

Těhotenství, mateřství a ložisková psoriáza

MUDr. Filip Rob, Ph.D., Praha

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Těhotenství je imunologicky velmi specifickým obdobím, ve kterém nastávají četné imunomodulační změny umožňující růst plodu v těle matky. Tyto změny ovlivňují i průběh psoriázy a mohou vést k jejímu zhoršení. Samotná psoriáza jako systémový zánět má také vliv na průběh gravidity, který zvláště u pacientek s těžkou formou onemocnění může být negativní. Vzhledem k tomu, že většina běžně užívaných systémových léčiv je v graviditě kontraindikována a klinické studie nemohou být prováděny na těhotných ženách, komplikuje léčbu onemocnění nedostatek zkušeností s účinností a bezpečností hlavně nových biologických léčiv. Terapie gravidních pacientek s psoriázou tak může být pro lékaře velkou výzvou, neboť mnoho žen z obav před nežádoucími účinky léčby terapii ani v případě závažné psoriázy raději nezahájí. V poslední dekádě se však výrazně rozšířily znalosti ohledně bezpečnosti biologických léčiv v graviditě, kdy léčba v prvních dvou trimestrech se zdá být bezpečnou pro matku i pro plod. Recentně byl pro léčbu ložiskové psoriázy schválen certolizumab pegol, který má již poměrně rozsáhlá data o bezpečnosti terapie v graviditě a téměř neprochází placentární bariérou ani do mateřského mléka, je tedy vhodnou léčbou pro gravidní pacientky s psoriázou nebo ženy plánující graviditu.

Klíčová slova: psoriáza, gravidita, laktace, biologická léčba, certolizumab pegol.

Pregnancy, maternity and plaque psoriasis

Pregnancy is an immunologically very specific period in which numerous immunomodulatory changes occur allowing growth of the fetus in the mother's body. These changes affect the course of psoriasis and may make psoriasis worse. Moreover psoriasis itself as a systemic inflammation affects the course of pregnancy, especially in women with serious disease the effect may be negative. Because the most commonly used systemic drugs are contraindicated in pregnancy and clinical trials cannot be performed on pregnant women, lack of experience with efficacy and safety of mainly new biological drugs complicates treatment decisions. Thus, treatment of pregnant patients with psoriasis may be a major challenge. Many women do not start the treatment of severe psoriasis because they are afraid of the treatment adverse effects. However, in the last decade, knowledge on the safety of biological drugs in pregnancy has increased considerably, it seems that biologic treatment in the first two trimesters is safe for both mother and fetus. Recently, certolizumab pegol has been approved for the treatment of psoriasis with already relatively large data on the safety in pregnancy and breastfeeding. Certolizumab almost does not cross the placental barrier or into breast milk, so it is a suitable treatment for pregnant patients with psoriasis or women planning pregnancy.

Key words: psoriasis, pregnancy, breastfeeding, biologic therapy, certolizumab pegol.

Úvod

Péče o těhotné pacientky s psoriázou může být obtížná. Vzhledem k tomu, že gravidita je v drtivé většině případů vyřazovacím kritériem pro vstup či pokračování v klinických studiích, jsou naše znalosti týkající se léčby v tomto období velmi limitované. Naše rozhodování je proto většinou založeno na kazuistikách či sériích případů,

v lepším případě na datech z různých registrů pacientů s psoriázou či jinými autoimunitními chorobami, jako jsou nespecifické střevní záněty (IBD) či revmatologická onemocnění. Data z těchto dlouhodobých registrů však ukazují signifikantně nižší porodnost u žen s psoriázou ve fertilním věku, než bývá v dané populaci běžné (1). Tento rozdíl může být způsoben nižší motivací žen plá-

nujících graviditu k vstupu do těchto registrů, nižší frekvencí gravidit u pacientek s psoriázou, ale také méně častou systémovou léčbou psoriázy u pacientek v tomto věku. Poslední příčina může být způsobena jak obavami pacientek z nežádoucích účinků léčby při případném otěhotnění, ale také obavami lékařů, kteří mohou pak méně často svým pacientkám systémovou terapii nabízet.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Filip Rob, Ph.D., filip.rob@bulovka.cz
Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce
Nemocnice Na Bulovce, Budínova 67/2, 180 81 Praha 8

