

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL
DAVILA”**

FACULTATEA DE MEDICINĂ

**FERTILITATEA, EVOLUȚIA SARCINII ȘI A
BOLII LA FEMEILE DIAGNOSTICATE
CU POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ**

**Rezumatul tezei pentru obținerea titlului de
Doctor în științe medicale**

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC,
Prof.univ.dr. VICTOR STOICA

DOCTORAND,
Dr. BOBIRCĂ (BOCA) ANCA-VASILICA

BUCUREȘTI
2017

PARTEA GENERALĂ

Poliartrita reumatoidă este suferința reumatologică autoimună cu cea mai mare frecvență în populația generală, ce afectează preponderent femeile (de 3 ori mai des), cu vârste cuprinse între 30 și 50 de ani, dar care poate debuta și la o vârstă mai tânără sau chiar în copilărie (1).

Este cunoscut că bolile reumatologice autoimune au predilecție clară pentru femei, de aceea problema familiei și a fertilității reprezintă un aspect de interes permanent.

Vorbim tot mai des despre fertilitate și sarcina în rândul pacientelor cu poliartrită reumatoidă pentru că avem stabilitate biologică și clinică prin noile tratamente internațional folosite și pentru că nu avem contraindicații speciale la pacienta cu poliartrită reumatoidă pentru sarcină.

Pentru multe dintre suferințele autoimune sarcina poate modifica cursul bolii. Pacientele și medicii curanți reumatologi știu și anticipează aceste lucruri, de aceea idealul de sarcină în bolile reumatice este acela în care pacienta a discutat cu medicul curant despre fertilitate, contracepție, sarcină și alăptare, au ales împreună momentul optim al sarcinii și pacienta a fost evaluată periodic reumatologic și ginecologic preconceptual, cel puțin trimestrial în sarcină și apoi postpartum.

Pentru pacienta poliartrită reumatoidă și sarcină caracteristică este prelungirea timpului până la concepție (subfertilitate). Timpul scurs de la luarea deciziei și până la apariția sarcinii s-a asociat cu vârstă înaintată a pacientei, cu nuliparitatea și activitatea crescută a bolii, evaluată prin scorul DAS28, cu corticoterapia, în doze mai mari de 7,5 mg/zi și cu terapia antiinflamatoare nonsteroidiană (2).

Plănuierea sarcinii în poliartrita reumatoidă înseamnă în primul rând să avem o boală inactivă sau cel mult cu activitate joasă, să întrerupem tratamentul cu risc teratogen în timp util și să identificăm comorbiditățile legate de boală sau de autoimunitatea asociată. În ceea ce privește autoimunitatea ne referim la anticorpii anti Ro (SSA) și anti La (SSB), anticoagulantul lupic, anticorpii anticardiopalină de tip IgG și/sau IgM și anticorpii anti

Beta2 Glicoproteina1, tip IgG și/sau IgM , ATPO - anticorpii anti tiroid-peroxidază, toți au potențial de a perturba evoluția sarcinii.

În funcție de potențialele efecte adverse, dar și de toxicitatea medicamentelor antireumatice în sarcină și alăptare, acestea au fost împărțite în 4 categorii(1):

- **Riscuri minime:** hidroxiclorochina, sulfasalazina
- **Ceva riscuri:** aspirina, AINS, glucocorticoizii, azatioprina, terapia Anti TNF α
- **Riscuri mari:** metotrexat, leflunomida, ciclofosfamida
- **Riscuri necunoscute:** rituximab, anakinra, tocilizumab, abatacept

Excluzând medicația cu teratogenicitate dovedită (metotrexat și leflunomide) nu există alte medicații, folosite uzual în tratamentul poliartritei, care să fie teratogene (1).

Modificările hormonale, imunologice și biochimice din sarcină au efect asupra bolii, poliartrita reumatoidă începe să își scadă spontan activitatea începând cu trimestrul 1 și atingând maximum în trimestrul al treilea, fenomen care apare mai frecvent în formele seronegative (Ac anti CCP și FR negativ) - 75% și mult mai rar în cele seropozitive - 40% (3). În puține cazuri boala se reactivează în ultimul trimestrul.

Activitatea crescută din poliartrita reumatoidă se corelează cu greutatea mică a nou-născuților și cu nașterea prematură. În contextul vârstei înaintate a mamei și a poliartritei active mortalitatea perinatală poate crește (4,5).

A fost demonstrat că poliartrita reumatoidă poate crește riscul de preeclamsie, de complicații ale nașterii, de naștere prin cezariană (mai ales cezariană de urgență) de prelungire a numărului de zile de spitalizare, inclusiv de mortalitate perinatală (4, 6). Pacientele cu boală bine documentată nu prezintă diferențe semnificative față de populația generală în ceea ce privește nașterea și complicațiile asociate acesteia (6).

Nou-născutul mamei cu poliartrită reumatoidă prezintă risc de prematuritate, prematuritatea datorându-se activității crescute a bolii, dozelor mari de cortizon, disfuncției tiroidiene asociate și hipertensiunii arteriale (4, 7).

Greutatea mică (<2500 g) la naștere poate fi secundară activității crescute a bolii, în special în trimestrul al treilea, dar și placentăției deficitare. Ulterior, se poate asocia cu complicații cardiovasculare la copil (8).

Poliartrita reumatoidă înregistrează o creștere a activității bolii din primele 3-4 luni postpartum. Reactivarea postpartum se poate corela cu activitatea bolii preconceptual, dar și cu alăptarea(9 ,10).

Reactivarea postpartum a poliartritei nu este o noutate, noutatea în reumatologie constă în gradul sporit de control al bolii, la o pacientă care continuă să alăpteze, fără ca medicația antireumatică să afecteze copilul.

Spre deosebire de sarcină, în alăptare expunerea la medicația cu risc nu se întâmplă incidental.

Această lucrare este structurată în două părți - partea generală care cuprinde 8 capitole și partea specială alcătuită din 6 capitole principale.

În partea generală am urmărit în mod special analiza unor aspecte legate fertilitate, sarcină, dar și de evoluția intrapartum și postpartum a bolii, în rândul pacientelor cu poliartrită reumatoidă.

PARTEA SPECIALĂ

Motivarea temei de cercetare

Importanța acestei lucrări este justificată de lipsa datelor naționale, de lipsa centrelor specializate în fertilitate la pacientele cu patologie reumatică, în contextul unui număr suficient de mare de paciente cu poliartrită reumatoidă și istoric obstetrical la nivel național.

În contextul Spitalului „Dr. I. Cantacuzino” București, infrastructura unui astfel de proiect este disponibilă, spitalul dispunând atât de clinică de reumatologie, cât și de obstetrică și neonatologie. Așadar, alegerea acestei teme de cercetare a fost justificată și de condițiile prielnice de care am beneficiat.

Scopul lucrării constă în:

- Evaluarea patternului evolutiv al sarcinii la pacientele diagnosticate cu poliartrită reumatoidă;
- Identificarea altor comorbidități (autoimunitate asociată) ce pot influența fertilitatea și evoluția sarcinii și a fătului;

- Evaluarea riscului teratogen al medicației antireumatice;
- Identificarea factorilor de risc pentru o evoluție nefavorabilă a sarcinii (avort spontan, prematuritate, restricție de creștere IU) la pacientele cu poliartrită reumatoidă;
- Evoluția sarcinii la pacientele cu debut juvenil al bolii;
- Identificarea eventualelor deosebiri între pacientele cu sarcini analizate retrospectiv (nașteri 1986-2011) și cele urmărite prospectiv (2012-2017);
- Corelarea activității bolii și a medicației din perioada preconceptuală și din timpul sarcinii cu: frecvența apariției sarcinilor normale, a avorturilor spontane/elective, a complicațiilor sarcinii, a nașterilor premature, a copiilor cu greutate mică la naștere, cât și cu gradul de infertilitate și subfertilitate.

