

Terapias Biológicas en Embarazo y Lactancia

JAIME SILVA P⁽¹⁾, BARBARA STANLEY⁽²⁾, MABEL LADINO⁽³⁾

⁽¹⁾ Residente Programa Especialista en Reumatología Adulto, Universidad de Chile.

⁽²⁾ Residente Programa Especialista en Reumatología Pediátrica, Universidad de Chile.

⁽³⁾ Jefa del Programa Reumatología Pediátrica, Profesor Asociado Universidad de Chile

Palabras clave:

Biológicos
Lactancia
Embarazo

Keyword:

Biological
Lactation
Pregnancy

Terapias Biológicas en Embarazo y Lactancia

RESUMEN

Las terapias biológicas son una herramienta terapéutica fundamental en cierto grupo de pacientes, sin embargo, su seguridad en el embarazo y lactancia no está aún dilucidada. El objetivo de esta revisión es actualizar los conocimientos y recomendaciones respecto al uso de fármacos biológicos durante el embarazo y lactancia. En relación al embarazo, las recomendaciones actuales sugieren que los anti TNF se podrían continuar o mantener hasta el segundo trimestre del embarazo. La terapia anti CD20 (Rituximab) y otros biológicos se recomiendan suspender en el embarazo. Durante la lactancia, se puede iniciar o continuar cualquier terapia biológica. En la primera mitad del embarazo se pueden utilizar algunos biológicos con relativo buen perfil de seguridad y en la lactancia la evidencia sugiere que no producirían mayor riesgo en el niño. Sería ideal contar con estudios randomizados controlados, pero esto podría generar un dilema ético.

Biological Therapies in Pregnancy and lactation

SUMMARY

Biological therapies are a fundamental therapeutic tool in a certain group of patients. However, the safety of these drugs during pregnancy and lactation remains unclear. Current recommendations regarding anti TNF use during pregnancy suggest these could be maintained until the second trimester of pregnancy. Anti CD20 therapy (Rituximab) and other biologics should not be used in pregnancy. Patients can safely initiate or continue to use biological therapy during lactation. Some biologics are relatively safe to use during pregnancy and recent studies show that they can be used during lactation without being a major threat to the child. It would be ideal to have randomized controlled studies, but this could create an ethical dilemma.

Sin financiamiento externo.

Correspondencia:

Dra. Mabel Ladino
mladinor@hotmail.com

Introducción

Es bien conocido el impacto del embarazo en las enfermedades reumáticas, por ejemplo, en la artritis reumatoidea (AR) en la cual, la mayoría de los pacientes disminuye la actividad de la enfermedad; en cambio en el lupus eritematoso sistémico (LES), es frecuente observar recaídas de diversa magnitud, incluso poniendo en riesgo la vida. La evidencia actual demuestra que el control estricto de la enfermedad durante el embarazo es importante para minimizar el riesgo de resultados adversos.

Por otro lado, los agentes biológicos han cambiado radicalmente el pronóstico de los pacientes reumáticos, convirtiéndose en una herramienta terapéutica fundamental en cierto grupo de pacientes. Sin embargo, la seguridad de estos fármacos aún se encuentra bajo investigación.

La transferencia transplacentaria y la exposición fetal para la mayoría de las terapias biológicas durante el embarazo varían según la etapa gestacional y existe escasa evidencia en relación al paso del fármaco a través de la leche materna.

El objetivo de esta revisión es actualizar los conocimientos y recomendaciones respecto al uso de fármacos biológicos durante el embarazo y lactancia.

Biológicos y embarazo

La mayoría de las terapias biológicas contienen una fracción constante (Fc) de IgG1 (Inmunoglobulina G subclase 1) que no cruza hacia la circulación fetal en concentraciones significativas hasta el 2do trimestre del embarazo, momento en el cual, se inicia una mayor tasa de transferencia placentaria alcanzando niveles significativos de droga en el feto¹.