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2019; 13(2): 63–67
Článek přijat redakcí: 30. 4. 2019
Článek přijat k publikaci: 22. 5. 2019

Vliv gravidity na průběh psoriázy

Vzhledem k imunitním změnám v průběhu těhotenství (převažuje Th2 mediovaná imunitní odpověď, estrogeny stimulují tvorbu B buněčné reakce a naopak suprimují Th1 imunitní odpověď) dochází u většiny gravidních žen ke zlepšení psoriázy (jako Th1 řízeného onemocnění). Toto zlepšení se objevuje u více než poloviny pacientek, přibližně u pětiny žen nemá gravidita vliv na průběh onemocnění a u zbylé pětiny dochází ke zhoršení lupénky (2). Po porodu je poměrně časté zhoršení lupénky, ale spíše než o další progresi choroby se jedná o návrat do původního stavu před graviditou. Průběh onemocnění v graviditě však nelze u pacientek předvídat, a proto je vhodné pokračovat v aktivní terapii a nespolehat se na možnost, že i bez léčby dojde ke zlepšení onemocnění.

Vliv psoriázy na graviditu

Současné znalosti týkající se vlivu psoriázy na průběh gravidity nejsou tak rozsáhlé jako u ostatních autoimunitních onemocnění. Recentně provedená metaanalýza na základě devíti studií nezjistila prokazatelný vztah mezi psoriázou a možnými komplikacemi v graviditě (3). Určité signály z těchto souborů však naznačují možný vliv hlavně u pacientek se závažnou psoriázou. Dvě studie odhalily mírně zvýšené riziko nižší porodní váhy novorozenců a možné zvýšené riziko spontánního potratu u žen se závažnou psoriázou (3). V těchto případech je však obtížné stanovit, zda se jedná primárně o vliv zánětu v rámci psoriázy, či spíše komorbidit, kterými pacientky se závažnou psoriázou trpí. Obavy ze závažných komplikací, jako jsou zvýšené riziko perinatální mortality, úmrtí plodu, kongenitálních malformací či opakovaných spontánních potratů, se nepotvrdily. V případě jiných autoimunitních onemocnění, jako jsou revmatoidní artritida (RA) či nespecifické střevní záněty (IBD), byl negativní vliv těchto chorob na těhotenství prokázán. Metaanalýza zahrnující téměř 4000 gravidních žen s IBD prokázala zvýšené riziko předčasného porodu, nízké porodní váhy, kongenitálních malformací i častější nutnost provedení císařského řezu (4). Obdobně u gravidních pacientek s revmatoidní artritidou bylo zjištěno zvýšené riziko předčasného porodu, nižšího Apgar skóre novorozence a kongenitálních malformací oproti běžné populaci (5).

Obr. 1. Závažná psoriáza u gravidní pacientky (archiv Dermatovenerologické klinika 2. LF UK)



Systémová léčba v graviditě

Acitretin je retinoid, který se váže na jaderné receptory regulující transkripci genů indukujících diferenciaci keratinocytů, což vede ke zpomalení jejich proliferace. Retinoidy pro svou teratogenitu, která způsobuje malformace kardiovaskulárního, centrálního nervového i muskuloskeletálního systému, by neměly být podávány ženám ve fertilním věku. V případě, že pacientka užívá acitretin, měl by být vysazen nejméně dva roky před pokusy o otěhotnění.

Kojení: Acitretin je při kojení kontraindikován, v malé koncentraci prochází do mateřského mléka, nicméně není prokázáno, že pro novorozence by tyto dávky měly být toxické.

