



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 27 settembre 2023**



TITOLO LG

Raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla salute riproduttiva dei pazienti affetti da malattie reumatologiche.

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Comitato Tecnico Scientifico

*Gian Domenico Sebastiani, UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma.

°Andrea Doria, UOC di Reumatologia. Dipartimento di Medicina (DIMED), Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Università di Padova, Padova.

§Roberto Gerli, S.C. Interaziendale di Reumatologia, Azienda Integrata Universitario-Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Università degli Studi di Perugia, Perugia.

Ennio Lubrano Di Scorpaniello, Unità di Reumatologia Accademica, Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute "V. Tiberio", Università del Molise, Campobasso.

Giuseppe Provenzano, Unità di Reumatologia, Ospedale "Villa Sofia - Cervello" Palermo.

Laura Bogliolo, Divisione di Reumatologia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo Pavia.

Roberto Bortolotti, Dipartimento di Reumatologia, Ospedale Santa Chiara, Trento.

Paola Cipriani, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli studi dell'Aquila, L'Aquila

Fabrizio Conti, Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Università La Sapienza di Roma, Roma.

Maria Antonietta D'Agostino, Dipartimento di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Lucia Dardani, UC Reumatologia, Arcispedale S. Maria Nuova Reggio Emilia, Reggio Emilia.

Marcello Govoni, Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Reumatologia, Università di Ferrara, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna Ferrara, Ferrara.

Le raccomandazioni SIR sulla SRMR v.2 09.09.2023

Claudia Lomater, UO di Reumatologia, AO Ordine Mauriziano, Torino.

Angela Anna Padula, Istituto Di Reumatologia della Lucania (IReL), Dipartimento di Reumatologia della Lucania, Ospedale San Carlo di Potenza o Ospedale Madonna delle Grazie di Matera, Potenza.

Sabrina Paolino, Laboratorio di Ricerca e Divisione Accademica di Reumatologia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova; IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Enrico Tirri, UOSD di Reumatologia, Ospedale San Giovanni Bosco, Napoli.

Immacolata Prevete, U.O.S.D. Reumatologia, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

**Presidente 2022-2024 della Società Italiana di Reumatologia del Consiglio Direttivo.*

°Presidente eletto della Società Italiana di Reumatologia 2024-2026

§Past President della Società Italiana di Reumatologia 2020-2022

Panel di esperti

*Angela Tincani, Specialista in Reumatologia/Allergologia Immunologia Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, Brescia.

Maria Gerosa, Specialista in Allergologia Immunologia Clinica Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli studi di Milano, Clinica Reumatologica, ASST-G.Pini-CTO, Milano.

Aurora Ianniello, Specialista in Reumatologia, Ambulatorio e DH reumatologico ASL NO, Novara.

Maria Letizia Urban, Specialista in Nefrologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze, Firenze.

Marta Mosca, Specialista in Reumatologia, UO di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa.

Sonia Zatti, Specialista in Ginecologia/Ostetricia, Divisione di ginecologia e ostetricia, ASST-Spedali Civili di Brescia, Brescia.

Mario Motta, Specialista in Neonatologia, Direttore UOC Neonatologia e TIN Ospedale Maggiore AUSL di Bologna, Bologna

Emanuela Beretta, Specialista in Psicologia Clinica, Servizio di Psicologia Area Ostetrica Spedali Civili di Brescia, Brescia

Maddalena Larosa, Specialista in Reumatologia, Struttura Complessa di Reumatologia, Dipartimento di Specialità Mediche, Ospedale La Colletta, AS13, Genova.

Ariela Hoxha, Specialista in Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED; UOC Medicina Generale ad indirizzo trombotico-emorragico, Università di Padova, Padova.

Antonio Luca Brucato, Specialista in Medicina Interna/Allergologia Immunologia, Clinica Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Milano, Medicina Interna ASST-Fatebenefratelli-Sacco, Milano.

Melissa Padovan, Specialista in Reumatologia, UOC Reumatologia, Dipartimento ad Attività Integrata di Medicina Specialistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Anna di Ferrara, Ferrara.

Danila Morano, Specialista in Ginecologia/Ostetricia, Dipartimento Materno Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Università di Ferrara, Ferrara.

Micaela Fredi, Specialista in Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, Brescia.

Maria Chiara Gerardi, Specialista in Reumatologia, Struttura Complessa di Reumatologia, Dipartimento Medico Polispecialistico, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano.

Paola Conigliaro, Specialista in Reumatologia, Dipartimento di Medicina dei sistemi, Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Università degli studi di Roma Tor Vergata, Roma.

Giovanna Cuomo, Specialista in Reumatologia, Dipartimento di Medicina di Precisione, Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli.

Emma Di Poi, Specialista in Reumatologia, Clinica di Reumatologia Dipartimento Medicina Specialistica Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale Udine, Udine.

Maria Sole Chimenti, Specialista in Reumatologia, Dipartimento di Medicina dei sistemi, Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Università di Roma Tor Vergata, Roma.

Khadija El Aoufy, Laurea magistrale in Scienze infermieristiche e ostetriche, Dipartimento di Scienze della Salute e Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze, e Divisione di Reumatologia, AOU Careggi, Firenze; Forum Italiano dei Professionisti Sanitari in Reumatologia (ForRheuma), Milano.

Silvia Tonolo, Presidente Associazione Nazionale Malati Reumatici (ANMAR),

*Chair del Panel di esperti

Evidence Review Team

*Chiara Crotti, UOC Osteoporosi e Malattie Metaboliche dell'Osso, Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, ASST-G.Pini-CTO, Milano.

^Nicola Ughi, Struttura Complessa di Reumatologia, Dipartimento Medico Polispecialistico, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; Unità Epidemiologica, SIR, Società Italiana di Reumatologia, Milano.

Savino Sciascia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Centro di Ricerca di Immunopatologia e Malattie Rare, SCdU Nefrologia e Dialisi, Università di Torino, Torino.

Simona Truglia, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Università Di Roma Sapienza, Roma

Francesca Crisafulli, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, Brescia.

Martina Orlandi, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Divisione di Reumatologia, Università di Firenze, Firenze

Greta Carrara, Unità Epidemiologica, SIR, Società Italiana di Reumatologia, Milano.

Anna Zanetti, Unità Epidemiologica, SIR, Società Italiana di Reumatologia, Milano

Davide Rozza, Unità Epidemiologica, SIR, Società Italiana di Reumatologia, Milano.

*Developer; ^Co-Developer

Revisori esterni indipendenti

Laura Andreoli, Specialità in Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, Brescia.

Marta Crevani, Specialità in Tossicologia Medica, S.S. Centro Antiveneni e Farmacologia Clinica, Dipartimento dei Servizi, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano.

Adriana Valcamonico, Specialità in Ostetricia e Ginecologia, U.O. Ostetricia e Ginecologia, ASST Spedali Civili, Brescia.

Riconoscimenti

Si riconosce al Gruppo di Studio della Società Italiana di Reumatologia sulla Medicina di Genere il contributo, inclusa la partecipazione alle attività nel ruolo di stakeholder: A. Logullo, R. Scrivo, A. Migliore, A. Bezzi, A. Bortoluzzi, A. Della Rossa, A. Principato, A. Ruffati, A. Doria, A. Ceribelli, A. Iuliano, A. Fioravanti, A. Calligaro, V. Canti, C. Benigno, C. Salvarani, C. Selmi, C. Schenone, C. Pizzorni, C. Chighizola, C. Nalli, C. Anastasio, C. Baldini, C. Gioia, C. Grava, C. Rizzo, C. Tani, C. Lomater, D. Lini, R. De Lorenzo, D. Sangari, E. Elefante, E. Generali, E. Silvestri, E. Bellis, E. Gremese, E. Praino, E. Lubrano, O. Epis, E. Garcia, F. Fischetti, F. M. Perrotta, F. Atzeni, F. Iannone, F. Bellisai, F. Ingegnoli, F. Regola, F. R. Spinelli, F. Serale, F. Carubbi, F. Franceschini, G. Emmi, G.D. Sebastiani, G. Sandri, G. Pazzola, G. Guggino, G. Mira, G. Paolazzi, G. Crepaldi, G. Pacini, G. Valesini, I. Cavazzana, I. Prevede, L. Andreoli, L. Santo, L. Moschetti, L. Iaccarino, L. Vicentini, L. Severino Martìn, M. Scarpellini, M. Di Franco, M. Matucci, M. De Santis, M. Favaro, M.G. Nallino, M.G. Anelli, M. G. Lazzaroni, M. Romano, M. Meroni, M. Priora, M. Cutolo, M. Muratore, M. Galeazzi, M. Pendolino, N. Belai, N. Romeo, P. Polito, P. Faggioli, P. Amato Salerno, P. Rovere-Querini, S. Peccatori, P.L. Meroni, M. Govoni, R. Carignola, R. Erra, R. Gualtierotti, R. Ramonda, R. Caporali, S. Paolino, S. D'Angelo, S. Panaro, S. Maestroni, S. Tonetta, S. Guiducci, S. Bosello, S. Piantoni, S. Bellando Randone, S. Cutro, T. Vojinovic, T. Del Ross, V. Varriano, V. Ramoni, T. Perinetti, F. Padovani.

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI

n.	AREA TEMATICA
1.0	Contraccezione nelle donne affette da malattie reumatologiche
2.0	Fecondazione assistita per le donne che sono affette da malattie reumatologiche
3.0	Counseling gravidico per le donne che sono affette da malattie reumatologiche
4.0	Esposizione paterna e materna a farmaci prima, durante e dopo la gravidanza

1.0 Raccomandazioni per la contraccezione nelle donne affette da malattie reumatologiche

Argomento e popolazione di riferimento	Raccomandazione	Forza e direzione della raccomandazione
Donne affette da malattie reumatologiche non complicate diverse da lupus eritematoso sistemico e in assenza di anticorpi antifosfolipidi, in caso di necessità	1.1.a Si suggerisce di preferire l'uso di contraccettivi ormonali o Dispositivi Intra Uterini (DIU), rispetto ad altre opzioni contraccettive meno efficaci o a nessun metodo contraccettivo.	Condizionata a favore
	1.1.b Si suggerisce di preferire l'uso di DIU o impianto sottocutaneo progestinico rispetto ad altri contraccettivi ormonali.	Condizionata a favore
Donne affette da lupus eritematoso sistemico e senza anticorpi antifosfolipidi presenti, in caso di necessità	- <u>Nelle pazienti con malattia stabile</u> (bassa attività di malattia), 1.2.a Si suggerisce di preferire l'uso di contraccettivi a base di solo progestinico, DIU o l'anello vaginale rispetto ad altre opzioni contraccettive meno efficaci o a nessun metodo contraccettivo.	Condizionata a favore
	1.2.b Si suggerisce di preferire l'uso di DIU e impianto di progestinico rispetto ad altre opzioni contraccettive ormonali.	Condizionata a favore
	1.2.c Si raccomanda di utilizzare la pillola estroprogestinica o l'anello vaginale, contraccettivi a base di solo progestinico o DIU rispetto ad altre opzioni contraccettive meno efficaci o nessun metodo contraccettivo.	Forte a favore

	- Nelle <u>pazienti in cui il livello di attività della malattia è moderato o grave (inclusa una nefrite lupica attiva),</u> 1.2.d Si raccomanda di utilizzare contraccettivi a base di solo progestinico (pillola di progesterone, impianto di progestinico) o DIU ed evitare l'uso di contraccettivi combinati estroprogestinici.	Forte a favore
Donne affette da malattie reumatologiche e con anticorpi antifosfolipidi presenti in caso di necessità	1.3.a Si raccomanda di evitare contraccettivi combinati estroprogestinici.	Forte contro
	1.3.b Si raccomanda di utilizzare DIU (rame o progestinico) o una pillola di solo progestinico rispetto ad altre opzioni contraccettive ormonali	Forte a favore
	1.3.c In donne con malattia reumatologica, incluse quelle positive per anticorpi antifosfolipidi, si suggerisce, se necessario, di usare la contraccezione di emergenza (post-coitale).	Condizionata a favore
Donne affette da malattie reumatologiche in situazioni speciali	1.4.a Nelle donne che ricevono una terapia immunosoppressiva e desiderano un DIU, si suggerisce un DIU (rame o progestinico) come contraccettivo appropriato.	Condizionata a favore
	1.4.b Per la contraccezione reversibile nelle donne che assumono micofenolato mofetile o acido micofenolico, si suggerisce l'uso di un DIU (da solo) o l'uso combinato di due metodi di contraccezione alternativi	Condizionata a favore

2.0 Raccomandazioni sulla fecondazione assistita per le donne che sono affette da malattie reumatologiche

Argomento e popolazione di riferimento	Raccomandazione	Forza e direzione della raccomandazione
--	-----------------	---

<p>Donne affette da malattie reumatologiche non complicate</p>	<p>2.1.a Si suggerisce di sottoporsi a procreazione medicalmente assistita (PMA) quando la malattia è stabile/quiescente e se antifosfolipidi negativi.</p>	<p>Condizionata a favore</p>
<p>Donne affette da lupus eritematoso sistemico (LES) e senza anticorpi antifosfolipidi presenti, in caso di necessità</p>	<p>2.2.a Si raccomanda di posticipare le procedure PMA in caso di LES o qualsiasi altra malattia reumatologica in fase di attività di malattia moderato-severa</p>	<p>Forte contro</p>
	<p>2.2.b Nelle pazienti con LES che si sottopongono a procedure di PMA, si suggerisce di non introdurre a priori dosi profilattiche di prednisone (o aumentarne il dosaggio a scopo profilattico) per il controllo di malattia.</p>	<p>Condizionata contro</p>
<p>Donne affette da malattie reumatologiche e con anticorpi antifosfolipidi presenti</p>	<p>2.3.a Nelle pazienti con malattia stabile/quiescente e positività per anticorpi antifosfolipidi, si suggerisce di sottoporsi a PMA considerando la terapia con eparina non frazionata o a basso peso molecolare come di seguito dettagliato.</p>	<p>Condizionata a favore</p>
	<p>2.3.b Si suggerisce la terapia anticoagulante a dose profilattica durante le procedure di PMA per le pazienti con positività per anticorpi antifosfolipidi che non hanno avuto manifestazioni cliniche di sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS).</p>	<p>Condizionata a favore</p>
	<p>2.3.c Si raccomanda di trattare con terapia anticoagulante a dose almeno profilattica durante le procedure di PMA le pazienti che hanno una storia di APS ostetrica, ma non di APS trombotica.</p>	<p>Forte a favore</p>
	<p>2.3.d Si raccomanda di trattare con terapia anticoagulante a dose terapeutica piuttosto che profilattica durante le procedure PMA le pazienti con positività per anticorpi antifosfolipidi che hanno una storia di APS trombotica</p>	<p>Forte a favore</p>

Donne affette da malattie reumatologiche in situazioni speciali	2.4.a Allo scopo di crioconservazione di ovociti o embrioni, si suggerisce di continuare le terapie immunosoppressive e/o biologiche (ad eccezione della ciclofosfamide) durante la stimolazione ovarica e il recupero degli ovociti in pazienti con malattia stabile.	Condizionata a favore
---	--	-----------------------

3.0 Raccomandazioni sul counseling gravidico per le donne che sono affette da malattie reumatologiche

Argomento e popolazione di riferimento	Raccomandazione	Forza e direzione della raccomandazione
Donne affette da malattie reumatologiche	3.1.a Nelle donne con malattia reumatologica che stanno pianificando una gravidanza e stanno assumendo farmaci incompatibili con la gravidanza, si raccomanda di passare ad un farmaco compatibile con la gravidanza e di procedere con un periodo di osservazione per valutarne l'efficacia e la tollerabilità.	Forte a favore
	3.1.b In caso di malattia reumatologica attiva in corso di gravidanza, si raccomanda di iniziare o continuare un farmaco compatibile con la gravidanza.	Forte a favore
	3.1.c Nelle donne con malattia reumatologica che stanno prendendo in considerazione una gravidanza o sono in gravidanza, si raccomanda di testare per anti-Ro/SSA e anti-La/SSB una sola volta, preferibilmente prima o all'inizio della gravidanza.	Forte a favore
	3.1.d Nelle donne con malattia reumatologica che stanno valutando una gravidanza o sono in gravidanza, si raccomanda di eseguire il test per antifosfolipidi preferibilmente prima o all'inizio della gravidanza.	Forte a favore
Donne affette da malattie reumatologiche e anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB presenti	3.2.a Si suggerisce di trattare le pazienti con idrossiclorochina durante la gravidanza	Condizionata a favore

	<p>3.2.b In assenza di storia di un neonato con blocco cardiaco congenito o lupus neonatale (rischio di blocco cardiaco completo ~2%) si suggerisce di eseguire un'ecocardiografia fetale seriata (con frequenza superiore alla settimana seppur con intervallo non determinato) a partire dalla 16°-18° settimana di gestazione fino alla 26° settimana di gestazione.</p>	<p>Condizionata a favore</p>
	<p>3.2.c In presenza di storia di un bambino nato con blocco cardiaco congenito o lupus neonatale (rischio di blocco cardiaco completo del 13-18%), si suggerisce di eseguire un'ecocardiografia fetale ogni settimana a partire dalla 16°-18° settimana di gestazione fino alla 26° settimana di gestazione.</p>	<p>Condizionata a favore</p>
	<p>3.2.d In presenza di ecocardiogramma fetale anormale: 1 In caso di blocco cardiaco di 1° grado, si suggerisce il trattamento con desametasone 4 mg per os al giorno 2 In caso di blocco cardiaco di 2° grado, si suggerisce il trattamento con desametasone 4 mg per os al giorno. 3 In caso di blocco cardiaco di 3° grado (completo) isolato (senza altra infiammazione cardiaca), si suggerisce di non trattare con desametasone</p>	<p>Condizionata a favore Condizionata a favore Condizionata contro</p>
<p>Donne con antifosfolipidi presenti senza sindrome da anticorpi antifosfolipidi</p>	<p>3.3.a Nelle donne che non soddisfano i criteri APS ostetrica o trombotica, si suggerisce di non trattare la paziente con idrossiclorochina in modo profilattico durante la gravidanza, se non necessita di eseguire terapia con idrossiclorochina per altri motivi.</p>	<p>Condizionata contro</p>
	<p>3.3.b Nelle donne che non soddisfano i criteri per APS ostetrica o trombotica, si suggerisce di trattare la paziente con aspirina profilattica a basse dosi durante la gravidanza</p>	<p>Condizionata a favore</p>
	<p>3.3.c Nelle donne che non soddisfano i criteri per APS ostetrica o</p>	<p>Condizionata contro</p>

	trombotica e che non abbiano un profilo ad alto rischio, si suggerisce di non trattare con profilassi eparinica o EBPM in associazione ad aspirina a basso dosaggio.	
Donne affette da sindrome da anticorpi antifosfolipidi	3.4.a In donne in gravidanza positive per anticorpi antifosfolipidi che soddisfano i criteri per APS ostetrica e non hanno una storia pregressa di eventi trombotici, si raccomanda l'uso di eparina a dosaggio profilattico (non frazionata o a basso peso molecolare - EBPM) in associazione ad aspirina a basso dosaggio.	Forte a favore
Donne che soddisfano i criteri di APS ostetrica e hanno fallito la terapia standard con eparina a dosaggio profilattico (non frazionata o a basso peso molecolare - EBPM) e aspirina a basso dosaggio	3.4.b. Nelle donne che soddisfano i criteri di APS ostetrica e hanno fallito la terapia standard con eparina a dosaggio profilattico (non frazionata o a basso peso molecolare - EBPM) e aspirina a basso dosaggio: 3.4.b.1 Si suggerisce di non trattare con IVIG in aggiunta all'eparina profilattica e all'aspirina a basso dosaggio. 3.4.b.2 Si suggerisce di non trattare con prednisone in aggiunta all'eparina o EBPM in combinazione con l'aspirina a basso dosaggio 3.4.b.3 Si suggerisce di trattare con dosi terapeutiche di eparina o EBPM in associazione ad aspirina a basso dosaggio soltanto se non controindicato.	Condizionata contro
	3.4.c In donne che soddisfano i criteri per APS ostetrica, si raccomanda con forza l'uso di eparina a dosaggio profilattico (non frazionata o a basso peso molecolare - EBPM) durante il periodo del post-partum.	Forte a favore
	3.4.d In donne in gravidanza con APS trombotica, si raccomanda con forza di trattare con eparina a dosaggio terapeutico in associazione ad aspirina a basso dosaggio rispetto all'utilizzo di una anticoagulazione non eparinica.	Forte a favore
	3.4.e In donne in gravidanza con APS ostetrica e/o trombotica e che non	Condizionata a favore

	necessitano per altre indicazioni di idrossiclorochina, si suggerisce l'utilizzo di idrossiclorochina durante la gravidanza.	
Donne affette da lupus eritematoso sistemico	3.5.a In donne con LES che stanno considerando una gravidanza (o già in gravidanza): Se già in trattamento con idrossiclorochina, si raccomanda di continuarne l'assunzione durante la gravidanza	Forte a favore
	3.5.b In donne con LES che stanno considerando una gravidanza (o già in gravidanza): Se non in trattamento con idrossiclorochina, si suggerisce di iniziarne l'assunzione, salvo controindicazioni.	Condizionata a favore
	3.5.c In donne con LES che sono in gravidanza: Si suggerisce l'utilizzo di aspirina a basso dosaggio.	Condizionata a favore
Donne affette da malattie reumatologiche in situazioni speciali	3.6.a Nelle donne in gravidanza con crisi renale sclerodermica, si raccomanda il trattamento con un ACE-inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina.	Forte a favore
Conservazione della fertilità in caso di trattamento con ciclofosfamide in pazienti con malattie reumatologiche	3.7.a Nelle donne in età fertile con malattia reumatologica in trattamento con ciclofosfamide, si suggerisce di avviare una co-terapia mensile con agonisti del GnRH.	Condizionata a favore
	3.7.b Nei maschi con malattia reumatologica sottoposti a terapia con ciclofosfamide che non stanno pianificando nell'immediato di avere un figlio, si suggerisce di evitare co-terapia con testosterone.	Condizionata contro

4.0 Raccomandazioni sull'esposizione paterna e materna a farmaci prima, durante e dopo la gravidanza

4.1 Raccomandazioni per esposizione paterna a farmaci in pazienti di sesso maschile con malattie reumatologiche

Argomento e popolazione di riferimento	Raccomandazione	Forza e direzione della raccomandazione
--	-----------------	---

Pazienti di sesso maschile con MR che stanno pianificando di avere un figlio entro tre mesi.	4.1.a Si raccomanda di interrompere la ciclofosfamide.	Forte contro
	4.1.b Si suggerisce di interrompere la talidomide.	Condizionata contro
	4.1.c Si raccomanda di continuare l'idrossiclorochina.	Forte a favore
	4.1.d Si raccomanda di continuare l'azatioprina/ 6-mercaptopurina.	Forte a favore
	4.1.e Si raccomanda di continuare infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab.	Forte a favore
	4.1.f Si raccomanda di continuare la colchicina.	Forte a favore
	4.1.g Si suggerisce di continuare la leflunomide	Condizionata a favore
	4.1.h Si suggerisce di continuare il micofenolato mofetile/acido micofenolico.	Condizionata a favore
	4.1.i Si suggerisce di continuare i classici farmaci antinfiammatori non steroidei o gli inibitori della Cox2.	Condizionata a favore
	4.1.l Si suggerisce di continuare methotrexate.	Condizionata a favore
	4.1.m Si suggerisce di continuare la sulfasalazina.	Condizionata a favore
	4.1.n Si raccomanda di continuare la ciclosporina.	Forte a favore
	4.1.o Si raccomanda di continuare il tacrolimus.	Forte a favore
	4.1.p Si suggerisce di continuare anakinra.	Condizionata a favore
4.1.q Si suggerisce di continuare rituximab.	Condizionata a favore	
4.1.r Si suggerisce di continuare abatacept.	Condizionata a favore	

	4.1.s Si suggerisce di continuare apremilast.	Condizionata a favore
	4.1.t Si suggerisce di continuare belimumab.	Condizionata a favore
	4.1.u Si suggerisce di continuare secukinumab.	Condizionata a favore
	4.1.v Si suggerisce di continuare tocilizumab.	Condizionata a favore
	4.1.x Si suggerisce di continuare ustekinumab.	Condizionata a favore
	4.1.y Si suggerisce di continuare jak-inibitori.	Condizionata a favore

4.0 Raccomandazioni sull'esposizione paterna e materna a farmaci prima, durante e dopo la gravidanza

4.2 Raccomandazioni sulla sicurezza dei farmaci convenzionali per le donne gravide o che stanno programmando una gravidanza affette da malattie reumatologiche

Argomento e popolazione di riferimento	Raccomandazione	Forza e direzione della raccomandazione
Donne gravide o che stanno programmando una gravidanza affette da malattie reumatologiche	4.2.a In caso di pianificazione di una gravidanza, si suggerisce di discutere la possibilità che i FANS possano interferire con il concepimento.	Condizionata contro
	4.2.b In caso di gravidanza, si raccomanda di evitare i FANS nel terzo trimestre.	Forte contro
	4.2.c In caso di gravidanza, si suggeriscono i FANS non selettivi (rispetto agli inibitori specifici di Cox2) in quanto compatibili con la gravidanza nei primi due trimestri.	Condizionata a favore
	4.2.d Si raccomanda di interrompere il methotrexate almeno 1-3 mesi prima di tentare il concepimento.	Forte contro
	4.2.e Si raccomanda con forza di interrompere il micofenolato mofetile/acido micofenolico almeno 6 settimane prima di tentare di concepire.	Forte contro

	<p>4.2.f Si raccomanda di interrompere la talidomide prima di tentare di concepire.</p>	Forte contro
	<p>4.2.g Si raccomanda di interrompere la ciclofosfamide almeno 3 mesi prima di tentare il concepimento.</p>	Forte contro
	<p>4.2.h In caso di malattia materna pericolosa per la vita o per gli organi in cui non ci sono terapie alternative, si raccomanda di considerare l'uso della ciclofosfamide nel secondo o terzo trimestre.</p>	Forte a favore
	<p>4.2.i Se si verifica una gravidanza durante l'uso di leflunomide, si raccomanda di interrompere la terapia con leflunomide e di iniziare un washout con colestiramina.</p>	Forte contro
	<p>4.2.l Se si è sospesa la leflunomide da meno di 24 mesi, si raccomanda di iniziare un washout con colestiramina, prima di tentare il concepimento.</p>	Forte a favore
	<p>4.2.m Si raccomanda di continuare l'idrossiclorochina in quanto compatibile con la gravidanza.</p>	Forte a favore
	<p>4.2.n Si raccomanda di continuare la sulfasalazina in quanto compatibile con la gravidanza.</p>	Forte a favore
	<p>4.2.o Si raccomanda di continuare l'azatioprina/6-mercaptopurina in quanto compatibile con la gravidanza.</p>	Forte a favore
	<p>4.2.p Si raccomanda di continuare la colchicina in quanto compatibile con la gravidanza.</p>	Forte a favore
	<p>4.2.q Si suggerisce di continuare la ciclosporina in quanto compatibile con la gravidanza.</p>	Condizionata a favore
	<p>4.2.r Si suggerisce di continuare il tacrolimus in quanto compatibile con la gravidanza.</p>	Condizionata a favore

4.0 Raccomandazioni sull'esposizione paterna e materna a farmaci prima, durante e dopo la gravidanza

4.3 Raccomandazioni sulla sicurezza dei farmaci biologici per le donne gravide o che stanno programmando una gravidanza affette da malattie reumatologiche

Argomento e popolazione di riferimento	Raccomandazione	Forza e direzione della raccomandazione	
Donne gravide o che stanno programmando una gravidanza affette da malattie reumatologiche	4.3.a Si raccomanda di continuare la terapia con certolizumab prima e durante la gravidanza.	Forte a favore	
	4.3.b Si suggerisce di continuare la terapia con inibitori del TNFalfa (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab) nel primo e secondo trimestre.	Condizionata a favore	
	4.3.c Si suggerisce di continuare rituximab durante il concepimento.	Condizionata a favore	
	4.3.d Si suggerisce l'uso di rituximab durante la gravidanza nel contesto di una malattia materna grave, pericolosa per la vita o per gli organi.	Condizionata a favore	
	Agenti biologici non-anti-TNF alfa: inclusi anakinra, belimumab, abatacept, secukinumab e ustekinumab.		
	4.3.e.1 Si suggerisce di proseguire la terapia durante il concepimento.	Condizionata a favore	
	4.3.e.2 Si suggerisce di interrompere la terapia al test di gravidanza positivo.	Condizionata contro	
	Small-molecule-targeted jak inibitori e apremilast		
	4.3.f.1 Si suggerisce di interrompere i JAK inibitori almeno 2 settimane prima di tentare di concepire.	Condizionata contro	
4.3.f.2 Si suggerisce di interrompere apremilast prima di tentare di concepire.	Condizionata contro		

4.0 Raccomandazioni sull'esposizione paterna e materna a farmaci prima, durante e dopo la gravidanza

4.4 Raccomandazioni per l'uso di glucocorticoidi non-fluorinati durante la gravidanza e il parto nelle donne affetta da malattie reumatologiche.

Argomento e popolazione di riferimento	Raccomandazione	Forza e direzione della raccomandazione
Donne in terapia cronica con basse dosi di glucocorticoidi durante la gravidanza	4.4.a Si suggerisce di continuare una bassa dose cronica (<10 mg/die di prednisone o equivalente non-fluorinato) durante la gravidanza se clinicamente indicato.	Condizionata a favore
	4.5.b Si raccomanda di ridurre dosi elevate di glucocorticoidi non fluorinati a <20 mg/die di prednisone tramite l'aggiunta di un agente immunosoppressore compatibile con la gravidanza se necessario.	Forte contro

4.0 Raccomandazioni sull'esposizione paterna e materna a farmaci prima, durante e dopo la gravidanza

4.5 Raccomandazioni per l'uso di glucocorticoidi non fluorinati nelle donne in terapia cronica con basse dosi di glucocorticoidi durante la gravidanza.

Argomento e popolazione di riferimento	Raccomandazione	Forza e direzione della raccomandazione
Donne in terapia cronica con basse dosi di glucocorticoidi durante la gravidanza	4.5.a Si suggerisce di valutare se trattare con stress-dose di glucocorticoidi al momento del parto vaginale.	Condizionata a favore
	4.5.b Si suggerisce il trattamento con stress-dose di glucocorticoidi al momento del parto cesareo.	Condizionata a favore

4.0 Raccomandazioni sull'esposizione paterna e materna a farmaci prima, durante e dopo la gravidanza

4.6 Raccomandazioni per l'uso di farmaci convenzionali durante l'allattamento nelle donne affette da malattie reumatologiche.

Argomento e popolazione di riferimento	Raccomandazione	Forza e direzione della raccomandazione
Donne affette da malattie reumatologiche in allattamento	4.6.a Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo di FANS qualora necessario, in quanto compatibili.	Condizionata a favore
	4.6.b Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo di farmaci COX2 selettivi qualora necessario.	Condizionata a favore

	4.6.c Durante l'allattamento al seno, si raccomanda l'utilizzo di idrossiclorochina, qualora necessario, in quanto compatibile.	Forte a favore
	4.6.d Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo di sulfasalazina, qualora necessario.	Condizionata a favore
	4.6.e Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo di colchicina, qualora necessario.	Condizionata a favore

4.0 Raccomandazioni sull'esposizione paterna e materna a farmaci prima, durante e dopo la gravidanza

4.7 Raccomandazioni per l'uso di farmaci immunosoppressori durante l'allattamento nelle donne affette da malattie reumatologiche.

Argomento e popolazione di riferimento	Raccomandazione	Forza e direzione della raccomandazione
Donne affette da malattie reumatologiche in allattamento	4.7.a Si raccomanda di non utilizzare la leflunomide nelle donne che allattano al seno.	Forte contro
	4.7.b Si raccomanda di non utilizzare il micofenolato mofetile/acido micofenolico nelle donne che allattano al seno.	Forte contro
	4.7.c Durante l'allattamento al seno, si raccomanda di non utilizzare ciclofosfamide.	Forte contro
	4.7.d Si raccomanda di non utilizzare la talidomide nelle donne che allattano al seno.	Forte contro
	4.7.e Durante l'allattamento al seno, si suggerisce di non utilizzare methotrexate.	Condizionata contro
	4.7.f Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo di azatioprina e 6-mercaptopurina, qualora necessario.	Condizionata a favore
	4.7.g Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo di ciclosporina, qualora necessario.	Condizionata a favore

	<p>4.7.h Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo di tacrolimus, qualora necessario.</p>	Condizionata a favore

4.0 Raccomandazioni sull'esposizione paterna e materna a farmaci prima, durante e dopo la gravidanza

4.8 Raccomandazioni per l'uso di farmaci biologici durante l'allattamento nelle donne affette da malattie reumatologiche.