Para facilitar la comprensión de los mecanismos farmacológicos, riesgos y efectos adversos en el embarazo, hemos dividido la descripción según el mecanismo de acción de los fármacos.

Anti-TNF (Factor de necrosis tumoral alfa)

Los anti-TNF son los fármacos biológicos más utilizados en la actualidad y de los cuales existe más experiencia y, por lo tanto, mayor evidencia en su uso. Corresponden a un anticuerpo, generalmente una molécula de IgG1, que contiene un fragmento Fc y una región

variable que se une al TNF alfa.

En el primer trimestre, el paso de moléculas desde la circulación materna al feto, se produce principalmente por difusión pasiva, por lo tanto, las moléculas de mayor tamaño (como los anticuerpos) sólo alcanzan mínimas concentraciones en el feto. En cambio, durante el segundo y tercer trimestre, las vellosidades coriónicas del sincicio-trofoblasto expresan un receptor Fc para IgG con lo que el transporte transplacentario de inmunoglobulinas aumenta de forma progresiva hasta el momento parto¹.

Etanercept y Certolizumab son un caso especial entre los anti TNF. El Etanercept no contiene el dominio CH1 (Fracción variable) de inmunoglobulina, sino que corresponde a un receptor (proteína recombinante) de TNF-alfa unido a una porción FC de IgG1, por lo que la transferencia transplacentaria es menor que con otros anti TNF². Certolizumab en cambio, contiene un resto de polietilenglicol (PEG) en lugar de un dominio Fc, por lo tanto, al no haber unión a los receptores Fc de la placenta, no se transporta activamente a través de ella. Un estudio reciente, que evaluó la transferencia transplacentaria de Certolizumab, mostró cantidades insignificantes de transferencia de drogas³.

¿Qué pasa al suspender los Anti-TNF? Un único estudio, que incluyó 136 pacientes embarazadas con artritis reumatoidea (AR) o espondiloartropatía (EA), de las cuales 41 se encontraban en tratamiento con anti TNF, evidenció que en este último grupo se produjo un mayor número de recaídas de artritis inflamatoria al suspender la terapia versus, aquellas que no usaban anti TNF previo al embarazo (OR 4.95, IC 95% 2.19-11.22)⁴.

En relación a la seguridad de los anti TNF y riesgo de defectos congénitos, los datos observacionales no sugieren un mayor riesgo en los hijos de madres expuestas a diferentes inhibidores de TNF alfa durante el embarazo⁵. En cuanto al Etanercept, un estudio con pacientes con psoriasis y artritis inflamatorias expuestas al fármaco no mostró diferencias en la incidencia de aborto espontáneo entre las cohortes y sus controles⁶. Además, no hubo evidencia de que la exposición a Etanercept durante el embarazo fuera un predictor de malformaciones congénitas mayores. Un hallazgo interesante de este mismo estudio fue, que la prevalencia estimada de prematuridad o bajo peso al nacer fueron más altas entre los recién nacidos vivos de madres con Artritis crónica o Psoriasis que en los hijos de madres controles, sin diferencia respecto a la exposición o no al anti-TNF⁶. Una extensa revisión de

la literatura que incluyó al menos 1000 embarazos expuestos a Infliximab, aproximadamente 600 embarazos con Etanercept y Adalimumab, 50 a Golimumab y casi 2000 a Certolizumab, sugiere que los anti TNF no serían teratogénicos a las dosis habituales⁷.

En relación a la seguridad de los anti TNF y riesgos en el recién nacido y lactante, existen riesgos teóricos durante los primeros seis meses de vida, tales como: neutropenia e hipogammaglobulinemia los que podrían aumentar el riesgo de infecciones, enfermedad con vacunas de agentes vivos y respuesta inmune insuficiente a vacunas.