Apremilast je imunomodulační lék, který selektivně inhibuje fosfodiesterázu 4 a snižuje tak tvorbu prozánětlivých cytokinů, z nichž některé se podílí na rozvoji psoriázy (tumor nekrotizující faktor (TNF) α , interleukin (IL)-17 a IL-23). Apremilast je v současnosti v graviditě kontraindikován, neboť na zvířecích modelech byla popsána úmrtí plodu, nižší hmotnost plodu a poruchy osifikace při vysokých dávkách léčiva. Toxicita u lidí nebyla popsána. Apremilast je doporučeno vysadit dva dny před pokusy o početí.

Kojení: Není známo, zda se apremilast vylučuje do lidského mateřského mléka, byl však zjištěn v mléce kojících samic zvířat. Kojení se proto nedoporučuje.

Cyklosporin je imunosupresivní lék blokující transkripci cytokinů v aktivovaných T-buňkách. Z klasických systémových léčiv v graviditě o něm máme k dispozici nejroz-

sáhlejší data, která jsou však čerpána převážně od gravidních pacientek užívajících cyklosporin v rámci imunosuprese po transplantaci. Cyklosporin v nízké koncentraci prochází placentou. Studie zkoumající jeho možný teratogenní efekt neprokázaly zvýšené riziko oproti běžné populaci, pohybující se kolem 3 % gravidit (6). V literatuře jsou popsány případy předčasného porodu či nízké porodní váhy u pacientek užívajících cyklosporin, nicméně otázkou zůstává, nakolik tyto případy byly způsobeny terapií cyklosporinem či těžkou základní chorobou matky, pro kterou cyklosporin užívaly. Cyklosporin je tedy jedním z klasických systémových preparátů, který není v graviditě kontraindikován, a lze ho v léčbě použít.

Kojení: Cyklosporin přechází do mateřského mléka, u dětí kojených matkami užívající cyklosporin však bývá hladina zpravidla nedetekovatelná.

Methotrexát je imunosupresivní lék s protizánětlivým účinkem. V graviditě je přísně kontraindikován pro riziko potratu, teratogenit a mutagenní efekt. Methotrexát způsobuje malformace centrálního nervového i muskuloskeletálního systému. Léčbu je doporučeno vysadit minimálně 6 měsíců před pokusy o početí, neboť ačkoliv má methotrexát krátký biologický poločas, z ledvin a jater se může vylučovat i několik měsíců.

Kojení: je při terapii metotrexátem kontraindikováno, neboť methotrexát prochází do mateřského mléka a může mít toxické účinky na kojené dítě.

Biologická léčba

Užívání biologické léčby u gravidních bylo po dlouhou dobu limitováno prakticky neexistujícími zkušenostmi způsobenými vyřazením gravidních z klinických studií, krátkou dobou léčiv na trhu a obavami z neprozkoumaného vlivu na vývoj plodu. Jako u všech léků byl základem obavou strach z možné teratogenicity. Vzhledem k povaze biologických léčiv zde vystává i otázka ovlivnění vývoje imunitního systému u novorozence a imunosuprese u matky.

Fetální expozice biologickým léčivům

Expozice plodu biologickým léčivům je obdobně jako u jiných druhů léků zprostředkována placentou. Vzhledem k povaze imunoglobulinů pouze imunoglobulin G (IgG) přechází placentou. Přenos IgG je v prvních dvou trimestrech nízký a hladiny IgG jsou vždy nižší než mateřské hladiny. Ke změně dochází na začátku třetího trimestru, kdy se zvýší aktivní transport molekul IgG přes placentu, který je zprostředkován Fc receptorem na placentě (7). Důležitým aspektem při volbě léčby je rozdílný transport podtypů IgG, neefektivněji dochází k placentárnímu transportu IgG1 následované IgG4, IgG3 a IgG2. Adalimumab a infliximab jsou oba IgG1 imunoglobuliny, a proto prochází dobře placentární bariérou (8). Etanercept je sice fúzním proteinem, ale také obsahuje IgG1 Fc fragment, díky kterému prochází placentou, i když méně než adalimumab s infliximabem. Certolizumab se liší od jiných biologických léčiv, protože je pegylovanou protilátkou fragmentu vázajícího antigen (Fab), která postrádá Fc oblast. Bez této Fc oblasti nemůže být aktivně transportován FcRn receptorem na placentě a dochází tak k žádnému nebo minimálnímu placentárnímu přenosu (9).

