



10°

Ετήσιο Πανελλήνιο
Επιστημονικό
Συνέδριο ΕΠΕΜΥ

“ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ Επιλόχειες εξάρσεις και θηλασμός

Δορυφορικό Συμπόσιο

Μαρίνα Παπουτσάκη MD, PhD
Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος

*Επιμελήτρια Α’
Α’ Πανεπιστημιακή Κλινική
Νοσοκομείο Δερματολογικών Παθήσεων,
«Ανδρέας Συγγρός»*

**Το ταξίδι προς
τη Μητρότητα
στα Χρόνια Φλεγμονώδη
Νοσήματα**



Ανεκπλήρωτες ανάγκες γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας μετά την κύηση

1

Οι γυναίκες με χρόνιες ρευματικές νόσους διατρέχουν **αυξημένο κίνδυνο επιλόχειων εξάρσεων της νόσου**, που συχνά καθιστούν αναγκαία τη θεραπεία στη διάρκεια του θηλασμού¹

2

Παρότι αποτελεί μία προσωπική επιλογή, **ο θηλασμός έχει πολλαπλά οφέλη για την υγεία της μητέρας, πέραν εκείνων για την υγεία και την ανάπτυξη του παιδιού**² και μπορεί να δημιουργήσει ένα συναισθηματικό δεσμό ανάμεσα στη μητέρα και στο παιδί από πολύ νωρίς

3

Οι μελέτες σχετικά με την απέκκριση των φαρμάκων στο ανθρώπινο μητρικό γάλα είναι σπάνιες και βασίζονται κυρίως σε **θεραπεία με εφάπαξ δόση ή θεραπεία βραχείας διάρκειας**³

4

Κατά συνέπεια, οι γυναίκες με χρόνιες ρευματικές νόσους που σκέφτονται **τα θηλασμό**, καθώς και οι γιατροί τους, αντιμετωπίζουν **αβεβαιότητα όσον αφορά την ασφάλεια των παραγόντων αντι-TNF** στη διάρκεια του θηλασμού³

¹de Man YA. Arthritis Rheum 2008;59:1241–1248.

²Johnston M et al. Pediatrics 2012;129:e827–841.

³Skorpen CG et al. Ann Rheum Dis. 2016;75:795–810.



Πλεονεκτήματα του μητρικού θηλασμού

Μητέρα

✓ Πλεονεκτήματα που αφορούν στην υγεία της, όπως:

- Μείωση της αιμοραγίας μετά τον τοκετό
- Μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών και οστεοπόρωσης στην προ-εμμυνοπαυσιακή ηλικία
- Μείωση κινδύνου εμφάνισης καρκίνου μαστού
- Μεγαλύτερη απώλεια βάρους μετά τον τοκετό

✓ Οικονομικά πλεονεκτήματα

Παιδί

✓ Πλεονεκτήματα που αφορούν στην υγεία του, όπως:

- Ενίσχυση της ανοσολογικής του απάντησης
- Χαμηλότερα ποσοστά λοιμώξεων του αναπνευστικού
- Μείωση της πιθανότητας παχυσαρκίας κατά την παιδική ηλικία

Ο θηλασμός παρουσιάζει αναμφισβήτητα πλεονεκτήματα τόσο για την μητέρα όσο και για το παιδί

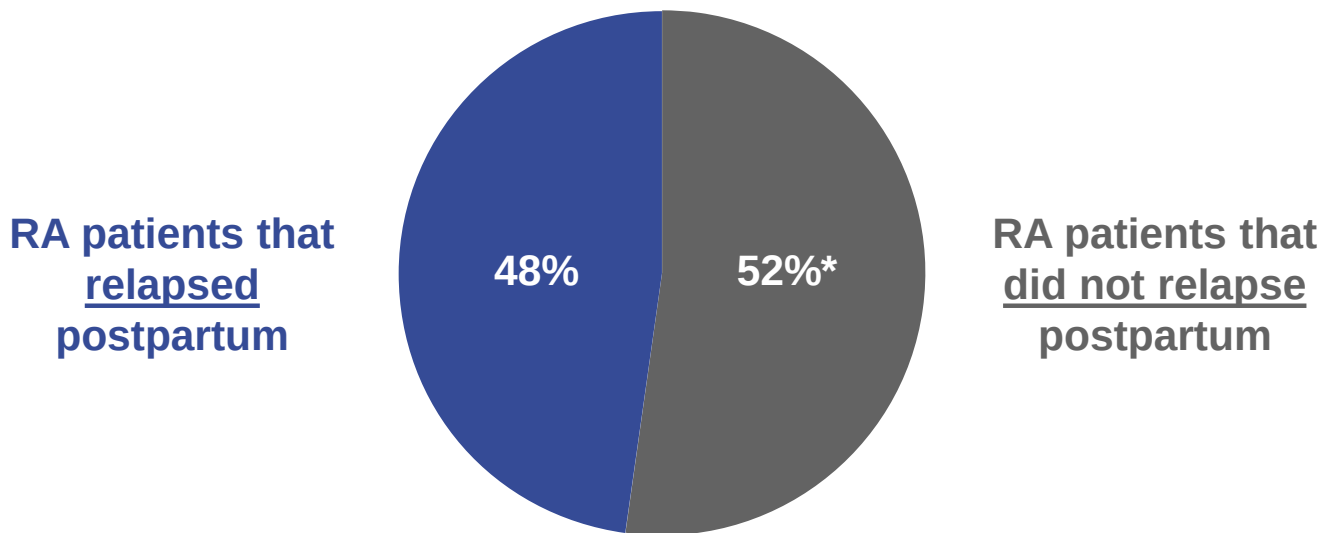
Ερωτήματα κατά την κύηση και τον θηλασμό

- 1 Αλλάζει η δραστηριότητα της νόσου μετά τον τοκετό;
- 2 Ποιες είναι οι αρχές που διέπουν τη μεταφορά φαρμάκων στο μητρικό γάλα;
- 3 Υπάρχουν αντιρρευματικά φάρμακα συμβατά με το θηλασμό;



ΡΑ και επιλόχειες εξάρσεις

Results from a 2016 systematic literature review



Multiple studies confirm an increased risk of flare after delivery in women with RA