En cuanto al riesgo de infecciones, los estudios son controversiales. En el estudio PIANO (Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease and Neonatal Outcomes) se encontró un aumento no excesivo en infecciones de lactantes hasta los 12 meses de edad cuyas madres estaban bajo tratamiento con anti TNF α hasta el tercer trimestre del embarazo⁸. Sin embargo, en una cohorte retrospectiva de 25 niños que fueron expuestos a Infliximab o Adalimumab durante el embarazo, no se encontró mayor incidencia de infecciones o necesidad de terapias anti-bióticas en los primeros 12 meses de vida⁹.

En lo que refiere al riesgo de enfermedad con vacunas de agentes vivos, en el año 2011 se reportó el caso de un lactante que estuvo expuesto a Infliximab en el periodo prenatal y desarrolló una infección mortal por el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) después de la vacunación, falleciendo a los tres meses de edad¹⁰. En base a este caso reportado, muchos expertos sugieren suspender los inhibidores de TNF a fines del segundo trimestre o a principios del tercero¹¹. En otro reporte de caso, en un lactante expuesto durante el tercer trimestre de gestación, se detectaron niveles significativos de Infliximab hasta el sexto mes de vida, sin embargo, no se reportaron efectos clínicos durante el seguimiento¹². Debido a la vida media prolongada de los anti TNF α , se sugiere no administrar vacunas vivas durante los primeros 6 meses de vida.

Respecto a vacunas, la respuesta serológica fue normal para vacunas contra *S. pneumoniae*, paperas, sarampión, rubéola y difteria. Además, las subpoblaciones linfocitarias T y B eran normales en 17 de los 25 pacientes estudiados. Sin embargo, en 6 de 17 niños los niveles de anticuerpos para H. Influenza estaban por debajo del valor protector, y en 7 de 17 niños (41%) tenía hipogammaglobulinemia¹³.

Otros biológicos No anti-TNF

Rituximab, es un anticuerpo monoclonal anti CD20. Al igual que los inhibidores de TNF, el Rituximab está basado en una molécula de IgG1, por lo que la transferencia transplacentaria es mínima a muy baja durante el primer trimestre. El uso continuo durante el embarazo es controvertido, ya que se mantiene el riesgo teórico planteado con los anti TNFs de inmunosupresión neonatal en el segundo y tercer trimestre, y, además, se agrega el temor del agotamiento persistente de células B en recién nacidos expuestos.

Un estudio que evaluó los efectos de la exposición materna a Rituximab por diferentes causas, la mayoría oncológica con riesgo vital, reportó que en 231 exposiciones maternas no se evidenció un aumento en los efectos adversos en el embarazo atribuibles sólo al rituximab¹⁴. Sin embargo, se observaron complicaciones asociadas a la exposición concomitante a teratógenos potenciales (Metotrexato, Micofenolato) y no hubo grupo de control.

Abatacept, corresponde a un fragmento Fc de IgG1 asociado a una proteína de fusión similar a *CTLA4* que normalmente es expresada en el linfocito T para inhibir su propia activación. De esta forma bloquea la coestimulación del linfocito T a través de CD28.

En cuanto a seguridad, ha demostrado no ser teratogénico en animales con dosis hasta 30 veces superiores a las recomendadas en humanos¹⁵. Un estudio observacional en 151 mujeres expuestas a Abatacept durante el embarazo, no detectó ningún patrón de anomalías congénitas ni tasa de abortos mayor que la esperada¹⁶.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de IL-6 (IL-6R), que impide la unión de la IL-6 con su receptor inhibiendo la señalización de esta interleukina.

Un estudio en animales mostró ser seguro en cuanto a teratogenicidad cuando se usan dosis similares a las humanas, sin embargo, con dosis mayores (> de 100 veces lo recomendado), aumentó la tasa de aborto y muerte fetal¹⁷. Otra publicación basada en datos de "Roche Global Safety Database" informó los resultados de 287 mujeres expuestas a tocilizumab durante el embarazo, no encontrando mayor riesgo de malformaciones¹⁸.