Adalimumab je plně humánní monoklonální protilátka (IgG1) proti TNFα. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní, embryotoxický ani fetotoxický efekt adalimumabu. Ve studii, porovávající průběh gravidity u 60 pacientek s RA léčených adalimumabem oproti pacientkám s RA bez biologické léčby a zdravým kontrolám, nebyl prokázán negativní vliv ve sledovaných parametrech (7). V recentně publikované analýze porovávající 74 pacientek léčených v graviditě adalimumabem (z toho téměř polovina po celou dobu těhotenství) oproti 80 pacientkám s tímto onemocněním bez

systémové terapie a 219 kontrolám se neprokázal rozdíl mezi výskytem vrozených malformací, spontánního potratu či předčasného porodu (10). Ženy by se měly pokoušet o početí nejméně 5 měsíců po ukončení léčby.

Kojení: Adalimumab je vylučován do mateřského mléka ve velmi nízkých koncentracích (méně než 1 % sérové hladiny matky) a v gastrointestinálním traktu novorozence navíc podléhá proteolýze. Adalimumab je možné indikovat u kojících pacientek.

Certolizumab pegol je rekombinantní humanizovaný Fab fragment protilátky proti TNFα. Certolizumab se liší od ostatních biologických léků, protože se jedná o pegylovanou protilátkou fragmentu vázajícího antigen (Fab), která postrádá Fc oblast. Bez této Fc oblasti nemůže být aktivně transportován FcRn receptorem na placentě, to vede k jeho minimálnímu placentárnímu přenosu. Vědecké práce provedené na zvířatech neodhalily negativní vliv na průběh gravidity ani novorozence. Studie 16 gravidních žen, kterým byl i v průběhu třetího trimestru podáván certolizumab, prokázala velmi malý přestup léčiva přes placentu i přes normální hladiny léčiva v séru matek. Pouze u jednoho dítěte byla detekována přítomnost certolizumabu po porodu, u žádného z dětí nebyla detekovatelná 4. a 8. týden po narození (11). Data z více než 250 gravidit, ve kterých žena byla exponována certolizumabu, neprokázala zvýšený výskyt komplikací v průběhu gravidity ani kongenitálních malformací (12).

Kojení: V rámci klinické studie byl u 17 kojících žen léčených certolizumabem pozorován žádný nebo minimální přenos z plazmy do mateřského mléka. Procentuální podíl dávky certolizumab pegolu, užívaného matkou, který se během 24 hodin přenesl na kojence, byl méně než 0,3 %. Při průchodu gastrointestinálním traktem lze navíc předpokládat proteolýzu tohoto enzymu. Certolizumab pegol tedy lze u kojících pacientek podávat (13).

Etanercept je fúzní protein lidského receptoru p 75 TNF a Fc proteinu (oblast IgG1). Etanercept prostupuje placentou a byl zjištěn v séru novorozenců, kteří se narodili pacientkám léčeným během těhotenství. V observační studii provedené na základě dat z registru porovávající 425 žen, které v prvním trimestru byly vystaveny etanerceptu, oproti ženám bez biologické léčby, nebylo zaznamenáno zvýšené riziko závažných vrozených vad, předčasného porodu, nebo porodu mrtvého

plodu. Taktéž u takto exponovaných dětí nebylo v prvním roce života zjištěno vyšší riziko infekcí (14). O početí by se ženy měly pokoušet nejdříve 3 týdny po ukončení léčby.

Kojení: Etanercept přechází do mateřského mléka v minimálních koncentracích a jen velmi omezeně dochází k jeho absorpci u novorozence.