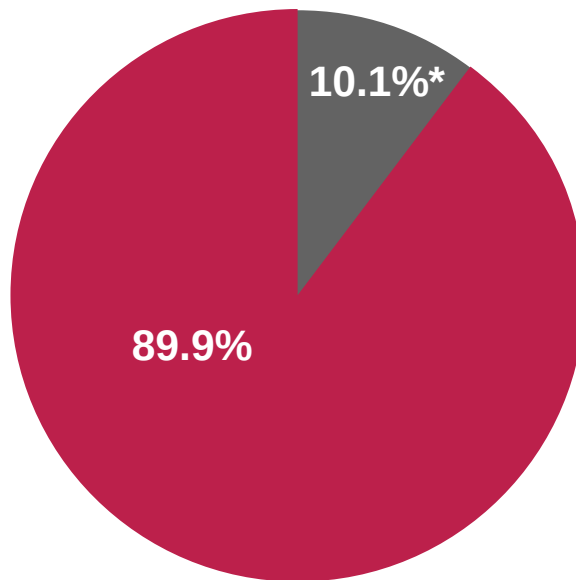
Jethwa H et al. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10). Abstract 1517.



ΑΣ και επιλόχειες εξάρσεις

Results from a 2016 systematic literature review

AS patients that
relapsed
postpartum

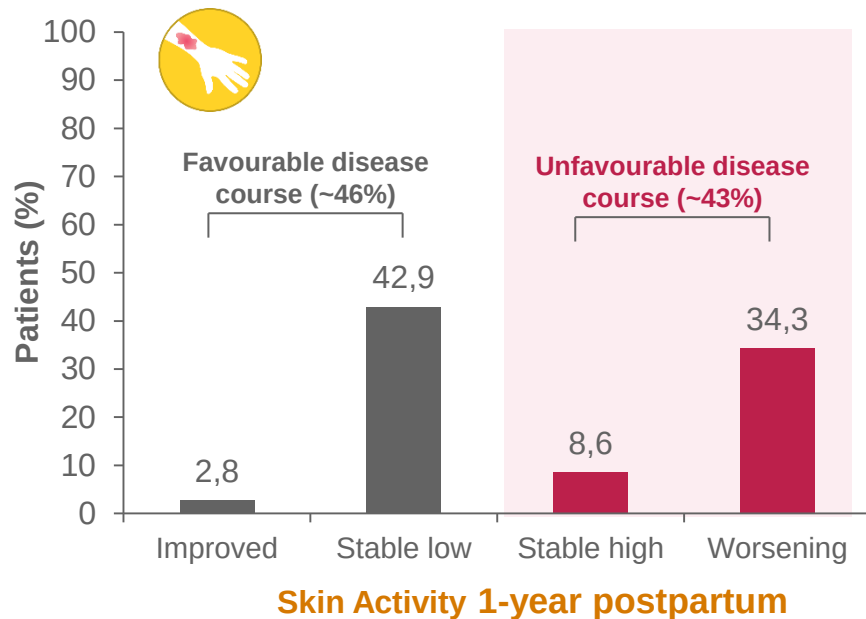
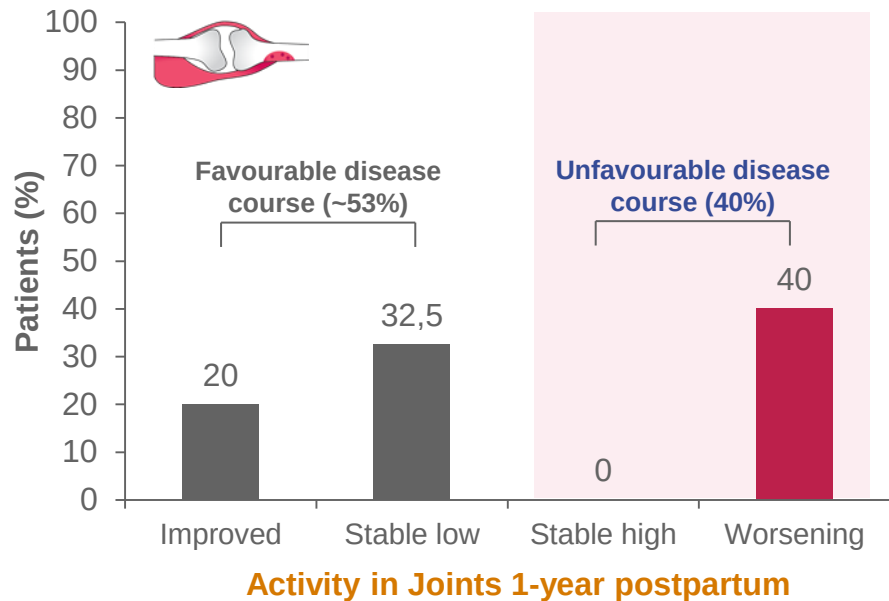


AS patients that
did not relapse
postpartum

Postpartum disease flares were noted in ~90% of AS patients (n=20) compared to only 48% of RA patients (n=939), so they appear to be more common in AS patients than RA patients, however, data are based on only 20 AS patients