Anakinra (anti IL-1), belimumab (Inhibidor del BLiS), secukinumab (anti IL-17) y ustekinumab (anti IL-12/IL-23). Al igual que los otros productos biológicos, corresponden a una molécula de IgG1 con porción Fc, por lo

que la transferencia placentaria sería insignificante durante el primer trimestre. Sin embargo, los datos son muy limitados respecto a la compatibilidad de estos productos biológicos con el embarazo^{11,19}.

Debido a la poca evidencia existente en relación a uso de biológicos durante el embarazo es importante conocer las recomendaciones actuales, las cuales nos muestran un marco teórico de acción y nos pueden servir como guía en la práctica clínica diaria. A continuación, presentamos las últimas recomendaciones internacionales para el uso de biológicos en el embarazo.

Recomendaciones ACR 2020 en el embarazo²⁰

Se definen los niveles de recomendación como “recomendación fuerte” a aquella que tiene un mayor nivel de evidencia o también puede reflejar la gravedad de un posible resultado negativo y, “recomendación condicional” es aquella en que existe una falta de datos, o que estos son limitados o conflictivos, los que conducen a la incertidumbre, de tal forma, que la elección variará según los valores y preferencias individuales del tratante (Tabla 1).

Anti TNF

Se sugiere continuar el tratamiento con Infliximab, Etanercept, Adalimumab y Golimumab hasta el segundo trimestre del embarazo. Se trata de una recomendación condicional. Los datos son limitados pero tranquilizadores y se basan en reportes de pacientes con enfermedades reumáticas musculoesqueléticas (ERM) y Enfermedad inflamatoria intestinal (EII). *Las preocupaciones sobre la posible teratogenicidad y los efectos adversos de esta clase de medicamentos en el feto, se deben sopesar con el riesgo de actividad de la enfermedad no controlada durante el embarazo al suspender la terapia y sus consecuencias tanto para la madre como para su hijo.*

En relación al *Certolizumab*, se recomienda mantener durante todo el embarazo. El nivel de recomendación es fuerte, basado principalmente en la propiedades farmacológicas y estudios que evidencian un insignificante traspaso transplacentario³.

Otros Biológicos no Anti-TNF

Rituximab. Se recomienda suspender en el embarazo. Esta es una recomendación condicional debido a que la evidencia actual no respalda su uso, sin embargo, se

permite utilizar en presencia de enfermedad materna grave que amenace la vida o los órganos.

Anakinra, belimumab, abatacept, tocilizumab, secukinumab y ustekinumab. Se recomiendan suspender en el embarazo. Esta es una recomendación condicional debido a que no hay datos publicados que confirmen la seguridad de estos medicamentos.

Biológicos y Lactancia

Los beneficios de la lactancia materna son numerosos y bien conocidos. Es sabido también, que las mujeres con ERM pueden experimentar un brote de enfermedad después del parto y pueden requerir intensificar la terapia. Por lo anterior es importante poner en equilibrio los beneficios del control de la enfermedad con el riesgo de exposición del lactante al fármaco a través de la leche materna.

Los niveles séricos de las drogas en el recién nacido de madres que reciben terapias farmacológicas dependen de múltiples variables, entre las que se encuentran la concentración de droga en la leche materna, la cantidad de leche ingerida y la absorción de drogas a través del tracto gastrointestinal. Además, se debe tener en cuenta que los prematuros o aquellos con trastornos gastrointestinales pueden absorber los medicamentos de manera diferente. En general, un valor del fármaco <10% en la leche en comparación con la concentración sérica materna, se considera como seguro.

Anti-TNF

Se han detectado niveles mínimos o nulos de Infliximab en la leche materna de mujeres nodrizas. Los niveles de droga en la leche están muy por debajo del 10% indicado como nivel seguro²¹. También, se han detectado niveles mínimos o nulos de Etanercept²² o Adalimumab²³ en la leche materna de mujeres nodrizas. Los datos con Certolizumab muestran que no hay niveles detectables en la leche materna, demostrando ser, hasta el momento, el más seguro en cuanto a lactancia²⁴. No hay datos disponibles sobre el uso de Golimumab durante la lactancia, pero su gran tamaño sugiere que la cantidad transferida a la leche materna probablemente sea mínima.