Argomento e popolazione di riferimento	Raccomandazione	Forza e direzione della raccomandazione
Donne affette da malattie reumatologiche in allattamento	<p>4.8.a Durante l'allattamento al seno, si raccomanda l'utilizzo degli antiTNF alfa come classe: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab, qualora necessario, in quanto compatibili.</p>	Forte a favore
	<p>4.8.b Durante l'allattamento al seno, si raccomanda l'utilizzo di rituximab, qualora necessario, in quanto compatibile.</p>	Forte a favore
	<p>4.8.c Durante l'allattamento al seno, si raccomanda l'utilizzo di belimumab, qualora necessario.</p>	Forte a favore
	<p>4.8.d Durante l'allattamento al seno, si raccomanda l'utilizzo di tocilizumab, qualora necessario.</p>	Forte a favore
	<p>4.8.e Si suggerisce l'uso di anakinra nelle donne che allattano al seno.</p>	Condizionata a favore
	<p>4.8.f Si suggerisce l'uso di abatacept nelle donne che allattano al seno.</p>	Condizionata a favore
	<p>4.8.g Si suggerisce l'uso di secukinumab nelle donne che allattano al seno.</p>	Condizionata a favore
	<p>4.8.h Si suggerisce l'uso di ustekinumab nelle donne che allattano al seno.</p>	Condizionata a favore

	4.8.i Durante l'allattamento al seno, si suggerisce di non utilizzare i JAKinibitori e l'apremilast.	Condizionata contro
--	--	---------------------

4.0 Raccomandazioni sull'esposizione paterna e materna a farmaci prima, durante e dopo la gravidanza

4.9 Raccomandazioni per l'uso di glucocorticoidi durante l'allattamento nelle donne affette da malattie reumatologiche.

Argomento e popolazione di riferimento	Raccomandazione	Forza e direzione della raccomandazione
Donne affette da malattie reumatologiche in allattamento	4.9.a Si raccomanda l'utilizzo di prednisone <20mg/die (o equivalente non fluorinato) durante l'allattamento al seno, qualora necessario, in quanto compatibile.	Forte a favore
	4.9.b Si raccomanda che le donne che utilizzano prednisone >20mg al giorno (o equivalente non fluorinato) ritardino l'allattamento al seno o scartino il latte materno per le quattro ore successive.	Forte a favore

Abstract

Obiettivo: Ad oggi non esiste in Italia un documento unico a valore di linea guida nazionale condivisa sulla gestione della salute riproduttiva in corso di malattie reumatologiche (SRMR). La Società Italiana di Reumatologia (SIR) si è impegnata a sviluppare raccomandazioni per la pratica clinica per fornire una guida sia sulla gestione che sul trattamento in merito alla SRMR in Italia. *Metodi:* utilizzando il metodo GRADE-ADOLOPMENT, è stata eseguita una revisione sistematica della letteratura per aggiornare le evidenze scientifiche emerse dopo la pubblicazione delle raccomandazioni di riferimento della American College of Rheumatology (ACR). Un gruppo multidisciplinare di 18 clinici con esperienza specialistica in reumatologia, allergologia e immunologia clinica, medicina interna, nefrologia, ginecologia e ostetricia, neonatologia, un'infermiera professionale, una psicologa clinica e una rappresentante dell'Associazione Nazionale Malati Reumatici (ANMAR) ha discusso le raccomandazioni in collaborazione con il gruppo di lavoro per la revisione delle evidenze scientifiche. Successivamente è stato consultato un gruppo di stakeholders per esaminare e valutare esternamente le raccomandazioni elaborate.

Risultati: sono state formulate raccomandazioni per area di interesse: contraccezione, fecondazione assistita, counseling pregravidico, utilizzo di farmaci prima durante e dopo la gravidanza e in allattamento, tenendo conto di una specifica in caso di esposizione paterna o materna alle terapie considerate.

Conclusioni: le nuove raccomandazioni SIR forniscono una guida pratica basata su evidenza scientifica aggiornata per la gestione della salute riproduttiva dei pazienti affetti da malattie reumatologiche.

INDICE

1. Introduzione e rationale	26
1.1 La necessità di nuove linee guida italiane.....	27
2. Obiettivi e ambiti di applicazione della LG	27
2.1 Obiettivo.....	27
2.2 Popolazione target	27
2.3 Aree coperte	27
2.4 Aree non coperte	28
2.5 Approccio allo sviluppo delle linee guida e quesiti clinici.....	28
3. Materiali e Metodi	28
3.1 Composizione del gruppo di lavoro.....	29
3.2 Coinvolgimento degli stakeholder	29
3.3 Destinatari delle raccomandazioni.....	29
3.4 Strategia di ricerca, criteri di selezione, estrazione dei dati e sintesi dell'evidenza scientifica	29
3.5 Valutazione critica della qualità dell'evidenza	31
3.6 Lo sviluppo delle raccomandazioni	32
3.7 Approvazione delle raccomandazioni e consultazione degli Stakeholders	32
4. Raccomandazioni	32
4.1 Raccomandazioni per la contraccezione nelle donne affette da malattie reumatologiche.....	33
4.2 Raccomandazioni sulla fecondazione assistita per le donne che sono affette da malattie reumatologiche	37
4.3 Raccomandazioni sul counseling gravidico per le donne che sono affette da malattie reumatologiche	39
4.4 Raccomandazioni sull'esposizione paterna e materna a farmaci prima, durante e dopo la gravidanza.....	49
5. Revisione esterna.....	65
6. Applicabilità.....	65
7. Monitoraggio (audit) delle linee guida	65
8. Piano di aggiornamento.....	65
9. Indipendenza editoriale	66
10. Appendici	67
Appendice 1. Quesiti clinici strutturati	67
Appendice 2. Valutazione degli outcome	87
Appendice 3. Stringhe di ricerca	94
Appendice 4. Valutazione della qualità delle LG di riferimento.....	186
Appendice 5. Tabelle Sinottiche dell'Evidenza organizzate per raccomandazioni e quesiti clinici	187
Appendice 6. Valutazione del rischio di Bias degli studi.....	255
Appendice 7. Tabelle Evidence-to-Decision (EdT) relative alle raccomandazioni con aggiornamento dell'evidenzascientifica	260
Appendice 8. Valutazione degli stakeholder sulle raccomandazioni ed esito della revisione esterna	276

Appendice 9. Sintesi delle raccomandazioni in merito all'esposizione paterna e materna ai farmaci utilizzati per il trattamento delle Malattie Reumatologiche	282
Appendice 10. Applicabilità	284
Appendice 11. Scheda per il monitoraggio della Linea Guida.....	285
Appendice 12. Dichiarazioni dei Conflitti d'interesse.	289
Appendice 13. Bibliografia.....	290

1. Introduzione e razionale

La salute riproduttiva nei pazienti con malattie reumatologiche (MR) rappresenta un tema trasversale e prioritario in una nazione che continua a registrare record negativi per la natalità (Documento ISTAT del 19 dicembre 2022). Numerosi sono gli aspetti da tenere in considerazione ed è fondamentale la collaborazione tra diversi specialisti. Considerando che la diagnosi di MR viene effettuata spesso in donne in età fertile, tematiche come la contraccezione, la fertilità e la pianificazione familiare sono molto rilevanti e devono essere affrontate con lo specialista di riferimento. Nonostante questo, ancora oggi le MR possono influire sulla pianificazione familiare (Chakravarty E 2014; Andreoli L 2019).

Negli ultimi anni, grazie alla diagnosi precoce, alla disponibilità di diverse terapie efficaci e alla gestione multidisciplinare, l'esito delle gravidanze in pazienti con MR è fortemente migliorato, anche se, rispetto alla popolazione generale, persiste un aumentato rischio di complicanze (Østensen M 2019, Andreoli L 2017, Wallenius M 2015, Bundhun PK 2017). Tra gli aspetti che devono essere considerati nella programmazione della gravidanza, durante il counseling preconcezionale, vi sono: l'attività di malattia, in quanto uno scarso controllo della malattia materna prima del concepimento può associarsi ad outcome materno-fetali avversi; il rischio di riacutizzazione di malattia durante la gravidanza; le modifiche terapeutiche da apportare in caso di farmaci incompatibili con la gravidanza e l'allattamento, che devono quindi essere sospesi o sostituiti prima del concepimento (Andreoli L 2019, Buyon JP 2015, Jethwa H 2019, Hamroun S 2022, Götestam Skorpen C 2016, Sammaritano LR 2020, Russell MD 2023, Schreiber K 2023). È necessario inoltre discutere delle situazioni meritevoli di particolare monitoraggio o di terapia specifica aggiuntiva durante la gravidanza, come in caso di positività degli anticorpi anti-Ro/SSA e/o anti-La/SSB, associati a lupus neonatale e a blocco cardiaco congenito, o di positività degli anticorpi anti-fosfolipidi, associati ad aumentata morbilità ostetrica e trombotica (Andreoli L 2017, Sammaritano LR 2020).

Nel caso in cui si decida di rimandare la gravidanza per motivi legati alla malattia o nel caso in cui la paziente non desideri una gravidanza si deve valutare l'avvio di un metodo contraccettivo efficace e sicuro; infatti alcune condizioni, come la positività degli anticorpi anti-fosfolipidi, possono controindicare terapie a base di estrogeni, in quanto associati ad aumentato rischio trombotico (Andreoli L 2017, Sammaritano LR 2020).

Deve, inoltre, essere considerato il tema della fertilità, sia maschile che femminile. Infatti, in aggiunta alle cause di infertilità che si riscontrano anche nella popolazione generale, nei pazienti con MR la fertilità può essere compromessa o condizionata dall'utilizzo di alcune terapie. Si deve quindi valutare la possibilità di avviare un percorso di procreazione medicalmente assistita (PMA) che, a seconda della diagnosi reumatologica e delle positività anticorpali, deve essere adeguatamente programmato e per il quale, ove previsto, è necessario introdurre opportuna profilassi (Andreoli L 2017, Sammaritano LR 2020).

Una volta che la gravidanza si è instaurata, è fondamentale che la paziente affetta da MR sia assistita da un team multispecialistico. In corso di gravidanza è, infatti, estremamente importante garantire un'assistenza specialistica coordinata continuativa che monitori l'andamento della malattia di base e adotti i relativi correttivi qualora il controllo di malattia fosse subottimale. È altresì di cruciale importanza per il buon esito della gravidanza la costante collaborazione con altri specialisti, per garantire un adeguato follow-up multidisciplinare durante il periodo di gestazione e nel post-partum.

In assenza di linee guida nazionali riguardanti questo ampio argomento, la Società Italiana di Reumatologia (SIR) ha deciso sviluppare linee guida nazionali per la pratica clinica sulla gestione della salute riproduttiva dei pazienti affetti da malattie reumatologiche in conformità ai requisiti del Sistema Nazionale delle Linee Guida (SNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

1.1 La necessità di nuove linee guida italiane

Sebbene esistano percorsi dedicati alle singole patologie, in Italia, ad oggi, non esiste un documento unico a valore di linea guida nazionale condivisa sulla gestione della salute riproduttiva in corso di malattie reumatologiche (SRMR).

2. Obiettivi e ambiti di applicazione della LG

2.1 Obiettivo

Queste linee guida hanno lo scopo di fornire raccomandazioni aggiornate e basate sull'evidenza scientifica in merito alla gestione della SRMR in Italia in conformità ai requisiti del Sistema Nazionale delle Linee Guida (SNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

2.2 Popolazione target

Pazienti adulti (≥ 18 anni) con diagnosi di malattia reumatologica formulata da medico specialista reumatologo o altro medico specialista o medico dedito alle cure primarie.

2.3 Aree coperte

Queste linee guida includono le strategie di gestione e l'approccio farmacologico nei pazienti con malattia reumatologica in merito a gravidanza (counseling pregravidico, gestione della terapia anti-reumatica in previsione e in corso di una gravidanza, esposizione farmacologica del partner maschile in previsione di

gravidanza, sicurezza farmacologica in corso di allattamento), contraccezione, fertilità maschile e femminile (tecniche di riproduzione assistita e preservazione ovarica).

Le malattie reumatologiche oggetto delle linee guida sono: artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante, artrite idiopatica giovanile, lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjogren, poliarterite nodosa, vasculiti ANCA-associate (poliangioite microscopica, granulomatosi con poliangioite, granulomatosi eosinofila con poliangioite), malattia di Behçet, malattia di Takayasu, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, sclerosi sistemica, morfea, connettivite mista, connettivite indifferenziata, miopatie infiammatorie idiopatiche.

2.4 Aree non coperte

Queste linee guida non includono le malattie gestite in ambito immuno-reumatologico non specificatamente inserite nell'elenco riportato nelle aree coperte, le attività di prevenzione, screening e trattamento dell'infezione da Papillomavirus umano (HPV) e dei tumori ginecologici.

2.5 Approccio allo sviluppo delle linee guida e quesiti clinici

La metodologia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-ADOLOPMENT (Schünemann HJ 2017) è stata utilizzata per identificare le linee guida esistenti e rilevanti sull'argomento e al fine di adottare o adattare raccomandazioni in conformità con il manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica (v. 1.3.2 aprile 2019) (https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/08/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf) e sul manuale operativo (Versione 3.02 – febbraio 2020) (https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2020/02/MO_SNLG_v3.02_feb2020.pdf.) del Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità Italiano. La scelta dell'argomento delle linee guida, il piano di attività e l'uso delle risorse è stato approvato dal Consiglio Direttivo della SIR nel ruolo di Comitato Tecnico Scientifico (7 luglio 2021). Per l'applicazione della metodologia GRADE-ADOLOPMENT sono state individuate come riferimento le linee guida sulla salute riproduttiva nelle malattie reumatologiche emanate dall'American College of Rheumatology (ACR) nel 2020 (Sammaritano LR 2020). Il progetto è stato approvato dal Gruppo di Studio SIR sulla Medicina di Genere (58° Congresso Nazionale SIR, 25 novembre 2021) e il protocollo finale per lo sviluppo delle linee guida è stato approvato dal panel (versione 3.0, 10 marzo 2022).

3. Materiali e Metodi

3.1 Composizione del gruppo di lavoro

Su approvazione del Comitato Tecnico Scientifico, lo sviluppatore (*Developer*, C.C.), il co-sviluppatore (*Co-Developer*, N.U.) e l'Evidence Review Team (S.S., S.T., F.C, M.O, G.C., A.Z., D.R.) del Centro Studi SIR hanno lavorato in collaborazione con un gruppo di esperti (panel) multidisciplinare di 18 clinici con esperienza specialistica in reumatologia, allergologia e immunologia clinica, medicina interna, nefrologia, ginecologia e ostetrica, neonatologia (A.T., A. L. B., M. S. C., P. C., G. C., E. D. P., M. F., M. C. G., M. G., A. H., A. I., M. L., D. M., M. M., M. M., M. P., M. L. U., S. Z.), un'infermiera professionale (K.E.A.), una psicologa clinica (E.B.) e una rappresentante (S.T.) dell'Associazione Nazionale Malati Reumatici (ANMAR) mediante discussioni via e-mail, incontri web-meeting, e partecipazione a survey on-line (via REDcap®). La partecipazione di almeno il 75% dei membri del gruppo di lavoro è stata considerata quale requisito per considerare valide le discussioni e le valutazioni ai fini dello sviluppo delle raccomandazioni finali.

3.2 Coinvolgimento degli stakeholder

Un gruppo multidisciplinare, multiprofessionale e di carattere nazionale di medici, professionisti sanitari del FOR-RHeUMA e di rappresentanti dei pazienti dell'ANMAR è stato invitato a valutare e votare gli outcome e il testo di queste raccomandazioni. Queste raccomandazioni sono state sviluppate senza alcun contributo o collaborazione con alcuna azienda farmaceutica o dell'industria.

3.3 Destinatari delle raccomandazioni

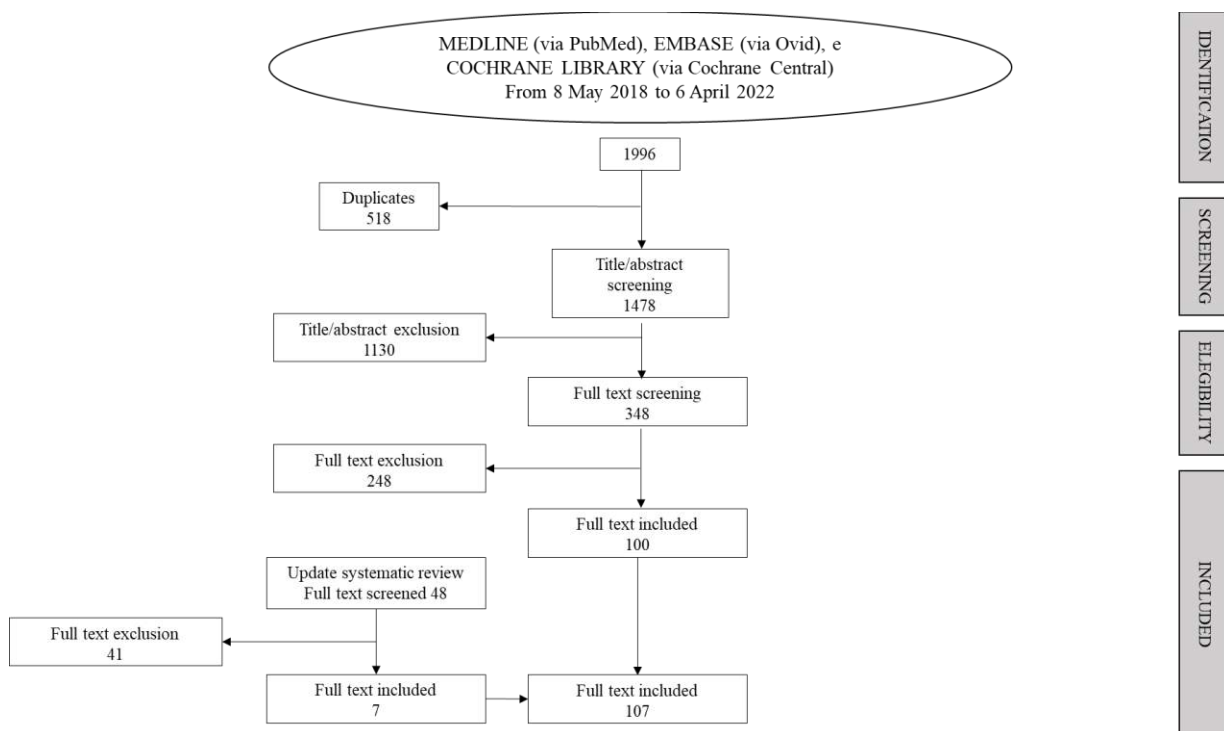
Medici (reumatologi, immunologi clinici, internisti, immunologia e allergologia, ginecologia /ostetricia, medicina interna e ai medici di medicina generale (utenza primaria) e a tutti i professionisti della salute coinvolti nella gestione dei pazienti con malattia reumatica (utenza secondaria) nelle cure primarie, secondarie e terziarie a livello sia territoriale sia ospedaliero. I pazienti, i responsabili delle politiche (*policy makers*) e dell'organizzazione delle cure sulla SRMR nel SSN Italiano.

3.4 Strategia di ricerca, criteri di selezione, estrazione dei dati e sintesi dell'evidenza scientifica

A partire da quesiti clinici strutturati secondo lo schema PICO (population, intervention, comparator, outcome) della linea guida di riferimento (Sammaritano LR, 2020) [Appendice 1], gli outcome di malattia sono stati valutati dal panel (13 - 24 marzo 2022) e dagli stakeholder (15 – 29 aprile 2022) [Appendice 2] e gli outcome la cui valutazione fosse “importante ed essenziale” o “importante ma non essenziale” sono stati utilizzati per guidare la ricerca sistematica dell'evidenza scientifica.

La ricerca della letteratura si è basata sulle parole chiave e le stringhe adottate dalle raccomandazioni di riferimento [Appendice 3] e in accordo con la votazione sugli outcome [Appendice 2]. L'Evidence Review Team ha valutato la qualità delle raccomandazioni ACR di riferimento mediante lo strumento on-line dell'Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) II e da 5 valutatori (C.C., S.S., S.T., F.C., M.O) sono stati assegnati un punteggio e un giudizio globale per ciascuna linea guida [Appendice 4]. È stato effettuato un primo aggiornamento dell'evidenza scientifica conducendo una revisione sistematica dalla data di fine ricerca della linea guida di riferimento (8 maggio 2018) al 6 aprile 2022 e un secondo aggiornamento al 22 gennaio 2023. Sono stati interrogati i seguenti database: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), e Cochrane Library (via Cochrane Central). L'Evidence Review Team ha effettuato la selezione degli studi e l'estrazione dei dati (almeno due componenti in modo indipendente). Per la ricerca della letteratura scientifica, sono stati applicati i seguenti criteri di inclusione: lingua inglese o italiana o altra lingua se disponibile traduzione; risposta ai quesiti clinici; tutti i disegni di studio (studi clinici sperimentali e osservazionali, casi clinici se con un numero di soggetti superiore o pari a 2). Le pubblicazioni a titolo di raccomandazioni o linee guida o consensus, case report, in lingue di cui non è stata possibile ottenere la traduzione e con assenza di risposta ai quesiti clinici sono state escluse. Il flusso della selezione degli studi è riportato nella Figura 1. I risultati dell'estrazione dei dati sono stati sintetizzati, meta-analizzati e riportati in tabelle sinottiche (Summary of Findings, SoF) suddivise per PICO [Appendice 5].

Figura 1. Flusso dei risultati della ricerca sistematica per lo sviluppo delle linee guida sulla SRMR.



SRMR, salute riproduttiva nelle malattie reumatiche

3.5 Valutazione critica della qualità dell'evidenza

La qualità dell'evidenza rinvenuta tramite ricerca sistematica è stata valutata dall'Evidence Review Team in conformità con il metodo GRADE attraverso l'analisi dei seguenti domini: *limitations* (Quantificazione del Rischio di Bias), *inconsistency*, *indirectness*, *imprecision* e bias di pubblicazione (tramite visualizzazione di funnel plots e test di Egger). Il rischio di bias è stato valutato attraverso i seguenti strumenti: Risk Of Bias In Non-randomised Study - of Interventions (ROBINS)-I (Sterne JA 2016), Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) (Sterne JAC 2019), e il Quality In Prognostic Studies (QUIPS) (Hayden JA 2013) per il trattamento e la prognosi [Appendice 6]. Infine, un giudizio complessivo sulla qualità è stato assegnato all'evidenza utilizzando i termini “elevata”, “moderata”, “bassa” e “molto bassa” in base all'impatto atteso sulla fiducia riposta nella stima dell'effetto (Tabella 1). È stato assegnato il giudizio “non valutabile” nel caso l'evidenza fosse ritenuta di insufficiente per esprimere una valutazione.

Tabella 1. Guida alla valutazione della qualità dell'evidenza e della forza delle raccomandazioni secondo la metodologia *Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*.

Qualità dell'evidenza			
	Impatto atteso sulla fiducia nella stima dell'effetto		
Elevata	“É molto improbabile che studi ulteriori possano modificare la fiducia acquisita nell'effetto stimato”		
Moderata	“É probabile che studi ulteriori possano avere un importante impatto sulla fiducia acquisita nell'effetto stimato e la stima dell'effetto potrebbe cambiare”		
Bassa	“É molto probabile che studi ulteriori possano avere un importante impatto sulla fiducia acquisita nell'effetto stimato ed è probabile che la stima dell'effetto si modifichi”		
Molto Bassa	“C'è molta incertezza nella stima dell'effetto”		
Forza e direzione della raccomandazione			
	Pazienti	Clinici	Decisori politici
Forte a favore o contro	Quasi tutte le persone in questa situazione aderirebbero/non aderirebbero agli interventi indicati nella raccomandazione e solo una piccola parte non aderirebbe.	Quasi tutti i pazienti dovrebbero/non dovrebbero essere sottoposti alle indicazioni della raccomandazione.	La raccomandazione può essere trasformata in una linea di politica sanitaria in quasi tutte le situazioni.
Condizionata a favore o contro	La maggior parte delle persone in questa situazione	Il paziente dovrebbe essere supportato a effettuare una	É necessario che la raccomandazione sia

	<p>aderirebbe/ non aderirebbe agli interventi indicati nella raccomandazione, ma molte persone non aderirebbero.</p>	<p>scelta coerente con i suoi valori personali.</p>	<p>discussa con il coinvolgimento degli stakeholder.</p>
--	--	---	--

3.6 Lo sviluppo delle raccomandazioni

I risultati delle SoF e la valutazione della qualità sono stati riportati nella struttura dell'evidence-to-decision (EtD) framework e le raccomandazioni sono state discusse dal panel via web-meeting (11 e 18 ottobre, 29 novembre e 13 dicembre 2022). Quindi, anche in considerazione dell'evidenza scientifica disponibile e della scarsità e dell'eterogeneità degli studi, è stato formulato un giudizio sulla forza delle raccomandazioni, valutate come forti o applicabili in modo condizionato in linea con le prospettive dei pazienti, dei clinici e dei policymakers (Tabella 1). Durante lo svolgimento del processo di discussione delle raccomandazioni si sono rese disponibili le ultime Linee Guida sulla salute riproduttiva della Società Britannica di Reumatologia (Russell MD 2023, Schreiber K 2023) che sono state prese in considerazione dal Panel ai fini di dirimere situazioni controverse o come ulteriore spunto di discussione. Le considerazioni del Panel sulla forza delle raccomandazioni, sui rischi e benefici e sull'applicabilità sono state riportate nelle tabelle EtD stilata sulla base delle evidenze aggiornate [Appendice 7].

La checklist AGREE per la pubblicazione delle linee guida è stata utilizzata come traccia per la versione finale di queste raccomandazioni (Brouwers MC 2010).

3.7 Approvazione delle raccomandazioni e consultazione degli Stakeholders

I membri del panel hanno valutato la bozza delle raccomandazioni tramite survey on-line (28 gennaio – 20 febbraio 2023; 21/21 risposte complete, tasso di risposta 100%) assegnando un punteggio da 1 (peggiore) a 9 (migliore). Una votazione media superiore a 7 era stata definita *a priori* ai fini di convalida e approvazione della linea guida per l'uso nella pratica clinica. L'esito della votazione per singola raccomandazione è riportato in Appendice 5.

Gli stakeholder sono stati consultati per commentare e votare (con il medesimo punteggio da 1 a 9) la versione preliminare delle raccomandazioni attraverso una survey online (2-14 aprile 2023, via REDcap®). I commenti di coloro che hanno fornito una risposta sono stati presi in considerazione per lo sviluppo della versione definitiva delle raccomandazioni [Appendice 8].

4. Raccomandazioni

A seguire si riportano le tabelle sinottiche per ciascuna delle raccomandazioni. In Appendice 7 sono riportate le tabelle EdT considerate per la discussione dell'aggiornamento dell'evidenza disponibile a supporto delle raccomandazioni.

4.1 Raccomandazioni per la contraccezione nelle donne affette da malattie reumatologiche

RACCOMANDAZIONE 1.1					
contraccezione nelle donne affette da malattie reumatologiche non complicate diverse da lupus eritematoso sistemico e in assenza senza anticorpi antifosfolipidi presenti, in caso di necessità					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento	l'intervento	intervento che per comparatore	per l'intervento	per l'intervento
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	<p>1.1.a</p> <p>Si suggerisce di preferire l'uso di contraccettivi ormonali o Dispositivi Intra Uterini (DIU), rispetto ad altre opzioni contraccettive meno efficaci o a nessun metodo contraccettivo.</p> <p>1.1.b</p> <p>Si suggerisce di preferire l'uso di DIU o impianto sottocutaneo progestinico rispetto ad altri contraccettivi ormonali.</p>				
Giustificazione	<p>Il metodo contraccettivo più indicato per ciascuna donna deve essere valutato sulla base delle caratteristiche individuali (tipo e attività di malattia, presenza di fattori di rischio trombotico, preferenze della paziente). Il rischio trombotico associato all'utilizzo della pillola progestinica rispetto a nessun uso di contraccezione ormonale è stato affrontato da un RCT (Sánchez-Guerrero J 2005) e da tre studi osservazionali (Julkunen HA 1993, Julkunen HA 1991, Chabbert-Bufferet N 2011) con evidenza indiretta. Le evidenze disponibili non riportano una maggiore incidenza di eventi avversi nelle donne che ricevevano terapia ormonale con pillola progestinica.</p> <p>Questa raccomandazione è di natura ampia e mira a fornire un quadro per le successive raccomandazioni specifiche sulle diverse modalità di contraccezione e/o contesti patologici. Il panel ha riconosciuto che il corretto timing del concepimento si realizza attraverso una scelta ragionata e condivisa dell'anticoncezionale di maggiore efficacia e sicurezza per la donna con malattia reumatologica. Per questo motivo, nonostante l'assenza di evidenze per la maggior parte delle PICO trattate, questa raccomandazione è stata giudicata come di forza condizionata.</p>				

RACCOMANDAZIONE 1.2.a					
RACCOMANDAZIONE 1.2.b					
contraccezione nelle donne affette da lupus eritematoso sistemico e senza anticorpi antifosfolipidi presenti, in caso di necessità					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento	l'intervento	intervento che per comparatore	per l'intervento	per l'intervento
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>

Raccomandazione	<p>- Nelle pazienti con malattia stabile (bassa attività di malattia),</p> <p>1.2.a Si suggerisce di preferire l'uso di contraccettivi a base di solo progestinico, DIU o l'anello vaginale rispetto ad altre opzioni contraccettive meno efficaci o a nessun metodo contraccettivo.</p> <p>1.2.b Si suggerisce di preferire l'uso di DIU e impianto di progestinico rispetto ad altre opzioni contraccettive ormonali.</p>				
<p>RACCOMANDAZIONE 1.2.c RACCOMANDAZIONE 1.2.d</p>					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale sia per intervento che per comparatore	Raccomandazione condizionale per l'intervento	Raccomandazione forte per l'intervento
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento <input type="checkbox"/>	l'intervento <input type="checkbox"/>	comparatore <input type="checkbox"/>	l'intervento <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input checked="" type="checkbox"/>
Raccomandazione	<p>1.2.c Si raccomanda di utilizzare la pillola estroprogestinica o l'anello vaginale, contraccettivi a base di solo progestinico o DIU rispetto ad altre opzioni contraccettive meno efficaci o nessun metodo contraccettivo.</p> <p>- Nelle pazienti in cui il livello di attività della malattia è moderato o grave (inclusa una nefrite lupica attiva),</p> <p>1.2.d Si raccomanda di utilizzare contraccettivi a base di solo progestinico (pillola di progesterone, impianto di progestinico) o DIU ed evitare l'uso di contraccettivi combinati estroprogestinici</p>				
Giustificazione	<p>Così come per le donne con altra malattia reumatologica, anche le scelte contraccettive per le donne affette da lupus eritematoso sistemico senza anticorpi antifosfolipidi (aPL) si basano su un numero ridotto di evidenze. Gli studi disponibili esplorano solo alcuni aspetti della contraccezione. In particolare, la raccomandazione circa l'uso della contraccezione estroprogestinica (pillola, cerotto o anello vaginale) rispetto all'assenza di contraccezione ormonale sul rischio di trombosi si basa sulla presenza di evidenza dirette (1 RCT (Petri M 2005) ed 1 studio osservazionale (Julkunen HA 1993)) nonché sulla presenza di evidenze indirette (1 RCT (Sánchez-Guerrero J 2005) e 2 studi osservazionali (Julkunen HA 1991, Lakasing L 2001)). Gli studi a supporto della sicurezza ed efficacia dei contraccettivi ormonali sul rischio di nefrite e di riacutizzazione di malattie non nefritiche sono stati analizzati in maniera separata per l'uso di contraccezione estro-progestinica (pillola, cerotto o anello vaginale) e della pillola progestinica, in entrambi i casi confrontati rispetto all'assenza di contraccezione ormonale. Nel primo caso, il rischio di riattivazione di malattia è stato affrontato da due RCTs (Sánchez-Guerrero J 2005, Petri M 2005) e due studi osservazionali (Julkunen HA 1991, Jungers P 1982) con evidenza diretta. Un ulteriore studio osservazionale ha fornito prove indirette (Lakasing L 2001). Nel secondo caso, sono disponibili dati da un RCT (Sánchez-Guerrero J 2005) e da uno studio osservazionale (Chabbert-Buffet N 2011). Un ulteriore studio osservazionale indirettamente affrontato la questione (Jungers P 1982).</p> <p>Il LES determina un aumento del rischio di complicanze per la madre e il feto. Nonostante la gravidanza nella donna con LES presenti in termini assoluti un maggior rischio di complicanze materne e fetali rispetto alla donna sana, è ormai condiviso che l'elemento determinante per un buon esito gravidico sia</p>				