ΨΑ και επιλόχειες εξάρσεις

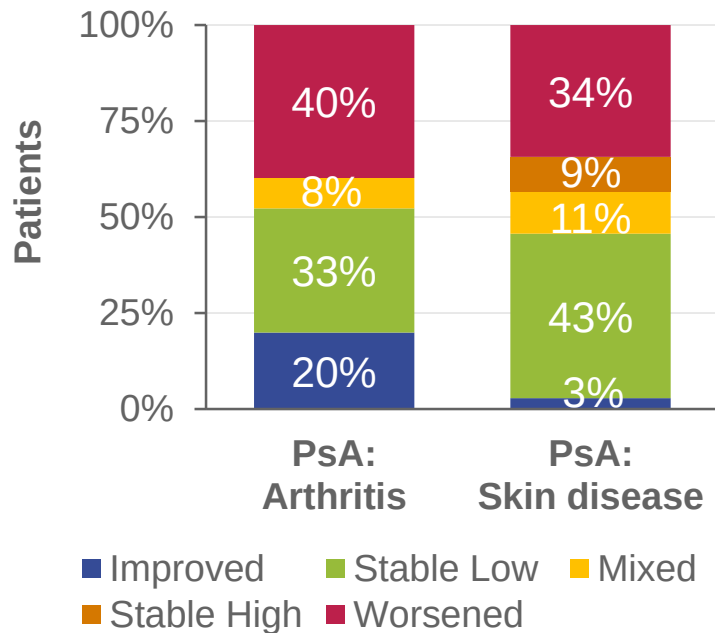


Disease activity trends towards worsening postpartum in women with PsA

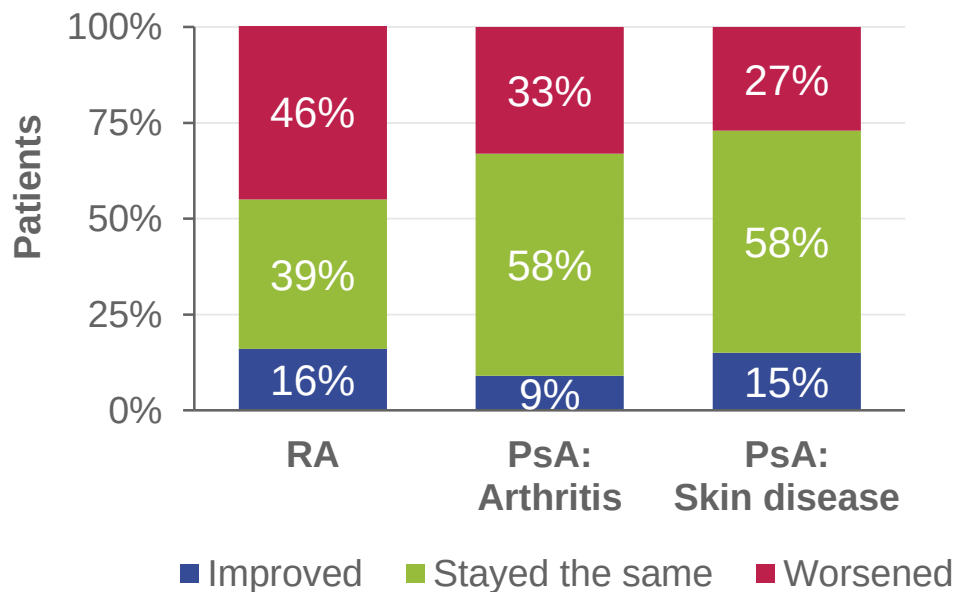


Ποσοστό επιλόχειων εξάρσεων σε ασθενείς με ΡΑ και ΨΑ

Prospective study of 42 pregnancies in 29 women with PsA¹



Retrospective study of 40 women with mild PsA² and 75 women with mild-moderate RA³



¹Polachek A et al. Semin Arthritis Rheum. 2017;46(6):740–745; ²Presenters own data on file [Clowse MEB et al. EULAR 2017. Poster SAT0466];

³Presenters own data on file [Clowse MEB et al. EULAR 2017. Poster SAT0119].

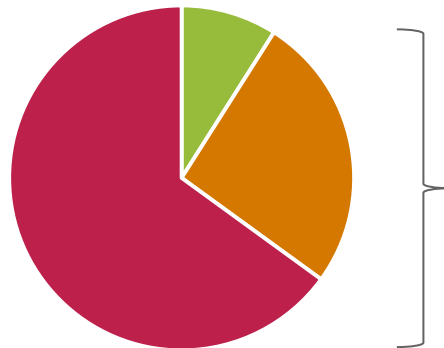


Προοπτική μελέτη παρακολούθησης 47 εγκύων με PSO και 27 μη εγκύων με PSO (controls) /California 2000-2003

Έξαρση PSO στο 65% των ασθενών, 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό

Postpartum Effects on PSO disease

- % of patients whose PSO symptoms improve after pregnancy
- % of patients whose PSO symptoms remain stable after pregnancy
- % of patients whose PSO symptoms worsen after pregnancy

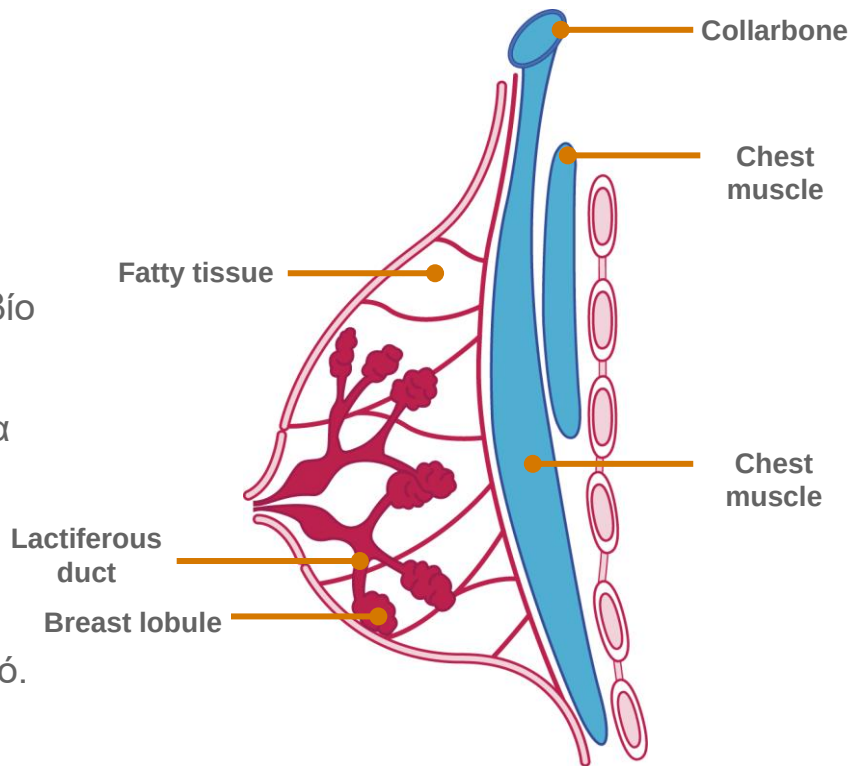


Psoriatic body surface area increased significantly by 6 weeks postpartum ($p=0.001$)