Otros Biológicos

Se han encontrado cantidades muy bajas de Tocilizu-

mab y Ustekinumab mucho menores al 10% de la dosis recomendada en la leche materna^{25,26}. Respecto a Rituximab, un reporte de caso, describe una excreción mínima de Rituximab en la leche materna²⁷. No hay evidencia en cuanto a Belimumab, Abatacept y Secukinumab.

Recomendaciones ACR 2020 en la lactancia²⁰

Anti TNF

Las mujeres nodrizas con ERM pueden iniciar o continuar la terapia con Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab y Golimumab. Esta es una recomendación fuerte basada en datos limitados pero tranquilizadores, así como en la fisiología de la leche materna.

Las moléculas de los anti TNF son grandes y están unidas a proteínas, por lo que la transferencia a la leche materna será nula o mínima. Además, es poco probable que el tracto gastrointestinal del lactante absorba el medicamento que podría estar presente en mínimas cantidades a la leche materna. Sin embargo, no hay estudios de absorción en prematuros.

Otros biológicos

Anakinra. Las mujeres con ERM que están amamantando pueden iniciar la terapia con Anakinra. Esta es una recomendación condicional, por razones similares a los anti TNF.

Belimumab, Abatacept, Tocilizumab, Secukinumab y Ustekinumab. Se recomienda utilizar estas terapias biológicas durante la lactancia. Esta es una recomendación condicional y se basa en evidencia indirecta y en la fisiología de la leche materna.

Rituximab. Las mujeres con ERM que están amamantando pueden iniciar o continuar la terapia con Rituximab. Esta es una recomendación fuerte basada en datos que muestran que el traspaso de Rituximab a la leche materna es muy bajo²⁷.

Discusión

En ocasiones no tendremos las situaciones ideales para tomar decisiones con nuestras pacientes embarazadas, como por ejemplo, en embarazos no planificados y, por otro lado, la actividad y la gravedad de la enferme-

dad de base será un factor importante en la terapéutica final.

Los avances en las nuevas terapias no solo han logrado controlar mejor la actividad de las enfermedades reumatológicas, sino que también, nos han puesto nuevos desafíos frente a nuestros pacientes.

La mayor parte del conocimiento de estas terapias en embarazo provienen de reporte de casos de pacientes que estando en tratamiento con terapia biológica se embarazan sin mayor planificación.

Hasta la fecha hay más datos publicados con uso de anti-TNF en el embarazo acumulando más de 3500 pacientes, lo que da cierta seguridad en su indicación. En relación a los biológicos no anti-TNF, hay mucho menos información, y las recomendaciones son extrapoladas dada la similitud molecular con los anti-TNF, sin embargo, no hay gran evidencia en este grupo de fármacos.

Respecto a la lactancia y biológicos, en un pasado no tan lejano, dada la ausencia de información y recomendaciones, se optaba por suspender la lactancia en pacientes con biológicos, lo que perjudicaba al recién nacido, o bien se suspendía el biológico para mantener la lactancia con los riesgos maternos que esta conducta pudiera implicar. Afortunadamente, las recomendaciones actuales permiten mantener ambas.

Aún falta mayor información acerca de cómo influyen las terapias biológicas en la respuesta inmunológica del lactante, si aumentan o no el riesgo de infecciones, si hay una disminución en la respuesta serológica a vacunas y si existe riesgo real de infección relacionada a la administración de vacunas vivas. Las vacunas vivas indicadas en el primer semestre de vida en Chile son las inmunizaciones contra tuberculosis (BCG) y rotavirus. El resto de las vacunas vivas se indican después del año (tres vírica, varicela y fiebre amarilla). En la práctica habitual, se posterga la administración de vacunas vivas hasta cumplidos los siete meses de nacido; esta conducta se basa en el caso publicado del paciente expuesto a Infliximab que fallece a los tres meses de vida por una infección por BCG diseminada a partir de la vacuna administrada al nacer. Respecto a las otras vacunas (no vivas) no hay aprensiones respecto a su administración. La vacuna contra la poliomielitis (oral) era de virus vivo hasta el año 2018 por lo cual se postergaba su administración; posterior a esa fecha esta indicación fue modificada.