	<p>uno stretto controllo della patologia prima e durante l'intera gestazione, anche attraverso terapie adeguate. Alla luce di questa considerazione, i pannellisti hanno trovato un accordo nel raccomandare, anche con forza, l'utilizzo di forme di contraccezione ormonale rispetto al loro non utilizzo nelle pazienti con malattia stabile (bassa attività di malattia), malgrado la qualità delle evidenze fosse bassa/moderata o assente. Parimenti, anche in assenza di evidenze valutabili, nelle donne con LES con malattia moderata o grave (inclusa una nefrite lupica attiva), i pannellisti hanno raccomandato con forza l'utilizzo di contraccettivi a base di solo progestinico (pillola di progesterone, impianto di progestinico) o DIU e di evitare l'uso di contraccettivi combinati estroprogestinici.</p> <p>L'utilizzo del depo-medrossiprogesterone non è stato trattato in quanto si riferisce ad una formulazione medicinale non disponibile in Italia.</p>
--	---

RACCOMANDAZIONE 1.3.a					
RACCOMANDAZIONE 1.3.b					
contraccezione nelle donne affette da malattie reumatologiche e con anticorpi antifosfolipidi presenti in caso di necessità					
Conclusione	Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale sia per intervento che per comparatore	Raccomandazione condizionale per l'intervento	Raccomandazione forte per l'intervento
Tipo di raccomandazione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X
Raccomandazione	<p>1.3.a</p> <p>Si raccomanda di evitare contraccettivi combinati estroprogestinici.</p> <p>1.3.b</p> <p>Si raccomanda di utilizzare DIU (rame o progestinico) o una pillola di solo progestinico rispetto ad altre opzioni contraccettive ormonali</p>				
RACCOMANDAZIONE 1.3.c					
Conclusione	Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale sia per intervento che per comparatore	Raccomandazione condizionale per l'intervento	Raccomandazione forte per l'intervento
Tipo di raccomandazione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	<p>1.3.c</p> <p>In donne con malattia reumatologica, incluse quelle positive per anticorpi antifosfolipidi, si suggerisce, se necessario, di usare la contraccezione di emergenza (post-coitale).</p>				
Giustificazione	<p>Le pazienti con positività per aPL presentano un aumentato rischio tromboembolico. Gli studi che hanno esplorato la sicurezza e l'efficacia della contraccezione ormonale, ad includere quella estro-progestinica, in donne con aPL sono assai scarsi. L'impatto della contraccezione estro-progestinica (pillola, cerotto o anello vaginale) rispetto all'assenza di contraccezione ormonale sul rischio di trombosi è stata affrontata da uno studio osservazionale con prove indirette (Lakasing L 2001).</p> <p>Il riconosciuto stato pro-trombotico legato alla presenza degli aPL impone cautela nell'utilizzo di una contraccezione estro-progestinica. A fronte di questa considerazione, il panel di esperti, anche in assenza di evidenze valutabili, sconsiglia l'uso di terapia combinata estroprogestinica in maniera forte. L'utilizzo</p>				

	della contraccezione di emergenza (post-coitale), pur in assenza di studi dedicati reperibili, può essere raccomandata in maniera condizionata nelle condizioni di necessità.
--	---

RACCOMANDAZIONE 1.4 contraccezione nelle donne affette da malattie reumatologiche in situazioni speciali					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento	l'intervento	intervento che per comparatore	per l'intervento	per l'intervento
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	1.4.a Nelle donne che ricevono una terapia immunosoppressiva e desiderano un DIU, si suggerisce un DIU (rame o progestinico) come contraccettivo appropriato 1.4.b Per la contraccezione reversibile nelle donne che assumono micofenolato mofetile o acido micofenolico, si suggerisce l'uso di un DIU (da solo) o l'uso combinato di due metodi di contraccezione alternativi				
Giustificazione	Non sono stati identificati studi clinici che esplorassero la sicurezza e l'efficacia delle diverse opzioni contraccettive in relazione alle diverse condizioni specificate nelle PICO in oggetto, quali, ad esempio, l'utilizzo di una terapia immunosoppressiva. La scelta della strategia anticoncezionale nelle donne che assumono una terapia immunosoppressiva deve tener conto di aspetti molteplici, ad includere il tipo e l'attività di malattia, la presenza di fattori di rischio trombotico, il tipo di immunosoppressore. Pur in assenza di studi valutabili, i pannellisti raccomandano in maniera condizionata l'utilizzo di un DIU (rame o progestinico). Nelle donne che assumono micofenolato mofetile o acido micofenolico, si suggerisce l'uso di un DIU (da solo) o l'uso combinato di due metodi di contraccezione alternativi, anche al fine di ridurre il rischio di gravidanze non pianificate in corso di una terapia non compatibile con la gestazione.				

Buona Pratica clinica

- Nelle donne con malattie reumatologiche in età fertile, si suggerisce di discutere di strategie contraccettionali e di eventuali piani per una gravidanza già durante le prime visite o nelle prime fasi della gestione della malattia o comunque ogniqualvolta si inizi un trattamento con farmaci potenzialmente teratogeni.
- La consulenza relativa ai metodi contraccettivi per ogni particolare paziente dovrebbe essere basata sull'efficacia e sicurezza delle varie strategie proposte e sui valori e preferenze individuali della donna
- Nelle donne con malattie reumatologiche per le quali l'uso di altre forme di controllo delle nascite più efficaci è controindicato, suggeriamo di utilizzare metodi contraccettivi di barriera rispetto ad altre opzioni meno efficaci o nessuna contraccezione.

4.2 Raccomandazioni sulla fecondazione assistita per le donne che sono affette da malattie reumatologiche

RACCOMANDAZIONE 2.1					
fecondazione assistita nelle donne affette da malattie reumatologiche non complicate					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento <input type="checkbox"/>	l'intervento <input type="checkbox"/>	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento X	per l'intervento <input type="checkbox"/>
Raccomandazione	2.1.a Si suggerisce di sottoporsi a PMA quando la malattia è stabile/quiescente e se antifosfolipidi negativi.				
Giustificazione	Tale raccomandazione nasce da dati provenienti da evidenze indirette (Guballa N 2000). Si tiene a precisare che la positività degli anticorpi antifosfolipidi di per sé non rappresenta una controindicazione assoluta alla procedura di PMA. È infatti necessaria un'attenta valutazione del paziente e la stratificazione del rischio.				

RACCOMANDAZIONE 2.2.a					
contraccezione nelle donne affette da lupus eritematoso sistemico e senza anticorpi antifosfolipidi presenti, in caso di necessità					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento X	l'intervento <input type="checkbox"/>	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input type="checkbox"/>
Raccomandazione	2.2.a Si raccomanda di posticipare le procedure PMA in caso di LES o qualsiasi altra malattia reumatologica in fase di attività di malattia moderato-severa				
RACCOMANDAZIONE 2.2.b					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento <input type="checkbox"/>	l'intervento X	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input type="checkbox"/>
Raccomandazione	2.2.b Nelle pazienti con LES che si sottopongono a procedure di PMA, si suggerisce di non introdurre a priori dosi profilattiche di prednisone (o aumentarne il dosaggio a scopo profilattico) per il controllo di malattia.				
Giustificazione	Le raccomandazioni riguardo a questo argomento derivano solo da evidenze indirette (Guballa N 2000). L'attività di malattia rappresenta un elemento condizionante la prognosi della gravidanza. Per tale motivo, anche in caso di PMA, si consiglia un counseling preconcezionale in modo da pianificare la gravidanza evitando le fasi in cui la malattia si presenta con un'attività moderata-severa. Non vi sono evidenze riguardo all'efficacia di introdurre o aumentare il dosaggio di prednisone prima della PMA, salvo necessario per il controllo della malattia stessa e per la riduzione dell'attività di malattia.				

RACCOMANDAZIONE 2.3.a					
RACCOMANDAZIONE 2.3.b					
fecondazione assistita nelle donne affette da malattie reumatologiche e con antifosfolipidi presenti					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento <input type="checkbox"/>	l'intervento <input type="checkbox"/>	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento X	per l'intervento <input type="checkbox"/>
Raccomandazione	<p>2.3.a</p> <p>Nelle pazienti con malattia stabile/quiescente e positività per anticorpi antifosfolipidi, si suggerisce di sottoporsi a PMA considerando la terapia con eparina non frazionata o a basso peso molecolare come di seguito dettagliato.</p> <p>2.3.b</p> <p>Si suggerisce la terapia anticoagulante a dose profilattica durante le procedure di PMA per le pazienti con positività per anticorpi antifosfolipidi che non hanno avuto manifestazioni cliniche di APS.</p>				
RACCOMANDAZIONE 2.3.c					
RACCOMANDAZIONE 2.3.d					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento <input type="checkbox"/>	l'intervento <input type="checkbox"/>	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input type="checkbox"/>	per l'intervento X
Raccomandazione	<p>2.3.c</p> <p>Si raccomanda di trattare con terapia anticoagulante a dose almeno profilattica durante le procedure di PMA le pazienti che hanno una storia di APS ostetrica, ma non di APS trombotica</p> <p>2.3.d</p> <p>Si raccomanda di trattare con terapia anticoagulante a dose terapeutica piuttosto che profilattica durante le procedure PMA le pazienti con positività per anticorpi antifosfolipidi che hanno una storia di APS trombotica</p>				
Giustificazione	<p>In letteratura non ci sono lavori che indirizzano l'argomento, sono disponibili solo evidenze indirette. Riguardo alla raccomandazione 2.3.d, si sottolinea che i pazienti con APS trombotica sono già in trattamento con anticoagulante orale, quindi in caso di PMA, si sostituisce il farmaco anticoagulante con un farmaco compatibile con la gravidanza mantenendo un dosaggio terapeutico. I dettagli riguardo alla gestione delle pazienti con anticorpi antifosfolipidi con o senza manifestazioni cliniche si rimanda alla sezione dedicata (Raccomandazione 3.4: counseling gravidico nelle donne affette da sindrome da anticorpi antifosfolipidi)</p>				

RACCOMANDAZIONE 2.4					
fecondazione assistita nelle donne affette da malattie reumatologiche in situazioni speciali					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento <input type="checkbox"/>	l'intervento <input type="checkbox"/>	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento X	per l'intervento <input type="checkbox"/>

Raccomandazione	2.4.a Allo scopo di crioconservazione di ovociti o embrioni, si suggerisce di continuare le terapie immunosoppressive e/o biologiche (ad eccezione della ciclofosfamide) durante la stimolazione ovarica e il recupero degli ovociti in pazienti con malattia stabile.
Giustificazione	Per questa raccomandazione, solo evidenze indirette (Guballa N 2000). Nonostante i dati disponibili siano ridotti e quindi la qualità dell'evidenza non valutabile, il panel ha ritenuto importante raccomandare, in maniera condizionata, di continuare le terapie immunosoppressive e/o biologiche (ad eccezione della ciclofosfamide) durante la stimolazione ovarica e il recupero degli ovociti.

4.3 Raccomandazioni sul counseling gravidico per le donne che sono affette da malattie reumatologiche

RACCOMANDAZIONE 3.1 counseling gravidico in tutte le donne affette da malattie reumatologiche					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale sia per intervento che per comparatore	Raccomandazione condizionale per l'intervento	Raccomandazione forte per l'intervento
Tipo di raccomandazione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X
Raccomandazione	<p>3.1.a Nelle donne con malattia reumatologica che stanno pianificando una gravidanza e stanno assumendo farmaci incompatibili con la gravidanza, si raccomanda di passare ad un farmaco compatibile con la gravidanza e di procedere con un periodo di osservazione per valutarne l'efficacia e la tollerabilità.</p> <p>3.1.b In caso di malattia reumatologica attiva in corso di gravidanza, si raccomanda di iniziare o continuare un farmaco compatibile con la gravidanza.</p> <p>3.1.c Nelle donne con malattia reumatologica che stanno prendendo in considerazione una gravidanza o sono in gravidanza, si raccomanda di testare per anti-Ro/SSA e anti-La/SSB una sola volta, preferibilmente prima o all'inizio della gravidanza.</p> <p>3.1.d Nelle donne con malattia reumatologica che stanno valutando una gravidanza o sono in gravidanza, si raccomanda di eseguire il test per antifosfolipidi preferibilmente prima o all'inizio della gravidanza.</p>				
Giustificazione	In generale le evidenze derivanti dalla revisione sistematica della letteratura per questa raccomandazione sono scarse, su un numero limitato di pazienti e limitate ad alcuni farmaci. Per tale motivo la forza della raccomandazione è molto bassa (Moroni G 2016, Weber-Schoendorfer C 2014, Cooper WO 2014, Clowse ME 2015, Cassina M 2012, Lewden B 2004, Chambers CD 2010, Weber-Schoendorfer C 2017, Viktil KK 2012, Clowse ME 2005).				

	<p>L'evidenza a supporto della raccomandazione 3.1.c deriva prevalentemente da dati indiretti su studi prevalentemente descrittivi (Kobayashi N 1999, Strandberg L 2006, Neri F 2004, Tian X 2015, Buyon JP 1993, Zhan Z 2017, Chakravarty EF 2005, Friedman DM 2010).</p> <p>La raccomandazione 3.1.d si fonda su dati indiretti da studi prevalentemente descrittivi (Clowse ME 2005, Kobayashi N 1999, Zhan Z 2017, Chakravarty EF 2005, Kim SY 2008, Saccone G 2017, Mecacci F 2009, Rahman FZ 2005, Ginsberg JS 1992, Clark CA 2003, Muñoz-Rodríguez FJ 2002, Le Thi Huong D 1994, Buchanan NM 1992, Hendawy SF 2011, Madazli R 2014, Kroese SJ 2017).</p> <p>Il panel di esperti raccomanda di indagare sempre il desiderio di gravidanza in una paziente in età fertile in modo da poter scegliere un farmaco che possa essere compatibile con essa. In caso di paziente già in terapia, la compatibilità dovrà essere verificata al momento di programmare una gravidanza e in caso di farmaco non compatibile con essa, sarà opportuno programmare per tempo uno switch terapeutico ed avere il tempo per valutare sia la tollerabilità che l'efficacia della nuova scelta terapeutica.</p> <p>Il panel ha ritenuto opportuno specificare che la ricerca degli anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB è necessaria in ogni donna affetta da MR "almeno una volta" ovvero in fase di <i>counseling</i> o all'inizio della gravidanza, ma non è stato ritenuto necessario ripetere il dosaggio di tali anticorpi, a meno che non sussistano situazioni particolari.</p> <p>Anche per quanto riguarda gli anticorpi aPL, la loro ricerca è necessaria in ogni donna affetta da MR in gravidanza o che sta programmando una gravidanza. Si è ritenuto opportuno specificare che è preferibile ricercare tali anticorpi in fase pre-concezionale, la ricerca deve comprendere tutti gli anticorpi aPL (aCL IgG e IgM, antiβ2GPI IgG e IgM, LAC).</p>
--	---

RACCOMANDAZIONE 3.2.a RACCOMANDAZIONE 3.2.b RACCOMANDAZIONE 3.2.c RACCOMANDAZIONE 3.2.d.1 RACCOMANDAZIONE 3.2.d.2 counseling gravidico nelle donne affette da malattie reumatologiche e anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB presenti					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale sia per intervento che per comparatore	Raccomandazione condizionale per l'intervento	Raccomandazione forte per l'intervento
Tipo di raccomandazione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	3.2.a Si suggerisce di trattare le pazienti con idrossiclorochina durante la gravidanza 3.2.b In assenza di storia di un neonato con blocco cardiaco congenito o lupus neonatale (rischio di blocco cardiaco completo ~2%) si suggerisce di eseguire un'ecocardiografia fetale seriata (con frequenza superiore alla settimana seppur con intervallo non determinato) a partire dalla 16°-18° settimana di gestazione fino alla 26° settimana di gestazione. 3.2.c				

	<p>In presenza di storia di un bambino nato con blocco cardiaco congenito o lupus neonatale (rischio di blocco cardiaco completo del 13-18%), si suggerisce di eseguire un'ecocardiografia fetale ogni settimana a partire dalla 16°-18 settimana di gestazione fino alla 26° settimana di gestazione.</p> <p>3.2.d</p> <p>In presenza di ecocardiogramma fetale anormale:</p> <p>1 In caso di blocco cardiaco di 1° grado, si suggerisce il trattamento con desametasone 4 mg per os al giorno</p> <p>2 In caso di blocco cardiaco di 2° grado, si suggerisce il trattamento con desametasone 4 mg per os al giorno.</p>				
RACCOMANDAZIONE 3.2.d.3					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale sia per intervento che per comparatore	Raccomandazione condizionale per l'intervento	Raccomandazione forte per l'intervento
Tipo di raccomandazione	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	In caso di blocco cardiaco di 3° grado (completo) isolato (senza altra infiammazione cardiaca), in maniera condizionata di non trattare con desametasone				
Giustificazione	<p>La raccomandazione 3.2.a. nasce da evidenze provenienti solo da studi osservazionali diretti (Barsalou J 2017, Martínez-Sánchez N 2017, Al Arfaj AS 2010) e indiretti (Mokbel A 2013, Whitelaw DA 2008, Rezk M 2017, Ku M 2016, Carmona F 1999, Lima F 1995, Ambrósio P 2010, Teh CL 2009, Hussein Aly EA 2016).</p> <p>Le raccomandazioni 3.2.b., 3.2.c., 3.2.d si basano su dati provenienti solo da studi osservazionali (Friedman DM 2010, Barsalou J 2017, Martínez-Sánchez N 2017, Mokbel A 2013, Whitelaw DA 2008, Rezk M 2017, Carmona F 1999, Lima F 1995, Ambrósio P 2010, Teh CL 2009, Hussein Aly EA 2016, Gladman G 2002, Jaeggi ET 2011, Trucco SM 2011, Cuneo BF 2010, Friedman DM 2008, Kan N 2017, Tunks RD 2013, Brucato A 2001, Saleeb S 1999, Izmirly PM 2012, Izmirly PM 2010, Shinohara K 1999, Pisoni CN 2010).</p> <p>Dato il noto rischio di Lupus neonatale e complicanze cardiache fetali, nelle donne con MR e anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB presenti è raccomandato l'utilizzo di Idrossiclorochina, salvo la presenza di controindicazioni, durante la gravidanza. In merito alla sicurezza dell'uso di idrossiclorochina in gravidanza, a febbraio 2023 il Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human (CMDh) dell'Agenzia Europea del Farmaco (European Medicines Agency - EMA) ha riconosciuto l'esito della procedura di monitoraggio (Periodic Safety Assessment Report Follow-Up - PSUFU) sull'idrossiclorochina incluso il potenziale di sviluppo di malformazioni congenite (PSUR Follow-Up assessment report Active substance(s): Hydroxychloroquine). In particolare sono stati acquisiti i dati pubblicati da uno studio su 2045 gravidanze esposte a idrossiclorochina e 3,198,589 non esposte (Huybrechts KF 2020) nel quale è stato osservato un rischio relativo aggiustato di 1.26 (95% CI, 1.04-1.54) negli esposti e in particolare di 1.33 (95% CI, 1.08-1.65) negli esposti a una dose pari o superiore a 400 mg e di 0.95 (95% CI, 0.60-1.50) per una dose inferiore a <400 mg. Nonostante siano stati evidenziati i limiti di questo studio, la Commissione ha ritenuto necessario disporre l'aggiornamento dell'informazione sul rischio teratogeno in caso di esposizione a idrossiclorochina nel primo trimestre di gravidanza all'interno del documento relativo al riassunto delle caratteristiche del prodotto, senza tuttavia</p>				

	<p>modificare l'annotazione sull'appropriatezza prescrittiva della minima dose efficace in gravidanza quando secondo giudizio medico i potenziali benefici superano i rischi attesi</p> <p>È ben noto il rischio di complicanze cardiache in caso di positività degli anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, anche in assenza di storia di blocco cardiaco congenito; pertanto, il panel raccomanda uno screening ecografico in queste pazienti. In questi casi la cadenza dell'ecografia fetale può variare in base al giudizio clinico e alle caratteristiche della paziente. Tuttavia, dato che il rischio di blocco cardiaco completo aumenta molto (dal 2%-18%) in caso di storia di un bambino nato con blocco cardiaco congenito o lupus neonatale, gli esperti raccomandano uno screening ecografico ogni settimana a partire dalla 16°-18 settimana di gestazione fino alla 26° settimana di gestazione.</p> <p>In caso di blocco cardiaco di 1°-2° grado, è quindi raccomandato l'uso dello steroide allo stesso dosaggio di 4mg per os al giorno. In caso di blocco cardiaco di 3° grado, invece, lo steroide deve essere preso in considerazione solo in presenza di segni di flogosi</p> <p>Riguardo alla presenza di anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB e coinvolgimento cardiaco nel feto, è bene sottolineare che, in alcune situazioni particolari, può essere considerato anche il trattamento con plasmaferesi. A tal proposito, le linee guida della società americana di aferesi suggeriscono l'uso della plasmaferesi in donne in gravidanza, con anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, con molta cautela, solo in casi selezionati e solo dopo discussione multidisciplinare (raccomandazione di grado 2C, categoria III).</p> <p>La letteratura presente sull'argomento a supporto della raccomandazione è scarsa e su pochi pazienti. Il regime di trattamento proposto varia da 3 volte a settimana fino a una volta al mese, tutti i pazienti ricevevano steroide e spesso si associava terapia con IVIG o Azatioprina (Padmanabhan A 2019). In uno studio italiano (Ruffatti A 2022) è stato ipotizzato l'effetto di trattamenti con IVIG e/o aferesi sulla progressione del blocco cardiaco, ma il dibattito sull'efficacia terapeutica è controverso (Costedoat-Chalumeau N 2019).</p>
--	--

RACCOMANDAZIONE 3.3 a					
RACCOMANDAZIONE 3.3.c					
counseling gravidico nelle donne con antifosfolipidi presenti senza sindrome da anticorpi antifosfolipidi					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale sia per intervento che per comparatore	Raccomandazione condizionale per l'intervento	Raccomandazione forte per l'intervento
Tipo di raccomandazione	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	<p>3.3.a</p> <p>Nelle donne che non soddisfano i criteri APS ostetrica o trombotica, si suggerisce di non trattare la paziente con idrossiclorochina in modo profilattico durante la gravidanza, se non necessita di eseguire terapia con idrossiclorochina per altri motivi.</p> <p>3.3.c</p> <p>Nelle donne che non soddisfano i criteri per APS ostetrica o trombotica e che non abbiano un profilo ad alto rischio, si suggerisce di non trattare con profilassi eparinica o EBPM in associazione ad aspirina a basso dosaggio.</p>				
RACCOMANDAZIONE 3.3.b					
Conclusione	Raccomandazione forte		Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte

Tipo raccomandazione	di <input type="checkbox"/>	contro l'intervento	Raccomandazione condizionale contro l'intervento <input type="checkbox"/>	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento X	per l'intervento <input type="checkbox"/>
Raccomandazione	3.3.b Nelle donne che non soddisfano i criteri per APS ostetrica o trombotica, si suggerisce di trattare la paziente con aspirina profilattica a basse dosi durante la gravidanza					
Giustificazione	<p>Il counseling gravidico nelle donne con anticorpi antifosfolipidi senza sindrome da anticorpi antifosfolipidi (ovvero in assenza di precedenti eventi trombotici o morbidità gravidica riconducibile ai criteri classificativi per l'APS) si basa su un numero ridotto di studi.</p> <p>Uno studio RCT (Pattison NS 2000) non fornisce evidenze dirette circa l'uso di basse dosi di aspirina durante la gravidanza rispetto al non trattamento per migliorare gli esiti materni e della gravidanza in donne con aPL e aborti ricorrenti come unica manifestazione di morbidità gravidica. Al contrario, un ruolo per l'utilizzo di basse dosi di aspirina durante la gravidanza è sostenuto da diversi studi osservazionali (Carmona F 1999, Out HJ 1992, Cowchock S 1997, Lockshin MD 1989, Del Ross T 2013). Evidenze indirette vengono anche fornite da due RCTs (Rai R 1997, Goel N 2006).</p> <p>L'utilizzo sistematico dell'idrossiclorochina durante la gravidanza rispetto al non trattamento non è supportato da evidenze. Altresì, non sono valutabili ulteriori evidenze a supporto dell'utilizzo di profilassi eparinica o EBPM in associazione ad aspirina a basso dosaggio nelle donne che non soddisfino i criteri per APS ostetrica o trombotica e che non abbiano un profilo ad alto rischio.</p> <p>La gestione della gravidanza in donne con APS è basata sull'utilizzo di aspirina a basse dosi e di eparina a basso peso molecolare, a dosaggio profilattico o terapeutico a seconda della storia di trombosi e della precedente storia di morbidità gravidica della paziente. Le scelte profilattiche in donne con aPL senza APS conclamata si basano su un numero limitato di studio, assenza di evidenze dirette o studi con elevato rischio di <i>bias</i>. Per tali motivazioni, alla luce della qualità delle evidenze disponibili, i pannellisti raccomandano in maniera condizionata l'uso aspirina a basso dosaggio durante la gravidanza al fine di migliorare gli outcome materni e di gravidanza. Altresì, in assenza di APS conclamata, l'utilizzo di profilassi eparinica o EBPM in associazione ad aspirina a basso dosaggio non è raccomandata, seppur in maniera condizionata.</p> <p>L'utilizzo di idrossiclorochina in donne con aPL è attualmente in fase di studio in almeno uno RCT (Schreiber K 2017).</p>					

RACCOMANDAZIONE 3.4 counseling gravidico nelle donne affette da sindrome da anticorpi antifosfolipidi					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo raccomandazione	di <input type="checkbox"/>	l'intervento <input type="checkbox"/>	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input type="checkbox"/>	per l'intervento X
Raccomandazione	3.4.a				

	In donne in gravidanza positive per antifosfolipidi che soddisfano i criteri per APS ostetrica e non hanno una storia pregressa di eventi trombotici, si raccomanda l'uso di eparina a dosaggio profilattico (non frazionata o a basso peso molecolare - EBPM) in associazione ad aspirina a basso dosaggio.
Giustificazione	<p>La gestione della gravidanza in donne affette da APS ostetrica senza pregressa storia di trombosi si basa sull'utilizzo di eparina a dose profilattica o EBPM in associazione ad aspirina a basso dosaggio. Questa raccomandazione si basa sulle evidenze provenienti da tre RCT diretti (94-96) e cinque studi osservazionali diretti (Goel N 2006, Naru T 2010, Brewster JA 1999, Cohn DM 2010, Clark CA 2007). I risultati forniti dagli studi RCT diretti mostrano un effetto favorevole di EBPM + aspirina a basso dosaggio rispetto all'uso della sola aspirina a basso dosaggio per i diversi outcome in gravidanza. I risultati degli studi osservazionali forniscono ulteriori evidenze a supporto dell'utilizzo di eparina a dose profilattica o EBPM in associazione ad aspirina a basso dosaggio per migliorare i diversi esiti della gravidanza, eccetto IUGR.</p> <p>Le evidenze disponibili, seppur eterogenee per disegno dello studio e campione analizzato, supportano nel loro insieme l'utilizzo di eparina a dose profilattica o EBPM in associazione ad aspirina a basso dosaggio per la gestione della gravidanza in donne affette da APS ostetrica senza pregressa storia di trombosi. A fronte di una qualità delle evidenze moderata (che include la presenza di almeno 3 RTCs) il panel ha concordato di supportare con forza questa raccomandazione.</p>

RACCOMANDAZIONE 3.4.b.1					
RACCOMANDAZIONE 3.4.b.2					
counseling gravidico nelle donne affette da sindrome da anticorpi antifosfolipidi					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento	l'intervento	intervento che per comparatore	per l'intervento	per l'intervento
	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	<p>3.4.b</p> <p>Nelle donne che soddisfano i criteri di APS ostetrica e hanno fallito la terapia standard con eparina a dosaggio profilattico (non frazionata o a basso peso molecolare - EBPM) e aspirina a basso dosaggio:</p> <p>1 Si suggerisce di non trattare con IVIG in aggiunta all'eparina profilattica e all'aspirina a basso dosaggio.</p> <p>2 Si suggerisce di non trattare con prednisone in aggiunta all'eparina o EBPM in combinazione con l'aspirina a basso dosaggio</p>				
RACCOMANDAZIONE 3.4.b.3					
RACCOMANDAZIONE 3.4.e					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento	l'intervento	intervento che per comparatore	per l'intervento	per l'intervento
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	<p>3.4.b.3</p> <p>Nelle donne che soddisfano i criteri di APS ostetrica e hanno fallito la terapia standard con eparina a dosaggio profilattico (non frazionata o a basso peso molecolare - EBPM) e aspirina a basso dosaggio:</p>				

	<p>Si suggerisce di trattare con dosi terapeutiche di eparina o EBPM in associazione ad aspirina a basso dosaggio soltanto se non controindicato.</p> <p>3.4.e</p> <p>In donne in gravidanza con APS ostetrica e/o trombotica e che non necessitano per altre indicazioni di idrossiclorochina, si suggerisce l'utilizzo di idrossiclorochina durante la gravidanza.</p>				
RACCOMANDAZIONE 3.4.c					
RACCOMANDAZIONE 3.4.d					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento <input type="checkbox"/>	l'intervento <input type="checkbox"/>	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input type="checkbox"/>	per l'intervento X
Raccomandazione	<p>3.4.c</p> <p>In donne che soddisfano i criteri per APS ostetrica, si raccomanda con forza l'uso di eparina a dosaggio profilattico (non frazionata o a basso peso molecolare - EBPM) durante il periodo del post-partum.</p> <p>3.4.d</p> <p>In donne in gravidanza con APS trombotica, si raccomanda con forza di trattare con eparina a dosaggio terapeutico in associazione ad aspirina a basso dosaggio rispetto all'utilizzo di una anticoagulazione non eparinica.</p>				
Giustificazione	<p>La gestione della gravidanza in donne affette da APS ostetrica che hanno fallito la terapia standard si basa su un numero limitato di studi, nel loro insieme di qualità bassa o molto bassa. Per quanto riguarda l'utilizzo di IVIG in aggiunta all'eparina profilattica e all'aspirina a basso dosaggio, in un RCT (Branch DW 2000) si è osservato un effetto diretto favorevole solo per alcuni outcome di gravidanza (più marcato per la nascita pretermine, meno sulla complicità preeclamptica). I risultati trovano conferma anche in un secondo RTC (Triolo G 2003) e in studio osservazionali (Jeremić K 2005). Quest'ultimo mostra un leggero vantaggio nell'utilizzo di IVIG in aggiunta all'eparina profilattica e all'aspirina a basso dosaggio. L'utilizzo di prednisone in aggiunta a eparina o EBPM in combinazione con aspirina a basso dosaggio è affrontata da tre studi osservazionali (Deguchi M 2017, Ruffatti A 2014, Lima F 1996) e uno studio osservazionale con evidenze indirette (Ye SL 2017). Nello studio Ruffatti 2014, il tasso di nati vivi nel gruppo LDA era del 68,8% e nel gruppo LDA + eparina +IVIG era del 75% (Ruffatti A 2014). In Deguchi 2017, l'uso di prednisolone è stato identificato come un fattore di rischio per l'insorgenza di ipertensione (Deguchi M 2017). Lo studio Ye 2017 ha confrontato Prednisone + HCQ+LDA+LMWH con LDA+LMWH (Ye SL 2017). I risultati hanno mostrato un effetto favorevole per alcuni outcome (perdita fetale e piccolo per età gestazionale) ma non per altri (parto pretermine). Analogamente un altro studio osservazionale (Bramham K 2011) ha mostrato esito favorevole circa l'utilizzo di prednisone in aggiunta a eparina o EBPM in combinazione con LDA.</p> <p>L'utilizzo di dosi terapeutiche di eparina o EBPM in associazione ad aspirina a basso dosaggio in donne APS ostetrica che hanno fallito la terapia standard non è supportato da evidenze valutabili e viene giudicato dal panel di esperti come una opzione percorribile soltanto se non controindicata. Altresì, seppur in assenza di evidenze valutabile, in donne in gravidanza con APS trombotica, si raccomanda con eparina a dosaggio terapeutico in associazione ad aspirina a basso dosaggio rispetto all'utilizzo di una anticoagulazione non eparinica. Nello stesso contesto, seppur in assenza di evidenze analizzabili, il panel</p>				

	<p>concorda nel suggerire la sospensione della terapia con antagonisti della vitamina K e l'avvio dell'eparina a dosi terapeutiche una volta confermato lo stato di gravidanza.</p> <p>L'utilizzo di eparina a dosaggio profilattico (non frazionata o a basso peso molecolare - EBPM) durante il periodo del post-partum viene raccomandato nelle donne con APS ostetrica, seppur in assenza di studi valutabili. Ne viene suggerito un uso per 6 settimane nel post-partum, come già indicato in altri contesti (108), seppur in assenza di forti evidenze.</p> <p>Infine, in donne in gravidanza con APS ostetrica e/o trombotica l'utilizzo dell'idrossiclorochina si basa su un livello di evidenza molto basso, in assenza di RTCs o evidenze dirette.</p> <p>La gestione della gravidanza in donne affette da APS ostetrica che hanno fallito la terapia standard si basa su evidenze di qualità bassa o molto bassa o, talvolta, per alcuni approcci terapeutici, sull'assenza di studi che forniscano evidenze dirette. Gli studi disponibili riguardano spesso campioni di piccole dimensioni. Se da un lato questo fatto è giustificato dalla relativa bassa prevalenza della malattia, dall'altro la bassa numerosità campionaria non può non impattare sulla precisione delle stime degli effetti dei vari trattamenti. In alcuni casi, come per l'uso dell'idrossiclorochina, ci si è basati su un livello di evidenza anche molto basso ed estrapolato in altri ambiti di queste raccomandazioni (impatto sulla gravidanza della continuazione dei farmaci rispetto all'interruzione dei farmaci prima o durante la gravidanza per le donne con MR).</p> <p>Tuttavia, il panel di esperti ha concordato di fornire delle indicazioni a supporto di specifiche strategie terapeutiche, talvolta anche con forza malgrado il livello di evidenza disponibile, al fine garantire un approccio pragmatico e di effettivo supporto nella pratica clinica di queste raccomandazioni.</p>
--	---

RACCOMANDAZIONE 3.5.a counseling gravidico nelle donne affette da lupus eritematoso sistemico					
Conclusione	Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale sia per intervento che per comparatore	Raccomandazione condizionale per l'intervento	Raccomandazione forte per l'intervento
Tipo di raccomandazione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X
Raccomandazione	3.5.a In donne con LES che stanno considerando una gravidanza (o già in gravidanza): Se già in trattamento con idrossiclorochina, si raccomanda di continuarne l'assunzione durante la gravidanza				
RACCOMANDAZIONE 3.5.b RACCOMANDAZIONE 3.5.c					
Conclusione	Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale sia per intervento che per comparatore	Raccomandazione condizionale per l'intervento	Raccomandazione forte per l'intervento
Tipo di raccomandazione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	3.5.b In donne con LES che stanno considerando una gravidanza (o già in gravidanza): Se non in trattamento con idrossiclorochina, si suggerisce di iniziarne l'assunzione, salvo controindicazioni.				