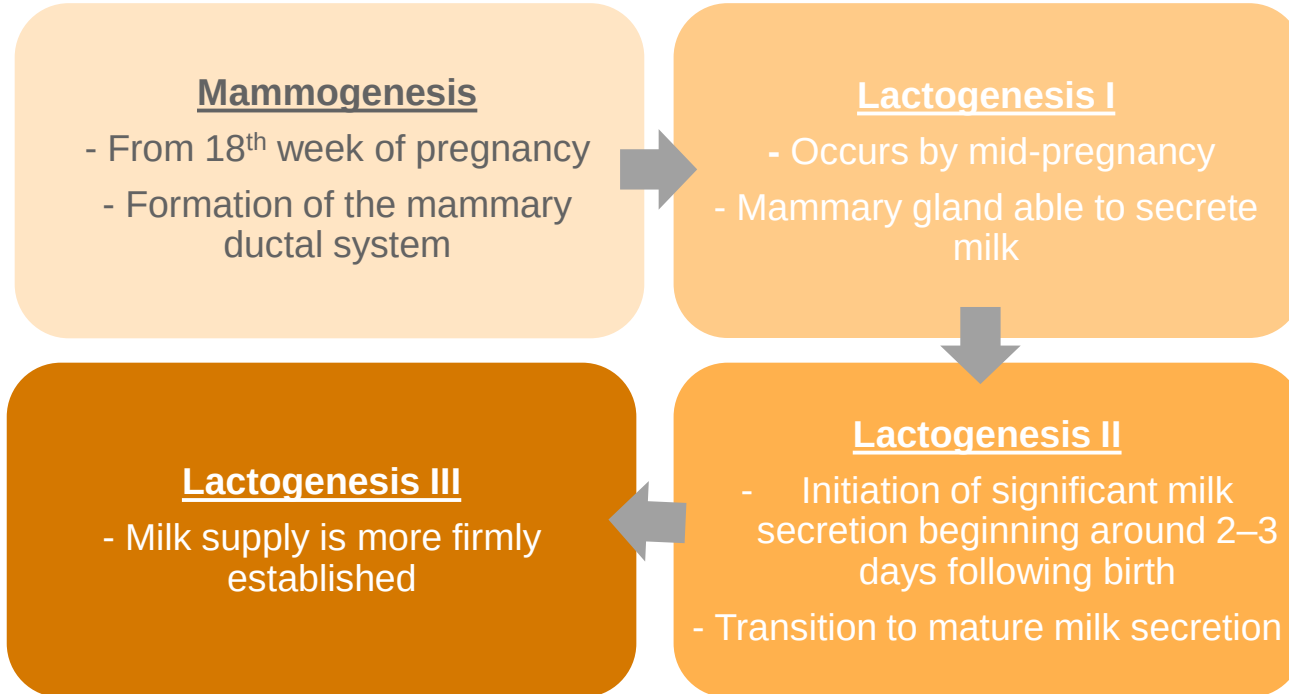
Μηχανισμός παραγωγής μητρικού γάλακτος

- Ο μαστικός αδένας διαθέτει **15- 20 αυτόνομους λοβούς**, και κάθε λοβός αποτελείται από από 20-40 λοβία και κάθε λοβίο από 10-100 αδενοκυψέλες.
- Το γάλα εκκρίνεται από τις αδενοκυψέλες μέσα στους κυψελιδικούς αυλούς, όπου και αποθηκεύεται.
- Διαφορετικές ορμόνες εμπλέκονται στην ανάπτυξη του μαστού και στις αλλαγές που συντελούνται κατά την κύηση και τον θηλασμό.





Στάδια του θηλασμού





Σύσταση του μητρικού γάλακτος

Εγκυμοσύνη

Γέννα

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

ημέρες λοχείας

Πύαρ ή πρωτόγαλα

Παράγεται κατά τις τελευταίες ημέρες της εγκυμοσύνης και μέχρι την 4^η ημέρα της λοχείας

Πλούσιο σε πρωτεΐνες (κυρίως ανοσοσφαιρίνες), νάτριο, χλώριο, αμινοξέα και αντιοξειδωτικά

Μεταβατικό γάλα

Παράγεται από την 4^η έως την 10^η ημέρα της λοχείας

Μικρότερο ποσοστό ανοσοσφαιρινών σε σχέση με το πρωτόγαλα

Πλούσιο σε λιπαρά, λακτόση και υδατοδιαλυτές βιταμίνες

Ώριμο γάλα

Παράγεται από την 10^η ημέρα της λοχείας και μέχρι το τέλος του θηλασμού

Περιεχει λιπίδια, νερό, χοληστερόλη και πρωτεΐνες (συμπεριλαμβανομένων ανοσοσφαιρινών)

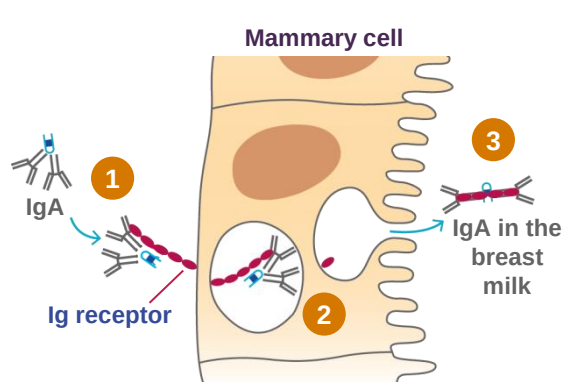


Μεταφορά αντισωμάτων στο μητρικό γάλα

Τα αντισώματα εισχωρούν στο γάλα μέσω της τρανς-κυττάρωσης (transcytosis)

- Η τύπου A ανοσοσφαιρίνες (IgA) είναι η βασικές ανοσοσφαιρίνες του ανθρώπινου πρωτογάλακτος και ώριμου γάλακτος
- Τόσο οι IgM και οι IgG είναι παρούσες στο μητρικό γάλα σε μικρότερες όμως συγκεντρώσεις από τις IgA

Ενεργή μεταφορά των IgA μέσω της τρανς-κυττάρωσης:



- 1 Η IgA προσδένεται στον υποδοχέα της επιφάνειας του κυττάρου
- 2 Το σύμπλεγμα IgA-υποδοχέα μέσω της ενδοκυττάρωσης μεταφέρεται μέσα στο κύτταρο
- 3 Η IgA μαζί με τον υποδοχέα μεταφέρονται μέσα στο μητρικό γάλα