Tabla 1

Recomendaciones ACR 2020 respecto al uso de fármacos biológicos durante el embarazo y lactancia

Fármaco	Durante embarazo	Lactancia
Anti-TNF		
Infliximab	Se puede utilizar en el primer y segundo trimestre. Discontinuar en el 3er trimestre * (2)	Seguro durante la lactancia (1)
Etanercept	Se puede utilizar en el primer y segundo trimestre. Discontinuar en el 3er trimestre * (2)	Seguro durante la lactancia (1)
Adalimumab	Se puede utilizar en el primer y segundo trimestre. Discontinuar en el 3er trimestre * (2)	Seguro durante la lactancia (1)
Golimumab	Se puede utilizar en el primer y segundo trimestre. Discontinuar en el 3er trimestre * (2)	Seguro durante la lactancia (1)
Certolizumab	Seguro durante todo el embarazo (1)	Seguro durante la lactancia (1)
Otros Biológicos		
Anakinra	Suspender durante el embarazo (4)	Seguro durante la lactancia**(2)
Belimumab	Suspender durante el embarazo (4)	Seguro durante la lactancia**(2)
Abatacept	Suspender durante el embarazo (4)	Seguro durante la lactancia**(2)
Tocilizumab	Suspender durante el embarazo (4)	Seguro durante la lactancia**(2)
Secukinumab	Suspender durante el embarazo (4)	Seguro durante la lactancia**(2)
Ustekinumab	Suspender durante el embarazo (4)	Seguro durante la lactancia**(2)
Rituximab	Suspender durante el embarazo. Solo se recomienda su uso en caso de riesgo de muerte materna o daño de órgano blanco (3)	Seguro durante la lactancia (1)

* Varias vidas medias previas al parto ** Dado el tamaño de las moléculas y la fisiología de la leche, se espera mínimo o nulo traspaso de moléculas del fármaco a la leche materna, sin embargo, no hay datos disponibles.

- (1) RECOMENDACIÓN FUERTE APOYA SU USO
- (2) RECOMENDACIÓN CONDICIONAL APOYA SU USO
- (3) RECOMENDACIÓN CONDICIONAL CONTRA SU USO
- (4) RECOMENDACIÓN FUERTE CONTRA SU USO

Conclusiones

A pesar de que se ha acumulado cierta experiencia en el uso de terapias biológicas, aún no hay suficiente evidencia para apoyar conductas terapéuticas definitivas. Sin embargo, el uso creciente de estas terapias, pro-

blemente generará mayor información en un futuro próximo.

La información publicada con respecto a los anti TNF indica que no se han asociado a mayor riesgo de malformaciones o efectos adversos en el embarazo. En cuanto a los otros biológicos, la evidencia es más débil, aunque

se presume que los riesgos serían similares a los anti TNF.

En relación a la lactancia y biológicos, la excreción mínima de fármacos biológicos en la leche materna dado sus propiedades farmacológicas como macromoléculas, sugieren que la lactancia materna no se debe desaconsejar en las mujeres que necesitan tratamiento.