	<p>3.5.c</p> <p>In donne con LES che sono in gravidanza: Si suggerisce l'utilizzo di aspirina a basso dosaggio.</p>
Giustificazione	<p>L'utilizzo dell'idrossiclorochina e di aspirina a basso dosaggio in donne con LES nel contesto della gravidanza si basa sulle evidenze fornite da studi osservazionali e su evidenze indirette estrapolate in altri ambiti di queste raccomandazioni (impatto sulla gravidanza della continuazione dei farmaci rispetto all'interruzione dei farmaci prima o durante la gravidanza per le donne con MR). Uno studio caso-controllo ha mostrato tassi simili di <i>flare</i> tra gravidanze esposte a HCQ e non esposte a HCQ (62% vs 58%) (Buchanan NM 1996). Uno studio osservazionale ha mostrato un tasso più elevato di riacutizzazione di malattia nelle donne che hanno interrotto l'HCQ durante la gravidanza (55%) vs coloro che ne hanno continuato l'assunzione (30%) o non l'ha mai assunto (36%) (Clowse ME 2006).</p> <p>La continuazione dell'assunzione di idrossiclorochina nelle donne con LES durante la gravidanza viene considerata dal panel di esperti come una strategia da attuare in maniera sistematica, salvo la presenza di controindicazioni, anche a fronte di un livello di evidenze basso. Non sono disponibili nuove evidenze che supportino l'avvio di una terapia con idrossiclorochina in donne che non stavano assumendo questa terapia prima della gravidanza.</p> <p>Non ci sono al momento evidenze univoche che supportino l'utilizzo sistematico dell'aspirina in tutte le donne con LES durante la gravidanza. Per questo motivo, anche alla luce di esperienze presenti nella letteratura scientifica su questo tema (Tani C 2022), al momento se ne raccomanda l'utilizzo in maniera condizionata.</p>

RACCOMANDAZIONE 3.6					
counseling gravidico nelle donne affette da malattie reumatologiche in situazioni speciali					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento	l'intervento	intervento che per comparatore	per l'intervento	per l'intervento
Raccomandazione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Giustificazione	<p>3.6.a</p> <p>Nelle donne in gravidanza con crisi renale sclerodermica, si raccomanda il trattamento con un ACE-inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina.</p> <p>Nonostante l'importanza di questa particolare condizione clinica i dati in letteratura sono scarsi ed eterogenei.</p> <p>La crisi renale sclerodermica è una condizione, ancora oggi, gravata da elevata mortalità. L'introduzione di terapia specifica antipertensiva, a base di ACE-inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina, ha però ridotto, negli ultimi anni, la mortalità di quasi il 30% pertanto tale terapia rimane indicata anche in gravidanza (Sammaritano LR 2020). Tuttavia, riguardo a questo argomento, il panel ha voluto sottolineare, oltre alla necessità di trattamento di tale condizione, anche la nota teratogenicità di tali farmaci. Infatti, essi agiscono bloccando il sistema renina-angiotensina e questo, nel secondo/terzo</p>				

	<p>trimestre porta ad un anomalo sviluppo renale nel feto, noto come Sindrome da blocco del sistema renina-angiotensina fetale (Bullo M 2012).</p> <p>Inoltre, una revisione sistematica della letteratura ha riportato anche un'associazione significativa con il rischio di malformazioni cardiovascolari, aborti e bambini nati morti in donne che assumevano tali terapie (Buawangpong N 2020).</p>
--	---

RACCOMANDAZIONE 3.7.a
counseling gravidico sulla conservazione della fertilità in caso di trattamento con ciclofosfamide in pazienti con malattie reumatologiche

Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento <input type="checkbox"/>	l'intervento <input type="checkbox"/>	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento X	per l'intervento <input type="checkbox"/>
Raccomandazione	<p>3.7.a</p> <p>Nelle donne in età fertile con malattia reumatologica in trattamento con ciclofosfamide, si suggerisce di avviare una co-terapia mensile con agonisti del GnRH.</p>				

RACCOMANDAZIONE 3.7.b

Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento <input type="checkbox"/>	l'intervento X	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input type="checkbox"/>
Raccomandazione	<p>3.7.b</p> <p>Nei maschi con malattia reumatologica sottoposti a terapia con ciclofosfamide che non stanno pianificando nell'immediato di avere un figlio, si suggerisce di evitare co-terapia con testosterone.</p>				
Giustificazione	<p>Questa raccomandazione nasce da dati derivati un solo studio osservazionale (Soares PM 2007).</p> <p>Nella formulazione della raccomandazione 3.7a il panel di esperti ha ritenuto opportuno precisare che il tempo di wash out per la ciclofosfamide è di 12 settimane.</p>				

Buona pratica clinica:

- È preferibile una gestione condivisa con un reumatologo o altro specialista con esperienza nella gestione della gravidanza.
- Nelle donne affette da LES in corso di gravidanza si consiglia vivamente di monitorare i test di laboratorio per l'attività della malattia almeno una volta per trimestre.
- Nelle donne con MR che stanno valutando una gravidanza o che sono già in gravidanza suggeriamo vivamente di suggerire alle pazienti che gli esiti materni e gli esiti della gravidanza sono migliori quando la malattia è quiescente/a bassa attività prima della gravidanza.
- Nei maschi con malattia reumatologica sottoposti a terapia con ciclofosfamide che non stanno pianificando di avere un figlio, suggeriamo - ove possibile e quando si desidera un concepimento futuro – di procedere con la crioconservazione dello sperma, idealmente prima di iniziare la terapia con ciclofosfamide.

4.4 Raccomandazioni sull'esposizione paterna e materna a farmaci prima, durante e dopo la gravidanza

4.4.1 Raccomandazioni per esposizione paterna a farmaci in pazienti di sesso maschile con malattie reumatologiche

RACCOMANDAZIONE 4.4.1.a					
Raccomandazioni per i pazienti di sesso maschile con MR che stanno pianificando di avere un figlio entro tre mesi.					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	di contro l'intervento	l'intervento	intervento che per comparatore	per l'intervento	per l'intervento
	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	4.1.a Si raccomanda di interrompere la ciclofosfamide				
RACCOMANDAZIONE 4.4.1.b					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	di contro l'intervento	l'intervento	intervento che per comparatore	per l'intervento	per l'intervento
	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	4.1.b Si suggerisce di interrompere la talidomide.				
RACCOMANDAZIONE 4.4.1.c					
RACCOMANDAZIONE 4.4.1.d					
RACCOMANDAZIONE 4.4.1.e					
RACCOMANDAZIONE 4.4.1.f					
RACCOMANDAZIONE 4.4.1.n					
RACCOMANDAZIONE 4.4.1.o					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	di contro l'intervento	l'intervento	intervento che per comparatore	per l'intervento	per l'intervento
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X
Raccomandazione	4.1.c Si raccomanda di continuare l'idrossiclorochina. 4.1.d Si raccomanda di continuare l'azatioprina/ 6-mercaptopurina. 4.1.e Si raccomanda di continuare infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab. 4.1.f Si raccomanda di continuare la colchicina. 4.1.n Si raccomanda di continuare la ciclosporina.				

	<p><i>4.1.o</i> Si raccomanda di continuare il tacrolimus.</p>				
<p>RACCOMANDAZIONE 4.4.1.g RACCOMANDAZIONE 4.4.1.h RACCOMANDAZIONE 4.4.1.i RACCOMANDAZIONE 4.4.1.l RACCOMANDAZIONE 4.4.1.m RACCOMANDAZIONE 4.4.1.p RACCOMANDAZIONE 4.4.1.q RACCOMANDAZIONE 4.4.1.r RACCOMANDAZIONE 4.4.1.s RACCOMANDAZIONE 4.4.1.t RACCOMANDAZIONE 4.4.1.u RACCOMANDAZIONE 4.4.1.v RACCOMANDAZIONE 4.4.1.x RACCOMANDAZIONE 4.4.1.y</p>					
Conclusione	Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale sia per intervento che per comparatore	Raccomandazione condizionale per l'intervento	Raccomandazione forte per l'intervento
Tipo di raccomandazione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	<p><i>4.1.g</i> Si suggerisce di continuare la leflunomide</p> <p><i>4.1.h</i> Si suggerisce di continuare il micofenolato mofetile/acido micofenolico.</p> <p><i>4.1.i</i> Si suggerisce di continuare i classici farmaci antinfiammatori non steroidei o gli inibitori della Cox2.</p> <p><i>4.1.l</i> Si suggerisce di continuare methotrexate.</p> <p><i>4.1.m</i> Si suggerisce di continuare la sulfasalazina.</p> <p><i>4.1.p</i> Si suggerisce di continuare anakinra.</p> <p><i>4.1.q</i> Si suggerisce di continuare rituximab.</p> <p><i>4.1.r</i> Si suggerisce di continuare abatacept.</p> <p><i>4.1.s</i> Si suggerisce di continuare apremilast.</p> <p><i>4.1.t</i> Si suggerisce di continuare belimumab.</p> <p><i>4.1.u</i> Si suggerisce di continuare secukinumab.</p> <p><i>4.1.v</i> Si suggerisce di continuare tocilizumab.</p> <p><i>4.1.x</i></p>				

	<p>Si suggerisce di continuare ustekinumab.</p> <p>4.1.y</p> <p>Si suggerisce di continuare jak-inibitori.</p>
Giustificazione	<p>Dalla revisione sistematica della letteratura sono emerse evidenze indirette di qualità molto bassa provenienti da un numero limitato di studi in cui sono stati considerati solo alcuni dei farmaci riportati nella raccomandazione (farmaci anti-TNFalfa come classe; certolizumab pegol; FANS; methotrexate; sulfasalazina; tofacitinib; Appendice 5). Per gli altri farmaci non è emersa alcuna evidenza a supporto di questa raccomandazione.</p> <p>In generale le evidenze derivanti dalla revisione sistematica della letteratura per questa raccomandazione sono scarse e limitate ad alcuni farmaci. La forza della raccomandazione è stata quindi discussa dal panel di esperti acquisendo anche alcune informazioni emerse nelle linee guida recentemente pubblicate dalla British Society for Rheumatology, pubblicate in corso di discussione con il panel di esperti (Russell MD 2023, Schreiber K 2023). Si raccomanda quindi di valutare sempre il rapporto rischio-beneficio nella scelta della prosecuzione o meno della terapia considerati i pochi dati a disposizione.</p> <p>Nonostante non ci sia evidenza circa l'utilizzo della ciclofosfamide nei pazienti di sesso maschile con MR che stanno pianificando una gravidanza, il panel di esperti ne raccomanda fortemente l'interruzione, almeno 12 settimane prima della ricerca di una gravidanza in ragione del meccanismo d'azione del farmaco e del suo potenziale teratogeno e mutageno.</p> <p>Anche per quanto riguarda la talidomide non sono disponibili evidenze. Tuttavia, si suggerisce di sospendere il farmaco almeno 4 settimane prima della ricerca della gravidanza per la nota teratogenicità femminile ed il riscontro della molecola nel fluido seminale maschile.</p> <p>Il panel di esperti raccomanda fortemente di continuare la terapia con idrossiclorochina pur in assenza di evidenze derivanti dalla revisione sistematica della letteratura considerati i suoi benefici e la possibile riacutizzazione della MR in caso di sospensione.</p> <p>Nonostante l'assenza di evidenza, il panel di esperti raccomanda fortemente la continuazione dell'azatioprina/6-mercaptopurina, dopo un'attenta valutazione dei rischi-benefici di una sua sospensione. Analogamente il panel di esperti si è espresso in favore della prosecuzione dei farmaci anti-TNFalfa; la forza della raccomandazione, nonostante la qualità dell'evidenza sia molto bassa, è data in questo caso dal rischio di riattivazione della malattia in caso di sospensione.</p> <p>Non sono emerse evidenze riguardanti la terapia con colchicina; il panel di esperti ne consiglia la prosecuzione dopo attenta valutazione del rischio-beneficio.</p> <p>In assenza di evidenze riguardanti le raccomandazioni 4.1.g e 4.1.h, il panel di esperti consiglia in maniera condizionata la prosecuzione della terapia con leflunomide e micofenolato mofetile.</p> <p>Pur non essendovi evidenze riguardanti nello specifico la classe dei farmaci inibitori selettivi della COX-2, il panel di esperti li include nella raccomandazione assimilando a questa classe le evidenze indirette ad oggi disponibili sui FANS non selettivi.</p> <p>Per quanto riguarda la sulfasalazina, il panel di esperti oltre ad aver valutato le evidenze limitate derivanti dalla revisione sistematica della letteratura, ha preso in considerazione tre review aggiuntive inerenti l'esposizione paterna a farmaci anti-reumatici (Mouyis M 2019, Bermas BL 2020, Perez-Garcia LF 2020). Non sono emerse evidenze di outcome avversi o potenziale teratogeno per cui il panel si suggerisce</p>

	<p>di continuare il farmaco. Considerati i potenziali problemi di fertilità riscontrabili nei pazienti trattati con sulfasalazina (astenozoospermia e oligospermia) e data la loro reversibilità dopo la sospensione della terapia, in caso di difficoltà nel concepimento è utile considerare di sospendere il farmaco.</p> <p>Data l'assenza di evidenza derivante dalla ricerca sistematica della letteratura, le raccomandazioni 4.1.n e 4.1.o, riguardanti rispettivamente la continuazione della ciclosporina e del tacrolimus, sono state giudicate forti sulla base della <i>expert opinion</i> del panel di esperti, supportata anche dal fatto che tali farmaci sono più frequentemente utilizzati in Italia rispetto ad altri Paesi.</p> <p>Per quanto riguarda i farmaci biologici non anti-TNFalfa/small molecules (anakinra, rituximab, abatacept, apremilast, belimumab, secukinumab, tocilizumab, ustekinumab, JAK inibitori), in presenza di dati limitati (Russell MD 2023), il panel di esperti ne raccomanda la prosecuzione in maniera condizionata.</p>
--	---

Buona pratica clinica

- Nei pazienti di sesso maschile con MR che stanno pianificando di avere un figlio, si suggerisce di discutere l'utilizzo dei farmaci prima di intraprendere la ricerca di una gravidanza.

4.4.2 Raccomandazioni sulla sicurezza dei farmaci convenzionali per le donne gravide o che stanno programmando una gravidanza affette da malattie reumatologiche

RACCOMANDAZIONE 4.4.2.a					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	di contro l'intervento	l'intervento	intervento che per comparatore	per l'intervento	per l'intervento
	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	4.2.a In caso di pianificazione di una gravidanza, si suggerisce di discutere la possibilità che i FANS possano interferire con il concepimento				
RACCOMANDAZIONE 4.4.2.b					
RACCOMANDAZIONE 4.4.2.d					
RACCOMANDAZIONE 4.4.2.e					
RACCOMANDAZIONE 4.4.2.f					
RACCOMANDAZIONE 4.4.2.g					
RACCOMANDAZIONE 4.4.2.i					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	di contro l'intervento	l'intervento	intervento che per comparatore	per l'intervento	per l'intervento
	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	4.2.b In caso di gravidanza, si raccomanda di evitare i FANS nel terzo trimestre.				

<p>4.2.d Si raccomanda di interrompere il methotrexate almeno 1-3 mesi prima di tentare il concepimento.</p> <p>4.2.e Si raccomanda con forza di interrompere il micofenolato mofetile/acido micofenolico almeno 6 settimane prima di tentare di concepire.</p> <p>4.2.f Si raccomanda di interrompere la talidomide prima di tentare di concepire.</p> <p>4.2.g Si raccomanda di interrompere la ciclofosfamide almeno 3 mesi prima di tentare il concepimento.</p> <p>4.2.i Se si verifica una gravidanza durante l'uso di leflunomide, si raccomanda di interrompere la terapia con leflunomide e di iniziare un washout con colestiramina.</p>					
<p>RACCOMANDAZIONE 4.4.2.c RACCOMANDAZIONE 4.4.2.q</p>					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento <input type="checkbox"/>	l'intervento <input type="checkbox"/>	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento X	per l'intervento <input type="checkbox"/>
Raccomandazione	<p>4.2.c In caso di gravidanza, si raccomandano in maniera condizionata i FANS non selettivi (rispetto agli inibitori specifici di Cox2) in quanto compatibili con la gravidanza nei primi due trimestri.</p> <p>4.2.q Si suggerisce di continuare la ciclosporina in quanto compatibile con la gravidanza.</p>				
<p>RACCOMANDAZIONE 4.4.2.h RACCOMANDAZIONE 4.4.2.l RACCOMANDAZIONE 4.4.2.m RACCOMANDAZIONE 4.4.2.n RACCOMANDAZIONE 4.4.2.o RACCOMANDAZIONE 4.4.2.p RACCOMANDAZIONE 4.4.2.r</p>					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento <input type="checkbox"/>	l'intervento <input type="checkbox"/>	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input type="checkbox"/>	per l'intervento X
Raccomandazione	<p>4.2.h In caso di malattia materna pericolosa per la vita o per gli organi in cui non ci sono terapie alternative, si raccomanda di considerare l'uso della ciclofosfamide nel secondo o terzo trimestre.</p> <p>4.2.l Se si è sospesa la leflunomide da meno di 24 mesi, si raccomanda di iniziare un washout con colestiramina, prima di tentare il concepimento.</p> <p>4.2.m Si raccomanda di continuare l'idrossiclorochina in quanto compatibile con la gravidanza.</p> <p>4.2.n Si raccomanda di continuare la sulfasalazina in quanto compatibile con la gravidanza.</p>				

	<p>4.2.o Si raccomanda di continuare l'azatioprina/6-mercaptopurina in quanto compatibile con la gravidanza.</p> <p>4.2.p Si raccomanda di continuare la colchicina in quanto compatibile con la gravidanza.</p> <p>4.2.r Si suggerisce di continuare il tacrolimus in quanto compatibile con la gravidanza.</p>
Giustificazione	<p>Le evidenze a supporto di questa raccomandazione derivano da evidenze per lo più indirette di qualità molto bassa. Dalla revisione sistematica della letteratura, infatti, sono emersi un numero limitato di studi con piccole casistiche, spesso disomogenee e nei quali sono stati considerati solo alcuni dei farmaci (FANS, methotrexate, ciclofosfamide, leflunomide, sulfasalazina, azatioprina/6-mercaptopurina) riportati nella raccomandazione (Appendice 5). Per gli altri farmaci non è emersa alcuna evidenza a supporto di questa raccomandazione.</p> <p>Poiché le evidenze derivanti dalla revisione sistematica della letteratura per questa raccomandazione sono scarse e limitate ad alcuni farmaci, e talvolta solo in particolari casi, la forza della raccomandazione è stata discussa dal panel di esperti acquisendo, oltre alle LG di riferimento, anche le indicazioni contenute nelle linee guida pubblicate dalla British Society for Rheumatology (Russell MD 2023, Schreiber K 2023). Alla luce della mancanza di evidenza circa l'utilizzo dei farmaci COX2 durante il periodo del concepimento e preso atto di quanto enunciato nelle linee guida BSR che controindicano l'uso dei COX2 in questo periodo, i pannellisti esprimono una preferenza sull'uso dei FANS rispetto ai COX 2 nel periodo del concepimento. Inoltre, i membri del panel sottolineano che l'assunzione di FANS in questa fase potrebbe provocare il restringimento o la chiusura prematura del dotto arterioso di Botallo ed esporre il feto a una disfunzione renale con eventuale insufficienza renale con oligoidramnios.</p> <p>In merito alle tempistiche di sospensione del methotrexate prima del concepimento, i membri del panel sottolineano la necessità di sospendere il farmaco "almeno un ciclo mestruale" e preferibilmente tre mesi prima del concepimento.</p> <p>In ragione del meccanismo d'azione di farmaci come la talidomide e il micofenolato mofetile e del loro potenziale teratogeno e mutageno, seppur in assenza di studi che abbiano valutato l'utilizzo del farmaco nelle donne con MR in gravidanza, il panel ne raccomanda l'interruzione con una forza di evidenza forte. Nelle donne, si raccomanda l'interruzione della talidomide da 1 a 3 mesi prima del concepimento e nei soggetti di sesso maschile si raccomanda l'interruzione 4 settimane prima del concepimento.</p> <p>In caso di gravidanza incorsa durante il trattamento con leflunomide, il panel concorda per indicare un wash out con colestiramina della durata di undici giorni (come riportato nella scheda tecnica del farmaco) e comunque fino a quando i livelli di farmaco non siano rilevabili nel sangue.</p>

RACCOMANDAZIONE 4.4.3.a					
Raccomandazioni per l'uso di farmaci biologici per le donne gravide o che stanno programmando una gravidanza.					
Conclusioni	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento	l'intervento	intervento che per comparatore	per l'intervento	per l'intervento
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X

Raccomandazione	4.3.a Si raccomanda di continuare la terapia con certolizumab prima e durante la gravidanza.				
RACCOMANDAZIONE 4.4.3.b					
RACCOMANDAZIONE 4.4.3.c					
RACCOMANDAZIONE 4.4.3.d					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale sia per intervento che per comparatore	Raccomandazione condizionale per l'intervento	Raccomandazione forte per l'intervento
Tipo raccomandazione	di <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	4.3.b Si suggerisce di continuare la terapia con inibitori del TNFalfa (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab) nel primo e secondo trimestre. 4.3.c Si suggerisce di continuare rituximab durante il concepimento. 4.3.d Si suggerisce l'uso di rituximab durante la gravidanza nel contesto di una malattia materna grave, pericolosa per la vita o per gli organi.				
RACCOMANDAZIONE 4.4.3.e.1					
Agenti biologici non-anti-TNF alfa: inclusi anakinra, belimumab, abatacept, secukinumab e ustekinumab.					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale sia per intervento che per comparatore	Raccomandazione condizionale per l'intervento	Raccomandazione forte per l'intervento
Tipo raccomandazione	di <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	4.3.e.1 Si suggerisce di proseguire la terapia durante il concepimento.				
RACCOMANDAZIONE 4.4.3.e.2					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale sia per intervento che per comparatore	Raccomandazione condizionale per l'intervento	Raccomandazione forte per l'intervento
Tipo raccomandazione	di <input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	4.3.e.2 Si suggerisce di interrompere la terapia al test di gravidanza positivo.				
RACCOMANDAZIONE 4.4.3.f					
Raccomandazioni per l'uso di nuove terapie small-molecule-targeted jak inibitori e apremilast.					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale sia per intervento che per comparatore	Raccomandazione condizionale per l'intervento	Raccomandazione forte per l'intervento
Tipo raccomandazione	di <input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	4.3.f.1 Si suggerisce di interrompere i JAK inibitori almeno 2 settimane prima di tentare di concepire. 4.3.f.2 Si suggerisce di interrompere apremilast prima di tentare di concepire.				
Giustificazione	Gli studi che hanno valutato l'impatto dei farmaci biologici nel loro complesso sugli esiti della gravidanza hanno incluso gravidanze in donne con malattia autoimmune che assumevano prevalentemente farmaci anti-				

	<p>TNF alfa, ma anche rituximab, abatacept, tocilizumab, ustekinumab e anakinra [Appendice 5]. Si tratta di evidenze indirette provenienti da studi osservazionali. Non sono disponibili outcome di nascita stratificati per i diversi preparati. Nel complesso, gli autori di questi studi non hanno riscontrato un aumento del rischio di aborto spontaneo, mortalità neonatale o anomalie congenite nei pazienti esposti al farmaco biologico. Dati limitati sono presenti per quanto riguarda l'uso di biosimilari rispetto ai farmaci <i>originators</i>.</p> <p>I farmaci anti TNF-alfa attualmente a disposizione posseggono caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche differenti (emivita, biodisponibilità, tassi di trasferimento placentare, ...), che sono rilevanti e richiedono un'attenta considerazione rispetto al loro utilizzo durante la gravidanza. In passato, i diversi tassi di trasferimento placentare dei singoli anti TNF-alfa e dei tempi di esposizione al farmaco nel secondo e/o terzo trimestre di gravidanza hanno guidato la scelta di evitare i vaccini vivi nei primi sette mesi di vita del neonato. Alla luce delle nuove evidenze sul trasferimento placentare dei singoli farmaci, si consiglia un ritardo nella somministrazione di vaccini vivi ai bambini esposti in utero con tempistiche variabili a seconda dei differenti prodotti. Un unico distinguo è quello relativo al certolizumab che viene trasferito solo in minima parte attraverso la placenta, per cui è improbabile che i bambini nati da donne che hanno utilizzato CZP in gravidanza sperimentano livelli sufficienti di inibizione del TNFalfa da condizionare significativamente la risposta immunitaria.</p> <p>In merito all'uso di rituximab, se da una parte non vi sono segnalazioni dirette di teratogenicità e solo l'esposizione al secondo/terzo trimestre è associata alla deplezione neonatale delle cellule B, dall'altra parte non ci sono prove sufficienti per valutare se il rischio di aborto spontaneo, malformazione congenita, basso peso alla nascita, morte intrauterina o esiti avversi dello sviluppo neurologico sia aumentato in seguito all'esposizione a rituximab in utero. Per tali presupposti, il panel si suggerisce di continuare rituximab durante il concepimento e, solo nei casi di malattia materna grave, a rischio di sopravvivenza materna o con rischio di danni permanenti agli organi, anche durante la gravidanza.</p> <p>Prove limitate non hanno dimostrato che i farmaci biologici non anti TNF-alfa siano teratogeni; tuttavia, non ci sono prove sufficienti per essere sicuri che siano compatibili con la gravidanza. Per tale motivo gli esperti raccomandano in maniera condizionata di proseguire la terapia durante il concepimento e di sospenderla a test di gravidanza positivo.</p> <p>Relativamente all'uso di small-molecule-targeted jak inibitori e apremilast (per analogia con le small-molecule-targeted, in ragione della breve emivita ed in mancanza di pronunciamenti da parte di altre Linee Guida), in assenza di evidenze, il panel si è espresso in maniera condizionata rispetto alla sospensione di tali prodotti almeno 2 settimane prima di tentare di concepire. Sulla base dell'expert opinion, il panel suggerisce di utilizzare metodo contraccettivo per almeno 4 settimane dopo l'ultima dose di tofacitinib o upadacitinib, almeno una settimana per baricitinib e filgotinib.</p> <p>Sebbene la base di prove scientifiche per l'uso di biosimilari in gravidanza e l'esposizione al latte materno sia molto limitata rispetto ai prodotti biologici originali, è atteso che possano avere effetti comparabili. Pertanto, le raccomandazioni riferite ai principi attivi dei farmaci biologici con disponibilità di biosimilare possono essere ritenute valide sulla base di evidenze scientifiche indirette anche ai farmaci biosimilari equivalenti autorizzati in commercio in Italia.</p>
--	--

RACCOMANDAZIONE 4.4.4.a					
Raccomandazioni per l'uso di glucocorticoidi non-fluorinati durante la gravidanza e il parto nelle donne affette da malattie reumatologiche.					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento <input type="checkbox"/>	l'intervento <input type="checkbox"/>	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento X	per l'intervento <input type="checkbox"/>
Raccomandazione	4.4.a Si suggerisce di continuare una bassa dose cronica (<10 mg/die di prednisone o equivalente non-fluorinato) durante la gravidanza se clinicamente indicato.				
RACCOMANDAZIONE 4.4.4.b					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento X	l'intervento <input type="checkbox"/>	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input type="checkbox"/>
Raccomandazione	4.4.b Si raccomanda di ridurre dosi elevate di glucocorticoidi non fluorinati a <20 mg/die di prednisone tramite l'aggiunta di un agente immunosoppressore compatibile con la gravidanza se necessario.				
RACCOMANDAZIONE 4.4.5.a					
RACCOMANDAZIONE 4.4.5.b					
Raccomandazioni per l'uso di glucocorticoidi non fluorinati nelle donne in terapia cronica con basse dosi di glucocorticoidi durante la gravidanza.					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento <input type="checkbox"/>	l'intervento <input type="checkbox"/>	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento X	per l'intervento <input type="checkbox"/>
Raccomandazione	4.5.a Si suggerisce di valutare se trattare con stress-dose di glucocorticoidi al momento del parto vaginale. 4.5.b Si suggerisce il trattamento con stress-dose di glucocorticoidi al momento del parto cesareo.				
Giustificazione	A supporto di tale raccomandazione sono presenti in letteratura diversi studi di bassa qualità, per lo più osservazionali di coorte, che hanno valutato gli outcomes gravidici soprattutto in pazienti affetti da Artriti croniche e da Lupus Eritematoso Sistemico [Appendice 5]. Recenti evidenze descrivono un'associazione dose-dipendente dell'uso di prednisone con il rischio di parto pretermine (Palmsten K 2021) per cui il panel di esperti suggerisce, laddove necessario e nelle forme non gravi di malattia, di considerare la terapia infiltrativa con steroidi. Nei casi invece di elevata attività di malattia, il panel si esprime circa la possibilità di valutare il trattamento con glucocorticoidi per via endovenosa.				