Material și metodă

Am analizat un lot de paciente diagnosticate cu poliartrită reumatoidă în conformitate cu criteriile ACR/EULAR 2010 care au avut o sarcină sau mai multe, postdiagnostic. Analiza a inclus atât paciente urmărite prospectiv, cât și retrospectiv tratate în mai multe clinici de reumatologie din țară în perioada octombrie 2012 - februarie 2017. Am totalizat astfel un număr de 96 de sarcini, fiecare sarcină fiind descrisă individual și definind un alt moment din viața pacientei, dar și din evoluția bolii.

Cele mai multe cazuri din lot sunt paciente diagnosticate și tratate în Clinica de Medicină Internă și Reumatologie a Spitalului Clinic „Dr.Ioan Cantacuzino” – București, dar și în alte clinici de reumatologie și recuperare din- București, Cluj-Napoca, Iași, Craiova, Ploiești, Galați, Focșani, Timișoara. De asemenea, cele mai multe sarcini au fost evaluate interdisciplinar - obstetrical în Clinica de Obstetrică - Ginecologie a Spitalului Clinic “Dr.I.Cantacuzino”, dar și în clinicile cu acest profil aferente din teritoriu.

Cea mai mare parte a lotului aparține grupării retrospective - 72 de sarcini, iar restul de cazuri au fost analizate prospectiv - 24 sarcini.

Studiul are caracter strict observațional, nonintervențional, singurele intervenții terapeutice apar în contextul pacientelor proprii.

Criteriul obligatoriu de includere în studiu a fost prezența unei sarcini după diagnosticul poliartritei reumatoide sau artrită idiopatică juvenilă, indiferent de evoluția

acesteia: naștere, avort spontan, avort la cerere, sarcină în curs. Pacienta trebuia să fi împlinit vârsta de 18 ani și să semneze consimțământul informat la intrarea în studiu

Schema de monitorizare s-a bazat pe completarea unui chestionar de către pacientă, chestionar ajustat în funcție de istoricul medical al pacientei, al sarcinii și fătului.

Variabilele analizate au fost: date de identificare ale pacientelor, factori de mediu și individuali, descrierea poliartritei, medicația și activitatea bolii preconceptual, pe durata sarcinii și postpartum, evoluția sarcinilor și a feților.

Toate cele 96 de dosare au fost incluse în baza de date.

Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată cu ajutorul programelor IBM[®] SPSS[®] și Microsoft[®] Excel.

Pentru descrierea variabilelor cantitative s-au utilizat media(mean), deviația standard(SD), mediana, tabele de frecvență, histograme.

Am utilizat mai multe tipuri de teste pentru analiza statistică a parametrilor utilizați: Corelația Pearson, testul „t” Student pentru variabile independente și regresia binară logistică.

Rezultate

Descrierea lotului

Lotul a fost urmărit în ansamblu (96 de sarcini), dar și divizat în cele două subgrupe retrospectiv - 72 și prospectiv – 24 de sarcini. Cea de-a doua grupare importantă a fost în funcție de debutul bolii - la vârsta adultă –poliartrita reumatoidă (69 de sarcini) versus debut în copilărie - artrita idiopatică juvenilă(27 de sarcini).

Vârsta medie la includerea în studiu a pacientelor a fost de 39.27 ± 8.11 ani.

Diagnosticarea bolii a fost în medie în jurul vârstei de 22.24 ± 6.89 ani, cel mai devreme la 4 ani și cel mai tardiv la 39 ani.

Majoritatea sarcinilor provin din paciente cu forme seropozitive de boală cu factor reumatoid și/sau ac anti CCP pozitivi (91%) și majoritatea(84.40%) au fost stadiile II-III de boală după clasificarea clinico-radiologică a poliartritei.

Jumătate dintre paciente aveau studii superioare la momentul conceptual, iar 72% dintre paciente erau normoponderale la momentul sarcinii.

Cele mai multe paciente locuiesc în mediul urban, doar 5% aparținând mediului rural și 26% erau fumătoare la momentul concepției.

În lotul analizat 3% dintre paciente aveau acești autoanticorpi pozitivi (sindrom Sjögren secundar), fără a se identifica tulburări de conducere fetală și nici alte manifestări din spectrul lupusului neonatal

Procentul de paciente cu anticorpi antifosfolipidici - anticoagulant lupic pozitiv a fost de 5.2%, fără manifestări clinice materno-fetale, dar cu profilaxie eficientă (aspirină în doză mică și sau heparină cu greutate moleculară mică).

O parte dintre sarcini(19%) au asociat trombofilia ca factor de risc pentru sarcină.

Sarcina

La momentul diagnosticului cele mai multe paciente din lot erau nulipare, 87% in contextul unei vârste medii la momentul sarcinii de 30.86 ± 4.63 ani, cu vârste cuprinse între 21 și 42 de ani

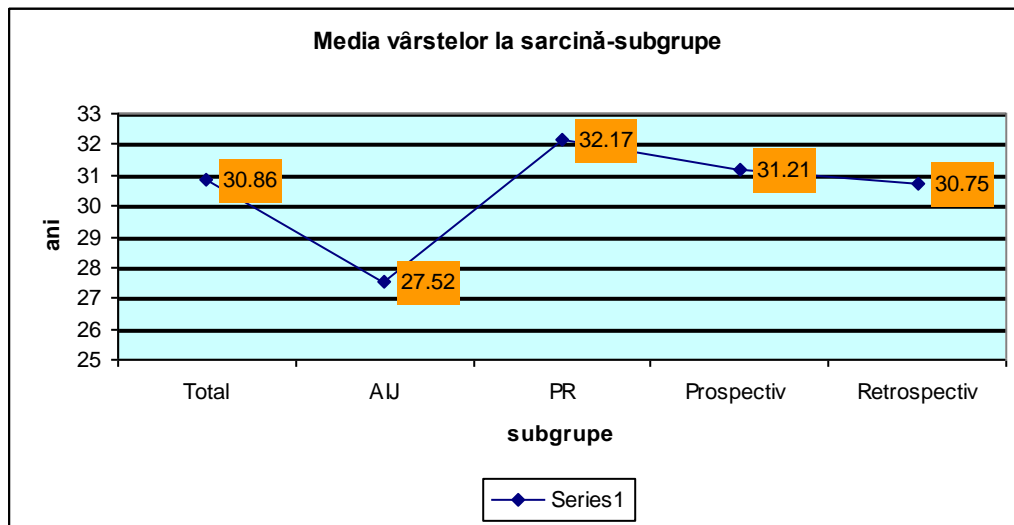


Figura 1. Distribuția mediilor de vârstă la concepție în subloturile principale

Pentru pacientele cu debut juvenil, media vârstelor la sarcină a fost 27 ± 3.42 ani, cele cu poliartrită reumatoidă au avut sarcină în medie la vârsta 32 ± 4.39 de ani, iar diferența dintre aceste subgrupuri are semnificație statistică înaltă ($p = 0.001$) la aplicarea testului t. (Figura 1).