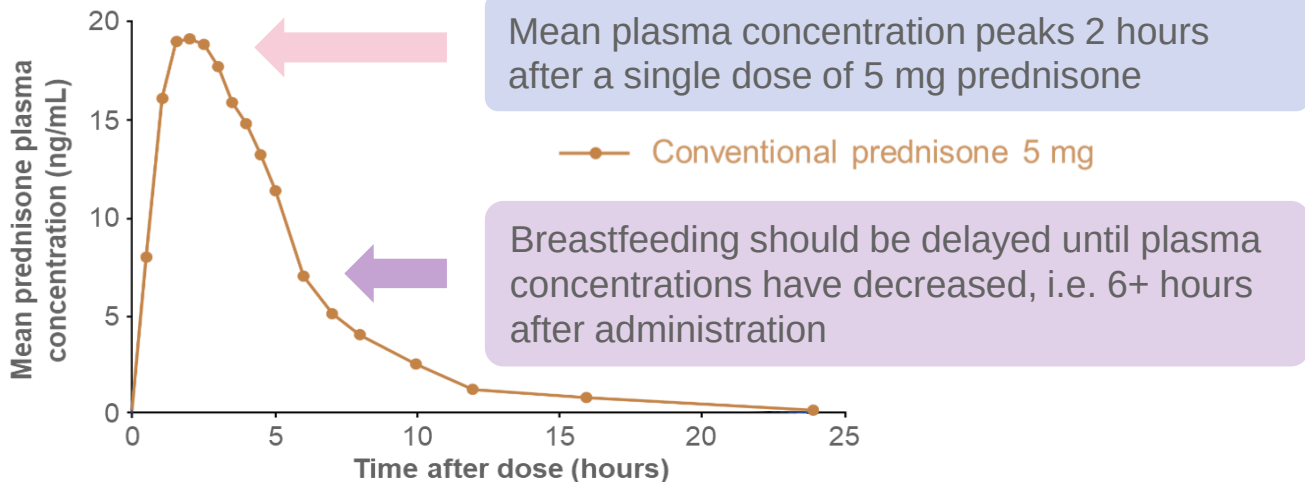
Αρχές που διέπουν την μεταφορά φαρμάκων στο μητρικό γάλα

Η μετάφορά των φαρμάκων εξαρτάται από τις **διαστάσεις** τους και από πόσο **λιπόφιλα** είναι

Η συγκέντρωση ενός φαρμάκου στο μητρικό γάλα εξαρτάται από την συγκέντρωσή του στο αίμα της μητέρας

- Κορυφώνεται όταν τα επίπεδα του φαρμάκου κορυφώνονται στην μητέρα
- Διαχέεται εκτός μητρικού γάλακτος καθώς ελλατώνονται τα επίπεδα στην μητέρα

Το παράδειγμα της
πρεδνιζολόνης





Πως εκτιμάται η ποσότητα μεταφοράς ενός φαρμάκου;

- Η ποσότητα μεταφοράς ενός φαρμάκου γενικά υπολογίζεται με την **RELATIVE INFANT DOSE (RID)**:



$$RID (\%) = \frac{\text{Average Daily Infant Dose (mg/kg/day)}}{\text{Maternal Dose (mg/kg/day)}} \times 100$$

- Μία RID <10% γενικά δεν θεωρείται κλινικής σημασίας
- Μέση Daily Infant Dose** = αποτελεί την εκτίμηση της ημερήσιας δόσης ενός φαρμάκου που δυνιτικά μπορεί να λάβει ένα παιδί



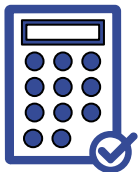
Σύγκριση της προβλεπόμενης βρεφικής δόσης ενός φαρμάκου με την δόση του μητρικού γάλακτος

Αν το βρέφος λάμβανε το φάρμακο αυτό, θα ήταν βλαβερό;

1. Υπολογίζουμε την δόση του φαρμακου που θα λάμβανε εφόσον το χρειάζονταν
2. Συγκρίνουμε την συμβατή δόση του βρέφους με την δόση που λαμβάνει μέσω του μητρικού γάλακτος

Παράδειγμα:

- Ένα βρέφος 7 kg μπορεί να λάβει 50 mg ibuprofen ανά δόση, μέχρι 150 mg/ημερησίως
- Ένα βρέφος που θηλάζει και η μητέρα του λαμβάνει 2.400 mg ibuprofen θα λάβει το 0.5–1% της δόσης, δηλαδή, 12–24 mg/ημερησίως





Αντισώματα και γαστρεντερικός σωλήνας



- Η εντερική απορρόφηση των αντισωμάτων σε βρέφη που θηλάζουν αναμένεται να είναι ελάχιστη
- Τα αντισώματα αποδομούνται είτε μερικώς είτε πλήρως από τα ένζυμα της πέψης στο στομάχι και στο λεπτό έντερο του βρέφους

Οι βιολογικοί παράγοντες δεν είναι πιθανό να αποροφηθούν από γαστρεντερικό σωλήνα των βρεφών αφενός λόγω των μεγάλων διαστάσεων και αφετέρου λόγω της παρουσίας προτεολυτικών ενζύμων της πέψης.

Παρόλα αυτά, υπάρχει μια μικρή πιθανότητα μη «χωνευμένα» αντισώματα να αποροφηθούν από το έντερο λόγω της παρουσίας του FcRn στα εντερικά κύτταρα



Ποιά είναι η θεραπευτική προσέγγιση της ψωρίασης στη περίοδο γαλουχίας;

Μεθοτρεξάτη

- Απεκκρίνεται στο γάλα με μέγιστη συγκέντρωση 10 ώρες μετά τη λήψη της
- Ανευρίσκεται στο γάλα σε μικρή συγκέντρωση, αλλά πιστεύεται ότι συγκρατείται από τους ιστούς για μήνες, ιδίως στο γαστρεντερικό και στις ωοθήκες του νεογνού
- Δεν είναι γνωστό αν δημιουργεί τοξική συσσώρευση, λόγω ανωριμότητας της νεφρικής λειτουργίας του νεογνού
- Αντενδείκνυται στο θηλασμό

Κυκλοσπορίνη

- Σε νεογνά που εκτέθηκαν μέσω θηλασμού, δεν παρατηρήθηκε νεφροτοξικότητα (Creat κφ)
- Η AAD την κατατάσσει στα κυτταροτοξικά και συνιστά την αποφυγή της
- Αν χρησιμοποιηθεί, θα πρέπει το νεογνό να παρακολουθείται για συμπτώματα τοξικότητας