Buona pratica clinica

- Si suggerisce di discutere l'uso dei farmaci prima di intraprendere la ricerca di una gravidanza.

- Si suggerisce anche di discutere i piani di gravidanza futuri quando si inizia il trattamento con farmaci che possono influenzare la fertilità come la ciclofosfamide.

- Nelle donne con esposizione involontaria a farmaci teratogeni durante la gravidanza, si suggerisce fortemente di valutare di interrompere la terapia e di consultare uno specialista in medicina materno-fetale o un genetista.

4.4.6 Raccomandazioni per l'uso di farmaci durante l'allattamento nelle donne affetta da malattie reumatologiche

RACCOMANDAZIONE 4.4.6.a					
RACCOMANDAZIONE 4.4.6.b					
Raccomandazioni per l'uso di farmaci convenzionali durante l'allattamento nelle donne affetta da malattie reumatologiche.					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento	l'intervento	intervento che per comparatore	per l'intervento	per l'intervento
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	4.6.a Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo di FANS qualora necessario, in quanto compatibili. 4.6.b Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo di farmaci COX2 selettivi qualora necessario.				
RACCOMANDAZIONE 4.4.6.c					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento	l'intervento	intervento che per comparatore	per l'intervento	per l'intervento
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X
Raccomandazione	4.6.c Durante l'allattamento al seno, si raccomanda l'utilizzo di idrossiclorochina, qualora necessario, in quanto compatibile.				
RACCOMANDAZIONE 4.4.6.d					
RACCOMANDAZIONE 4.4.6.e					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento	l'intervento	intervento che per comparatore	per l'intervento	per l'intervento
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	4.6.d Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo di sulfasalazina, qualora necessario. 4.6.e Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo di colchicina, qualora necessario.				
Giustificazione	Dalla revisione sistematica della letteratura sono emerse evidenze di qualità molto bassa provenienti da un numero molto limitato di studi riguardanti il piroxicam e l'idrossiclorochina (Østensen M 1988, Motta M 2005). Per gli altri farmaci non è emersa alcuna evidenza a supporto di questa raccomandazione. Dato che le evidenze derivanti dalla revisione sistematica della letteratura per questa raccomandazione sono scarse e limitate ad alcuni farmaci, il panel di esperti ha discusso la forza della raccomandazione				

	<p>facendo riferimento anche a quanto riportato nel database di riferimento circa le terapie in corso di allattamento (LactMed® -Drug and lactation database- (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/)).</p> <p>In caso di necessità, il panel di esperti si suggerisce l'utilizzo dei FANS durante l'allattamento; tra questi, l'ibuprofene è la molecola da preferire, considerata la breve emivita, i bassi livelli riscontrati nel latte materno e il suo utilizzo anche nei bambini, come riportato su LactMed®.</p> <p>Circa l'assunzione di inibitori selettivi della COX-2 in allattamento, dopo consulto del database LactMed®, il panel di esperti consiglia, in caso di necessità, di scegliere il celecoxib, l'unica molecola di questa classe per cui esistono dei dati in allattamento (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501475/), Hale TW 2004).</p> <p>Nonostante la presenza di bassa qualità dell'evidenza, in caso di necessità, il panel di esperti raccomanda fortemente l'utilizzo dell'idrossiclorochina durante l'allattamento in quanto la sua sospensione potrebbe comportare un rischio per la paziente, quale ad esempio un <i>flare</i> di malattia.</p> <p>Non sono emerse evidenze dalla revisione sistematica della letteratura riguardanti la terapia con sulfasalazina durante l'allattamento. Il panel di esperti consiglia di valutare possibili alternative terapeutiche ma, in caso di necessità, raccomanda di proseguire in maniera condizionata la terapia, consigliando di allontanare l'assunzione del farmaco dalla poppata.</p> <p>In caso sia necessaria l'assunzione di colchicina durante l'allattamento, il panel di esperti consiglia di ritardare l'allattamento, evitando quindi il picco di concentrazione nel latte materno che si verifica 2-4h dopo l'assunzione del farmaco (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501213/); il panel di esperti suggerisce di preferire farmaci alternativi.</p>
--	--

RACCOMANDAZIONE 4.4.7.a RACCOMANDAZIONE 4.4.7.b RACCOMANDAZIONE 4.4.7.c RACCOMANDAZIONE 4.4.7.d Raccomandazioni per l'uso di farmaci immunosoppressori durante l'allattamento nelle donne affette da malattie reumatologiche.					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento	l'intervento	intervento che per comparatore	per l'intervento	per l'intervento
Raccomandazione	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4.7.a Si raccomanda di non utilizzare la leflunomide nelle donne che allattano al seno.				
	4.7.b Si raccomanda di non utilizzare il micofenolato mofetile/acido micofenolico nelle donne che allattano al seno.				
	4.7.c Durante l'allattamento al seno, si raccomanda di non utilizzare ciclofosfamide.				
	4.7.d				

	Si raccomanda di non utilizzare la talidomide nelle donne che allattano al seno.				
RACCOMANDAZIONE 4.7.e					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento <input type="checkbox"/>	l'intervento <input checked="" type="checkbox"/>	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input type="checkbox"/>
Raccomandazione	4.7.e Durante l'allattamento al seno, si suggerisce di non utilizzare methotrexate.				
RACCOMANDAZIONE 4.7.f					
RACCOMANDAZIONE 4.7.g					
RACCOMANDAZIONE 4.7.h					
Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento <input type="checkbox"/>	l'intervento <input type="checkbox"/>	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input checked="" type="checkbox"/>	per l'intervento <input type="checkbox"/>
Raccomandazione	4.7.f Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo di azatioprina e 6-mercaptopurina, qualora necessario. 4.7.g Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo di ciclosporina, qualora necessario. 4.7.h Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo di tacrolimus, qualora necessario.				
Giustificazione	<p>Dalla revisione sistematica della letteratura non sono emerse evidenze relative all'utilizzo di questi farmaci durante l'allattamento.</p> <p>Data l'assenza di evidenze derivanti dalla revisione sistematica della letteratura per questa raccomandazione, il panel di esperti ha discusso la forza della raccomandazione facendo riferimento anche a quanto riportato nel database LactMed® (Drug and lactation database) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/).</p> <p>In assenza di dati di letteratura sull'utilizzo della leflunomide durante l'allattamento e in mancanza di informazioni disponibili su LactMed® il panel raccomanda fortemente di non utilizzare questo farmaco nelle donne che allattano al seno, non conoscendo ad oggi l'entità del passaggio nel latte materno della molecola ed i suoi possibili effetti sul neonato.</p> <p>Analogamente, rispetto all'uso di micofenolato durante l'allattamento la forza della raccomandazione viene parimenti giustificata.</p> <p>Per quanto riguarda la ciclofosfamide, pur in assenza di evidenza derivante dalla revisione sistematica della letteratura, il panel di esperti raccomanda fortemente di non utilizzarla nelle donne che stanno allattando in quanto il farmaco non è considerato compatibile.</p> <p>Analogamente, rispetto all'uso di talidomide durante l'allattamento la forza della raccomandazione viene parimenti giustificata.</p> <p>Non vi sono evidenze circa l'utilizzo del methotrexate durante l'allattamento al seno. LactMed® riporta alcuni dati relativi al riscontro di basse dosi di methotrexate nelle donne che allattavano al seno e assumevano il methotrexate a posologia medio-bassa (come nel trattamento dell'artrite reumatoide. Per</p>				

	<p>questi motivi il panel di esperti si suggerisce di non utilizzare il methotrexate durante l'allattamento al seno.</p> <p>Non ci sono evidenze sull'utilizzo di azatioprina/6-mercaptopurina, ciclosporina e tacrolimus in allattamento. In caso sia necessaria l'assunzione di uno di questi farmaci durante l'allattamento al seno, il panel di esperti consiglia di ritardare l'allattamento e, se possibile, di preferire farmaci alternativi.</p>
--	--

RACCOMANDAZIONE 4.8.a
RACCOMANDAZIONE 4.8.b
RACCOMANDAZIONE 4.8.c
RACCOMANDAZIONE 4.8.d
 Raccomandazioni per l'uso di farmaci biologici durante l'allattamento nelle donne affetta da malattie reumatologiche.

Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale sia per intervento che per comparatore	Raccomandazione condizionale per l'intervento	Raccomandazione forte per l'intervento
Tipo di raccomandazione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X
Raccomandazione	<p>4.8.a Durante l'allattamento al seno, si raccomanda l'utilizzo degli antiTNF alfa come classe: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab, qualora necessario, in quanto compatibili.</p> <p>4.8.b Durante l'allattamento al seno, si raccomanda l'utilizzo di rituximab, qualora necessario, in quanto compatibile.</p> <p>4.8.c Durante l'allattamento al seno, si raccomanda l'utilizzo di belimumab, qualora necessario.</p> <p>4.8.d Durante l'allattamento al seno, si raccomanda l'utilizzo di tocilizumab, qualora necessario.</p>				

RACCOMANDAZIONE 4.8.e
RACCOMANDAZIONE 4.8.f
RACCOMANDAZIONE 4.8.g
RACCOMANDAZIONE 4.8.h

Conclusione	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale sia per intervento che per comparatore	Raccomandazione condizionale per l'intervento	Raccomandazione forte per l'intervento
Tipo di raccomandazione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
Raccomandazione	<p>4.8.e Si suggerisce l'uso di anakinra nelle donne che allattano al seno.</p> <p>4.8.f Si suggerisce l'uso di abatacept nelle donne che allattano al seno.</p> <p>4.8.g Si suggerisce l'uso di secukinumab nelle donne che allattano al seno.</p> <p>4.8.h Si suggerisce l'uso di ustekinumab nelle donne che allattano al seno.</p>				

RACCOMANDAZIONE 4.8.i

Conclusione	Raccomandazione forte		Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte

Tipo di raccomandazione	contro l'intervento <input type="checkbox"/>	Raccomandazione condizionale contro l'intervento X	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input type="checkbox"/>
Raccomandazione	4.8.i Durante l'allattamento al seno, si suggerisce di non utilizzare i JAKinibitori e l'apremilast.				
Giustificazione	<p>Dalla revisione sistematica della letteratura non sono emerse evidenze relative all'utilizzo di questi farmaci durante l'allattamento.</p> <p>In ragione dell'assenza di evidenze, il panel di esperti ha discusso la forza della raccomandazione facendo riferimento anche a quanto riportato nel database LactMed® (Drug and lactation database) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/).</p> <p>Il panel raccomanda fortemente l'utilizzo dei farmaci antiTNF alfa, come classe, o di rituximab, durante l'allattamento se necessario, in quanto farmaci compatibili.</p> <p>Per gli altri farmaci biologici (belimumab, tocilizumab, anakinra, abatacept, secukinumab e ustekinumab), il panel di esperti ritiene di raccomandarne l'utilizzo in allattamento considerando la loro natura biochimica: ovvero, proteine ad alto peso molecolare con atteso basso passaggio nel latte materno e possibile parziale digestione nel tratto gastrointestinale del neonato.</p> <p>Per quanto riguarda i farmaci Jak inibitori, in assenza di evidenze derivanti dalla revisione sistematica della letteratura, acquisite le indicazioni delle linee guida pubblicate dalla British Society for Rheumatology (Russell MD 2023) riguardanti la prescrizione dei farmaci durante la gravidanza e l'allattamento e considerando la mancanza di dati provenienti da LactMed® riguardanti tali terapie, il panel di esperti si suggerisce di non utilizzare i JAKinibitori e apremilast durante l'allattamento al seno.</p>				

RACCOMANDAZIONE 4.9.a					
Raccomandazioni per l'uso di glucocorticoidi durante l'allattamento nelle donne affette da malattie reumatologiche					
Conclusioni	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento <input type="checkbox"/>	l'intervento <input type="checkbox"/>	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input type="checkbox"/>	per l'intervento X
Raccomandazione	4.9.a Si raccomanda l'utilizzo di prednisone <20mg/die (o equivalente non fluorinato) durante l'allattamento al seno, qualora necessario, in quanto compatibile.				
RACCOMANDAZIONE 4.9.b					
Conclusioni	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionale contro	Raccomandazione condizionale sia per	Raccomandazione condizionale	Raccomandazione forte
Tipo di raccomandazione	contro l'intervento X	l'intervento <input type="checkbox"/>	intervento che per comparatore <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input type="checkbox"/>	per l'intervento <input type="checkbox"/>
Raccomandazione	4.9.b Si raccomanda che le donne che utilizzano prednisone >20mg al giorno (o equivalente non fluorinato) ritardino l'allattamento al seno o scartino il latte materno per le quattro ore successive.				

Giustificazione	<p>Dalla revisione sistematica della letteratura non sono emerse evidenze.</p> <p>In mancanza di dati di evidenza a supporto, il panel di esperti, sulla base della loro <i>expert opinion</i>, raccomandano fortemente l'utilizzo di prednisone (o equivalente non fluorinato) in caso di necessità durante l'allattamento in quanto farmaco compatibile. Se la necessità di steroide fosse di dosaggi superiori a 20mg/die il panel ritiene che l'allattamento dovrebbe essere rimandato ed il latte materno scartato nelle quattro ore successive all'assunzione.</p> <p>Per quanto riguarda l'utilizzo durante l'allattamento di farmaci non trattati nelle precedenti raccomandazioni, ma che possono essere utilizzati nelle pazienti con MR (ad esempio IVIG, cardioaspirina, eparina, DOACs, warfarin) il panel consiglia di fare riferimento LactMed® (Drug and lactation database).</p>
-----------------	---

Buona pratica clinica:

- Si suggerisce fortemente l'allattamento al seno se possibile.
- Il controllo della malattia dovrebbe essere mantenuto con farmaci compatibili con l'allattamento e con un rapporto rischio-beneficio valutato con la paziente e la sua situazione particolare.

L'esposizione paterna e materna ai farmaci è sintetizzata in tabelle in Appendice 9.

4.10 La salute psicologica perinatale

Il periodo perinatale costituisce una fase di grande complessità psicologica a causa degli importanti cambiamenti somatici, affettivi e relazionali che la nascita di un bambino comporta. È noto che la maternità è spesso associata a un maggior rischio di depressione e ansia nella popolazione generale. Questo rischio può aumentare in presenza di particolari condizioni, tra cui le malattie reumatologiche. I disturbi psicologici perinatali possono avere importanti conseguenze sulla madre, sulla famiglia e sullo sviluppo del bambino. Si è consolidata la consapevolezza che ognuna delle fasi del percorso riproduttivo renda le donne più a rischio di sviluppare una psicopatologia. Lo Screening di salute psicologica rappresenta lo strumento più efficace allo scopo di offrire assistenza al maggior numero di donne, che difficilmente vengono riconosciute con altre modalità. Nei contesti ambulatoriali e di ricovero ospedalieri lo screening deve essere agile, preferendo strumenti generici di rilevazione del disagio psicologico, per motivi di tempistiche organizzative e cliniche, a differenza dello screening già strutturato nei Consultori Familiari secondo le linee guida NICE. Quando possibile, lo screening deve essere proposto almeno due volte durante la gravidanza e almeno due volte durante il primo anno post-partum. Le donne devono essere informate dell'esito e, soprattutto ma non solo quelle che risultano positive allo Screening, dell'opportunità di un successivo incontro con uno psicologo, possibilmente specializzato in psicologia perinatale, presso i servizi pubblici ospedalieri o territoriali a seconda delle realtà, e, se necessario, per una presa in carico psichiatrica.

4.11 Considerazioni conclusive

Attualmente a livello nazionale non esiste un documento unico a valore di linea guida italiana condivisa sulla gestione della salute riproduttiva in corso di malattie reumatologiche, sebbene esistano percorsi dedicati a singole patologie, strumenti di standardizzazione e codifica di percorsi malattia-specifici dedicati a livello regionale o Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) regionali contenenti sezioni dedicate al tema oggetto delle presenti LG.

In assenza di raccomandazioni nazionali, fino ad oggi il riferimento per la pratica clinica nella gestione della SRMR era rappresentato dalle raccomandazioni emanate nel 2016 dall'*European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) per il lupus eritematoso sistemico e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, dai '*points to consider*' EULAR sull'utilizzo dei farmaci anti-reumatici durante la gravidanza e l'allattamento e, più recentemente, dalle linee guida dell'*American College of Rheumatology* (ACR) per le malattie reumatologiche del 2020 (Andreoli L 2017, Götestam Skorpen C 2016, Sammaritano LR 2020).

Durante il processo di adattamento delle LG di riferimento dell'ACR del 2020 (Sammaritano LR 2020) nel 2022 sono state pubblicate anche le LG della *British Society for Rheumatology* (Russell MD 2023) che hanno fornito uno strumento ulteriore di supporto di discussione al panel di esperti in caso di criticità come, ad esempio, in riferimento all'esposizione materna e paterna ad alcuni farmaci (ad es. Abatacept, Apremilast, Belimumab, Secukinumab, Tocilizumab, Ustekinumab, Jak-inibitori) rispetto alla posizione non dirimente nelle linee guida ACR di riferimento.

Queste raccomandazioni aggiornate presentano alcune limitazioni. In primo luogo, l'ultimo aggiornamento della ricerca bibliografica è condizionato alla data di fine della ricerca (22 gennaio 2023) e gli studi pubblicati in data successiva non sono stati inclusi nella discussione dell'evidenza scientifica. Tuttavia, al momento della stesura di questa versione, le presenti raccomandazioni sono le più aggiornate disponibili. In secondo luogo, la maggior parte delle raccomandazioni si basa su una qualità delle evidenze bassa o molto bassa oppure su un'evidenza qualitativamente non valutabile, principalmente frutto di studi retrospettivi e con evidenze indirette; in tali circostanze il panel di esperti ha talvolta dovuto pronunciarsi in merito ai differenti enunciati ricorrendo al proprio *expertise*. Si sottolinea infine che non vi erano studi inclusi che esplorassero aspetti di economia sanitaria. Tuttavia, quando possibile, gli aspetti di efficienza ed efficacia di strategie specifiche sono stati considerati in queste versioni per adattarsi al meglio al contesto sanitario italiano.

5. Revisione esterna

E' stata condotta una revisione esterna consultando 3 esperti che non fossero stati coinvolti a nessun titolo durante il processo di sviluppo della LG. La consultazione si è svolta mediante survey online (23 giugno-2 luglio 2023, via REDcap®) ed è stato richiesto ad ogni revisore esterno di assegnare un punteggio da 1 (disaccordo completo) a 9 (concordanza massima) e di fornire eventuali commenti per ciascuna raccomandazione. Inoltre, è stata richiesta una valutazione sulla qualità complessiva della LG utilizzando lo

strumento AGREE II. L'esito della consultazione è riportato in Appendice 8 ed è stato tenuto in considerazione per l'approvazione della presente versione finale della LG.

6. Applicabilità

L'elenco delle raccomandazioni è riportato all'inizio del documento, unitamente alle varie condizioni cliniche che ne connotano il contesto di applicazione.

Le considerazioni su barriere e facilitazioni all'implementazione della LG e sull'uso delle risorse sono riportate nei commenti delle tabelle EdT dove opportuno [Appendice 10].

7. Monitoraggio (audit) delle linee guida

Alla presente LG si accompagna uno strumento di audit basato su un questionario per medici che potrà essere utilizzato su un campione di Centri che si occupano della gestione della SRMR nella pratica clinica allo scopo di monitorare l'aderenza alle raccomandazioni SIR [Appendice 11].

8. Piano di aggiornamento

La necessità di aggiornamento sarà rivalutata a distanza di 3 anni. In caso di novità scientifiche rilevanti pubblicate in letteratura, sarà presa in considerazione una revisione parziale o completa di queste linee guida.

9. Indipendenza editoriale

La Società Italiana di Reumatologia (SIR) ha fornito il supporto economico e non economico, quale lo spazio per i meeting e i servizi di segreteria, con la finalità di permettere lo svolgimento dei lavori descritti e senza alcuna influenza sul contenuto della linea guida. Non è stato ricevuto alcun finanziamento da enti pubblici, dal settore commerciale e/o organizzazioni no-profit per la realizzazione di queste raccomandazioni.

I conflitti d'interesse sono stati gestiti in conformità con la modulistica pubblicata nel manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica (v. 1.3.2 aprile 2019). I moduli di dichiarazione di conflitto d'interesse sono stati raccolti a marzo 2022 prima dell'inizio delle attività e aggiornati nel 2023 in caso di segnalazione di cambiamenti rilevanti. C. Crotti, N. Ughi, F. Crisafulli, M. Orlandi, S. Sciascia e S. Truglia hanno dichiarato una borsa dall SIR per la realizzazione di queste raccomandazioni e compensi per consulenze per Roche senza relazioni con la realizzazione di questo lavoro; G. Carrara, A. Zanetti, e G. Landolfi hanno dichiarato compensi da SIR; F. Crisafulli ha dichiarato un compenso da UCB per consulenza scientifica senza relazioni con la realizzazione di questo lavoro; M.C. Gerardi ha dichiarato un compenso per consulenza scientifica senza relazioni con la realizzazione di questo lavoro; A. Tincani ha dichiarato un

compenso per consulenza scientifica senza relazioni con la realizzazione di questo lavoro, tutti gli altri hanno dichiarato l'assenza di conflitti d'interesse.

I revisori esterni indipendenti A. Valcamonico, M. Crevani e L. Andreoli hanno dichiarato l'assenza di conflitti d'interesse.

I moduli sul conflitto d'interesse sono pubblicati in Appendice 12.

10. Appendici

Appendice 1. Quesiti clinici strutturati

I quesiti clinici sono strutturati secondo lo schema PICO (population, intervention, comparator, outcome).

Le formulazioni dei quesiti PICO originali della linea guida di riferimento sono state mantenute e adottate come riportato nelle tabelle a seguire.

Nella ricerca sistematica sono state utilizzate tutte le PICO organizzate in 12 aree coperte dalla linea guida di riferimento. Successivamente, in fase di selezione degli studi, è stata inclusa solo l'evidenza scientifica relativa alle aree coperte ed esclusa quella relative alle aree non coperte dalla presente linea guida.

PICO 1. Contraception

1.A	In women with RD who are of childbearing age [variables listed] what is the impact of hormonal contraception use [variables listed] versus no hormonal contraception use on risk of thrombosis?
POPULATIONS	Women with RD at risk for pregnancy <ul style="list-style-type: none"> • RD without aPL (aCL, ab2GPI, LAC) • SLE without aPL • RD with aPL but no APS • APS with or without underlying RD (history of thrombosis or obstetrical complication)
INTERVENTIONS	Use of specific forms of effective hormonal birth control including: <ul style="list-style-type: none"> • Estrogen-progestin pill, patch or vaginal ring • IUD with progestin • Progestin pill • Progestin implant • Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA)
COMPARATORS	RD patients at risk for pregnancy not using hormonal birth control, including: <ul style="list-style-type: none"> • Male contraception/ sterilization • Copper IUD • Not sexually active/abstinence • Barrier contraception • Tubal ligation/hysterectomy
OUTCOME	• Risk of thrombosis

1.B	In women of childbearing age with SLE and RA, what is the impact of hormonal contraception use versus no hormonal contraception use on risk of disease flare?
POPULATIONS	Women with SLE at risk for pregnancy
INTERVENTIONS	Estrogen-progestin pill, patch or vaginal ring <ul style="list-style-type: none"> • IUD with progestin • Progestin pill • Progestin implant • Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) • Emergency contraception (morning after pill, mifepristone)
COMPARATORS	SLE patients at risk for pregnancy not using hormonal birth control, including: <ul style="list-style-type: none"> • Male contraception/ sterilization • Copper IUD • Not sexually active/abstinence

	<ul style="list-style-type: none"> • Barrier contraception • Tubal ligation/hysterectomy
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • SLE flare excluding nephritis (for SLE) • Lupus nephritis flare (for SLE)

1.C	In women with RD of childbearing age [variables listed], what is the impact of IUD use versus no IUD use on risk of pelvic infection?
POPULATIONS	<p>Women with RD at risk for pregnancy</p> <ul style="list-style-type: none"> • On immunosuppressive medications • Not on immunosuppressive medications
INTERVENTIONS	<p>Use of specific forms of effective birth control, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IUD with copper <ul style="list-style-type: none"> o With or without prophylactic antibiotics at insertion • IUD with progestin <ul style="list-style-type: none"> o With or without prophylactic antibiotics at insertion
COMPARATORS	• Similar patients not using an IUD
OUTCOME	• Infection (pelvic inflammatory disease)

1.D	In RD patients of childbearing age [variables listed], what is the impact of having a sterilization procedure, versus non-RD patients, on likelihood of infection and thrombosis?
POPULATIONS	<p>Patients with RD at risk for pregnancy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Women <ul style="list-style-type: none"> o On immunosuppressive medications o Not on immunosuppressive medications • Men <ul style="list-style-type: none"> o On immunosuppressive medications o Not on immunosuppressive medications
INTERVENTIONS	<p>Use of specific forms of permanent birth control including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tubal ligation (women) • Vasectomy (men)
COMPARATORS	• General population patients without RD having these procedures
OUTCOME	• Infection or complication

1.E	In women with RD of childbearing age, what is the impact of using progestin-only contraception [listed] versus not using progestin-only contraception on bone density and fracture rate?
POPULATIONS	Women with RD of childbearing age
INTERVENTIONS	<p>Using progestin contraception</p> <ul style="list-style-type: none"> • IUD with progestin • Progestin-only pill • Progestin implant • DMPA
COMPARATORS	<ul style="list-style-type: none"> • Women with RD not using any progestin-only contraception • Women without RD using any progestin-only contraception
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Bone density as defined by bone density test (DEXA) • Fracture rate: vertebral and non-vertebral (including fragility and insufficiency fractures)

1.F	In women with RD of childbearing age who are using hormonal contraception [listed], what is the impact of concomitant rheumatology medication use versus no rheumatology medication use on the risk of contraception failure?
POPULATIONS	Women with RD using hormonal contraception <ul style="list-style-type: none"> • Estrogen-progestin pill • Estrogen-progestin patch • Estrogen-progestin vaginal ring • IUD with progestin • Progestin pill • Progestin implant • DMPA • Emergency contraception (morning after pill, mifepristone)
INTERVENTIONS	Use of rheumatology medications <ul style="list-style-type: none"> • Mycophenolate mofetil or mycophenolic acid • Methotrexate • Cyclophosphamide • Leflunomide • Tocilizumab • Thalidomide • Lenalidomide
COMPARATORS	no rheumatology medication use
OUTCOME	contraception failure

PICO 2. Assisted reproductive technologies

2.A	In women with SLE who are undergoing assisted reproductive technology, what is the effect of ART /ovarian stimulation versus no ART /ovarian stimulation on maternal and pregnancy outcomes?
POPULATIONS	Women with SLE who are undergoing ART/ovarian stimulation
INTERVENTIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Ovulation induction agents (clomiphene, aromatase inhibitors, gonatotropin therapy) • Assisted reproductive technologies: ovulation induction with in vitro fertilization / embryo transfer
COMPARATORS	• Similar patients who are not having ART (flare or damage of RD)
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Flare of SLE (compare to SLE patients not having the procedure) • Damage of SLE (including renal failure): compare to SLE patients not having the procedure • Renal risks • Fetal outcomes, with healthy singleton pregnancy as ideal outcome (i.e. what is the risk to the fetus?)

2.B	In women with RD [aPL variable] what is the impact of ART/ovarian stimulation, versus no ART/ovarian stimulation, on risk of maternal thrombosis?
POPULATIONS	Women with RD who are undergoing assisted reproductive technology (ART) <ul style="list-style-type: none"> • With aPL (any) • With aPL (meet criteria for APS)
INTERVENTIONS	Assisted Reproductive Technology to include <ul style="list-style-type: none"> • Ovulation induction agents (clomiphene, aromatase inhibitors, gonatotropin therapy) • Preparation for donor egg/embryo transfer (donor egg recipient) • Assisted reproductive technologies with In vitro fertilization
COMPARATORS	• Similar RD patients not undergoing ART

	<ul style="list-style-type: none"> • Non-RD patients having ART • Among RD patients undergoing ART (study pop) compare with and without aPL
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombosis

2.C	In women with RD who are undergoing assisted reproductive technology, what is the impact of stable/well-controlled disease activity [listed] versus active disease on maternal and pregnancy outcomes?
POPULATIONS	<p>Women with RD who are considering assisted reproductive technology (ART)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stable/well-controlled disease for <1 month on <ul style="list-style-type: none"> o no medication o low-dose prednisone o background medications c/w pregnancy • Stable/well controlled disease for one-three months on <ul style="list-style-type: none"> o no medication o low-dose prednisone o background medications c/w pregnancy • Stable/well controlled disease for 4-6 months on <ul style="list-style-type: none"> o no medication o low-dose prednisone o background medications c/w pregnancy • Stable/well-controlled disease for at least 6 months on <ul style="list-style-type: none"> o no medication o low-dose prednisone o background medications c/w pregnancy
INTERVENTIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Ovulation induction agents (clomiphene, aromatase inhibitors, gonatotropin therapy) • Assisted reproductive technologies: ovulation induction with in vitro fertilization/embryo transfer
COMPARATORS	<ul style="list-style-type: none"> • Similar patients with active disease
OUTCOME	<p>Success of procedure (likelihood of pregnancy)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fetal outcomes • Flare of RD • Damage of RD

2.D	In women with RD who are aPL positive (any) without history of thrombosis who are undergoing assisted reproductive technology, what is the impact of anticoagulation [listed] versus no anticoagulation on maternal and pregnancy outcomes [listed]?
POPULATIONS	Women with RD, aPL positive but no history of thrombosis and not on chronic anticoagulation, who are undergoing ovarian stimulation/assisted reproductive technology (ART)
INTERVENTIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Low-dose aspirin 81 mg • Prophylactic LMWH/UF • Therapeutic LMWH/UF • LDA +LMWH/UF
COMPARATORS	<ul style="list-style-type: none"> • Similar patients undergoing ART and not treated with anticoagulation
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombosis

2.E	In women with RD who are undergoing assisted reproductive technology (ART), what is the impact of discontinuing or changing medications prior to ART if plan is for oocyte or embryo freezing without transfer, versus continuing medications, on maternal and procedure outcomes [listed]?
POPULATIONS	Women with RD on rheumatic disease medications (define)

INTERVENTIONS	Medication adjustment prior to intervention
COMPARATORS	No medication adjustment prior to ART
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Success of procedure (collectively and/or separately: no oocytes recovered, poor fertilization, no embryos) • Blastocyst or embryo grade/aneuploidy • Flare of RD • Damage of RD

2.F	In women with SLE who are undergoing assisted reproductive technology (ART), what is the impact of prophylactic prednisone, versus no prophylactic prednisone, on maternal and procedure outcomes?
POPULATIONS	Women with SLE undergoing ART
INTERVENTIONS	Prophylactic prednisone during ovarian stimulation
COMPARATORS	No prophylactic prednisone during ovarian stimulation
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Success of procedure (likelihood of pregnancy) • Flare of SLE

PICO 3. Fertility Preservation

3.A	In premenopausal women receiving CYC [variables listed] what is the impact of administration of a medication intended to preserve fertility [listed] versus no medication to preserve fertility on maternal outcomes?
POPULATIONS	<p>Any pre-menopausal woman with RD receiving CYC</p> <ul style="list-style-type: none"> o Monthly IV o Euro-lupus o Oral <p>Ages:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teen years • Women 20-29 • Women 30-39 • Women 40 and older
INTERVENTIONS	<ul style="list-style-type: none"> • GnRH analog (antagonist / agonist) co-therapy during cyclophosphamide • Oral contraception co-therapy during cyclophosphamide
COMPARATORS	No hormonal co-therapy
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Return of menstruation following cessation of CYC therapy • Ability to conceive • Premature ovarian insufficiency • RD flare

3.B	In a man with RD receiving CYC, what is the impact of administration of testosterone co-therapy versus no testosterone co-therapy on paternal fertility outcomes [listed]?
POPULATIONS	<p>Any man receiving CYC for RD interested in fathering a child in the future</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monthly IV • Euro-lupus • Oral
INTERVENTIONS	Testosterone co-therapy during cyclophosphamide
COMPARATORS	Similar patients without testosterone co-therapy
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Sperm quality: <ul style="list-style-type: none"> o Sperm count following CYC therapy