Durata medie de la momentul diagnosticului la sarcină a fost de 8.72 ± 5.31 ani,

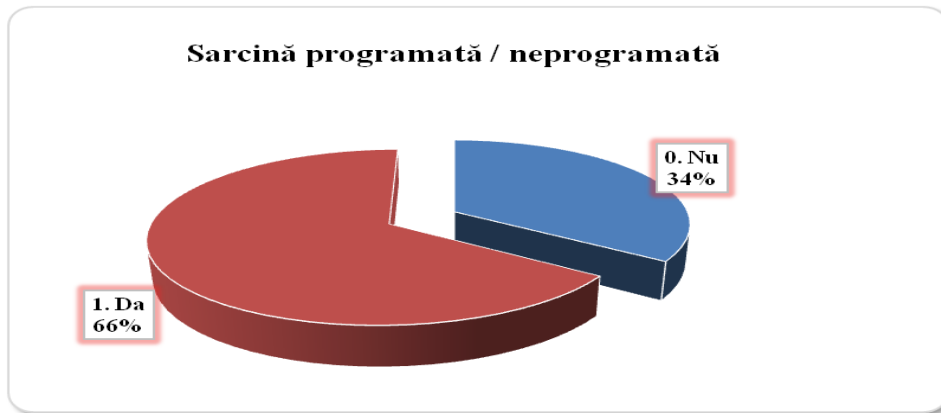


Figura 2. Programarea sarcinilor

66% dintre sarcini au fost programate (Figura 2). Procentul pacienților aparținând loturilor AIJ, și respectiv prospectiv au valori mai crescute față de loturile PR respectiv retrospectiv.

Dintre sarcinile programate, majoritatea (59%) au avut test de sarcină pozitiv în primele trei luni de la planuirea sarcinii, și doar 12.5% au prezentat subfertilitate (timpul la concepție >1an). Durata medie generală de la decizie la concepție a fost de 13.45 ± 26.02 săptămâni.

Activitatea bolii preconceptual și intrapartum

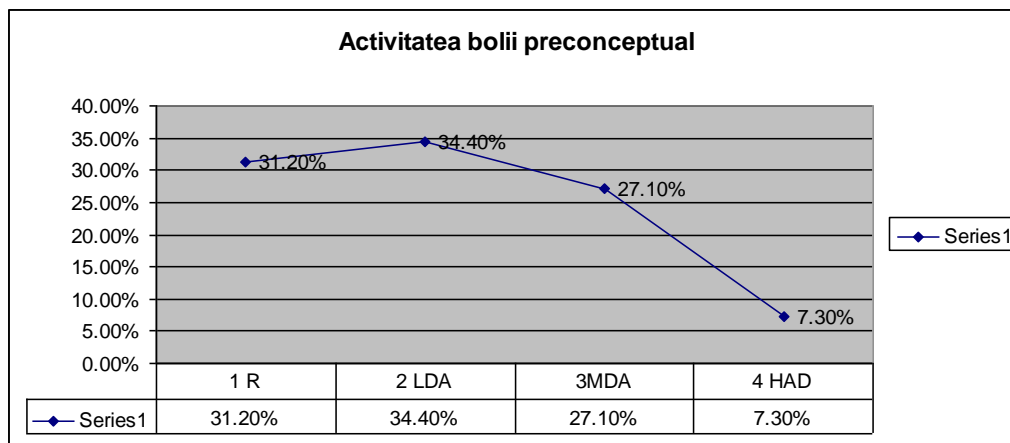


Figura 3 Activitatea bolii preconceptual

La 65.6% dintre toate sarcinile, boala era controlată preconceptual (Treat to target) - adică se afla în activitate joasă (34.40%) sau în remisiune (31.2%) în conformitate cu DAS 28 (CRP). (Figura3). La compararea subgrupelor prospectiv/retrospectiv am identificat diferențe notabile în privința controlului bun al bolii preconceptual (boală inactivă) în cazul pacientelor urmărite prospectiv ($p=0.028$).

Perioada	Boală inactivă	Boală activă
Preconceptual	75.90%	24.10%
Trimestrul I	81.50% (+7.37%)	18.50%
Trimestrul II	83.30% (+2.2%)	16.70%
Trimestrul III	87.00% (+ 4.4%) (total 14.62%)	13.00%

Tabel I.1.Dinamica procentuală a activității bolii la parturiente

Pentru pacientele parturiente (excluzând avorturile spontane, la cerere și sarcinile în curs), față de momentul preconceptual activitatea bolii se îmbunătățește cu până la 14.62%, în contextul în care pe durata sarcinii au existat un număr de 12 paciente, (22.22%) care au avut măcar o creștere a activității bolii în cel puțin unul dintre trimestre.

Medicația preconceptual și intrapartum

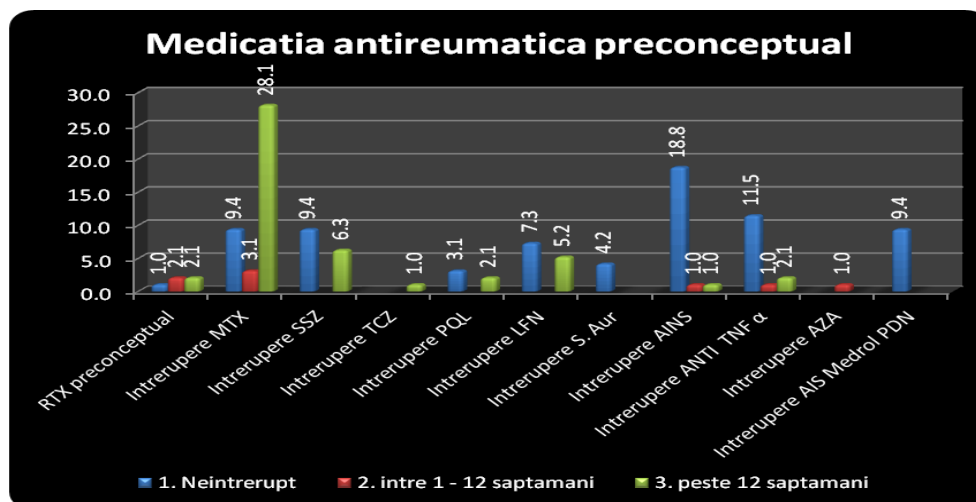


Figura 4. Distribuția medicațiilor antireumatice preconceptual

Lotul analizat a beneficiat de o schemă variată de medicație preconceptual – medicație antiinflamatoare, remisivă sintetică și remisivă biologică (Figura 4)

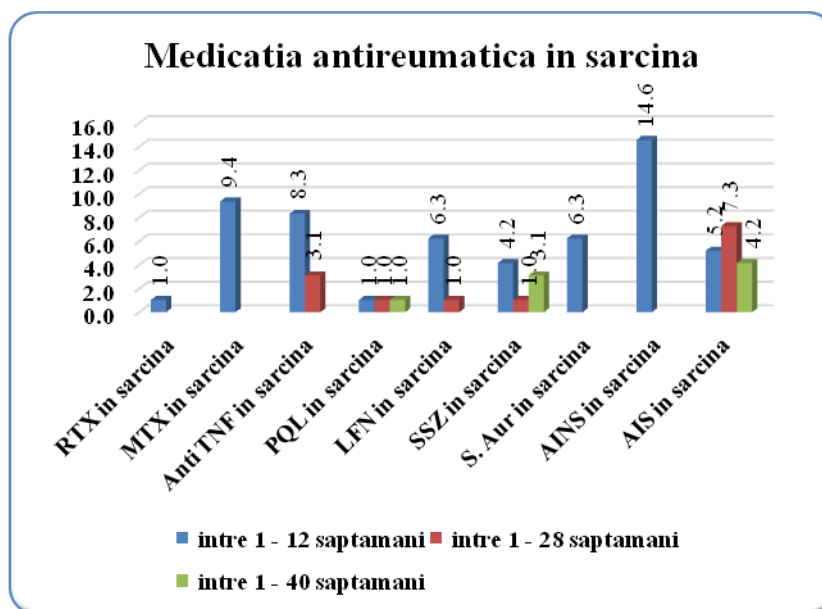


Figura 5. Distribuția medicațiilor antireumatice intrapartum

Pe durata sarcinii medicamentele neîntrerupte la momentul concepției au continuat să fie folosite intrapartum, cele mai multe doar în primul trimestrul, altele chiar pe toată durata sarcinii.