Infliximab je chimérická monoklonální protilátka (IgG1) proti TNFα. Infliximab prochází placentou a byl detekován v séru kojenců po dobu až 6 měsíců od narození. Studie hodnotící výsledky expozice infliximabu u 96 gravidních pacientek s IBD a RA neprokázala zvýšený výskyt kongenitálních malformací, spontánních potratů či jiných závažných komplikací (15). Studie zahrnující 8 dětí, které byly in utero vystaveny infliximabu, neprokázala známky imunosuprese, odpověď na vakcinaci byla přiměřená (14). O početí by se ženy měly pokoušet nejdříve 6 měsíců po ukončení léčby.

Kojení: Není známo, zda se infliximab vylučuje do mateřského mléka, ani zda je po požití systémově resorbován.

Ustekinumab je humánní monoklonální protilátka (IgG1) proti IL-12/23. Data o užívání ustekinumabu u těhotných jsou velmi omezená, v literatuře je popsáno 13 gravidit se zcela normálním průběhem a opakované spontánní potraty u jedné pacientky, která však současně měla syndrom polycystických ovárií (16). O početí by se ženy měly pokoušet nejdříve 15 týdnů po ukončení léčby.

Kojení: Není známo, zda je ustekinumab vylučován do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly, že se ustekinumab vylučuje v malém množství do mateřského mléka.

Guselkumab je plně humánní monoklonální protilátka (IgG1) proti interleukinu IL-23. Informace o užívání guselkumabu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na opičích modelech neprokázaly negativní vliv na graviditu ani embryofetální vývoj. Ženy by se měly pokoušet o početí nejméně 12 týdnů po ukončení léčby.

Kojení: Není známo, zda se guselkumab vylučuje do lidského mléka. U makaků nebyl guselkumab detekován 28. den po porodu.

Brodalumab je rekombinantní humánní monoklonální protilátka (IgG2), která se s vysokou afinitou váže na lidský IL-17RA. Lze tedy předpokládat, že může procházet skrz placentární bariéru. Vzhledem k absenci studií na zvířecích

modelech i informací z léčby těhotných žen, se jeho podávání z preventivních důvodů nedoporučuje. Ženy by se měly pokoušet o početí nejméně 12 týdnů po ukončení léčby.

Kojení: Není známo, zda se brodalumab vylučuje do lidského mateřského mléka.

Ixekizumab je humanizovaná monoklonální protilátka (IgG4) vážící se na IL-17 A. Data o užívání ixekizumabu v graviditě jsou velmi omezená. Studie na zvířatech prokázaly, že ixekizumab prochází placentární bariérou a je přítomen v krvi potomků až do 6 měsíců věku, ale bez prokazatelně škodlivého vlivu na těhotenství, fetální a na postnatální vývoj (17). Ixekizumab je vhodné vysadit alespoň 10 týdnů před pokusy o početí.

Kojení: Není známo, zda se ixekizumab vylučuje do mateřského mléka, ale v nízkých hladinách se vylučuje do mléka makaků.

Secukinumab je humánní monoklonální protilátka (IgG1) selektivně blokující IL-17 A. Studie na zvířecích modelech neprokázala u makaků negativní vliv na vývoj embrya, organogenezi ani na vývoj imunitního systému. Recentně provedená analýza 238 gravidit, v jejichž průběhu byly ženy vystaveny secukinuma-

bu (z toho 18 včetně třetího trimestru), nezjistila zvýšené riziko vzniku malformací nebo komplikací průběhu gravidity oproti běžné populaci (18). Secukinumab je vhodné vysadit alespoň 20 týdnů před pokusy o početí.

Kojení: Není známo, zda se secukinumab vylučuje do lidského mateřského mléka.

Péče o děti exponované biologické terapii v graviditě

V případě, že je pokračováno v biologické terapii i ve třetím trimestru, měli by být budoucí rodiče informováni, že jejich dítě může mít díky tomu pozměněnou imunitní odpověď. V literatuře je popsán jeden případ úmrtí novorozence matky užívající anti-TNFα léčbu v graviditě na diseminovanou tuberkulózu po živé BCG vakcinaci (19). Přítomnost anti-TNFα léčiv je detekována v krvi novorozenců, ale dochází k jejímu postupnému poklesu. Proto by těmto dětem neměly být v prvních 6 měsících života podávány živé vakcíny (13).