	<ul style="list-style-type: none"> o Sperm motility o DNA fragmentation of chromatin • Low testosterone level
3.C	In a man with RD, what is the impact of receiving rheumatology medications [listed], versus no rheumatology medications, on paternal fertility outcomes?
POPULATIONS	Any man receiving rheumatology medications for RD interested in fathering a child in the future
INTERVENTIONS	<ul style="list-style-type: none"> • MTX • Sulfasalazine • Leflunomide • CYC o IV pulse o Euro lupus o Oral
COMPARATORS	Similar patients not taking that medication
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Sperm quality: <ul style="list-style-type: none"> o Sperm count o Sperm motility o DNA fragmentation of chromatin • Low testosterone level

PICO 4. Counseling in Anticipation of Pregnancy

4.A	In women with RD taking mycophenolate mofetil (or mycophenolic acid) for maintenance of quiescent disease who wish to conceive, what is the impact of switching to alternative immunosuppressive agents [listed] prior to attempting conception versus continuing mycophenolate on maternal and pregnancy outcomes [listed]?
POPULATIONS	Women with RD taking mycophenolate for maintenance of quiescent disease who wish to conceive.
INTERVENTIONS	Stop mycophenolate prior to pregnancy and start alternative agent including azathioprine, cyclosporin, tacrolimus, prior to pregnancy
COMPARATORS	Stop mycophenolate prior to pregnancy without replacing it with alternative agent Continue mycophenolate through pregnancy
OUTCOME	Maternal and pregnancy outcomes to include... <ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy loss: spontaneous abortion, stillbirth • MBD • Gestational hypertensive disease including preeclampsia • Preterm birth: preterm birth <34 weeks, preterm birth > 34 and <37 weeks • Induced labor • Premature rupture of membranes • Small for gestational age infants (SGA) • Fetal / neonatal effects: including immunosuppression, organ failure, adverse vaccine reactions in infant (eg BCG) • Long-term offspring effects • Flare of RD • Damage from RD • Maternal morbidity (infection) • Maternal mortality

4.B	In women with RD taking a non-TNF-i biologic or new small molecule drug who wish to conceive, what is the impact of switching to a TNF-i or pregnancy compatible drug prior to conception versus not switching on maternal and pregnancy outcomes [listed]?
POPULATIONS	Women with RD taking a non-TNF-i biologic or new small molecule drug who wish to conceive
INTERVENTIONS	Stop the non-TNF-i biologic or small molecule and change to a TNF-i or pregnancy-compatible synthetic DMARD prior to conception
COMPARATORS	<ul style="list-style-type: none"> • Stop a non-TNF-I biologic or small molecule for pregnancy and don't replace it with another immunosuppressant • Continue the initial medication
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy loss: spontaneous abortion, stillbirth • MBD • Gestational hypertensive disease, including preeclampsia • Preterm birth: preterm birth < 34 weeks, preterm birth \geq 34 and < 37 weeks • Induced labor • Premature rupture of membranes • Small for gestational age infants (SGA) • Fetal/neonatal effects, including immunosuppression, organ failure, adverse vaccine reactions in infant (e.g., BCG) • Long-term offspring effects • Flare of RD • Damage from RD • Maternal morbidity (including infection and thrombosis) • Maternal mortality

4.C	In women who have taken leflunomide within 2 years of wanting to conceive, what is the impact of checking drug level or administering washout [listed] versus not checking drug level or administering washout on maternal and pregnancy outcomes [listed]?
POPULATIONS	Women with RD who have taken leflunomide within 2 years of wanting to conceive
INTERVENTIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Check leflunomide blood level prior to conception • Administer cholestyramine prior to conception if leflunomide level is over acceptable range
COMPARATORS	<ul style="list-style-type: none"> • Not checking leflunomide blood level prior to conception • Not administering cholestyramine prior to conception
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy loss: spontaneous abortion, stillbirth • MBD • Gestational hypertensive disease, including preeclampsia • Preterm birth: preterm birth < 34 weeks, preterm birth \geq 34 and < 37 weeks • Induced labor • Premature rupture of membranes • Small for gestational age infants (SGA) • Fetal/neonatal effects, including immunosuppression, organ failure, adverse vaccine reactions in infant (e.g., BCG) • Long-term offspring effects • Flare of RD • Damage from RD • Maternal morbidity (including infection and thrombosis) • Maternal mortality

4.D	In women with RD on NSAIDs who plan to conceive, what is the impact of stopping the NSAID prior to attempting conception versus not stopping the NSAID on maternal and pregnancy outcomes?
POPULATIONS	women with RD who are trying to conceive and are on NSAIDs
INTERVENTIONS	Stop NSAID prior to attempting pregnancy
COMPARATORS	Continue NSAID until after conception has occurred
OUTCOME	Maternal and pregnancy outcomes to include... <ul style="list-style-type: none"> • Time to conception • Spontaneous abortion

4.E	In patients with RD [listed], what is the impact of having a RD diagnosis compared to not having a RD diagnosis on long-term outcomes in offspring [listed]?
POPULATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Women with RD with <ul style="list-style-type: none"> o SLE o RA o Other RD o APS o Anti-Ro/La • Men with RD with <ul style="list-style-type: none"> o SLE o RA o Other RD o APS o Anti-Ro/La
INTERVENTIONS	having a RD
COMPARATORS	Similar patients without these disease states.
OUTCOME	Long-term outcomes to include... <ul style="list-style-type: none"> • Risk of neurodevelopmental delays in offspring • Risk of autoimmune disease in offspring

4.F	In women with RD on medication affecting folate metabolism [listed] before pregnancy, what is the impact of taking highdose folic acid versus not taking high-dose folic acid on pregnancy outcome [listed]?
POPULATIONS	Women with RD on medication [listed] prior to pregnancy <ul style="list-style-type: none"> o MTX o Sulfasalazine
INTERVENTIONS	Addition of high-dose folic acid (pre-pregnancy and pregnancy)
COMPARATORS	Women with RD on MTX or sulfasalazine before pregnancy not receiving high dose folic acid
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • MBD • Spontaneous abortion • Long term offspring outcomes (neurodevelopmental)

PICO 5. Pregnancy Management

5.A	In women with positive aPL [variables listed], does treating with certain medications during pregnancy [listed] versus not treating impact the maternal and pregnancy outcomes [listed]?
POPULATIONS	Women with positive aPL (aCL, ab2GPI or positive LAC)

	<ul style="list-style-type: none"> o Not meeting clinical or laboratory criteria for APS (low positive aCL or ab2GPI with negative LAC, or presence of nonstandardized aPLs) RA o Not meeting criteria for OB/thrombotic-APS (revised Sapporo criteria) o Meeting criteria for OB-APS (revised Sapporo criteria) o Meeting criteria for OB-APS (revised Sapporo criteria) and having failed standard heparin + low-dose aspirin (Hep+LDA) o Meeting thrombotic APS criteria
INTERVENTIONS	<ul style="list-style-type: none"> • LDA during pregnancy (for women not meeting OB-APS criteria) • Prophylactic Hep+LDA during pregnancy (for women meeting and not meeting OB-APS criteria) • Hydroxychloroquine (with or without other treatments) (all groups) • Prophylactic Hep+LDA with other agent (IVIg, prednisone) during pregnancy (for women meeting OB-APS criteria and failing standard Hep+LDA therapy) • Full dose Hep+LDA (for thrombotic APS: group 5)
COMPARATORS	<ul style="list-style-type: none"> • No treatment during pregnancy (for intervention group A, low-dose aspirin) • LDA treatment (for intervention group B) • Prophylactic hep+LDA (for intervention groups D,E) • No hydroxychloroquine (vs HCQ, Group C)
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy loss: spontaneous abortion, stillbirth • MBD • Gestational hypertensive disease, including preeclampsia • Preterm birth: preterm birth < 34 weeks, preterm birth ≥ 34 and < 37 weeks • Induced labor • Premature rupture of membranes • Small for gestational age infants (SGA) • Fetal/neonatal effects, including immunosuppression, organ failure, adverse vaccine reactions in infant (e.g., BCG) • Long-term offspring effects • Maternal morbidity (including infection and thrombosis) • Maternal mortality • Maternal thrombosis • Maternal hemorrhage

5.B	In women with RD who are considering pregnancy, what is the impact of having quiescent / low activity disease prior to pregnancy [listed] versus having active disease prior to pregnancy on maternal and pregnancy outcomes [listed]?
POPULATIONS	Women with RD who are considering pregnancy
INTERVENTIONS	<p>Quiescent or stable low activity disease for one-three months</p> <p>Quiescent or stable low activity disease for six months</p> <p>Scleroderma: Stable for 2 years</p>
COMPARATORS	Similar patients with active disease
OUTCOME	<p>MBD</p> <p>Gestational hypertensive disease including preeclampsia</p> <p>Preterm birth: preterm birth <34 weeks, preterm birth > 34 and <37 weeks</p> <p>Induced labor</p> <p>Premature rupture of membranes</p> <p>Small for gestational age infants (SGA)</p> <p>Fetal / neonatal effects: including immunosuppression, organ failure, adverse vaccine reactions in infant (eg BCG)</p> <p>Long-term offspring effects</p>

	Flare of RD Damage from RD Maternal morbidity (infection, thrombosis) Maternal mortality
--	---

5.C	In women with RD with currently active disease that would require immunosuppressive therapy in a non-pregnant state, what is the impact of treatment with immunosuppressive therapy compatible with pregnancy [listed] versus no immunosuppressive therapy on maternal and pregnancy outcomes?
POPULATIONS	Women with RD that is currently active and that would require immunosuppressive therapy in a non-pregnant state including those with ... <ul style="list-style-type: none"> • Active SLE without nephritis • SLE nephritis • Myositis • Scleroderma • Inflammatory arthritis (RA, PsA, AS)
INTERVENTIONS	immunosuppressive therapy (such as sDMARD or bDMARD) compatible with pregnancy
COMPARATORS	<ul style="list-style-type: none"> • No treatment for the active RD • Prednisone in addition to compatible DMARD for the active RD • Prednisone alone for the active RD
OUTCOME	Pregnancy loss: spontaneous abortion, stillbirth MBD Gestational hypertensive disease including preeclampsia Preterm birth: preterm birth <34 weeks, preterm birth > 34 and <37 weeks Induced labor Premature rupture of membranes Small for gestational age infants (SGA) Fetal / neonatal effects: including immunosuppression, organ failure, adverse vaccine reactions in infant (eg BCG) Long-term offspring effects Flare of RD Damage from RD Maternal morbidity (infection, thrombosis) Maternal mortality

5.D	In women who are pregnant with scleroderma renal crisis, what is the impact of treatment with ACE-inhibitor or ARB therapy versus similar women not treated with ACE-inhibitor and/or ARB therapy on maternal and pregnancy outcomes [listed]?
POPULATIONS	Women with scleroderma in renal crisis
INTERVENTIONS	Treatment with an ACE-inhibitor or ARB in pregnancy
COMPARATORS	No treatment with an ACE-inhibitor or ARB in pregnancy
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Infant renal function/structure • Maternal renal function • Pregnancy loss (spontaneous abortion, stillbirth) • Maternal death

5.E	In women with RD [listed] who are pregnant [variables listed], what is the impact of treatment with low-dose aspirin (LDA) versus no LDA on maternal and pregnancy outcomes?
-----	--

POPULATIONS	<p>Women with RD who are considering pregnancy</p> <ul style="list-style-type: none"> o Any woman with a RD and <ul style="list-style-type: none"> ▪ Renal disease ▪ Hypertension ▪ aPL(+) but not meeting modified Sapporo APS criteria o SLE o Systemic sclerosis o RA and other inflammatory arthritis o Vasculitis o Myositis o Sjogren's
INTERVENTIONS	Low-dose aspirin
COMPARATORS	Similar patients who are not treated with low-dose aspirin
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy loss: spontaneous abortion, stillbirth • MBD • Gestational hypertensive disease, including preeclampsia • Preterm birth: preterm birth < 34 weeks, preterm birth > 34 and < 37 weeks • Induced labor • Premature rupture of membranes • Small for gestational age infants (SGA) • Damage from RD • Maternal morbidity (including loss of renal function) • Maternal mortality

5.F	In women with SLE who are considering pregnancy or are pregnant [variables listed], what is the impact of treatment with HCQ throughout pregnancy versus no such treatment with HCQ on maternal and pregnancy outcomes [listed]?
POPULATIONS	<p>Women with SLE who are considering pregnancy or are pregnant</p> <p>SLE without renal disease or aPL</p> <p>SLE with renal disease</p> <p>SLE with aPL</p>
INTERVENTIONS	HCQ
COMPARATORS	Similar patients who are not treated with HCQ
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy loss: spontaneous abortion, stillbirth • MBD • Gestational hypertensive disease including preeclampsia • Preterm birth: preterm birth <34 weeks, preterm birth > 34 and <37 weeks • Induced labor • Premature rupture of membranes • Small for gestational age infants (SGA) • Fetal / neonatal effects: including immunosuppression, organ failure, adverse vaccine reactions in infant (eg BCG) • Long-term offspring effects • Flare of SLE • Damage from SLE • Maternal morbidity • Maternal mortality

5.G	In women with SLE, Sjogren's syndrome, systemic sclerosis, or RA, what is the impact of checking autoantibodies [listed] prior to or early in pregnancy versus not checking these antibodies on maternal and pregnancy outcomes?
POPULATIONS	Women with SLE, PSS, SS, or RA who are considering pregnancy or are pregnant

INTERVENTIONS	Checking autoantibodies aPL (aCL IgG, IgM, antiβ2GPI IgG, IgM, LAC) Anti-Ro/La
COMPARATORS	Similar patients who do not have these autoantibodies checked
OUTCOME	Pregnancy loss: spontaneous abortion, stillbirth MBD Gestational hypertensive disease including preeclampsia Preterm birth: preterm birth <34 weeks, preterm birth > 34 and <37 weeks Induced labor Premature rupture of membranes Small for gestational age infants (SGA) Fetal / neonatal effects: including immunosuppression, organ failure, adverse vaccine reactions in infant (eg BCG) Long-term offspring effects Maternal thrombotic event (aPL) Maternal morbidity Maternal mortality Neonatal lupus (anti-Ro/La)

5.H	In women with SLE, Sjogren’s syndrome, systemic sclerosis, or RA, what is the impact of repeated checking of autoantibodies [listed] during pregnancy as compared to not rechecking these antibodies (i.e. checking only once before or early in pregnancy) on maternal and pregnancy outcomes?
POPULATIONS	Women with SLE, Sjogren’s syndrome, systemic sclerosis, or RA who are pregnant
INTERVENTIONS	Re-checking autoantibodies (more than the one time preparing for or early in pregnancy) aPL (aCL IgG, IgM; antiβ2GPI IgG, IgM; LAC) Anti-Ro/La
COMPARATORS	Similar patients who do not have these autoantibodies repeated
OUTCOME	Pregnancy loss: spontaneous abortion, stillbirth MBD Gestational hypertensive disease including preeclampsia Preterm birth: preterm birth <34 weeks, preterm birth > 34 and <37 weeks Induced labor Premature rupture of membranes Small for gestational age infants (SGA) Fetal / neonatal effects: including immunosuppression, organ failure, adverse vaccine reactions in infant (eg BCG) Long-term offspring effects Maternal thrombotic event (aPL) Neonatal lupus (anti-Ro/La) Maternal mortality Maternal morbidity

5.I	In women with RD and serious disease-related damage [listed], what is the impact of pregnancy versus not undertaking or continuing pregnancy on maternal and pregnancy outcome?
POPULATIONS	Women with RD and severe disease manifestations/complications including: <ul style="list-style-type: none"> • Severe hypertension, renal insufficiency or ESRD • Pulmonary disease to include pulmonary hypertension, “shrinking lung”, interstitial fibrosis / restrictive lung disease • Cardiac disease to include severe cardiac valve disease (Libman-Sacks), cardiomyopathy, CAD • Diffuse brain disease (psychosis, dementia)

	<ul style="list-style-type: none"> • Osteonecrosis (hip) • Antiphospholipid syndrome with stroke or MI • Severe deformities of any joint, including cervical spine (especially C1-C2) and hips • Advanced skin disease that interferes with labor/delivery, vascular access, or nursing or childcare • Diffuse muscle weakness including (respiratory and swallowing) • Vascular damage – including stenosis and aneurysm- from vasculitis (especially Takayasu’s) • Severe neuropathies
INTERVENTIONS	Pregnancy
COMPARATORS	<ul style="list-style-type: none"> • No pregnancy • Pregnancy termination
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy loss: spontaneous abortion, stillbirth • MBD • Gestational hypertensive disease including preeclampsia • Preterm birth: preterm birth < 28 weeks, preterm birth>28 and <34 weeks, preterm birth > 34 and <37 weeks • Induced labor • Premature rupture of membranes • Small for gestational age infants (SGA) • Fetal / neonatal effects: including immunosuppression, organ failure, adverse vaccine reactions in infant (eg BCG) • Long-term offspring effects • Flare of RD • Damage from RD • Maternal morbidity • Maternal death

5.J	n women with RD [listed] what is the impact of management by a rheumatologist throughout pregnancy versus no rheumatology management on maternal and pregnancy outcomes [listed]?
POPULATIONS	<p>Women with RD</p> <ul style="list-style-type: none"> • SLE • Inflammatory arthritis • Systemic sclerosis • Vasculitis • UCTD
INTERVENTIONS	Management by a rheumatologist (defined as ‘regular monitoring for rheumatic disease activity and rheumatic medication management during pregnancy’)
COMPARATORS	No management by a rheumatologist
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy loss: spontaneous abortion, stillbirth • MBD • Gestational hypertensive disease including preeclampsia • Preterm birth: preterm birth <34 weeks, preterm birth > 34 and <37 weeks • Induced labor • Premature rupture of membranes • Small for gestational age infants (SGA) • Fetal / neonatal effects: including immunosuppression, organ failure, adverse vaccine reactions in infant (eg BCG) • Long-term offspring effects • Flare of RD • Damage from RD • Maternal morbidity

	• Maternal mortality
5.K	In pregnant women with SLE what is the impact of monitoring laboratory tests [listed] during pregnancy versus no laboratory test monitoring on maternal and pregnancy outcomes [listed]?
POPULATIONS	Pregnant SLE patients
INTERVENTIONS	Checking laboratory tests -including CBC and urine prot/creat ratio -at least every trimester.
COMPARATORS	SLE patients who are on any dose of prednisone or IS at the start of pregnancy who do not have these labs checks.
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy loss: spontaneous abortion, stillbirth • MBD • Gestational hypertensive disease including preeclampsia • Preterm birth: preterm birth <34 weeks, preterm birth > 34 and <37 weeks • Induced labor • Premature rupture of membranes • Small for gestational age infants (SGA) • Fetal / neonatal effects: including immunosuppression, organ failure, adverse vaccine reactions in infant (eg BCG) • Long-term offspring effects • Flare of SLE • Damage from SLE • Maternal morbidity • Maternal mortality
5.L	In women with SLE who are pregnant and develop laboratory or clinical evidence of SLE flare, what is the impact of new or increased treatment with prednisone or compatible immunosuppressive versus no treatment or no increased treatment on maternal and pregnancy outcomes [listed]?
POPULATIONS	Pregnant SLE patients who have laboratory or clinical evidence of lupus flare
INTERVENTIONS	Increase steroids or allowable immunosuppressive agents
COMPARATORS	Pregnant SLE patients who do not receive increased medication
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy loss: spontaneous abortion, stillbirth • MBD • Gestational hypertensive disease including preeclampsia • Preterm birth: preterm birth <34 weeks, preterm birth > 34 and <37 weeks • Induced labor • Premature rupture of membranes • Small for gestational age infants (SGA) • Fetal / neonatal effects: including immunosuppression, organ failure, adverse vaccine reactions in infant (eg BCG) • Long-term offspring effects • Flare of SLE • Damage from SLE • Maternal morbidity • Maternal mortality
5.M	In a woman with RD who is pregnant [listed] what is the impact of planned preterm delivery (<37 weeks) due to rheumatic disease, regardless of obstetric parameters (i.e. regardless of NST results, fetal growth, active preeclampsia, etc.) versus no planned preterm delivery for RD reasons on maternal and pregnancy outcomes?

POPULATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnant women with quiescent or stable mild RD activity • Pregnant women with uncontrolled RD (active RD) and major internal organ inflammation or organ dysfunction (heart, lung, kidney, CNS). • Women RD and a hip replacement(s)
INTERVENTIONS	Induction of labor prior to term (<37 weeks gestation)
COMPARATORS	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of labor after 37 weeks gestation • Spontaneous delivery after 37 weeks gestation
OUTCOME	<p>Health of the mother; health of the infant. Cesarean deliveries.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy loss: stillbirth • Gestational hypertensive disease including preeclampsia • Preterm birth: preterm birth > 34 and <37 weeks • Small for gestational age infants (SGA) • Fetal / neonatal effects: including immunosuppression, organ failure, adverse vaccine reactions in infant (eg BCG) • Long-term offspring effects • Flare of RD • Damage from RD • Maternal morbidity • Maternal mortality • Cesarean section

PICO 6. Management of the anti-Ro and/or La positive mother

6.A	In a pregnant woman with Ro/La antibodies [history variables listed], does fetal echo screening [intervals listed] versus no fetal echo screening impact offspring outcomes [listed]?
POPULATIONS	<p>Pregnant women with anti-Ro or Ro/La and</p> <p>No history of an infant with CHB or NLE</p> <p>History of an infant with CHB</p> <p>History of an infant with other NLE</p>
INTERVENTIONS	<p>Fetal echo screening at</p> <p>Timing:</p> <p>Weeks 20 and 24</p> <p>16/18 weeks to 26/28 weeks</p> <p>Frequency</p> <p>Weekly</p> <p>Every 2 weeks</p>
COMPARATORS	No screening
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Complete heart block • Fetal hydrops/other serious complications • Fetal death or infant death • Need for a pacemaker in childhood

6.B	In a pregnant woman with Ro/La antibodies [history variables listed], what is the impact of taking HCQ throughout pregnancy versus not taking HCQ on offspring outcomes [listed]?
POPULATIONS	<p>women with anti-Ro or Ro/La and</p> <p>No history of an infant with CHB or NLE</p> <p>History of an infant with CHB</p> <p>History of an infant with other NLE</p>
INTERVENTIONS	Hydroxychloroquine for prevention of CHB

COMPARATORS	No treatment with HCQ
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Complete heart block • Fetal hydrops/other serious complications • Fetal death or infant death • Need for a pacemaker in childhood • Other neonatal lupus related findings

6.C	In a pregnant woman with Ro/La antibodies with abnormal fetal ECHO [listed] what is the impact of taking fluorinated steroid versus no fluorinated steroid treatment on offspring outcomes [listed]?
POPULATIONS	women with anti-Ro or Ro/La and Fetus with first degree heart block on echo Fetus with second degree heart block on echo Fetus with complete heart block on echo Fetus with isolated endocardial fibroelastosis on echo
INTERVENTIONS	Dexamethasone/betamethasone treatment (any dose or duration)
COMPARATORS	No treatment with dexamethasone/betamethasone
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Complete heart block • Fetal hydrops/other serious complications • Fetal death or infant death • Need for a pacemaker in childhood

6.D	In a pregnant woman with Ro/La antibodies with abnormal fetal ECHO [listed] what is the impact of IVIG therapy versus no IVIG therapy on offspring outcomes [listed]?
POPULATIONS	women with anti-Ro or Ro/La and Fetus with first degree heart block on echo Fetus with second degree heart block on echo Fetus with CHB on echo Fetus with isolated endocardial fibroelastosis on echo
INTERVENTIONS	IVIG
COMPARATORS	No treatment with IVIG
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Complete heart block • Fetal hydrops/other serious complications • Fetal death or infant death • Need for a pacemaker in childhood

PICO 7. Menopause

7.A	In postmenopausal women with SLE, what is the impact of HRT versus no HRT on risk of SLE flare?
POPULATIONS	Post-menopausal women with SLE
INTERVENTIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Use of oral postmenopausal hormone therapy (estrogen or estrogen/progestin) • Use of estrogen-progestin patch
COMPARATORS	Similar patients not using postmenopausal hormone therapy
OUTCOME	SLE flare

7.B	In postmenopausal women with RD and aPL [variables listed] who experience menopausal symptoms, what is the impact of HRT versus no HRT on thrombosis risk?
-----	--

POPULATIONS	Postmenopausal women with RD and positive aPL <ul style="list-style-type: none"> • With positive aPL and no history of thrombosis • With thrombotic APS on long-term anticoagulation
INTERVENTIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Oral postmenopausal hormone therapy (estrogen or estrogen/progestin) • Estrogen-progestin patch
COMPARATORS	Similar patients not using postmenopausal hormone therapy
OUTCOME	Thrombosis

PICO 8. Long-Term Issues

8.A	In women with OB APS (revised Sapporo criteria), what is the impact of long-term, low-dose aspirin after pregnancy versus no long-term, low-dose aspirin on the risk of thrombosis?
POPULATIONS	Women with positive aPL who meet criteria of OB-APS but do not have a history of thrombosis
INTERVENTIONS	Low-dose aspirin long-term
COMPARATORS	No treatment with long-term, low-dose aspirin
OUTCOME	Risk of thrombosis

PICO 9. Paternal Medication Exposure

9.A	In males with RD on medication who are planning to father a child, what is the impact of stopping medication [listed] prior to conception versus continuing medication on fertility issues and pregnancy outcome?
POPULATIONS	<p>males with RD who are planning to father a child and who are on medication, including...</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nonimmunosuppressive: <ul style="list-style-type: none"> o Classic NSAIDs o Cox2 inhibitors o Antimalarials o Sulfasalazine o Colchicine • Classic, or synthetic, immunosuppressives: <ul style="list-style-type: none"> o Methotrexate o Leflunomide o Azathioprine / 6-MP o Mycophenolate mofetil / mycophenolic acid o Cyclosporine o Tacrolimus o Cyclophosphamide o Thalidomide • Biologic immunosuppressives: TNF-inhibitors: <ul style="list-style-type: none"> o Infliximab o Etanercept o Adalimumab o Golimumab o Certolizumab • Biologic immunosuppressives: Non-TNF biologics: <ul style="list-style-type: none"> o Anakinra o Rituximab o Belimumab

	<ul style="list-style-type: none"> o Abatacept o Tocilizumab o Secukinumab o Ustekinumab • Novel small molecules: o Tofacitinib o Baracitinib o Apremilast • Other: • IVIG • Anticoagulants: o Warfarin o DOACs (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban) o heparin/LMWH o other antiplatelet agents
INTERVENTIONS	stop medication prior to conception
COMPARATORS	continue chronic medication
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • MBD • Spontaneous abortion • Sperm quality (sperm count, morphology, motility) • Time to conception • Need for assisted reproductive technology (ART) • Pregnancy • RD flare • RD damage

PICO 10. Medication safety during pregnancy

10.A	In women with RD who are pregnant or planning pregnancy, what is the impact of continuing medications [listed in PICO 9.A] versus stopping medications before or during pregnancy on maternal and pregnancy outcomes [listed]?
POPULATIONS	women with RD who are pregnant or planning pregnancy
INTERVENTIONS	continuing medications
COMPARATORS	stopping medications before or during pregnancy
OUTCOME	<p>Maternal and pregnancy outcomes to include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy loss, including spontaneous abortion and stillbirth • MBD • Gestational hypertensive disease including preeclampsia • Preterm birth: preterm birth <34 weeks, preterm birth > 34 and <37 weeks • Induced labor • Premature rupture of membranes • Small for gestational age infants (SGA) • Fetal / neonatal effects: including immunosuppression, organ failure, adverse vaccine reactions in infant (eg BCG), and efficacy of vaccines in neonates • Long-term offspring effects (neurodevelopmental and autoimmune disease) • Flare of RD • Damage from RD • Maternal morbidity including infection

PICO 11. Corticosteroids in pregnancy

11.A	In women with RD who are pregnant or planning pregnancy, what is the impact of continuing medications [listed] versus stopping medications before or during pregnancy on maternal and pregnancy outcomes [listed]?
POPULATIONS	<p>Pregnant women with RD and</p> <ul style="list-style-type: none"> • No current RD activity but on steroid (unable to taper off steroids) • Mild-moderate RD activity on steroid • Severe RD activity including internal-organ inflammation from a systemic rheumatic disease (i.e. SLE, vasculitis, etc.)
INTERVENTIONS	<p>Prednisone or equivalent non-fluorinated steroid at dose of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <7.5mg a day (low dose) • 7.5mg-20mg a day (moderate dose) • >20mg a day (high dose) • IV pulse steroids (methylprednisolone) or IM steroid
COMPARATORS	<ul style="list-style-type: none"> • No prednisone treatment • On other DMARDs/biologics compatible with pregnancy ---Asked in previous question
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy loss (spontaneous abortion and stillbirth) • MBD • Preterm birth: preterm birth <34 weeks, preterm birth > 34 and <37 weeks • Premature rupture of membranes • Small for gestational age infants • Gestational hypertensive disease including preeclampsia • Gestational diabetes • Fetal / neonatal effects: including immunosuppression, organ failure, adverse vaccine reactions in infant (eg BCG) • Long-term offspring effects (neurodevelopmental and autoimmune disease) • Maternal morbidity: infection during pregnancy, adrenal insufficiency • Maternal mortality • RD flare

11.B	In women with RD on chronic prednisone (or non-fluorinated steroid equivalent) greater than 7.5 mg daily for greater than 6 months before pregnancy, what is the impact of tapering off steroid when pregnancy is diagnosed versus continuing on the same dose on maternal and fetal outcomes [listed]?
POPULATIONS	Women with RD on chronic prednisone or non-fluorinated steroid equivalent greater than 7.5 mg daily for greater than one year
INTERVENTIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Tapering down to average daily dose of ≤ 7.5mg steroid when pregnancy diagnosed • Tapering off steroid
COMPARATORS	<ul style="list-style-type: none"> • Continue stable steroid dose (> 7.5mg)
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy loss, including spontaneous abortion and stillbirth • MBD • Preterm birth: preterm birth < 34 weeks, preterm birth ≥ 34 and < 37 weeks • Premature rupture of membranes • Small for gestational age infants • Gestational hypertensive disease, including preeclampsia • Gestational diabetes • Long-term outcomes, including growth and development • Maternal morbidity, including infection during pregnancy and adrenal insufficiency • Maternal mortality • RD flare

	• RD damage
11.C	In women with RD on chronic steroid (or non-fluorinated steroid equivalent) greater than 7.5 mg daily for greater than 6 months prior to delivery, what is the impact of administration of stress-dose steroid at the time of delivery [listed] versus no stress-dose steroid on maternal and fetal outcomes [listed]?
POPULATIONS	Women with RD on chronic steroid (or non-fluorinated steroid equivalent) greater than 7.5 mg daily for greater than 6 months and delivering by any mode of delivery
INTERVENTIONS	Stress-dose steroid at the time of delivery
COMPARATORS	No stress-dose steroid
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy loss, including stillbirth • MBD • Preterm birth: preterm birth < 34 weeks, preterm birth ≥ 34 and < 37 weeks • Premature rupture of membranes • Small for gestational age infants • Gestational hypertensive disease, including preeclampsia • Gestational diabetes • Long-term outcomes, including growth and development • Maternal morbidity, including infection and adrenal insufficiency • Maternal mortality • RD flare • RD damage

PICO 12. Lactation and medications

12.A	In women with RD who are considering breastfeeding, what is the impact of taking medication [listed] during breastfeeding versus not taking medication on drug levels and neonatal outcomes [listed]?
POPULATIONS	Women with RD who are lactating and considering breastfeeding
INTERVENTIONS	<p>Continuing/starting medication while breastfeeding, including...</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nonimmunosuppressive: <ul style="list-style-type: none"> o Classic NSAIDs o Cox2 inhibitors o Antimalarials o Sulfasalazine o Colchicine • Classic, or synthetic, immunosuppressives: <ul style="list-style-type: none"> o Methotrexate o Leflunomide o Azathioprine / 6-MP o Mycophenolate mofetil / mycophenolic acid o Cyclosporine o Tacrolimus o Cyclophosphamide o Thalidomide / Lenalidomide? • Biologic immunosuppressives: TNF-inhibitors: <ul style="list-style-type: none"> o Infliximab o Etanercept o Adalimumab o Golimumab o Certolizumab

	<ul style="list-style-type: none"> • Biologic immunosuppressives: Non-TNF biologics: <ul style="list-style-type: none"> o Anakinra o Rituximab o Belimumab o Abatacept o Tocilizumab o Secukinumab o Ustekinumab • Novel small molecules: <ul style="list-style-type: none"> o Tofacitinib o Baracitinib o Apremilast • Other: <ul style="list-style-type: none"> • IVIG • Anticoagulants: <ul style="list-style-type: none"> o Warfarin o heparin/LMWH o other antiplatelet agents
COMPARATORS	Not taking medication while breastfeeding
OUTCOME	<ul style="list-style-type: none"> • Transmission to breast milk • Transmission to infant (serum levels) • Clinical side effects in offspring: <ul style="list-style-type: none"> • Neonatal/ infancy: hospitalization, serious infection, myelosuppression, digestive problems, growth, CNS, adverse vaccine reaction, other • Long term effects, including growth & development

Appendice 2. Valutazione degli outcome

Si riporta la sintesi della consultazione dei membri del Panel (n = 21/21, dal 13 al 24 marzo 2022) e degli Stakeholder (n = 32; online survey dal 15 al 29 aprile 2022) sulla valutazione degli outcome attraverso una survey online via REDcap®. Sono di seguito riportati definizioni e descrizioni degli outcome della linea guida di riferimento in inglese e relativa traduzione. Gli esiti di voto sono riportati come media e deviazione standard (ds).