Folosirea terapiei antiinflamatoare nonsteroidiene s-a asociat cu creșterea riscului de avort spontan {OR=0.54, [IC]95% :0.013-0.220, p = 0.001}. Nicio pacientă nu a avut expunere la antiinflamatoarele nonsteroidiene în trimestrul al treilea de sarcină.

Expunerea intrapartum la medicația cortizonică a fost în 16 situații, dozele administrare fiind mici și cuprinse între 1,5 mg și 10 mg de prednison. Toate sarcinile obținute postexpunere la cortizon intrapartum au avut greutate normală la naștere exceptând o situație cu restricție de creștere intrauterină.

Sub tratament cu sulfasalazină, hidroxiclorochină, azatioprină evoluția sarcinilor expuse a avut un caracter favorabil.

Pentru metotrexat pacientele au întrerupt tratamentul în medie cu 38.5 ± 15.47 săptămâni, 9.4% nu au întrerupt la concepție.

Durata medie de întrerupere a leflunomidei a fost 25.2 ± 14.94 săptămâni.

În privința leflunomidei, 7.3% nu au întrerupt, dintre care doar o pacientă a folosit procedura de eliminare (wash-out) cu colestiramină intrapartum.

Medicament	Naștere la termen	Naștere prematură	Avort spontan	Avort electiv	Total
Metotrexat	1	0	5	3	9
Leflunomida	1	2	2	2	7

Tabel I.2 Evoluția sarcinilor postexpunere intrapartum la metotexat și leflunomidă

Pentru metotrexat media folosirii intrapartum a atins valoarea de 6.22 ± 3.11 săptămâni, pentru leflunomidă durata medie de expunere intrapartum a fost de 7.42 săptămâni (între 3 și 16 săptămâni), Toate expunerile la cele două medicamente antireumatice sintetice cu risc teratogen nu au determinat malformații fetale.

Privind terapia biologică am înregistrat expuneri la terapia anti CD20 și anti TNF α preconceptual și intrapartum.

Pentru rituximab - 5 expuneri - ultima infuzie a fost în medie cu 20.80 ± 18.42 săptămâni preconceptual, o singură sarcină a avut expunere intrapartum (naștere la termen). Un avort spontan, o naștere prematură și două nașteri la termen au fost evoluțiile în contextul expunerii la rituximab în afara sarcinii.

Întregul lot a avut expunere la terapia anti TNF α într-un procent de 16.6%, dintre acestea 4% au întrerupt înainte de sarcină (trei cazuri etanercept, 1 caz adalimumab) restul au continuat și în sarcină - adică 11 cazuri. Expunerile intrapartum au fost la etanercept - șapte cazuri, adalimumab un caz, infliximab două cazuri și certolizumab pegol un caz.

Pentru blocantele TNF α expunerea a fost în medie până în primele 10 săptămâni, 3 cazuri au avut expunere în trimestrul al doilea, niciun caz nu a fost expus în trimestrul al treilea.

Evoluția acestor 4 paciente care au urmat tratament anti TNF α anterior sarcinii a fost absolut favorabilă, sarcini la termen cu copii cu greutate normală. Cele 7 sarcini cu etanercept intrapartum au avut rezultate neomogene: 4 nașteri la termen, o sarcină în curs, un avort la cerere și un avort spontan. Un aspect particular de menționat este reactivarea bolii pe durata sarcinii în rândul pacientelor care au oprit etanerceptul în prima lună de sarcină. Sub infliximab evoluția sarcinilor a fost către avort spontan tardiv și avort la cerere. Expunerea la adalimumab în primul trimestru s-a soldat cu naștere prematură și restricție de creștere.

Evoluția sarcinilor

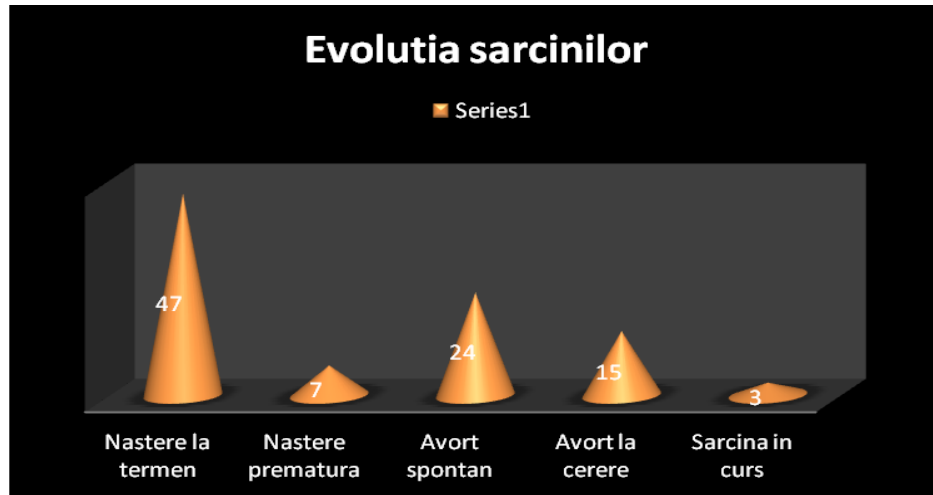


Figura 6. Evoluția sarcinilor

Cele 96 de sarcini au avut următoarea evoluție (Figura 6): 47 de nașteri la termen (49%), 7 nașteri premature (7.35) 24 dintre sarcini (25%) s-au soldat cu avort spontan în contextul:, tratamentului cu metotrexat, AINS, trombofiliei, etc. și 15 paciente au ales să întrerupă sarcina (15.65%), cele mai multe în contextul atingerii numărului de copii din prediagnostic sau în contextul medicației cu risc fetal, pe care pacienta nu și l-a putut asuma. 3 sarcini (3%) erau încă în evoluție la momentul analizei. Deci în total am identificat 54 de paciente cu poliartrită reumatoidă parturiente, dintre acestea 46% au născut prin operație de cezariană.

Cele mai multe paciente parturiente au născut la termen, după săptămâna 37 de sarcină(87%), 7 dintre cele 54 de parturiente (13%) născând prematur între 30 și 36 de săptămâni, feți vii, toți cu evoluție favorabilă ulterioară. Pacientele au născut în medie în săptămâna 37.87 ± 1.74 .

Ca urmare a celor 54 de parturiții au rezultat un număr de 57 de nou-născuți, 3 sarcini fiind gemelare. 9 dintre cei 57 de copii au avut greutatea mai mică de 2500 g (16%).