Ασιτρετίνη

- Η βιβλιογραφία δείχνει ελάχιστη μεταφορά στο γάλα και η AAD την επιτρέπει
 - Τα νεογνά πιθανόν να μην μπορούν να την αποβάλλουν λόγω ανωριμότητας των νεφρών και του ήπατος & δυνητικά μπορεί να συσσωρευτεί σε τοξικά επίπεδα
-



Ποιά είναι η θεραπευτική προσέγγιση της ψωρίασης στη περίοδο γαλουχίας;

Βιολογικοί παράγοντες (Anti-TNFa)

- Λόγω του πολύ μεγάλου MB, **δεν μεταφέρονται** σημαντικές ποσότητες στο μητρικό γάλα
- **Etanercept**: έχει ανιχνευτεί σε πολύ μικρή συγκέντρωση στο μητρικό γάλα και καθόλου στον ορό των νεογνών. Απορροφάται ελάχιστα από το γαστρεντερικό των νεογνών, διότι αποδομείται σε μεγάλο βαθμό από τα ένζυμα της πέψης. Δεν επηρεάζει τις καμπύλες ανάπτυξης των νεογνών
- **Adalimumab**: ελάχιστη απέκκριση στο μητρικό γάλα
- **Infliximab**: δεν έχει ανιχνευτεί στο μητρικό γάλα
- **Αν και τα δεδομένα είναι περιορισμένα, η χορήγηση των ανωτέρω παραγόντων κατά τη διάρκεια του θηλασμού θεωρείται ασφαλής**

Apremilast

- **Αντένδειξη στον θηλασμό**
Ustekinumab και Secukinumab : έλλειψη δημοσιευμένων δεδομένων-πιθανά ασφαλή



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

Julia Flint¹, Sonia Panchal², Alice Hurrell³, Maud van de Venne⁴, Mary Gayed⁵, Karen Schreiber^{6,7}, Subha Arthanari⁸, Joel Cunningham³, Lucy Flanders³, Louise Moore⁹, Amy Crossley¹⁰, Neetha Purushotham³, Amisha Desai⁵, Madeleine Piper¹¹, Mohamed Nisar⁸, Munther Khamashta⁶, David Williams³, Caroline Gordon^{12,13} and Ian Giles^{1,3} on behalf of the BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group

Key words: rheumatic disease, pregnancy, breastfeeding, prescribing, corticosteroids, hydroxychloroquine, DMARDs, biologics

	Compatible peri-conception	Compatible with first trimester	Compatible with second/third trimester	Compatible with breastfeeding	Compatible with paternal exposure
Corticosteroids					
Prednisolone	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Methylprednisolone	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Antimalarials					
HCQ	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes ^a
DMARDs					
MTX <20 mg/week	Stop 3 months in advance	No	No	No	Yes ^a
SSZ (with 5 mg folic acid)	Yes	Yes	Yes	Yes ^b	Yes ^c
LEF	Cholestyramine washout, no	No	No	No data	Yes ^a
AZA <2 mg/kg/day	Yes	Yes	Yes	Yes	yes
CSA	Yes	Yes ^d	Yes ^d	Yes ^a	Yes ^a
Tacrolimus	Yes	Yes ^d	Yes ^d	Yes ^a	Yes ^a
CYC	No	No ^e	No ^e	No	No
MMF	Stop 6 weeks in advance	No	No	No	Yes ^a
IVIg	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes ^a
Anti-TNF					
Infliximab	Yes	Yes	Stop at 16 weeks	Yes ^a	Yes ^a
Etanercept	Yes	Yes	Second but not third	Yes ^a	Yes ^a
Adalimumab	Yes	Yes	Second but not third	Yes ^a	Yes ^a
Certolizumab	Yes	Yes	Yes ^a	Yes ^a	No data
Golimumab	No data	No data	No data	No data	No data
Other biologics					
Rituximab	Stop 6 months in advance	No ^f	No	No data	Yes ^a
Tocilizumab	Stop 3 months in advance	No ^f	No	No data	No data ^g
Anakinra	No	No ^f	No	No data	No data ^g
Abatacept	No	No ^f	No	No data	No data ^g
Belimumab	No	No ^f	No	No data	No data ^g



Clinical and epidemiological research



OPEN ACCESS

EXTENDED REPORT

Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study

Megan EB Clowse,¹ Frauke Förger,² Caroline Hwang,³ John Thorp,⁴
Radboud JEM Dolhain,⁵ Astrid van Tubergen,⁶ Laura Shaughnessy,⁷ Jeff Simpson,⁷
Marie Teil,⁸ Nathalie Toubanc,⁹ Maggie Wang,⁷ Thomas W Hale¹⁰



Μελέτη CRADLE

Σχεδιασμός μελέτης

Στόχος: Να προσδιοριστούν οι συγκεντρώσεις του certolizumab pegol στο ώριμο μητρικό γάλα και να υπολογιστεί ο μέσος όρος ημερήσιας δόσης βρέφους (ADID), που είναι η ημερήσια δόση του CZP που δυνητικά καταναλώνεται από το βρέφος

Ασθενείς:

17 μητέρες που έλαβαν CZP (τελειόμηνο(α) βρέφος(η) με φυσιολογικό τοκετό **[≥37 εβδομάδες κύησης]** και **τουλάχιστον 6 εβδομάδες μεταγεννητικά**) εισήλθαν στην περίοδο δειγματοληψίας[‡] (7 PA, 2 axSpA, 3 ΨA, SpA, 5 CD[†])

Κύρια καταληκτικά σημεία:

- Συγκέντρωση του CZP στο μητρικό γάλα τις Ημέρες 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 και 28
- Η υπολογισμένη ημερήσια δόση βρέφους του CZP στο μητρικό γάλα την Ημέρα 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 και 28 και η **Μέση Ημερήσια Δόσης Βρέφους (ADID)** στο δοσολογικό μεσοδιάστημα την Ημέρα 14 και την Ημέρα 28

$$\text{ADID (mg/kg/ημέρα)} = C_{\text{μέση}} \times 150 \text{ mL/kg/ημέρα}$$

Διερευνητική μεταβλητή post-hoc:

$$\text{Σχετική δόση βρέφους (RID) \%} = \frac{\text{ADID (mg/kg/ημέρα)}}{\text{Μητρική δόση (mg/kg/ημέρα)}} \times 100$$

