilerin oldukça yetersiz olması nedeniyle kullanımından kaçınılmalıdır	100		Anne sütündeki düzeyi ile ilgili bilgi yok. Bu nedenle emzirme döneminde kaçınılmalıdır.	69	
Abatacept	Gebelikte kullanımının güvenliği ile ilgili verilerin oldukça yetersiz olması nedeniyle kullanımından kaçınılmalıdır	94		Anne sütündeki düzeyi ile ilgili bilgi yok. Bu nedenle emzirme döneminde kaçınılmalıdır.	75	
Belimumab	Konjenital malformasyon artışı kanıtı yok. Ancak veri sınırlıdır. Bu nedenle alternatif tedaviler tercih edilmelidir	100		Anne sütündeki düzeyi ile ilgili bilgi yok. Bu nedenle emzirme döneminde kaçınılmalıdır.	82	

Mavi renk, gebe olmayan kadınlar ile aynı şekilde kullanım önerisi,
Sarı renk; sadece orta hastalık aktivitesi var ise kullanılmalı,
Kırmızı renk, sadece ağır hastalık aktivitesi var ise kullanılmalı,
Siyah renk; gebekte hiç bir koşulma kullanılmamalı

Tablo 3. Gebelik öncesi ve gebelik ve emzirme sırasında antiromatizmal ilaçların kullanımı için EULAR önerileri

Genel ilkeler

1. Doğurganlık çağındaki her kadın hastada aile planlaması ele alınmalı ve planlı bir gebelik öncesinde tedavi ayarlanması yapılmalıdır.
2. Romatizmal hastalığı olan kadınlarda gebelik öncesi, gebelik ve emzirme döneminde hem annenin hastalığını baskılayacak hem de bebeği zarara uğratmayacak tedavi planı hedeflenmelidir.
3. Annedeki hastalığın tedavisiz kalması sonucu anne ve fetusta oluşacak risk ile antiromatizmal tedaviye devam edildiğinde fetusta gelişebilecek zarar olasılığı çok iyi tartılmalıdır.
4. Hamilelik ve emzirme döneminde ilaç tedavisi kararı dahiliye uzmanı, romatoloji uzmanı, kadın doğum uzmanı ve hasta arasındaki anlaşmaya dayalı olmalıdır.

Gebelik sırasında antiromatizmal ilaç kullanımında dikkat edilmesi gereken hususlar

**Öneri
derecesi**

- | | |
|---|-----|
| 1. Gebelik sırasında kullanımının uygun olduğu gösterilmiş konvansiyonel sentetik DMARD'lar; Hidroksiklorokin, klorokin, sülfasalazin, azatiopurin, siklosporin, takrolimus ve kolşisindir. Bu ilaçlar gebelik sırasında remisyon idamesi ya da hastalık alevlenmesi tedavisinde kullanılabilir. | B |
| 2. Teratojenik etkisi gösterilmiş konvansiyonel sentetik DMARD'lar; Metotrexat, Mikofenolat mofetil ve siklofosfamiddir. Bu ilaçlar gebelikten önce kesilmelidir. | B |
| 3. Selektif olmayan COX inhibitörleri (klasik nonsteroidal antiinflamatuvarlar- NSAID) ve prednizon gebelerde hastalık aktivitesini kontrol almak için kullanılabilir. NSAID'lar sadece 1. ve 2. trimestr kullanılmalıdır. | B |
| 4. Gebelik esnasında annede ciddi, refrakter hastalık varlığında, metilprednizolon pulse tedavisi, intravenöz immunglobulin ve hatta 2. ya da 3. trimestrde ise siklofosfamid kullanılabilir | D |
| 5. Gebelikteki kullanım güvenliği ile ilgili yeterli veri bulunmayan konvansiyonel sentetik DMARD'lar, hedefe yönelik sentetik DMARD'lar ve antiinflamatuvar ilaçların kullanımından, daha fazla veri ortaya çıkana kadar kaçınılmalıdır. Bu ilaçlar arasında Leflunamid, mepakrin, tofasitinib ve selektif COX II inhibitörleri yer almaktadır. | B-D |
| 6. Biyolojik ilaçlardan TNF inhibitörlerinin kullanımına gebeliğin ilk trimestrinde devam edilebilir. Etanercept ve sertolizumab kullanımı ise, plasentaya geçişleri düşük miktarda olduğu için gebelik süresince sürdürülebilir. | B |
| 7. Biyolojik ilaçlardan rituximab, anakinra, tosilizumab, abatacept, belimumab ve ustekinumab'ın gebelikte kullanımının güvenliği ile ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Bu nedenle konsepsiyon öncesi başka bir ilaç alternatifi ile değiştirilmelidir. Gebelikte ancak annenin hastalık aktivitesini kontrol altına alacak başka bir ilaç alternatifi olmadığında kullanılabilir | D |

Tablo 3 (devam)

Emzirme döneminde antiromatizmal ilaç kullanımında dikkat edilmesi gereken hususlar	Öneri derecesi
1. Emzirme döneminde kullanımına devam edilmesi uygun olan konvansiyonel sentetik DMARD ve antiinflamatuvar ilaçlar; hidroksiklorokin, klorokin, sülfasalazin, azatiopurin, siklosporin, takrolimus, kolşisin, prednizon, immuglobulin, NSAID'lar ve celecoxibdir.	D
2. Gebelikte kullanım güvenliği ile ilgili yeterli veri bulunmayan konvansiyonel sentetik DMARD'lar, hedefe yönelik sentetik DMARD'lar ve antiinflamatuvar ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. Bu ilaçlar arasında; metotrexat, mikofenolat mofetil, siklofosfamid, leflunamid, tofasitinib ve celecoxib dışındaki selektif COX II inhibitörleri yer almaktadır.	D
3. İnfliximab, adalimumab, etanercept ve sertolizumab'ın anne sütüne çok az miktarda geçtiği gösterilmiştir. Bu nedenle emzirme döneminde kullanımına devam edilebilir.	D
4. Biyolojik ilaçlardan rituximab, anakinra, tosilizumab, abatacept, belimumab ve ustekinumab'ın emzirme döneminde kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu nedenle başka bir tedavi alternatifi varsa bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.	D