Cei 57 de copii au avut în medie 2929.64 ± 565.91 g, cea mai mica greutate la naștere fiind de 1100 g, iar cea mai mare de 3900 g.

Coroborând greutatea la naștere la săptămâna în care pacienta a născut am obținut 47 de nou născuți cu greutate normală pentru vârsta gestațională, 4 cu greutate mică pentru vârsta gestațională (SGA-*small for gestational age*) și 6 copii restricționați. Nu au fost identificate malformații fetale.

Am tentat identificarea suferințelor fetale pe termen lung, terenul atopic a fost identificat la 4 dintre cei 57 de copii. Niciun copil nu a fost diagnosticat cu boală autoimună.

20% dintre copii nu au fost alăptați, pentru restul alăptarea a fost în medie de 15.83 ± 18.29 săptămâni. Pe fondul activității crescute a bolii a fost necesară introducerea medicației antireumatice pe durata alăptării. Cel mai frecvent s-a folosit medicație de tip antiinflamatoare nonsteroidiană, sulfasalazină, hidroxiclороchină, fără reacții adverse fetale.

Au existat numeroase situații în care pe fondul reactivării bolii, s-a sistat alăptarea și s-a reluat terapia antireumatică agresivă.

Cele mai multe cazuri, 77.8%, s-au reactivat după naștere, trendul recăderii a fost în jurul perioadei de 3 luni

Evoluția sarcinilor a fost grupată în evoluție favorabilă (F) (naștere la termen cu greutate normală la naștere), nefavorabilă (N) (naștere prematură, greutate mică la naștere - small for gestational age, restricție de creștere). Sarcinile cu avort la cerere și sarcină în curs nu au fost incluse în această împărțire (NA).

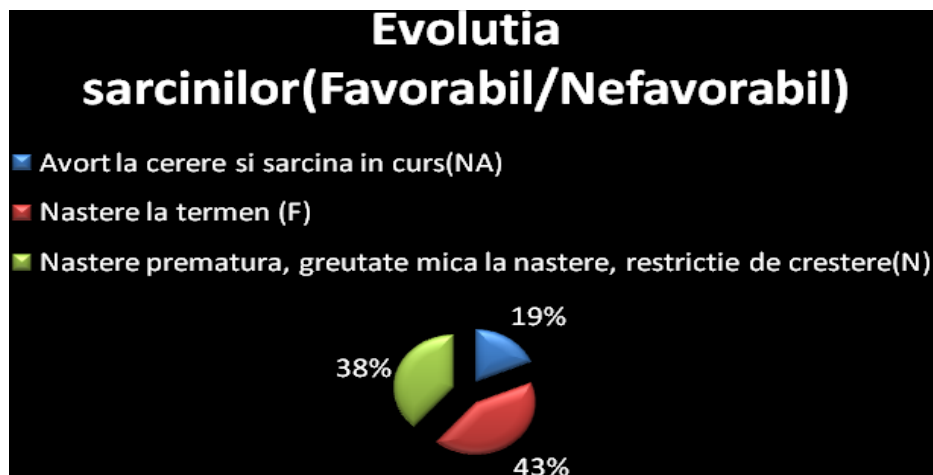


Figura 7. Evoluția sarcinilor (Favorabil/Nefavorabil)

Această grupare a exclus din lotul general sarcinile soldate cu avort la cerere (15) și sarcinile în curs (3), rămânând astfel 78 din 96. Sarcinile favorabile au fost în număr de 41, în vreme ce cele nefavorabile au totalizat 37 de cazuri(Figura 7).

Pentru a determina influența și totodată a măsura (odds ratio) riscul impus de anumite variabile asupra evoluției favorabile/nefavorabile am ales regresia logistică binară.

Lipsa programării sarcinilor și respectiv prezența trombofiliei a crescut cu 5 ori șansa unei sarcini nefavorabile, OR = 5.630, respectiv OR = 5.486, cu puternică semnificație statistică $p = 0.006$ și respectiv $p = 0.003$ (Tabel I.3) O valoarea crescută a OR am obținut și în cazul stadializării bolii, pacientele cu stadiile III și IV de boală având un pattern evolutiv mai degrabă nefavorabil, OR = 4.219, $p = 0.003$ (Tabel I.3)

Fumatul crește cu până la 5 ori riscul unei sarcini nefavorabile (OR = 4.96, $p = 0.004$). Diagnosticul tip AIJ aduce elemente de risc pentru evoluția nefavorabilă a sarcinii, (OR = 2.81, $p = 0.036$) (Tabel I.3).

Activitatea crescută a bolii din perioada preconceptuală și din primul trimestru de sarcină au influențat negativ prognosticul sarcinilor (OR=0.84 , $p=0.004$ pentru perioada prececeptuală respectiv OR= 4.000, $p = 0.006$ pentru primul trimestru) (Tabel I.3).

Influența factorilor de risc asupra evoluției nevaforabile			
Variabila categorică	OR	[IC] 95%	P
Fumat	4.96	1.68-14.61	0.004
AII	2.81	1.02-7.75	0.036
Activitatea înaltă a bolii preconceptual	0.84	0.084-0.628	0.004
Prospectiv	0.37	0.12-1.10	0.076
Vârsta la sarcină sub 35 ani, comparativ cu cea peste 35 ani	0.514	0.163-1.622	0.256
Lipsa programării sarcinilor	5.630	1.651-19.206	0.006
Prezența trombofiliei	5.486	1.756-17.141	0.003
Stadializarea bolii: stadiile III-IV	4.219	1.617-11.010	0.003
Activitatea bolii din trimestrul I de sarcină	4.000	0.038-0.368	0.006
Activitatea bolii în trimestrul al doilea de sarcină	0.393	0.90-1.724	0.216
Activitatea bolii în trimestrul al treilea de sarcină	0.857	0.147-5.012	0.864

Tabel I. 3. Gradul de influență al factorilor de risc asupra evoluției nevaforabile a sarcinilor

Pentru că subfertilitatea este apanajul poliartritei reumatoide, am regrupat lotul în funcție de obținerea sarcinii la un an de la programare.– din prima grupă facand parte pacientele care au obținut sarcină în primul an, din cea de-a doua cele dupa aceasta perioada (> 48 săptămâni). Cele mai multe paciente au obținut o sarcină mai devreme de 48 săptămâni adică - 74, restul de 12 cazuri după această perioadă.