[†]Το CZP δεν έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της νόσου του Crohn στην Ευρωπαϊκή Ένωση



Μελέτη CRADLE

Δημογραφικά χαρακτηριστικά

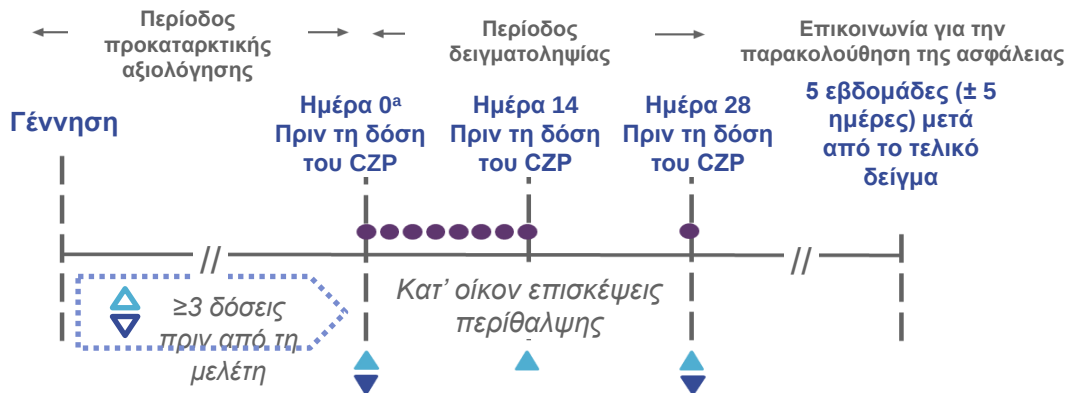
All mothers (n=18)	
Demographics	Mean (SD)
Age, years	33.7 (4.2)
Weight, kg	68.9 (9.6)
BMI, kg/m ²	23.6 (3.0)
Mother's indication for CIMZIA treatment	n*
Rheumatoid arthritis	7
Psoriatic arthritis	3
Axial spondyloarthritis/ankylosing spondylitis	2
Crohn's disease [†]	5
All infants (n=17)	
Age at time of mother's first sample	n (%)
≤6 months	13 (76.5)
>6 months–≤12 months	2 (11.8)
≥12 months–≤18 months	2 (11.8)

*Includes one screen failure, n=17; [†]CIMZIA is not approved for the treatment of Crohn's Disease in the European Union.



Μελέτη CRADLE

Σχεδιασμός μελέτης



▲ = CZP 200 mg Q2W ▼ = CZP 400 mg Q4W

● = Δειγματοληψία μητρικού γάλακτος (δείγμα που ελήφθη πριν από τη δόση την Ημέρα 0 και την Ημέρα 14 για δοσολογία Q2W ή την Ημέρα 28 για δοσολογία Q4W)

^aΗ Ημέρα 0 της περιόδου δειγματοληψίας ήταν ≥ 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό και όταν η ασθενής ήταν σε καθιερωμένο δοσολογικό σχήμα του CZP (τουλάχιστον η τρίτη δόση, ανεξάρτητα από το δοσολογικό πρόγραμμα του CZP, αλλά χωρίς μέγιστο όριο)

Σύμφωνα με την ΠΧΠ του CZP, το CZP μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διάρκεια του θηλασμού

*LLOQ (δοκιμασία Covance) = 0,41μg/mL

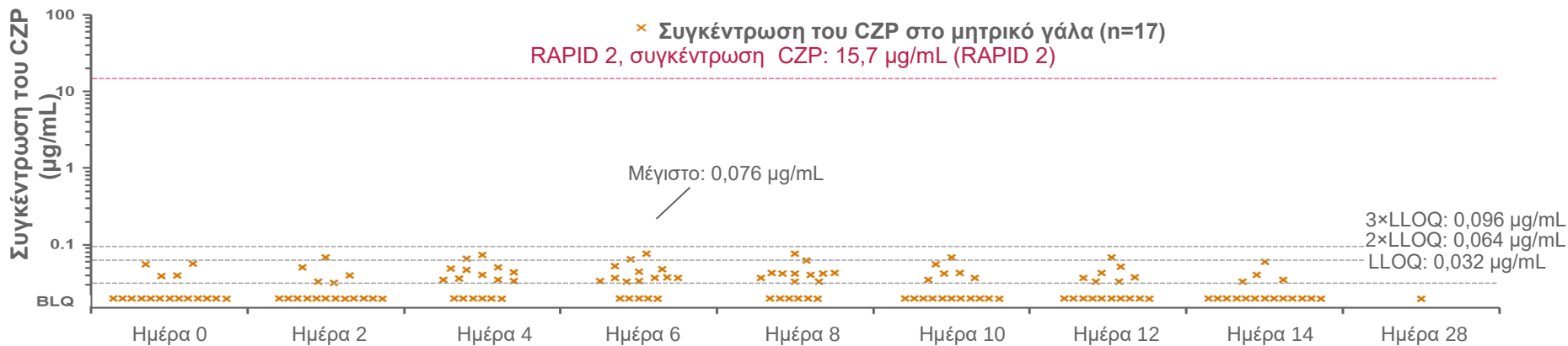
[†]18 μητέρες που λάμβαναν CZP υποβλήθηκαν σε προκαταρκτική αξιολόγηση

Τα ανοιχτά τρίγωνα στην εικόνα του σχεδιασμού μελέτης CRADLE υποδεικνύουν τα κριτήρια ένταξης: Η ασθενής λαμβάνει καθιερωμένο δοσολογικό σχήμα CZP (τουλάχιστον η τρίτη δόση του CZP από την έναρξη/επανεναρξη του CZP)



Συγκεντρώσεις του CZP (μg/mL) στο μητρικό γάλα στην CRADLE

- **77 (56%)** από τα δείγματα δεν είχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα CZP, **52 (38%)** είχαν ελάχιστα αλλά μετρήσιμα επίπεδα CZP ($<0,064\mu\text{g/mL}$) και **8 (6%)** είχαν χαμηλά επίπεδα CZP ($<0,096\mu\text{g/mL}$)
- **Η διάμεση RID του CZP ήταν 0,15%. Μια RID $<10\%$ θεωρείται απίθανο να προκαλέσει κλινική ανησυχία**





Μελέτη CRADLE

Φαρμακοκινητική του CZP (µg/mL) στο μητρικό γάλα

Pharmacokinetic Parameters of CZP in Breast Milk	n	Median (min–max)
C _{max} *	16	0.0429 µg/mL (BLQ–0.0758)
Average Daily Infant Dose	17	0.0035 mg/kg/day (0–0.0104)
Relative Infant Dose [†]	13	0.15% (0.04–0.30)

- RID <10% is considered unlikely to be of clinical concern¹
- Infants of CZP-exposed mothers had a safety profile consistent with that of unexposed infants of a similar age²

*C_{max}: maximum observed CZP concentration in milk over the dosing interval, based on CZP 200 mg Q2W patients only; †Calculated *post-hoc* according to Hale T et al. Textbook of Human Lactation. Vol. 1, first ed. Amarillo, Texas: Hale. Publishing. 2007. RID did not take into account mothers with CZP BLQ at all time points.