Sería ideal contar con estudios randomizados controlados, pero esto generaría un dilema ético.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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; 104:228-33.
2. Birgitte G. Berthelsen, Hans Fjeldsøe-Nielsen, Christoffer T. Nielsen and Ellinor Hellmuth. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology* 2010; 49:2225-7.
3. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo R-M, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis [Internet]*. 2018 Feb; 77(2):228-33.
4. Van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, et al. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1):64.
5. Maria Gerosa, Lorenza Maria Argolini, Carolina Artusi & Cecilia Beatrice Chighizola. The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11(10): 987-998.
6. Carman WJ, Accortt NA, Anthony MS, Iles J, Enger C. Pregnancy and infant outcomes including major congenital malformations among women with chronic inflammatory arthritis or psoriasis, with and without etanercept use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26(9):1109-18.
7. Götestam 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; 75:795-810.
8. Mahadevan U, Martin C, Sandler R et al. Anti-TNF therapy in third trimester and child outcomes. 9th International Conference on Reproduction, Pregnancy and Rheumatic Diseases 2016 March 31-April 2, San Diego, CA.
9. Guiddir T, Frémond ML, Triki TB, et al. Anti-TNF-alpha therapy may cause neonatal neutropenia. *Pediatrics* 2014; 134(4):e1189-93.
10. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4(5):603-5.
11. Vailiauskas E, Church J, Silverman N. Case report: Evidence for Transplacental Transfer of Maternally Administered Infliximab to the Newborn. *Clin Gastro and Hepatol* 2006; 4:1255-8.
12. Heller MM, Wu JJ, Murase JE. Fatal case of disseminated BCG infection after vaccination of an infant with in utero exposure to infliximab. *J Am Acad Dermatol [Internet]* 2011 Oct; 65(4):870.
13. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, et al. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(3):495-501.
14. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood [Internet]* 2011 Feb 3; 117(5):1499-506.
15. Pham T, Bachelez H, Berthelot JM, et al. Abatacept therapy and safety management. *Joint Bone Spine* 2012; 79(S1):3-84.
16. Kumar M, Ray L, Vemuri S, Simon TA. Pregnancy outcomes following exposure to abatacept during pregnancy. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 45(3):351-6.
17. Sakurai T, Takai R, Burgin H, et al. The effects of interleukin-6 signal blockade on fertility, embryo-fetal development, and immunization in vivo. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2012; 95:304-17.
18. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, et al. Tocilizumab use in pregnancy: analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Sem Arthr Rheum*. 2016; 46:238-45.
19. Østensen, M. The use of biologics in pregnant patients with rheumatic disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10(6):661-9.
20. Lisa R. Sammaritano, Bonnie L. Bermas, Eliza E. Chakravarty. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis & Rheumatology Vol. 72 (4)*, April 2020, pp 529-56
21. Stengel J-Z, Arnold H-L. Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World J Gastroenterol [Internet]*. 2008 May 21;14(19):3085-7.
22. Keeling S, Wolbink G-J. Measuring multiple etanercept levels in the breast milk of a nursing mother with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol [Internet]* 2010 Jul;37(7):1551.
23. Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, Picard O, Fudim E, Chowers Y, et al. Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]* 2010 May; 8(5):475-6.
24. Förger F, Zbinden A, Villiger PM. Certolizumab treatment during late pregnancy in patients with rheumatic diseases: Low drug levels in cord blood but possible risk for maternal infections. A case series of 13 patients. *Joint Bone Spine [Internet]* 2016 May; 83(3):341-3.
25. Saito J, Yakuwa N, Takai C, Nakajima K, Kaneko K, Goto M, et al. Tocilizumab concentrations in maternal serum and breast milk during breastfeeding and a safety assessment in infants: a case study. *Rheumatology (Oxford) [Internet]* 2018; 57(8):1499-501.
26. Matro R, Martin CF, Wolf D, Shah SA, Mahadevan U. Exposure Concentrations of Infants Breastfed by Women Receiving Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases and Effects of Breastfeeding on Infections and Development. *Gastroenterology [Internet]* 2018; 155(3):696-704.
27. Yngvill Bragnes, Ronald Boshuizen, Annick de Vries, Åse Lexberg, Monika Østensen, Low level of Rituximab in human breast milk in a patient treated during lactation, *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(6):1047-8.