Variabila	Subfertilitatea (valoarea p)
Activitatea bolii preconceptual	0.059
Activitatea bolii trimestrul I	0.059
Vârsta maternă >/< 35ani	0.093
Tipul de artrită (AIJ/PR)	0.093
Serologia	0.082

Tabel I.4 Subfertilitatea în poliartrita reumatoidă

Activitatea bolii preconceptual și în trimestrul I se asociază borderline($p=0.059$)cu subfertilitatea în lotul studiat, restul variabilelor analizate nu au prezentat putere statistică(vârsta maternă, tipul de artrită, serologia) (Tabel I.4)

Influența factorilor de risc asupra avortului spontan			
Variabila categorică	OR	[IC] 95%	p
Prezența genelor pentru trombofilie	6.031	2.194-16.579	0.001
Activitatea înaltă a bolii preconceptual	4.282	1.609-11.398	0.004
Expunerea la metotrexat preconceptual	0.234	0.57-0.958	0.043
Perioada preconceptuală <14 săptămâni	5.149	1.111-23.863	0.036
Stadializarea bolii: stadiile III-IV	0.377	0.139-1.025	0.056
Activitatea bolii din trimestrul I de sarcină	0.153	0.055-0.421	0.001
Terapia cu AINS trimestrul I și preconceptual	0.54	0.013-0.220	0.001
AII	2.803	1.054-7.456	0.039

Tabel I.5 Factorii de risc identificați pentru avortul spontan

Am folosit regresia logistică pentru a cuantifica gradul de dependență al avorturilor spontane de anumiți factori de risc și am observat că prezența genelor pentru trombofilie crește de până la 6 ori (OR= 6.031) riscul de avort spontan (Tabel I.5). Durata de la decizie la concepție mai mică de 14 săptămâni este cel de-al doilea factor asociat ca risc crescut, de până la 5 ori, (OR=5.149) (Tabel I.5). Boala activă în perioada

preconceptuală a crescut șansa unui avort spontan în lotul analizat de aproximativ 4 ori (OR= 4.284, p = 0.004). Pentru pacientele cu debut juvenil al bolii am obținut un risc de până la 3 ori mai mare de a favoriza apariția avortului spontan (OR= 2.803, p = 0.039). (Tabel I.5).

Expunerea la metotrexat periconceptuală este un alt factor de risc pentru avortul spontan, OR obținut este 0.234, [IC] 95% : 0.57-0. 958

Terapia antiinflamatoare nonsteroidiană periconceptual și în primul trimestru de sarcină s-a asociat cu creșterea riscului de avort spontan {OR=0.54, [IC]95%: 0.013-0.220, p = 0.001}. Aproximativ jumătate din avorturile spontane identificate erau în contextul pacientelor care au urmat terapie AINS în perioada preconceptuală și intrapartum trimestrul 1. (Tabel I.5)

Avortul la cerere			
Factorii de risc	OR	[IC] 95%	p
Studii medii	5.176	1.353-19.808	0.016
Paritate înainte de PR	0.167	0.043-0.649	0.010

Tabel I.6 Factorii de risc predispozanți pentru avortul la cerere - gradul de influență

La aplicarea regresiei logistice , pentru avortul la cerere, singurele variabile identificate drept factor de risc au fost studiile medii și paritatea înainte de diagnostic, în cazul pacientelor cu studii medii riscul de avort electiv a fost de 5 ori mai mare (OR= 5.176, p = 0.016), iar pentru paritate OR obținut a fost 0.167, p = 0.010 (Tabel I.6).

Factori de risc asupra prematurității	Prematuritate		
	OR	[IC] 95%	P
Vârsta la sarcină > 35 ani	7.619	1.394 si 41.653	0.019*
Lipsa programării sarcinii	0.110	0.20-0.616	0.012

Tabel I.7 Nivelul de influență al factorilor de risc predispozanți pentru prematuritate

Factorul vârstă crește riscul de până la 7 ori al prematurității (OR=7.619), cu [IC] 95%: 1.394 -41.653 și p= 0.019 (Tabel I.7).

Lipsa programării este cel de-al doilea factor de risc predispozant pentru nașterea prematură {OR 0.110, [IC]95%: 0.20-0.616, p = 0.012}(Tabel I.7).

Activitatea crescută a bolii în trimestrul I de sarcină s-a corelat semnificativ statistic (p = 0.031) cu greutatea fetală mică la naștere. 40% dintre mamele cu boală în activitate înaltă și moderată au avut sarcini cu probleme de greutate fetală și față de 9.10% dintre cele cu boală inactivă. Celalalte perioade ale sarcinii neinfluentand greutatea fetala (Tabel I.7).

Reactivarea bolii s-a produs în medie în primele 3 luni postsarcină, pentru acest model de reactivare precoce am evaluat mai mulți potențiali factori de risc (Tabel I.8)

Variabila	Reactivarea precoce(<3luni) (Valoarea p)
Activitatea bolii trimestrul al II-lea	0.044
Activitatea bolii trimestrul al III-lea	0.044
Analiza prospectiva	0.038

Tabel I.8 Factorii de risc pentru reactivarea precoce postpartum

Am identificat doar 3 variabile care dictează reactivarea precoce a bolii: activitatea bolii în trimestrul al II-lea ($p=0.044$) și al III-lea ($p=0.044$) și urmărirea prospectivă ($p=0.038$).

Reactivarea la 3 luni nu depinde de modalitatea de naștere (natural sau prin cezariană $p=0.500$), de programarea sarcinilor ($p=0.534$), de tipul de artrită ($p=0.117$), de serologie ($p=0.593$). (Tabel I.8)

Discuții

Analiza actuală reprezintă o primă imagine a fertilității în rândul pacientelor cu poliartrită reumatoidă la nivel național. Limitele studiului țin de numărul mic de cazuri, de distribuția neomogenă a evoluției sarcinilor și de abordările terapeutice extrem de diferite – cronologic (1986-2017) și individuale (medic-pacient).

Pentru lotul general, prematuritatea fost identificată în 12.96% din cazuri. În analiza realizată între anii 2001-2009 în Statele Unite pe cele 46 de paciente s-a obținut o rată a prematurității de 28%, aproape dublă față de rezultatul din România(11). Nici în studiul amintit, nici în lucrarea prezentă, prematuritatea nu s-a corelat cu activitatea bolii la concepție sau pe durata sarcinii(11).

În lotul nostru rata operației de cezariană a atins 46%. În studiul lui de Man rata operației de cezariană este 24%, aceasta se corelează cu activitatea moderată și/sau crescută a bolii din ultimul trimestru de sarcină ($p = 0.04$) (12). Pentru datele identificate

de noi, operația de cezariană nu se corelează cu activitatea bolii din niciun moment al sarcinii și nici preconceptual.

De Man a arătat că expunerea la cortizon pe durata sarcinii a scăzut considerabil ($p = 0.001$) numărul săptămânilor de sarcină, și a crescut rata prematurității ($p = 0.004$) (12).

Recomandările britanice în legătură cu folosirea derivatelor cortizonice în sarcină nu susțin ipoteza creșterii prematurității și scăderii greutateii fetale (13).

Pacientele expuse la corticoterapie intrapartum în lotul nostru au avut o durata asemănătoare a sarcinii cu lotul general, iar prematuritatea și greutatea fetală la naștere nu au fost influențate.

Metanaliza publicată în 2017 și care a evaluat evoluția sarcinilor sub medicația anti TNF α a arătat că aceste terapii nu cresc rata reacțiilor adverse fetale sau materne(14)

În lotul nostru expunerea la terapia biologică tip anti TNF α în timpul sarcinii a dus la rezultate variabile. Am identificat 11 expuneri, două sarcini fiind încă în evoluție la momentul analizei. Nu a crescut însă prematuritatea, restricția de creștere, sau teratogenicitatea.

Cel mai frecvent biologic folosit intrapartum a fost etanerceptul. Din această cauză recomandarea este să fie oprit în cel de-al treilea trimestru de sarcină și dacă există expunere, să se amâne vaccinarea nou-născutului cu 6-7 luni (13). Niciunul dintre copii din lot nu a fost expus în trimestrul al treilea la etanercept(între săptămâna 2 și 20 de sarcină), drept urmare vaccinarea s-a derulat conform normelor naționale.

Pentru lotul descriptiv evaluat în România, tabloul expunerii la metotrexat preconceptual și pe durata sarcinii a arătat diferit, comparativ cu datele expuse de Camona et al. în 2009, rata avortului spontan fiind mai mare în lotul nostru (55.55% versus 19%), dar nașterile la termen semnificativ mai frecvente în analiza multicentrică a lor(54% versus 11.11%)(15).