Závěr

V současnosti již není nutné odkládat zahájení léčby nebo přerušovat probíhající léč-

bu závažné psoriázy u pacientek plánujících graviditu až na dobu, kdy své děti přestanou kojit. U každé pacientky bychom kromě možných rizik léčby měli zvážit i rizika, pokud léčbu nenasadíme, či vysadíme (zhoršení onemocnění, rozvoj komorbidit, snížená kvalita života). Vzhledem k současnému stavu poznání by první volbou u těchto pacientek měl být certolizumab pegol, který má minimální transplacentární přenos i klinické studie u gravidních pacientek, které neukazují negativní vliv na průběh těhotenství i plod. Taktéž lze v léčbě certolizumabem bezpečně pokračovat i po dobu kojení (20). Rozsáhlejší data z registrů jsou dostupná i pro ostatní anti-TNFα preparáty (adalimumab, infliximab a etanercept), z nichž etanercept nejméně přechází přes placentární bariéru. Z novějších anti-IL preparátů omezená data nenasvědčují negativnímu efektu na graviditu a na vývoj plodu při užívání ustekinumabu a secukinumabu. Na základě minimálního přestupu mateřských protilátek v prvních dvou trimestrech jsou tedy i ostatní biologická léčiva považována za bezpečná, i když evidence base data nemáme a vycházíme z publikovaných případů či sérií případů.

LITERATURA

- Kimball AB, Crow JA, Ridley K, et al. Pregnancy outcomes in women with moderate to severe psoriasis: the PSOLAR experience. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(5): 179.
- Yang YW, Chen CS, Chen YH, et al. Psoriasis and pregnancy outcomes: A nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(1): 71–77.
- Bobotsis R, Gulliver WP, Monaghan K, et al. Psoriasis and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol* 2016; 175(3): 464–472.
- Cornish J, Tan E, Teare J, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 57: 830–837.
- Norgaard M, Larsson H, Pedersen L, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. *J Intern Med* 2010; 268: 329–337.
- Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71: 1051–1055.
- Chambers CD, Johnson DL. Emerging data on the use of anti-tumor necrosis factor alpha medications in pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; 94: 607–611.
- Juulsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology* 2016; 151: 110–119.

- Wakefield J, Stephens S, Foulkes R, et al. The use of surrogate antibodies to evaluate the developmental and reproductive toxicity potential of an anti-TNF alpha PEGylated Fab' monoclonal antibody. *Toxicol Sci* 2011; 122: 170–176.
- Burmester GR, Landewé R, Genovese MC, et al. Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(2): 414–417.
- Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(2): 228–233.
- Wolf DC, Forger F, Cush JJ, et al. Retrospective analysis of certolizumab pegol use during pregnancy: update of impact on birth outcomes. *Arthritis Rheum* 2013; 65(Suppl 10): S187–188.
- Clowse ME, Förger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(11): 1890–1896.
- Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am*

J Gastroenterol 2011; 106: 214–223.

- Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2014; 99(12): 2385.
- Galluzzo M, D'Adamo S, Bianchi L, et al. Psoriasis in pregnancy: case series and literature review of data concerning exposure during pregnancy to ustekinumab. *J Dermatol Treat* 2019; 30(1): 40–44.
- Clarke DO, Hilbish KG, Waters DG, et al. Assessment of ixekizumab, an interleukin-17 A monoclonal antibody, for potential effects on reproduction and development, including immune system function, in cynomolgus monkeys. *Reprod Toxicol* 2015; 58: 160–173.
- Warren RB, Reich K, Langley RG, et al. Secukinumab in pregnancy: outcomes in psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis from the global safety database. *Br J Dermatol* 2018; 179(5): 1205.
- Porter M, L., Lockwood S, J., & Kimball A. B. Update on biologic safety for patients with psoriasis during pregnancy. *Int J Wom Dermatol* 2017; 3(1), 21–25.
- Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: which therapy for which patient: focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(1): 43–53.