¹Hale T et al. Textbook of Human Lactation. Vol. 1, first ed. Amarillo, Texas: Hale Publishing; 2007; ²UCB Data on File (Clowse MEB et al. ACR 2016. Oral Presentation 2048).

According to the CZP SmPC, a decision on whether to continue/discontinue breastfeeding or to continue/discontinue therapy with CZP should be made taking into account the benefit of breastfeeding to the child and the benefit of CZP therapy to the woman.



Σύνοψη της ασφάλειας στην CRADLE

- Τα ΑΕ σε μητέρες και βρέφη ήταν κυρίως ήπια έως μέτρια σε ένταση (μητέρες: 3 ήπια [16,7%] και 6 μέτρια [33,3%], βρέφη: 6 ήπια [35,3%] και 2 μέτρια [11,8%])
- Δεν αναφέρθηκε καμία σοβαρή ΑΕ σε βρέφη
- Δεν υπήρξαν νοσηλείες ή θάνατοι σε μητέρες ή βρέφη

Αριθμός Μητέρων/Βρεφών (N=18)*	Μητέρες†				Βρέφη†			
	Μητέρες με ΑΕ:	10	Αριθμός ΑΕ:	14	Βρέφη με ΑΕ:	8	Αριθμός ΑΕ:	11
1					Γραμμωτός λειχήνας			
2					Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού			
3								
5					Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση			
7					Ρινοφαρυγγίτιδα			
8					Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού			
10					Στοματική λοίμωξη από Candida			
11								
13								
14					Έμετος			
15					Ρινοφαρυγγίτιδα			
16					Ρινοφαρυγγίτιδα			
Αποτυχία στην προκ. αξιολόγηση					Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού			
					Πνευμονία			
					Έρπηας ζωστήρας			
					Γαλακτόσταση			
					N/A			

*Περιλαμβάνει μία αποτυχία στην προκαταρκτική αξιολόγηση, †Περιέλαβε μόνο μητέρες/βρέφη με αναφορά τουλάχιστον 1 TEAE,

‡Αναφέρθηκε σε μία μητέρα στη διάρκεια της περιόδου προκαταρκτικής αξιολόγησης και υποχώρησε πριν τη δειγματοληψία. Το κείμενο με έντονα γράμματα υποδεικνύει SAE.

ΑΕ: Ανεπιθύμητο συμβάν, N/A: Δεν εφαρμόζεται καθώς η μητέρα δεν εισήλθε στην περίοδο δειγματοληψίας, SAE: Σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν.



Μελέτη CRADLE

Συμπεράσματα

1

Η CRADLE αποτελεί την πρώτη επιχορηγούμενη από την φαρμακευτική βιομηχανία μελέτη με σκοπό τον υπολογισμό της συγκέντρωσης του **CZP** στο μητρικό γάλα και τον προσδιορισμό του **ADID**¹⁵

2

ADID και CZP (0–0.0104 mg/kg/ημερησίως) ήταν ελάχιστα

3

77 (56%) από τα δείγματα δεν είχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα **CZP**, 52 (38%) είχαν ελάχιστα αλλά ανιχνεύσιμα επίπεδα CZP (<0.064μg/mL) και 8 (6%) είχαν χαμηλά επίπεδα CZP (<0.096μg/mL)

4

Μέση RID ήταν κάτω από το **0.2%**, ενώ μία RID <10% δεν θεωρείται κλινικά σημαντική

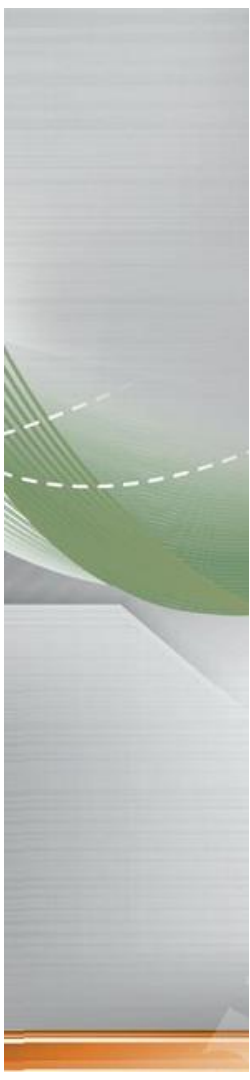
5

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (AEs) στις μητέρες ήταν παρόμοιες με τις γνωστές (AEs) του **CZP**. Τόσο τα βρέφη όσο και οι μητέρες που έλαβαν **CZP** επέδειξαν ένα προφίλ ασφάλειας αντίστοιχο με τον γενικό πληθυσμό στις αντίστοιχες ηλικίες.



Συμπεράσματα

- 1 Οι αναζοπυρώσεις των ρευματικών νοσημάτων είναι συχνές μετά τον τοκετό
- 2 Η ανάγκη των νέων μητέρων να έχουν την δυνατότητα να θηλάσουν τα βρέφη τους είναι σημαντική
- 3 Οι βιολογικοί παράγοντες μοιάζουν να είναι ασφαλείς κατά τον θηλασμό, λόγω της δομής και των διαστάσεων τους, όμως δεν υπάρχουν κλινικές μελετές που να το πιστοποιούν
- 4 Το certolizumab pegol είναι ο πρώτος βιολογικός παράγοντας που πραγματοποίησε μελέτη στην χρήση του κατά τον θηλασμό, με πολύ καλά αποτελεσματα ως προς την ασφάλεια.



Ευχαριστώ!