În studiul nostru rata de avort spontan a fost de 25%, 24/96 de paciente, asemănătoare datelor naționale statistice pentru populația română(16).

În lotul nostru, activitatea crescută a bolii în perioada preconceptuală ($p = 0.003$) și în trimestrul 1 de sarcină ($p = 0.001$) s-a asociat cu creșterea riscului de avort spontan

cum și folosirea metotrexatului preconceptual și intrapartum {OR=0.234, [IC]95%: 0.570-0.958, p = 0.043}.

Terapia antiinflamatoare nonsteroidiană folosită în primul trimestru de sarcină a crescut rata de avort spontan în rândul pacientelor cu sarcină și poliartrita reumatoidă analizate în studiul nostru {OR=0.54, [IC]95%: 0.013-0.220, p = 0.001}. Datele din literatura sunt contradictorii în acest. În 2011 s-a demonstrat că riscul de avort spontan a fost înalt asociat cu folosirea terapiei antiinflamatoare nonsteroidine {OR=2.43, [IC] 95%: 2.12-2.79}, dar în 2012 și 2014 aceasta ipoteză nu a mai putut fi validată (17, 18, 19).

15% din sarcini au avut drept evoluție avortul la cerere această valoare pentru un cititor vestit este foarte mare, pentru România însă nu înseamnă foarte mult, în contextul în care Institutul Național de Statistică din România evaluează o rată națională de 28.9% avorturi la cerere în 2014(16). În lotul nostru principalele motive ale alegerii de a avorta au fost atingerea numărului de copii (paritate înainte de poliartrita reumatoidă, folosirea medicației cu risc teratogen la momentul concepției.

Din 9 cazuri expuse la metotrexat în primul trimestru de sarcină, 3 au ales să oprească evoluția sarcinii.(33.33%) În 2009 pentru sarcinile cu poliartrita reumatoidă expuse la metotrexat în trimestrul 1, Lopez a publicat un procent de 18% avorturi la cerere, într-un review ce includea mai multe studii și totaliza 101 expuneri (20).

Un studiu realizat în Olanda a arătat o rată de subfertilitate a pacientelor cu poliartrită reumatoidă de 42%, diferență de aproape 3.5 ori mai mare decât rata obținută în analiza noastră (12.5%) (21).

În lotul analizat nicio pacientă parturientă nu a prezentat pe durata sarcinii fenomene de tip eclampsie sau preeclampsie, deși în literatură există date care susțin creșterea riscului de până la 2 ori de preeclampsie în rândul pacientelor cu poliartrită reumatoidă (OR=2.22, IC 95 % 1.59-3.11)(22).

În studiul nostru față de momentul preconceptual activitatea bolii a avut o evoluție favorabilă conform DAS28 CRP, procentul pacientelor cu remisiune și activitate joasă în trimestrul al treilea (boală inactivă) fiind cu 14.62% mai mare comparativ cu perioada preconceptuală. Alte studii comparabile care au definit diferit remisiunea, au fost ale lui Barrett (23) și Nelson (24), primul a obținut o valoare a remisiunii în trimestrul al treilea

de 16% cel de-al doilea de 39%, ambele sub valoare obținută în România. Semnificația acestor valori atât de diferite se datorează și perioadei de derulare a acestor studii, mult mai recent fiind studiul nostru.

Raportând greutatea celor 57 de feți la valoare minimă de 2500 g considerată normală la termen, procentul copiilor cu greutate mică a fost de 16%. În literatura de specialitate pentru poliartrita reumatoidă frecvența copiilor cu greutate mică la naștere atinge 10 procente (22).

Pornind de la corelarea activității crescute a bolii cu greutatea mică la naștere (7) am evaluat și în lotul nostru acest aspect și am putut demonstra că sarcinile cu restricție de creștere și copii mici pentru vârsta gestațională (14.08%) se corelează cu activitatea crescută a bolii din trimestrul întâi de sarcină {OR=0.150, [IC] 95%: 0.029- 0.766, p = 0.023} și nu se corelează cu activitatea bolii din preconcepție și din trimestrele al doilea și al treilea de sarcină.

În studiul PARA, echipa din Olanda a arătat că 39% dintre poliartrite se reactivează postpartum între 12 și 26 de săptămâni (12) .

În studiul nostru 77.8% din cele 54 de paciente parturiente s-au reactivat postpartum, reactivarea medie fiind după 3 luni.

Pe durata alăptării am înregistrat expuneri la AINS (celecoxib, diclofenac) și la medicații antireumatice de tipul sulfasalazinei și hidroxiclorochinei (medicații absolut compatibile cu alăptarea), niciuna dintre medicații nu a avut urmări secundare neonatale.

Studiul de față își propune ca rezultatele lui să devină de referință pentru o primă evaluare a fertilității naționale în poliartrita reumatoidă și totodată să creeze bazele unui centru de fertilitate pentru bolile reumatologice în Spitalul Clinic „Dr.I.Cantacuzino”. Infrastructura unui astfel de proiect se bazează pe colaborarea interdisciplinară reumatologie – obstetrică - neonatologie. Acest aspect ne face să credem că adresabilitatea va exista și rezultatele muncii în echipa vor fi performere.

Concluzii

- ✓ Sarcina în poliartrita reumatoidă nu este o contraindicație. Rezultate favorabile au existat încă din anii 80 și în țara noastră, iar numărul cazurilor de sarcină în poliartrita reumatoidă este în creștere ca și valoare absolută dar și ca evoluție favorabilă.
- ✓ Majoritatea sarcinilor (66%) în rândul pacientelor cu poliartrită reumatoidă au fost programate.
- ✓ Majoritatea pacientelor (87%) erau nulipare la momentul diagnosticului.
- ✓ Pacientele cu artrită idiopatică juvenilă au avut o vârstă conceptuală mai mică decât pacientele cu poliartrită reumatoidă, iar timpul de la decizie la concepție mai scurt.
- ✓ În lotul urmărit prospectiv rata de programare a sarcinilor și frecvența cazurilor cu boală inactivă preconceptual au fost mai mari, timpul până la concepție mai prelungit și reactivarea postpartum mai rapidă.
- ✓ Umărirea prospectivă a cazurilor a crescut șansele obținerii unei sarcini cu evoluție favorabilă (naștere la termen, copil cu greutate normală).
- ✓ În sarcinile programate metotrexatul, pentru efectele secundare potențiale a fost întrerupt în medie cu 9 luni preconceptual, deși durata medie recomandată este de 3 luni
- ✓ Trombofilia a fost cea mai frecventă comorbiditate identificată. Aceasta s-a asociat cu creșterea riscului de avort spontan de prim trimestru.
- ✓ Activitatea bolii intrapartum s-a îmbunătățit față de perioada preconceptuală, creșterea înregistrată până în trimestrul al treilea fiind de 14.62%, dar boala s-a reactivat postpartum în proporție de 78%, cele mai multe reactivându-se în primele 3 luni postpartum.
- ✓ Vârsta maternă înaintată la concepție (>35 ani) a crescut de până la 7 ori riscul prematurității.

- ✓ Greutatea fetală mică la naștere s-a corelat cu activitatea bolii din primul trimestru de sarcină.
- ✓ Boala activă în trimestrul al treilea nu a crescut rata prematurității sau a deficitului de creștere intrauterină
- ✓ Boala activă preconceptual favorizează prelungirea duratei de la decizie la concepție și poate determina fenomene de tip subfertilitate
- ✓ Prematuritatea și greutatea fetală mică la naștere nu au fost influențate de terapia cu anti TNF α periconceptual sau intrapartum, respectiv de folosirea corticoterapiei în sarcină.
- ✓ Avortul spontan a fost mai frecvent în contextul AIJ comparativ cu PR în rândul pacientelor cu activitate crescută preconceptual și în trimestrul I, precum și al pacientelor expuse la metotrexat și AINS periconceptual.
- ✓ Pacientele cu studii medii și paritate anterioară s-au asociat mai frecvent cu alegerea avortului ca model de evoluție a sarcinii
- ✓ Prezența anticorpilor anti Ro/LA la mama nu a determinat fenomene de tip lupus neonatal.
- ✓ Expunerea medicamentoasă intrapartum și preconceptual a fost variată și nu s-a asociat cu malformații fetale.
- ✓ Pacientele cu poliartrită reumatoidă nu au dezvoltat fenomene de tip preeclampsie pe durata sarcinii.
- ✓ Reactivarea bolii postpartum precoce (12 săptămâni) depinde de activitatea bolii în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină
- ✓ Seropozitivitatea (FR/Ac anti CCP) nu influențează timpul până la concepție, activitatea bolii în sarcină sau reactivarea bolii postpartum
- ✓ Evoluția favorabilă a sarcinii depinde de: programarea acesteia, de activitatea bolii din perioada preconceptuală și din primul trimestru, de stadiile incipiente de boală (I și II).
- ✓ Artrita idiopatică juvenilă, fumatul, trombofilia sunt factori de evoluție nefavorabilă (avort spontan, naștere prematură, greutate mică la naștere)

Bibliografie

1. <http://emedicine.medscape.com/article/331715-overview> Rheumatoid Arthritis
2. Karri S,G V - Effect of methotrexate and leucovorin on female reproductive tract of albino rats, *Cell Biochem Funct*2011;29:1–21
3. Ojeda-Urbe M, Afif N, Dahan E et al - Exposure to abatacept or rituximab in the first trimester of pregnancy in three women with autoimmune diseases, *Clin Rheumatol* 2013;32:695_700
4. Schumacher A et al - Human chorionic gonadotropin attracts regulatory T cells into the fetal/maternal interface during early human pregnancy. *J Immunol.* 2009; 182(9):5488–97
5. Ince-Askan H¹, Hazes JM¹, Dolhain RJ¹. - Identifying clinical factors associated with low disease activity and remission of rheumatoid arthritis during pregnancy, *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Nov 3. doi: 10.1002/acr.23143
6. Sanjay Datta, Bhavani Shankar Kodali, Scott Segal H Springer - High-Risk Pregnancy: Maternal Comorbidity: 24 October 2009 :283-285
7. Bowden AP, Barrett JH, Fallow W, Silman AJ - Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight, *J Rheumatol.* 2001;28:355–9
8. Sammaritano LR¹, Bermas BL - Rheumatoid arthritis medications and lactation. *Curr Opin Rheumatol*, 2014 May;26(3):354-60. doi: 10.1097 /BOR. 000000 0000 000055
9. Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S, Ornoy A. - Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: a prospective, comparative,observational study. *Reprod Toxicol.* 2014 Jan;43:78-84. doi: 10.1016/j.reprotox.2013.11.004. Epub 2013 Nov 24
10. Volpe JJ. - *Neurology of the newborn*, 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2000<http://emedicine.medscape.com/article/331715-overview> Rheumatoid Arthritis
11. Karri S,G V - Effect of methotrexate and leucovorin on female reproductive tract of albino rats, *Cell Biochem Funct*2011;29:1–21

12. Ojeda-Uribe M, Afif N, Dahan E et al - Exposure to abatacept or rituximab in the first trimester of pregnancy in three women with autoimmune diseases, *Clin Rheumatol* 2013;32:695_700
13. Schumacher A et al - Human chorionic gonadotropin attracts regulatory T cells into the fetal/maternal interface during early human pregnancy. *J Immunol.* 2009; 182(9):5488–97
14. Ince-Askan H¹, Hazes JM¹, Dolhain RJ¹. - Identifying clinical factors associated with low disease activity and remission of rheumatoid arthritis during pregnancy, *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Nov 3. doi: 10.1002/acr.23143
15. Sanjay Datta, Bhavani Shankar Kodali, Scott Segal H Springer - High-Risk Pregnancy: Maternal Comorbidity: 24 October 2009 :283-285
16. Bowden AP, Barrett JH, Fallow W, Silman AJ - Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight, *J Rheumatol.* 2001;28:355–9
17. Sammaritano LR¹, Bermas BL - Rheumatoid arthritis medications and lactation. *Curr Opin Rheumatol*, 2014 May;26(3):354-60. doi: 10.1097 /BOR. 000000 0000 000055
18. Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S, Ornoy A. - Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: a prospective, comparative, observational study. *Reprod Toxicol.*8
19. Langen ES¹, Chakravarty EF², Liaquat M³, El-Sayed YY¹, Druzin ML¹.- High rate of preterm birth in pregnancies complicated by rheumatoid arthritis. *Am J Perinatol.* 2014 Jan;31(1):9-14. doi: 10.1055/s-0033-1333666. Epub 2013 Jan 28
20. de Man YA, Hazes JM, van der HH, Willemsen SP, de Groot CJ, Steegers EA, et al - Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3196–206
21. Julia Flint Sonia Panchal Alice Hurrell Maud van de Venne Mary Gayed Karen Schreiber Subha Arthanari Joel Cunningham Lucy Flanders Louise Moore - BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and

- corticosteroids *Rheumatology* (2016) 55 (9): 1693–1697. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev404>
22. Komaki F, Komaki Y, Micic D, Ido A, Sakuraba - Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor- α use in females with immune mediated diseases; a systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun.* 2017 Jan;76:38-52. doi:10.1016/j.jaut.2016.11.004.
 23. Martínez Lopez JA¹, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Jul-Aug;27(4):678-84.
 24. Institutul de statistică națională [https://provitabucuresti.ro/docs/stat /statistici.avort.ro.pdf](https://provitabucuresti.ro/docs/stat/statistici.avort.ro.pdf)
 25. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, et al.- Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2011;183:1713–20.
 26. Edwards DR, Aldridge T, Baird DD, et al. - Periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure and risk for spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 2012;120:113–22.
 27. Daniel S, Koren G, Lunenfeld E, et al. Fetal exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and spontaneous abortions. *CMAJ* 2014;186:E177–82
 28. Martínez Lopez JA¹, Loza E, Carmona L. - Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Jul-Aug;27(4):678-84.
 29. Brouwer J, Hazes JM, Laen JSE, Dolhain RJEM - Fertility in women with rheumatoid arthritis: Influence of disease activity and medication, *Ann Rheum Dis.* 2014. p. 1–6
 30. Lin HC, Chen SF, Lin HC, Chen YH. Increased risk of adverse pregnancy outcome in women with rheumatoid arthritis: a nationwide population based study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:715–7.
 31. Vivian P. Bykerk, Elena M. Massarotti - The new ACR/EULAR remission criteria: rationale for developing new criteria for remission *Rheumatology* (2012) 51 (suppl6): vi16-vi20. doi:10.1093/rheumatology/kes281

32. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update
Anrheumdis-2013-204573v1 73/3/492