Classificazione degli outcome (metodo GRADE): legenda

Valutazione del Panel (n = 21)

<i>non importanti</i>			<i>importanti ma non essenziali</i>			<i>importanti ed essenziali</i>		
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Valutazione degli Stakeholder (n = 32)

<i>concordanza nulla</i>			<i>indifferente</i>			<i>concordanza massima</i>		
1	2	3	4	5	6	7	8	9

OUTCOME POSITIVI

1) MATERNI O PATERNI

- Quiescent or stable with low rheumatic disease activity, including those patients on pregnancy-compatible medications and/or <7.5mg/day prednisone.

Malattia reumatologica in remissione o in bassa attività di malattia stabile, inclusi i pazienti in terapia con trattamenti compatibili con la gravidanza e/o prednisone <7.5 mg al dì

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	8.0 (1.8)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	8.3 (0.6)	<i>concordanza massima</i>

- Ability to conceive, Time to conception

Abilità al concepimento, tempo al concepimento

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.1 (1.5)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	7.4 (1.0)	<i>concordanza massima</i>

2) SOLO MATERNI

- Return of menstruation following cessation of immunosuppressive therapy (e.g. cyclophosphamide)

Ripresa del ciclo mestruale dopo l'interruzione della terapia immunosoppressiva (ad es. ciclofosfamide)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.4 (1.0)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	7.3 (1.5)	<i>concordanza massima</i>

3) SOLO PATERNI

- Sperm quality: sperm count following immunosuppressive therapy (e.g. cyclophosphamide); sperm motility, sperm morphology

Qualità dello sperma: conta dopo l'interruzione della terapia immunosoppressiva (ad es. ciclofosfamide), motilità, morfologia

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.3 (1.1)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	7.6 (0.9)	<i>concordanza massima</i>

4) RELATIVI ALLA GRAVIDANZA

- Success of procedure (likelihood of pregnancy) with assisted reproductive technology (ART)

Successo di procedure (probabilità di gravidanza) di tipo tecnologie di riproduzione assistita

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.3 (1.1)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	7.3 (1.0)	<i>concordanza massima</i>

OUTCOME NEGATIVI

1) MATERNI O PATERNI

- Active disease and/or rheumatic disease flare (e.g. Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus)

Malattia attiva e/o riacutizzazione di malattia reumatologica (ad es. di artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	8.1 (1.0)	<i>importanti ed essenziali</i>

Stakeholder	8.6 (0.6)	<i>concordanza massima</i>
-------------	-----------	----------------------------

- Rheumatic disease damage (organ damage resulting from rheumatic disease that may impact maternal / fetal pregnancy outcomes, patient health-related quality of life, or patient lifespan)

Danno da malattia reumatologica (danno d'organo causato dalla malattia reumatologica che può avere un impatto sugli outcome materno-fetali relativi alla gravidanza, qualità di vita del paziente, longevità del paziente)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	8.5 (0.7)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	8.5 (0.7)	<i>concordanza massima</i>

- Bone density as defined by bone density test (DEXA); Fracture rate: vertebral and non-vertebral (including fragility and insufficiency fractures)

Densità ossea definita tramite apposito esame (DEXA); tasso di fratture vertebrali e non-vertebrali (incluso le fratture da fragilità e da insufficienza)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	6.9 (1.1)	<i>importanti ma non essenziali</i>
Stakeholder	6.2 (1.3)	<i>indifferente</i>

- Thrombosis / trombosi

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	8.2 (1.2)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	8.5 (0.6)	<i>concordanza massima</i>

- Unintended pregnancy rate or contraception failure rate

Tasso di gravidanze indesiderate o di fallimento della contraccezione

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.1 (1.3)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	7.1 (1.1)	<i>concordanza massima</i>

2) SOLO MATERNI

- Maternal morbidity: infection during pregnancy (including pelvic inflammatory disease), adrenal insufficiency, thrombosis, haemorrhage, loss of renal function

Sviluppo materno di comorbidità: infezioni in corso di gravidanza (inclusa la malattia infiammatoria pelvica), insufficienza surrenalica, trombosi, emorragie, perdita della funzionalità renale

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	8.0 (0.9)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	8.1 (1.4)	<i>concordanza massima</i>

Maternal death / Mortalità materna

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	8.7 (1.1)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	8.6 (1.3)	<i>concordanza massima</i>

Premature ovarian insufficiency / insufficienza ovarica prematura

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.7 (0.9)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	7.8 (0.8)	<i>concordanza massima</i>

3) SOLO PATERNI

Low testosterone level / Bassi livelli di testosterone

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	6.4 (1.6)	<i>importanti ma non essenziali</i>
Stakeholder	6.4 (1.3)	<i>indifferente</i>

4) RELATIVI ALLA GRAVIDANZA

Pregnancy loss, spontaneous abortion, stillbirth

Perdita della gravidanza, aborto spontaneo, morte perinatale

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	8.0 (1.8)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	8.5 (0.6)	<i>concordanza massima</i>

Blastocyst or embryo grade/aneuploidy

Blastocisti/embrionale: aneuploidia

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
--	-----------------	-------------------------

Panel	6.6 (1.4)	<i>importanti ma non essenziali</i>
Stakeholder	6.6 (1.4)	<i>indifferente</i>

- Gestational hypertensive disease including preeclampsia

Malattia ipertensiva gestazionale, inclusa preeclampsia

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	8.4 (0.8)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	8.5 (0.7)	<i>concordanza massima</i>

- Preterm birth: preterm birth <34 weeks, preterm birth ≥ 34 and <37 weeks

Nascita pretermine: <34° settimana, ≥ 34 ° settimana e <37° settimana

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	8.1 (1.0)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	8.2 (1.0)	<i>concordanza massima</i>

- Induced labor / Induzione del travaglio

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	6.4 (1.5)	<i>importanti ma non essenziali</i>
Stakeholder	6.5 (1.3)	<i>indifferente</i>

- Premature rupture of membranes / Rottura prematura delle membrane

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.4 (1.0)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	7.1 (0.7)	<i>concordanza massima</i>

- Cesarean section rate / Tasso di parti cesarei

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	6.8 (1.6)	<i>importanti ma non essenziali</i>
Stakeholder	6.3 (1.2)	<i>indifferente</i>

4) RELATIVI AL NEONATO

- Major birth defects (MBD): Structural anomaly with medical or cosmetic significance, present at or before birth

Anomalie fetali maggiori: anomalie strutturali con significato medico o cosmetico, prima della nascita o presenti alla nascita

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	8.3 (0.8)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	8.4 (0.6)	<i>concordanza massima</i>

Small for gestational age infants (SGA) / Piccolo per l'età gestazionale

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.9 (1.1)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	7.7 (0.7)	<i>concordanza massima</i>

Hospitalization / Ospedalizzazione

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.5 (1.1)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	7.5 (1.0)	<i>concordanza massima</i>

Immunosuppression / Immunosoppressione

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.9 (0.9)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	7.8 (0.8)	<i>concordanza massima</i>

Organ failure / Insufficienza d'organo

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	8.5 (0.7)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	8.3 (0.9)	<i>concordanza massima</i>

Adverse vaccine reactions and insufficient vaccine response

Reazione avversa a vaccini e insufficiente risposta vaccinale

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.6 (1.2)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	7.1 (1.5)	<i>concordanza massima</i>

Neonatal death / Morte neonatale

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	8.8 (0.4)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	8.7 (0.5)	<i>concordanza massima</i>

- Long-term offspring outcomes: Neurocognitive effects

Outcome a lungo termine della prole: effetti neurocognitivi

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	8.1 (1.1)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	8.3 (0.5)	<i>concordanza massima</i>

- Long-term offspring outcomes: Autoimmune disease

Outcome a lungo termine della prole: malattie autoimmuni

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.4 (1.6)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	7.4 (1.2)	<i>concordanza massima</i>

- Transmission to breast milk / Trasmissione nel latte materno

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	7.9 (0.9)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	7.8 (0.7)	<i>concordanza massima</i>

- Transmission to infant (serum levels) / Trasmissione al neonato (livelli sierici)

	Voto media (ds)	Esito della valutazione
Panel	8.0 (0.9)	<i>importanti ed essenziali</i>
Stakeholder	7.9 (0.8)	<i>concordanza massima</i>

Appendice 3. Stringhe di ricerca

Stringhe (Parole chiave) delle linee guida di riferimento utilizzate per la ricerca e l'aggiornamento dell'evidenza scientifica sulle banche dati Medline, Embase, Cochrane nei limiti temporali sotto indicati.

L'aggiornamento include il periodo dal 9 maggio 2018 (data di fine ricerca della linea guida di riferimento) al 6 aprile 2022. Un secondo aggiornamento è stato eseguito considerando il periodo dal 7 aprile 2022 al 22 gennaio 2023.

1) Medline via Pubmed.

L'utilizzo della stringa di ricerca pubblicata nella linea guida di riferimento non ha prodotto risultati (stringa omessa in appendice). La ricerca sulla banca dati Medline è stata eseguita via Embase.com.

2) Embase via Embase.com

Ai fini della ricerca è stata mantenuta la suddivisione in 12 PICO della linea guida di riferimento come riportato a seguire.

PICO 1

('thrombosis'/exp OR thrombos*:ti,ab OR atherothrombosis:ti,ab OR rethrombosis:ti,ab OR sclerothrombosis:ti,ab OR 'thromboobliterative disease':ti,ab OR 'thromboocclusive disease':ti,ab OR thrombotic:ti,ab OR 'blood clot':ti,ab OR 'blood clots':ti,ab OR dvt:ti,ab OR emboli*:ti,ab OR thrombus:ti,ab) AND ('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematoses visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematoses disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematoses':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjogren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR 'scleroderma':ti,ab,de OR morphoea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) AND ('hormonal contraception'/exp OR 'hormonal

contraception':ti,ab OR 'hormonal contraceptive':ti,ab OR 'hormonal contraceptives':ti,ab OR ('contraceptive agent'/exp AND (hormon*:ti,ab,de OR progestin*:ti,ab,de OR estrogen*:ti,ab)) OR 'estrogen progestagen'/exp OR 'estrogen progestin':ti,ab OR 'estrogen-progestin':ti,ab OR (('medroxyprogesterone acetate'/exp OR acetoxymethylprogesterone:ti,ab OR amen:ti,ab OR aragest:ti,ab OR aragest) AND 5:ti,ab) OR clinofem:ti,ab OR clinovir:ti,ab OR curretab:ti,ab OR cycrin:ti,ab OR 'depo prodasone':ti,ab OR 'depo provera':ti,ab OR 'depo subq provera 104':ti,ab OR 'depo-prodasone':ti,ab OR 'depo- provera':ti,ab OR 'depo-subq provera 104':ti,ab OR 'depo-subqprovera':ti,ab OR 'depo-subqprovera104':ti,ab OR depoclinovir:ti,ab OR 'depomedroxyprogesterone acetate':ti,ab OR depoprodasone:ti,ab OR depopromone:ti,ab OR depoprovera:ti,ab OR 'depot provera':ti,ab OR estrofarlital:ti,ab OR farkital:ti,ab OR farlital:ti,ab OR gestapolar:ti,ab OR gestapuran:ti,ab OR gestapurone:ti,ab OR 'hysron h':ti,ab OR lutopolar:ti,ab OR 'lutoral farmit':ti,ab OR manodepa:ti,ab OR 'medioxyprogesterone acetate':ti,ab OR 'medroxy progesterone acetate':ti,ab OR medroxyprogesteronacetate:ti,ab OR 'medroxyprogesterone 17 acetate':ti,ab OR 'medroxyprogesterone 17- acetate':ti,ab OR meges:ti,ab OR megestron:ti,ab OR meprate:ti,ab OR methylacetoxypregesterone:ti,ab OR methylpregnone:ti,ab OR 'mpa gyn 5':ti,ab OR 'nsc 26 386':ti,ab OR 'nsc 26386':ti,ab OR nsc26386:ti,ab OR oragest:ti,ab OR perkitex:ti,ab OR perlutex:ti,ab OR prodafem:ti,ab OR prodasone:ti,ab OR progen:ti,ab OR progevera:ti,ab OR prothyra:ti,ab OR provera:ti,ab OR 'provera depot':ti,ab OR 'provera dosepak':ti,ab OR ralovera:ti,ab OR repromap:ti,ab OR veramix:ti,ab OR veraplex:ti,ab OR 'medroxyprogesterone acetate':ti,ab OR 'dmpa':ti,ab,kw OR 'mifepristone'/exp OR corlux:ti,ab OR corluxin:ti,ab OR korlym:ti,ab OR lunarete:ti,ab OR mifegest:ti,ab OR mifegyne:ti,ab OR mifeprex:ti,ab OR pictovir:ti,ab OR 'ru 38 486':ti,ab OR 'ru 38486':ti,ab OR 'ru 486':ti,ab OR 'ru 486 6':ti,ab OR ru38486:ti,ab OR ru486:ti,ab OR 'vgx 410':ti,ab OR 'vgx 410c':ti,ab OR vgx410:ti,ab OR vgx410c:ti,ab OR mifepristone:ti,ab OR 'morning after pill':ti,ab OR 'levonorgestrel releasing intrauterine system'/exp OR kyleena:ti,ab OR 'levonorgestrel-releasing intrauterine system':ti,ab OR liletta:ti,ab OR (('intrauterine contraceptive device'/exp OR 'i.u.d.':ti,ab OR 'intra uterine device':ti,ab OR 'intra cervical device':ti,ab OR 'intraperitoneal intrauterine contraceptive device':ti,ab OR 'intrauterine coil':ti,ab OR 'intrauterine contraception':ti,ab OR 'intrauterine contraceptive':ti,ab OR 'intrauterine device':ti,ab OR 'intrauterine devices':ti,ab OR iucd:ti,ab OR iud:ti,ab) AND progestin*:ti,ab,de) OR 'gestagen'/exp OR acetomepregenol:ti,ab,de OR algestone:ti,ab,de OR allylestrenol:ti,ab,de OR altrenogest:ti,ab,de OR brexanolone:ti,ab,de OR 'chlormadinone derivative':ti,ab,de OR 'cyproterone derivative':ti,ab,de OR demegestone:ti,ab,de OR depositon:ti,ab,de OR 'desogestrel derivative':ti,ab,de OR 'dienogest derivative':ti,ab,de OR dimethisterone:ti,ab,de OR drospirenone:ti,ab,de OR dydrogesterone:ti,ab,de OR elcometrine:ti,ab,de OR eltanolone:ti,ab,de OR ethisterone:ti,ab,de OR etonogestrel:ti,ab,de OR 'etynodiol derivative':ti,ab,de OR 'flugestone acetate':ti,ab,de OR flumedroxone:ti,ab,de OR 'flumedroxone acetate':ti,ab,de OR gestaclone:ti,ab,de OR gestodene:ti,ab,de OR gestonorone:ti,ab,de OR gestrinone:ti,ab,de OR 'levonorgestrel derivative':ti,ab,de OR 'lynestrenol derivative':ti,ab,de OR medrogestone:ti,ab,de OR megestrol:ti,ab,de OR melengestrol:ti,ab,de OR methylestrenolone:ti,ab,de OR 'nomegestrol derivative':ti,ab,de OR norelgestromin:ti,ab,de OR 'norethisterone derivative':ti,ab,de OR noretynodrel:ti,ab,de OR norgestimate:ti,ab,de OR norgestomet:ti,ab,de OR 'norgestrel derivative':ti,ab,de OR norgestrienone:ti,ab,de OR osaterone:ti,ab,de OR pregnanediol:ti,ab,de OR pregnanedione:ti,ab,de OR pregnanetriol:ti,ab,de OR 'progesterone derivative':ti,ab,de OR proligestone:ti,ab,de OR promegestone:ti,ab,de OR segesterone:ti,ab,de OR sepranolone:ti,ab,de OR tanaproget:ti,ab,de OR tosagestin:ti,ab,de OR trimegestone:ti,ab,de OR trophigil:ti,ab,de OR gestogen:ti,ab OR progestagen:ti,ab OR 'progestational activity':ti,ab OR 'progestational agent':ti,ab OR 'progestational drug':ti,ab OR 'progestational hormones':ti,ab OR 'progestative agent':ti,ab OR 'progestative drug':ti,ab OR progestin:ti,ab OR progestine:ti,ab OR progestins:ti,ab OR progestogen:ti,ab OR (('estrogen'/exp OR estrogen:ti,ab) AND ('gestagen'/exp OR gestagen:ti,ab OR progestin*:ti,ab)) OR (('ethinylestradiol'/exp OR ethinylestradiol:ti,ab OR aethinylstradiol:ti,ab OR 'diogyn e':ti,ab OR diolyn:ti,ab OR dyloform:ti,ab OR 'e 4876':ti,ab OR e4876:ti,ab OR esteed:ti,ab OR estigyn:ti,ab OR estinyl:ti,ab OR 'estinyl oestradiol':ti,ab OR 'eston e':ti,ab OR estoral:ti,ab OR estrasal:ti,ab OR 'estrolan e':ti,ab OR 'estronex tablets':ti,ab OR 'estroral pabyrn':ti,ab OR ethidol:ti,ab OR 'ethin oestryl':ti,ab OR ethinoral:ti,ab OR 'ethinyl estradiol':ti,ab OR 'ethinyl oestradiol':ti,ab OR ethinylestradiole:ti,ab OR ethinylestradiolum:ti,ab OR ethinyloestradiol:ti,ab OR 'ethynil estradiol':ti,ab OR ethynilestradiol:ti,ab OR 'ethynyl estradiol':ti,ab OR ethynylestradiol:ti,ab OR eticiclin:ti,ab OR eticyclin:ti,ab

OR eticyclol:ti,ab OR eticylol:ti,ab OR etifollin:ti,ab OR etinestrol:ti,ab OR etinestryl:ti,ab OR etinilestradiolo:ti,ab OR etinoestryl:ti,ab OR etinylestradiol:ti,ab OR etivex:ti,ab OR feminone:ti,ab OR fodinyl:ti,ab OR follicoral:ti,ab OR follikorol:ti,ab OR ginestrene:ti,ab OR ginormon:ti,ab OR gynoral:ti,ab OR hewestrol:ti,ab OR hewoestrol:ti,ab OR ibioculine:ti,ab OR inestra:ti,ab OR kolpolyn:ti,ab OR linoral:ti,ab OR lynestoral:ti,ab OR lynoral:ti,ab OR manodiol:ti,ab OR menolyn:ti,ab OR metrociclina:ti,ab OR metroval:ti,ab OR mikrofollin:ti,ab OR nadestryl:ti,ab OR neo) AND estrone:ti,ab OR 'neo oestrone':ti,ab OR neoestrone:ti,ab OR 'norma oestren':ti,ab OR novestrol:ti,ab OR 'nsc 10973':ti,ab OR nsc10973:ti,ab OR nylestin:ti,ab OR oestralyn:ti,ab OR oestroperos:ti,ab OR oradiol:ti,ab OR orestralyn:ti,ab OR ostral:ti,ab OR perovex:ti,ab OR 'primogyn c':ti,ab OR 'primogyn m':ti,ab OR 'progynon c':ti,ab OR 'progynon m':ti,ab) OR (('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematoses visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematoses disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematoses':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjogren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphoea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) AND ('hormonal contraception'/exp OR 'hormonal contraception':ti,ab OR 'hormonal contraceptive':ti,ab OR 'hormonal contraceptives':ti,ab OR ('contraceptive agent'/exp AND (hormon*:ti,ab,de OR progestin*:ti,ab,de OR estrogen*:ti,ab)) OR 'estrogen progestagen'/exp OR 'estrogen progestin':ti,ab OR 'estrogen-progestin':ti,ab OR (('medroxyprogesterone acetate'/exp OR acetoxymethylprogesterone:ti,ab OR amen:ti,ab OR aragest:ti,ab OR aragest) AND 5:ti,ab) OR clinofem:ti,ab OR clinovir:ti,ab OR curretab:ti,ab OR cycrin:ti,ab OR 'depo prodasone':ti,ab OR 'depo provera':ti,ab OR 'depo subq provera 104':ti,ab OR 'depo-prodasone':ti,ab OR 'depo-provera':ti,ab OR 'depo-subq provera 104':ti,ab OR 'deposubqprovera':ti,ab OR 'depo-subqprovera104':ti,ab OR depoclinovir:ti,ab OR 'depomedroxyprogesterone acetate':ti,ab OR depoprodasone:ti,ab OR depopromone:ti,ab OR depoprovera:ti,ab OR 'depot provera':ti,ab OR estrofarlital:ti,ab OR farkital:ti,ab OR farlital:ti,ab OR gestapolar:ti,ab OR gestapuran:ti,ab OR gestapuron:ti,ab OR 'hysron h':ti,ab OR lutopolar:ti,ab OR 'lutoral farmit':ti,ab OR manodepa:ti,ab OR 'medioxyprogesterone acetate':ti,ab OR 'medroxy progesterone acetate':ti,ab OR medroxyprogesteronacetate:ti,ab OR 'medroxyprogesterone 17 acetate':ti,ab OR

'medroxyprogesterone 17-acetate':ti,ab OR meges:ti,ab OR megestron:ti,ab OR meprate:ti,ab OR methylacetoxyprogesterone:ti,ab OR methylpregnone:ti,ab OR 'mpa gyn 5':ti,ab OR 'nsc 26 386':ti,ab OR 'nsc 26386':ti,ab OR nsc26386:ti,ab OR oragest:ti,ab OR perkitex:ti,ab OR perlutex:ti,ab OR prodafem:ti,ab OR prodasone:ti,ab OR progen:ti,ab OR progevera:ti,ab OR prothya:ti,ab OR provera:ti,ab OR 'provera depot':ti,ab OR 'provera dosepak':ti,ab OR ralovera:ti,ab OR repromap:ti,ab OR veramix:ti,ab OR veraplex:ti,ab OR 'medroxyprogesterone acetate':ti,ab OR 'dmpa':ti,ab,kw OR 'mifepristone'/exp OR corlux:ti,ab OR corluxin:ti,ab OR korlym:ti,ab OR lunarette:ti,ab OR mifegest:ti,ab OR mifegyne:ti,ab OR mifeprex:ti,ab OR pictovir:ti,ab OR 'ru 38 486':ti,ab OR 'ru 38486':ti,ab OR 'ru 486':ti,ab OR 'ru 486 6':ti,ab OR ru38486:ti,ab OR ru486:ti,ab OR 'vgx 410':ti,ab OR 'vgx 410c':ti,ab OR vgx410:ti,ab OR vgx410c:ti,ab OR mifepristone:ti,ab OR 'morning after pill':ti,ab OR 'levonorgestrel releasing intrauterine system'/exp OR kyleena:ti,ab OR 'levonorgestrel-releasing intrauterine system':ti,ab OR liletta:ti,ab OR (('intrauterine contraceptive device'/exp OR 'i.u.d.':ti,ab OR 'intra uterine device':ti,ab OR 'intra cervical device':ti,ab OR 'intraperitoneal intrauterine contraceptive device':ti,ab OR 'intrauterine coil':ti,ab OR 'intrauterine contraception':ti,ab OR 'intrauterine contraceptive':ti,ab OR 'intrauterine device':ti,ab OR 'intrauterine devices':ti,ab OR iucd:ti,ab OR iud:ti,ab) AND progestin*:ti,ab,de) OR 'gestagen'/exp OR acetomepregenol:ti,ab,de OR algestone:ti,ab,de OR allylestrenol:ti,ab,de OR altrenogest:ti,ab,de OR brexanolone:ti,ab,de OR 'chlormadinone derivative':ti,ab,de OR 'cyproterone derivative':ti,ab,de OR demegestone:ti,ab,de OR deposiston:ti,ab,de OR 'desogestrel derivative':ti,ab,de OR 'dienogest derivative':ti,ab,de OR dimethisterone:ti,ab,de OR drospirenone:ti,ab,de OR dydrogesterone:ti,ab,de OR elcometrine:ti,ab,de OR eltanolone:ti,ab,de OR ethisterone:ti,ab,de OR etonogestrel:ti,ab,de OR 'etynodiol derivative':ti,ab,de OR 'flugestone acetate':ti,ab,de OR flumedroxone:ti,ab,de OR 'flumedroxone acetate':ti,ab,de OR gestaclone:ti,ab,de OR gestodene:ti,ab,de OR gestonorone:ti,ab,de OR gestrinone:ti,ab,de OR 'levonorgestrel derivative':ti,ab,de OR 'lynestrenol derivative':ti,ab,de OR medrogestone:ti,ab,de OR megestrol:ti,ab,de OR melengestrol:ti,ab,de OR methylestrenolone:ti,ab,de OR 'nomegestrol derivative':ti,ab,de OR norelgestromin:ti,ab,de OR 'norethisterone derivative':ti,ab,de OR noretynodrel:ti,ab,de OR norgestimate:ti,ab,de OR norgestomet:ti,ab,de OR 'norgestrel derivative':ti,ab,de OR norgestrienone:ti,ab,de OR osaterone:ti,ab,de OR pregnanediol:ti,ab,de OR pregnanedione:ti,ab,de OR pregnanetriol:ti,ab,de OR 'progesterone derivative':ti,ab,de OR proligestone:ti,ab,de OR promegestone:ti,ab,de OR segesterone:ti,ab,de OR sepranolone:ti,ab,de OR tanaproget:ti,ab,de OR tosagestin:ti,ab,de OR trimegestone:ti,ab,de OR trophigil:ti,ab,de OR gestogen:ti,ab OR progestagen:ti,ab OR 'progestational activity':ti,ab OR 'progestational agent':ti,ab OR 'progestational drug':ti,ab OR 'progestational hormones':ti,ab OR 'progestative agent':ti,ab OR 'progestative drug':ti,ab OR progestin:ti,ab OR progestine:ti,ab OR progestins:ti,ab OR progestogen:ti,ab OR (('estrogen'/exp OR estrogen:ti,ab) AND ('gestagen'/exp OR gestagen:ti,ab OR progestin*:ti,ab)) OR (('ethinylestradiol'/exp OR ethinylestradiol:ti,ab OR aethinylstradiol:ti,ab OR 'diogyn e':ti,ab OR diolyn:ti,ab OR dyloform:ti,ab OR 'e 4876':ti,ab OR e4876:ti,ab OR esteed:ti,ab OR estigyn:ti,ab OR estinyl:ti,ab OR 'estinyl oestradiol':ti,ab OR 'eston e':ti,ab OR estoral:ti,ab OR estrasal:ti,ab OR 'estrolan e':ti,ab OR 'estronex tablets':ti,ab OR 'estroral pabym':ti,ab OR ethidol:ti,ab OR 'ethin oestryl':ti,ab OR ethinoral:ti,ab OR 'ethinyl estradiol':ti,ab OR 'ethinyl oestradiol':ti,ab OR ethinylestradiole:ti,ab OR ethinylestradiolum:ti,ab OR ethinyloestradiol:ti,ab OR 'ethynil estradiol':ti,ab OR ethynilestradiol:ti,ab OR 'ethynyl estradiol':ti,ab OR ethynylestradiol:ti,ab OR eticiclin:ti,ab OR eticyclin:ti,ab OR eticyclol:ti,ab OR eticylol:ti,ab OR etifollin:ti,ab OR etinestrol:ti,ab OR etinestryl:ti,ab OR etinilestradiolo:ti,ab OR etinoestryl:ti,ab OR etinylestradiol:ti,ab OR etivex:ti,ab OR feminone:ti,ab OR fodinyl:ti,ab OR follicoral:ti,ab OR follikoral:ti,ab OR ginestrene:ti,ab OR ginormon:ti,ab OR gynoral:ti,ab OR hewestrol:ti,ab OR hewoestrol:ti,ab OR ibioculine:ti,ab OR inestra:ti,ab OR kolpolyn:ti,ab OR linoral:ti,ab OR lynestoral:ti,ab OR lynoral:ti,ab OR manodiol:ti,ab OR menolyn:ti,ab OR metrociclina:ti,ab OR metroval:ti,ab OR mikrofollin:ti,ab OR nadestryl:ti,ab OR neo) AND estrone:ti,ab) OR 'neo oestrone':ti,ab OR neoestrone:ti,ab OR 'norma oestren':ti,ab OR novestrol:ti,ab OR 'nsc 10973':ti,ab OR nsc10973:ti,ab OR nylestin:ti,ab OR oestralyn:ti,ab OR oestroperos:ti,ab OR oradiol:ti,ab OR orestralyn:ti,ab OR ostral:ti,ab OR perovex:ti,ab OR 'primogyn c':ti,ab OR 'primogyn m':ti,ab OR 'progynon c':ti,ab OR 'progynon m':ti,ab) AND ('disease exacerbation'/exp OR 'disease exacerbation':ti,ab OR flare:ti,ab OR flares:ti,ab OR 'disease aggravation':ti,ab)) OR (('intrauterine contraceptive device'/exp OR 'copper intrauterine device'/exp OR 'levonorgestrel releasing intrauterine system'/exp OR kyleena:ti,ab OR 'levonorgestrel-releasing intrauterine

system':ti,ab OR liletta:ti,ab OR 'intrauterine device':ti,ab OR 'dalkon shield':ti,ab OR 'dana device':ti,ab OR 'i.u.d.':ti,ab OR 'intra uterine device':ti,ab OR 'intra cervical device':ti,ab OR 'intrauterine contraceptive':ti,ab OR 'intrauterine coil':ti,ab OR 'intrauterine contraception':ti,ab OR 'intrauterine devices':ti,ab OR iucd:ti,ab OR iud:ti,ab OR 'lippes loop':ti,ab OR 'margulies spiral':ti,ab OR 'margulie coil':ti,ab OR novagard:ti,ab OR 'obstructive contraceptive device':ti,ab OR 'saf t coil':ti,ab OR 'uterus contraceptive':ti,ab) AND ('pelvic inflammatory disease'/exp OR 'adnexitis':ti,ab OR 'metritis':ti,ab OR 'pelvioperitonitis':ti,ab OR 'pelvis abscess':ti,ab OR 'salpingitis':ti,ab OR 'pelvic infection':ti,ab OR 'pelvic inflammatory disease':ti,ab OR 'fallopian tube inflammation':ti,ab OR 'uterine tube inflammation':ti,ab) AND ('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoetica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematodes visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjoegren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjoegren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjoegren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphoea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) OR (('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoetica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus

erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematoses visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematoses disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematoses':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjoegren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjoegren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjoegren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphoea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) AND ('reproductive sterilization'/exp OR 'female sterilization':ti,ab OR ovariectom*:ti,ab OR salpingoophorectom*:ti,ab OR 'uterine tube sterilization':ti,ab OR salpingectom*:ti,ab OR 'uterine tube coagulation':ti,ab OR 'uterine tube ligation':ti,ab OR 'male sterilization':ti,ab OR 'castration':ti,ab OR orchiectom*:ti,ab OR vasectom*:ti,ab OR 'reproductive sterilisation':ti,ab OR 'sexual sterilisation':ti,ab OR 'sexual sterilization':ti,ab OR 'reproductive sterilization':ti,ab OR 'tubal ligation':ti,ab) AND ('infection'/exp OR 'infection':ti,ab OR infections:ti,ab OR infective:ti,ab OR abscess*:ti,ab OR infectious:ti,ab OR infected:ti,ab OR infecting:ti,ab OR infect:ti,ab OR infects:ti,ab OR 'thrombosis'/exp OR thrombos*:ti,ab OR atherothrombosis:ti,ab OR rethrombosis:ti,ab OR sclerothrombosis:ti,ab OR 'thromboobliterative disease':ti,ab OR 'thromboocclusive disease':ti,ab OR thrombotic:ti,ab OR 'blood clot':ti,ab OR 'blood clots':ti,ab OR dvt:ti,ab OR emboli*:ti,ab OR thrombus:ti,ab)) OR (('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematoses visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematoses disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematoses':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjoegren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjoegren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjoegren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR

'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) AND ('gestagen'/exp OR acetomepregenol:ti,ab,de OR algestone:ti,ab,de OR allylestrenol:ti,ab,de OR altrenogest:ti,ab,de OR brexanolone:ti,ab,de OR 'chlormadinone derivative':ti,ab,de OR 'cyproterone derivative':ti,ab,de OR demegestone:ti,ab,de OR deposiston:ti,ab,de OR 'desogestrel derivative':ti,ab,de OR 'dienogest derivative':ti,ab,de OR dimethisterone:ti,ab,de OR drospirenone:ti,ab,de OR dydrogesterone:ti,ab,de OR elcometrine:ti,ab,de OR eltanolone:ti,ab,de OR ethisterone:ti,ab,de OR etonogestrel:ti,ab,de OR 'etynodiol derivative':ti,ab,de OR 'flugestone acetate':ti,ab,de OR flumedroxone:ti,ab,de OR 'flumedroxone acetate':ti,ab,de OR gestaclone:ti,ab,de OR gestodene:ti,ab,de OR gestonorone:ti,ab,de OR gestrinone:ti,ab,de OR 'levonorgestrel derivative':ti,ab,de OR 'lynestrenol derivative':ti,ab,de OR medrogestone:ti,ab,de OR megestrol:ti,ab,de OR melengestrol:ti,ab,de OR methylestrenolone:ti,ab,de OR 'norgestrol derivative':ti,ab,de OR norelgestromin:ti,ab,de OR 'norethisterone derivative':ti,ab,de OR noretynodrel:ti,ab,de OR norgestimate:ti,ab,de OR norgestomet:ti,ab,de OR 'norgestrel derivative':ti,ab,de OR norgestrienone:ti,ab,de OR osaterone:ti,ab,de OR pregnanediol:ti,ab,de OR pregnanedione:ti,ab,de OR pregnanetriol:ti,ab,de OR 'progesterone derivative':ti,ab,de OR proligestone:ti,ab,de OR promegestone:ti,ab,de OR segesterone:ti,ab,de OR sepranolone:ti,ab,de OR tanaproget:ti,ab,de OR tosagestin:ti,ab,de OR trimegestone:ti,ab,de OR trophigil:ti,ab,de OR gestogen:ti,ab OR progestagen:ti,ab OR 'progestational activity':ti,ab OR 'progestational agent':ti,ab OR 'progestational drug':ti,ab OR 'progestational hormones':ti,ab OR 'progestative agent':ti,ab OR 'progestative drug':ti,ab OR progestin:ti,ab OR progesterone:ti,ab OR progestins:ti,ab OR progestogen:ti,ab) AND ('bone density'/exp OR 'bone mineral density':ti,ab OR 'osseous density':ti,ab OR 'bone density':ti,ab OR 'fracture'/exp OR fracture*:ti,ab OR 'broken bone':ti,ab OR 'broken bones':ti,ab) OR (('lenalidomide'/exp OR 'cc 5013':ti,ab OR cc5013:ti,ab OR 'cdc 501':ti,ab OR 'cdc 5013':ti,ab OR cdc501:ti,ab OR cdc5013:ti,ab OR 'enmd 0997':ti,ab OR enmd0997:ti,ab OR 'imid 3':ti,ab OR imid3:ti,ab OR revimid:ti,ab OR revlimid:ti,ab OR lenalidomide:ti,ab OR 'leflunomide'/exp OR arabloc:ti,ab OR arava:ti,ab OR 'hwa 486':ti,ab OR hwa486:ti,ab OR leflunomide:ti,ab OR repso:ti,ab OR 'rs 34821':ti,ab OR rs34821:ti,ab OR 'su 101':ti,ab OR su101:ti,ab OR (('methotrexate'/exp OR 'a methopterine':ti,ab OR abitrexate:ti,ab OR amethopterin:ti,ab OR amethopterine:ti,ab OR ametofterine:ti,ab OR antifolan:ti,ab OR biotrexate:ti,ab OR canceren:ti,ab OR 'cl 14377':ti,ab OR cl14377:ti,ab OR emtexate:ti,ab OR emthexat:ti,ab OR emthexate:ti,ab OR emtrexate:ti,ab OR enthexate:ti,ab OR farmitrexat:ti,ab OR farmitrexate:ti,ab OR farmotrex:ti,ab OR folex:ti,ab OR ifamet:ti,ab OR imeth:ti,ab OR intradose) AND mtx:ti,ab) OR jylamvo:ti,ab OR lantarel:ti,ab OR ledertrexate:ti,ab OR maxtrex:ti,ab OR metex:ti,ab OR methoblastin:ti,ab OR methohexate:ti,ab OR methotrate:ti,ab OR methotrexat:ti,ab OR methotrexato:ti,ab OR methoxtrexate:ti,ab OR methrotrexate:ti,ab OR methylaminopterin:ti,ab OR methylaminopterine:ti,ab OR meticol:ti,ab OR metoject:ti,ab OR metothrexate:ti,ab OR metotrexat:ti,ab OR metotrexate:ti,ab OR metotrexin:ti,ab OR metrex:ti,ab OR mexate:ti,ab OR 'mexate-aq':ti,ab OR 'mpi 5004':ti,ab OR mpi5004:ti,ab OR mtx:ti,ab OR neotrexate:ti,ab OR nordimet:ti,ab OR novatrex:ti,ab OR 'nsc 740':ti,ab OR nsc740:ti,ab OR otrexup:ti,ab OR rasuvo:ti,ab OR reumatrex:ti,ab OR rheumatrex:ti,ab OR texate:ti,ab OR 'texate-t':ti,ab OR texorate:ti,ab OR trexall:ti,ab OR xaken:ti,ab OR zexate:ti,ab OR methotrexate:ti,ab OR 'mycophenolate mofetil'/exp OR 'cell cept':ti,ab OR cellcept:ti,ab OR cellmune:ti,ab OR cellsept:ti,ab OR munoloc:ti,ab OR myclausen:ti,ab OR 'mycophenolate mofetil':ti,ab OR 'mycophenolic acid':ti,ab OR myfenax:ti,ab OR 'rs 61443':ti,ab OR 'rs 61443 190':ti,ab OR rs61443:ti,ab OR 'rs61443 190':ti,ab OR 'thalidomide'/exp OR thalidomide:ti,ab OR contergan:ti,ab OR distaval:ti,ab OR isomin:ti,ab OR 'k 17':ti,ab OR kedavon:ti,ab OR kevadon:ti,ab OR neurosedine:ti,ab OR neurosedine:ti,ab OR 'nsc 66847':ti,ab OR sedalis:ti,ab OR 'shin naito':ti,ab OR softenon:ti,ab OR synovir:ti,ab OR talimol:ti,ab OR talizer:ti,ab OR telagan:ti,ab OR telargan:ti,ab OR thado:ti,ab OR thalidomid:ti,ab OR thalimodide:ti,ab OR thalix:ti,ab OR thalomid:ti,ab OR 'tocilizumab'/exp OR 'tocilizumab':ti,ab OR actemra:ti,ab OR atlizumab:ti,ab OR 'r 1569':ti,ab OR r1569:ti,ab OR roactemra:ti,ab) AND ('hormonal contraception'/exp OR 'hormonal contraception':ti,ab OR 'hormonal contraceptive':ti,ab OR 'hormonal contraceptives':ti,ab OR ('contraceptive agent'/exp AND (hormon*:ti,ab,de OR progestin*:ti,ab,de OR estrogen*:ti,ab)) OR 'estrogen progestagen'/exp OR 'estrogen progestin':ti,ab OR 'estrogenprogestin':ti,ab OR

((medroxyprogesterone acetate'/exp OR acetoxymethylprogesterone:ti,ab OR amen:ti,ab OR aragest:ti,ab OR aragest) AND 5:ti,ab) OR clinofem:ti,ab OR clinovir:ti,ab OR curretab:ti,ab OR cycrin:ti,ab OR 'depo prodasone':ti,ab OR 'depo provera':ti,ab OR 'depo subq provera 104':ti,ab OR 'depo-prodasone':ti,ab OR 'depo-provera':ti,ab OR 'depo-subq provera 104':ti,ab OR 'depo-subqprovera':ti,ab OR 'depo-subqprovera104':ti,ab OR depoclinovir:ti,ab OR 'depomedroxyprogesterone acetate':ti,ab OR depoprodasone:ti,ab OR depopromone:ti,ab OR depoprovera:ti,ab OR 'depot provera':ti,ab OR estrofarluta:ti,ab OR farkital:ti,ab OR farluta:ti,ab OR gestapolar:ti,ab OR gestapuran:ti,ab OR gestapuron:ti,ab OR 'hysron h':ti,ab OR lutopolar:ti,ab OR 'lutoral farmit':ti,ab OR manodepa:ti,ab OR 'medioxypgesterone acetate':ti,ab OR 'medroxy progesterone acetate':ti,ab OR medroxyprogesteronacetate:ti,ab OR 'medroxyprogesterone 17 acetate':ti,ab OR 'medroxyprogesterone 17-acetate':ti,ab OR meges:ti,ab OR megestron:ti,ab OR meprate:ti,ab OR methylacetoxypgesterone:ti,ab OR methylpregnone:ti,ab OR 'mpa gyn 5':ti,ab OR 'nsc 26 386':ti,ab OR 'nsc 26386':ti,ab OR nsc26386:ti,ab OR oragest:ti,ab OR perkitex:ti,ab OR perlutex:ti,ab OR prodafem:ti,ab OR prodasone:ti,ab OR progen:ti,ab OR progevera:ti,ab OR prothyra:ti,ab OR provera:ti,ab OR 'provera depot':ti,ab OR 'provera dosepak':ti,ab OR ralovera:ti,ab OR repropam:ti,ab OR veramix:ti,ab OR veraplex:ti,ab OR 'medroxyprogesterone acetate':ti,ab OR 'dmpa':ti,ab,kw OR 'mifepristone'/exp OR corlux:ti,ab OR corluxin:ti,ab OR korlym:ti,ab OR lunarette:ti,ab OR mifegest:ti,ab OR mifegyne:ti,ab OR mifeprex:ti,ab OR pictovir:ti,ab OR 'ru 38 486':ti,ab OR 'ru 38486':ti,ab OR 'ru 486':ti,ab OR 'ru 486 6':ti,ab OR ru38486:ti,ab OR ru486:ti,ab OR 'vgx 410':ti,ab OR 'vgx 410c':ti,ab OR vgx410:ti,ab OR vgx410c:ti,ab OR mifepristone:ti,ab OR 'morning after pill':ti,ab OR 'levonorgestrel releasing intrauterine system'/exp OR kyleena:ti,ab OR 'levonorgestrel-releasing intrauterine system':ti,ab OR liletta:ti,ab OR (('intrauterine contraceptive device'/exp OR 'i.u.d.':ti,ab OR 'intra uterine device':ti,ab OR 'intrauterine device':ti,ab OR 'intrauterine device':ti,ab OR 'intrauterine device':ti,ab OR 'intrauterine devices':ti,ab OR iucd:ti,ab OR iud:ti,ab) AND progestin*:ti,ab,de) OR 'gestagen'/exp OR acetomepregenol:ti,ab,de OR algestone:ti,ab,de OR allylestrenol:ti,ab,de OR altrenogest:ti,ab,de OR brexanolone:ti,ab,de OR 'chlormadinone derivative':ti,ab,de OR 'cyproterone derivative':ti,ab,de OR demegestone:ti,ab,de OR depositon:ti,ab,de OR 'desogestrel derivative':ti,ab,de OR 'dienogest derivative':ti,ab,de OR dimethisterone:ti,ab,de OR drospirenone:ti,ab,de OR dydrogesterone:ti,ab,de OR elcometrine:ti,ab,de OR eltanolone:ti,ab,de OR ethisterone:ti,ab,de OR etonogestrel:ti,ab,de OR 'etynodiol derivative':ti,ab,de OR 'flugestone acetate':ti,ab,de OR flumedroxone:ti,ab,de OR 'flumedroxone acetate':ti,ab,de OR gestaclone:ti,ab,de OR gestodene:ti,ab,de OR gestonorone:ti,ab,de OR gestrinone:ti,ab,de OR 'levonorgestrel derivative':ti,ab,de OR 'lynestrenol derivative':ti,ab,de OR medrogestone:ti,ab,de OR megestrol:ti,ab,de OR melengestrol:ti,ab,de OR methylestrenolone:ti,ab,de OR 'nomegestrol derivative':ti,ab,de OR norelgestromin:ti,ab,de OR 'norethisterone derivative':ti,ab,de OR noretynodrel:ti,ab,de OR norgestimate:ti,ab,de OR norgestomet:ti,ab,de OR 'norgestrel derivative':ti,ab,de OR norgestrienone:ti,ab,de OR osaterone:ti,ab,de OR pregnanediol:ti,ab,de OR pregnanedione:ti,ab,de OR pregnanetriol:ti,ab,de OR 'progesterone derivative':ti,ab,de OR proligestone:ti,ab,de OR promegestone:ti,ab,de OR segesterone:ti,ab,de OR sepranolone:ti,ab,de OR tanaproget:ti,ab,de OR tosagestin:ti,ab,de OR trimegestone:ti,ab,de OR trophigil:ti,ab,de OR gestogen:ti,ab OR progestagen:ti,ab OR 'progestational activity':ti,ab OR 'progestational agent':ti,ab OR 'progestational drug':ti,ab OR 'progestational hormones':ti,ab OR 'progestative agent':ti,ab OR 'progestative drug':ti,ab OR progestin:ti,ab OR progestine:ti,ab OR progestins:ti,ab OR progestogen:ti,ab OR (('estrogen'/exp OR estrogen:ti,ab) AND ('gestagen'/exp OR gestagen:ti,ab OR progestin*:ti,ab)) OR (('ethinylestradiol'/exp OR ethinylestradiol:ti,ab OR aethinylstradiol:ti,ab OR 'diogyn e':ti,ab OR diolyn:ti,ab OR dyloform:ti,ab OR 'e 4876':ti,ab OR e4876:ti,ab OR esteed:ti,ab OR estigyn:ti,ab OR estinyl:ti,ab OR 'estinyl oestradiol':ti,ab OR 'eston e':ti,ab OR estoral:ti,ab OR estrasal:ti,ab OR 'estrolan e':ti,ab OR 'estronex tablets':ti,ab OR 'estrolal pabym':ti,ab OR ethidol:ti,ab OR 'ethin oestryl':ti,ab OR ethinoral:ti,ab OR 'ethinyl estradiol':ti,ab OR 'ethinyl oestradiol':ti,ab OR ethinylestradiole:ti,ab OR ethinylestradiolum:ti,ab OR ethinyloestradiol:ti,ab OR 'ethynil estradiol':ti,ab OR ethynilestradiol:ti,ab OR 'ethynyl estradiol':ti,ab OR ethynylestradiol:ti,ab OR eticiclin:ti,ab OR eticyclin:ti,ab OR eticyclol:ti,ab OR eticylol:ti,ab OR etifollin:ti,ab OR etinestrol:ti,ab OR etinestryl:ti,ab OR etinilestradiolo:ti,ab OR etinoestryl:ti,ab OR etinylestradiol:ti,ab OR etivex:ti,ab OR feminone:ti,ab OR fodiny:ti,ab OR follicoral:ti,ab OR follikor:ti,ab OR ginestrene:ti,ab OR ginormon:ti,ab OR gynoral:ti,ab

OR hewestrol:ti,ab OR hewoestrol:ti,ab OR ibioculine:ti,ab OR inestra:ti,ab OR kolpolyn:ti,ab OR linoral:ti,ab OR lynestoral:ti,ab OR lynoral:ti,ab OR manodiol:ti,ab OR menolyn:ti,ab OR metrociclina:ti,ab OR metroval:ti,ab OR mikrofollin:ti,ab OR nadestryl:ti,ab OR neo) AND estrone:ti,ab) OR 'neo oestrone':ti,ab OR neoestrone:ti,ab OR 'norma oestren':ti,ab OR novestrol:ti,ab OR 'nsc 10973':ti,ab OR nsc10973:ti,ab OR nylestin:ti,ab OR oestralyn:ti,ab OR oestroperos:ti,ab OR oradiol:ti,ab OR orestralyn:ti,ab OR ostral:ti,ab OR perovex:ti,ab OR 'primogyn c':ti,ab OR 'primogyn m':ti,ab OR 'progynon c':ti,ab OR 'progynon m':ti,ab) AND ('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematoses visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematoses disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematoses':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjoegren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjoegren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjoegren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphoea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) AND ('unplanned pregnancy'/exp OR 'unplanned pregnancy':ti,ab OR 'unintended pregnancy':ti,ab OR 'contraception failure'/exp OR 'contraception failure':ti,ab OR 'contraceptive failure':ti,ab))

PICO 2

('infertility therapy'/de OR 'embryo disposition':ti,ab OR 'gamete intrafallopian transfer':ti,ab OR 'intrafallopian gamete transfer':ti,ab OR 'intrauterine tube gamete transfer':ti,ab OR 'in vitro fertilization'/exp OR 'in vitro fertilization':ti,ab OR 'in vitro fertilisation':ti,ab OR 'embryo culture':ti,ab,de OR 'embryo transfer':ti,ab,de OR 'single embryo transfer'/exp OR 'follicular aspiration':ti,ab,de OR 'in vitro oocyte maturation':ti,ab,de OR 'intracytoplasmic sperm injection':ti,ab,de OR 'oocyte retrieval':ti,ab,de OR 'ovulation induction':ti,ab,de OR 'oocyte donation':ti,ab,de OR 'zygote intrafallopian transfer':ti,ab,de OR 'assisted reproduction':ti,ab OR 'assisted reproductive':ti,ab OR 'fertility therapy':ti,ab OR 'fertility treatment':ti,ab OR 'clomifene'/exp OR clomifen:ti,ab OR clomiphen:ti,ab OR clomiphene:ti,ab OR kyliformin:ti,ab OR 'nsc 35770':ti,ab OR omnifen:ti,ab OR 'trans cisclomiphene':ti,ab OR clomifene:ti,ab OR 'aromatase inhibitor'/exp OR 'aromatase inhibitors':ti,ab OR 'estrogen synthetase inhibitor':ti,ab OR 'oestrogen synthetase inhibitor':ti,ab OR 'steroid aromatase inhibitor':ti,ab OR 'aromatase inhibitor':ti,ab OR 'abyssinone ii':ti,ab OR

aminoglutethimide:ti,ab OR anastrozole:ti,ab OR androsta:ti,ab OR atamestane:ti,ab OR exemestane:ti,ab OR fadrozole:ti,ab OR finrozole:ti,ab OR formestane:ti,ab OR letrozole:ti,ab OR liarozole:ti,ab OR minamestane:ti,ab OR plomestane:ti,ab OR pyridoglutethimide:ti,ab OR testolactone:ti,ab OR vorozole:ti,ab OR 'gonadotropin'/exp OR ambinon:ti,ab OR anthrogon:ti,ab OR folistiman:ti,ab OR 'gonad stimulating hormone':ti,ab OR 'gonad stimulatory hormone':ti,ab OR 'gonadotrophic hormone':ti,ab OR gonadotrophin:ti,ab OR 'gonadotropic hormone':ti,ab OR gonadotropine:ti,ab OR gonadotropins:ti,ab OR gonan:ti,ab OR 'pituitary gonadotrophin':ti,ab OR 'pituitary gonadotropin':ti,ab OR pregonadotropin:ti,ab OR gonadotropin:ti,ab) AND ('systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematodes visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematodes disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematodes':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) OR (('infertility therapy'/de OR 'embryo disposition':ti,ab OR 'gamete intrafallopian transfer':ti,ab OR 'intrafallopian gamete transfer':ti,ab OR 'intrauterine tube gamete transfer':ti,ab OR 'in vitro fertilization'/exp OR 'in vitro fertilization':ti,ab OR 'in vitro fertilisation':ti,ab OR 'embryo culture':ti,ab,de OR 'embryo transfer':ti,ab,de OR 'single embryo transfer'/exp OR 'follicular aspiration':ti,ab,de OR 'in vitro oocyte maturation':ti,ab,de OR 'intracytoplasmic sperm injection':ti,ab,de OR 'oocyte retrieval':ti,ab,de OR 'ovulation induction':ti,ab,de OR 'oocyte donation':ti,ab,de OR 'zygote intrafallopian transfer':ti,ab,de OR 'assisted reproduction':ti,ab OR 'assisted reproductive':ti,ab OR 'fertility therapy':ti,ab OR 'fertility treatment':ti,ab OR 'clomifene'/exp OR clomifen:ti,ab OR clomiphen:ti,ab OR clomiphene:ti,ab OR kyliformin:ti,ab OR 'nsc 35770':ti,ab OR omnifen:ti,ab OR 'trans cisclomiphene':ti,ab OR clomifene:ti,ab OR 'aromatase inhibitor'/exp OR 'aromatase inhibitors':ti,ab OR 'estrogen synthetase inhibitor':ti,ab OR 'oestrogen synthetase inhibitor':ti,ab OR 'steroid aromatase inhibitor':ti,ab OR 'aromatase inhibitor':ti,ab OR 'abyssinone ii':ti,ab OR aminoglutethimide:ti,ab OR anastrozole:ti,ab OR androsta:ti,ab OR atamestane:ti,ab OR exemestane:ti,ab OR fadrozole:ti,ab OR finrozole:ti,ab OR formestane:ti,ab OR letrozole:ti,ab OR liarozole:ti,ab OR minamestane:ti,ab OR plomestane:ti,ab OR pyridoglutethimide:ti,ab OR testolactone:ti,ab OR vorozole:ti,ab OR 'gonadotropin'/exp OR ambinon:ti,ab OR anthrogon:ti,ab OR folistiman:ti,ab OR 'gonad stimulating hormone':ti,ab OR 'gonad stimulatory hormone':ti,ab OR 'gonadotrophic hormone':ti,ab OR gonadotrophin:ti,ab OR 'gonadotropic hormone':ti,ab OR gonadotropine:ti,ab OR gonadotropins:ti,ab OR gonan:ti,ab OR 'pituitary gonadotrophin':ti,ab OR 'pituitary gonadotropin':ti,ab OR pregonadotropin:ti,ab OR gonadotropin:ti,ab) AND ('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritits':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritits':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritits':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritits ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritits ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritits ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondyloarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematodes visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematodes disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematodes':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjogren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca

syndrome':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) AND ('thrombosis'/exp OR thrombos*:ti,ab OR atherothrombosis:ti,ab OR rethrombosis:ti,ab OR sclerothrombosis:ti,ab OR 'thromboobliterative disease':ti,ab OR 'thromboocclusive disease':ti,ab OR thrombotic:ti,ab OR 'blood clot':ti,ab OR 'blood clots':ti,ab OR dvt:ti,ab OR emboli*:ti,ab OR thrombus:ti,ab)) OR (('infertility therapy'/de OR 'embryo disposition':ti,ab OR 'gamete intrafallopian transfer':ti,ab OR 'intrafallopian gamete transfer':ti,ab OR 'intrauterine tube gamete transfer':ti,ab OR 'in vitro fertilization'/exp OR 'in vitro fertilization':ti,ab OR 'in vitro fertilisation':ti,ab OR 'embryo culture':ti,ab,de OR 'embryo transfer':ti,ab,de OR 'single embryo transfer'/exp OR 'follicular aspiration':ti,ab,de OR 'in vitro oocyte maturation':ti,ab,de OR 'intracytoplasmic sperm injection':ti,ab,de OR 'oocyte retrieval':ti,ab,de OR 'ovulation induction':ti,ab,de OR 'oocyte donation':ti,ab,de OR 'zygote intrafallopian transfer':ti,ab,de OR 'assisted reproduction':ti,ab OR 'assisted reproductive':ti,ab OR 'fertility therapy':ti,ab OR 'fertility treatment':ti,ab OR 'clomifene'/exp OR clomifen:ti,ab OR clomiphen:ti,ab OR clomiphene:ti,ab OR kyliformin:ti,ab OR 'nsc 35770':ti,ab OR omnifen:ti,ab OR 'trans cisclofiphene':ti,ab OR clomifene:ti,ab OR 'aromatase inhibitor'/exp OR 'aromatase inhibitors':ti,ab OR 'estrogen synthetase inhibitor':ti,ab OR 'oestrogen synthetase inhibitor':ti,ab OR 'steroid aromatase inhibitor':ti,ab OR 'aromatase inhibitor':ti,ab OR 'abyssinone ii':ti,ab OR aminoglutethimide:ti,ab OR anastrozole:ti,ab OR androsta:ti,ab OR atamestane:ti,ab OR exemestane:ti,ab OR fadrozole:ti,ab OR finrozole:ti,ab OR formestane:ti,ab OR letrozole:ti,ab OR liarozole:ti,ab OR minamestane:ti,ab OR plomestane:ti,ab OR pyridoglutethimide:ti,ab OR testolactone:ti,ab OR vorozole:ti,ab OR 'gonadotropin'/exp OR ambinon:ti,ab OR anthrogon:ti,ab OR folistiman:ti,ab OR 'gonad stimulating hormone':ti,ab OR 'gonad stimulatory hormone':ti,ab OR 'gonadotrophic hormone':ti,ab OR gonadotrophin:ti,ab OR 'gonadotropic hormone':ti,ab OR gonadotropine:ti,ab OR gonadotropins:ti,ab OR gonan:ti,ab OR 'pituitary gonadotrophin':ti,ab OR 'pituitary gonadotropin':ti,ab OR pregnadotropin:ti,ab OR gonadotropin:ti,ab) AND ('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondyloarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematoses visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematoses disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematoses':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjogren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca

syndrome':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) OR (('low drug dose'/exp OR 'low dose':ti,ab OR 'low dosage':ti,ab OR 'low drug dosage':ti,ab OR 'low drug dose':ti,ab OR '81 milligram':ti,ab OR '81 mg':ti,ab) AND ('acetylsalicylic acid'/exp OR acenterine:ti,ab OR acesal:ti,ab OR acetan:ti,ab OR acetard:ti,ab OR aceticil:ti,ab OR aceticyl:ti,ab OR acetilum:ti,ab OR acetonyl:ti,ab OR acetophen:ti,ab OR acetosal:ti,ab OR 'acetosalicylic acid':ti,ab OR acetosalin:ti,ab OR acetosalum:ti,ab OR 'acetyl salicylate':ti,ab OR 'acetyl salicylic acid':ti,ab OR 'acetylic salicylic acid':ti,ab OR acetylin:ti,ab OR acetylo:ti,ab OR 'acetylo salicylic acid':ti,ab OR acetylon:ti,ab OR 'acetylosalicylic acid':ti,ab OR acetylsal:ti,ab OR 'acetylsalicyclic acid':ti,ab OR acetylsalicyl:ti,ab OR acetylsalicylate:ti,ab OR 'acetylsalicyc acid':ti,ab OR 'acetylsalicylic acid':ti,ab OR acetysal:ti,ab OR acidulatum:ti,ab OR 'acidum acetyl salicylicum':ti,ab OR 'acidum acetylosalicylicum':ti,ab OR 'acidum acetylsalicylicum':ti,ab OR actorin:ti,ab OR acylpyrin:ti,ab OR acylpyrine:ti,ab OR acytosal:ti,ab OR adiro:ti,ab OR alabukun:ti,ab OR alasil:ti,ab OR 'albyl e':ti,ab OR 'albyl minor':ti,ab OR 'albyl-e':ti,ab OR alkaspirin:ti,ab OR anasprin:ti,ab OR andol:ti,ab OR anopyrin:ti,ab OR ansin:ti,ab OR anthrom:ti,ab OR aptor:ti,ab OR arthralgyl:ti,ab OR asaetta:ti,ab OR asaflow:ti,ab OR asaphen:ti,ab OR asapor:ti,ab OR asatard:ti,ab OR asawin:ti,ab OR aspec:ti,ab OR 'aspec-ec':ti,ab OR aspent:ti,ab OR aspergum:ti,ab OR aspex:ti,ab OR aspilets:ti,ab OR aspirem:ti,ab OR aspirgran:ti,ab OR aspiricor:ti,ab OR aspirin:ti,ab OR aspirina:ti,ab OR aspirine:ti,ab OR aspirinine:ti,ab OR aspirisucre:ti,ab OR aspisol:ti,ab OR 'aspo cid':ti,ab OR aspro:ti,ab OR asproflash:ti,ab OR asrina:ti,ab OR asrivo:ti,ab OR asta:ti,ab OR asteric:ti,ab OR astrix:ti,ab OR bamyl:ti,ab OR bayaspirina:ti,ab OR bebesan:ti,ab OR biprin:ti,ab OR bokey:ti,ab OR boxazin:ti,ab OR breoprin:ti,ab OR bufferincafenol:ti,ab OR caprin:ti,ab OR cardioasa:ti,ab OR cardioasae:ti,ab OR cardioaspirina:ti,ab OR cartia:ti,ab OR caspirin:ti,ab OR catalgine:ti,ab OR catalgix:ti,ab OR cemerit:ti,ab OR cemirit:ti,ab OR claradin:ti,ab OR claragine:ti,ab OR colfarit:ti,ab OR comoprin:ti,ab OR contrheuma:ti,ab OR darosal:ti,ab OR dispirin:ti,ab OR dolean:ti,ab OR durlaza:ti,ab OR dusil:ti,ab OR easprin:ti,ab OR ecasil:ti,ab OR ecosprin:ti,ab OR ecotrin:ti,ab OR egalgic:ti,ab OR emocin:ti,ab OR empirin:ti,ab OR encaprin:ti,ab OR 'encine em':ti,ab OR endosprin:ti,ab OR entaprin:ti,ab OR entericin:ti,ab OR enteroprin:ti,ab OR enterosarine:ti,ab OR enterospirine:ti,ab OR entrophen:ti,ab OR eskotrin:ti,ab OR euthermine:ti,ab OR extren:ti,ab OR flamasacard:ti,ab OR genasprin:ti,ab OR globentyl:ti,ab OR godamed:ti,ab OR gotosan:ti,ab OR helicon:ti,ab OR 'herz ass':ti,ab OR hjertemagnyl:ti,ab OR idotyl:ti,ab OR 'infatabs a':ti,ab OR istopirin:ti,ab OR istopyrine:ti,ab OR ivepirine:ti,ab OR juvepirine:ti,ab OR keypo:ti,ab OR kilios:ti,ab OR kinderaspirin:ti,ab OR 'magnecyl brus':ti,ab OR 'magnyl dak':ti,ab OR 'mcn r 358':ti,ab OR measurin:ti,ab OR mejoral:ti,ab OR melabon:ti,ab OR micristin:ti,ab OR micropyrin:ti,ab OR migrasaa:ti,ab OR mikristin:ti,ab OR miniasal:ti,ab OR mycristin:ti,ab OR naspro:ti,ab OR novasen:ti,ab OR 'nu seal':ti,ab OR 'nu-seals':ti,ab OR nuseals:ti,ab OR 'ortho acetoxibenzoate':ti,ab OR 'ortho acetyloxybenzoate':ti,ab OR ostoprin:ti,ab OR pancemol:ti,ab OR paracin:ti,ab OR paynocil:ti,ab OR pengo:ti,ab OR 'platet 300 cleartab':ti,ab OR plewin:ti,ab OR polopiryna:ti,ab OR premaspin:ti,ab OR primaspan:ti,ab OR proprin:ti,ab OR pyronoval:ti,ab OR reumyl:ti,ab OR rhodine:ti,ab OR rhonal:ti,ab OR ronal:ti,ab OR salacetin:ti,ab OR salacetogen:ti,ab OR saletin:ti,ab OR salisalido:ti,ab OR salospir:ti,ab OR sargepirine:ti,ab OR sedergine:ti,ab OR soldral:ti,ab OR solpyron:ti,ab OR solucetyl:ti,ab OR solupsa:ti,ab OR spren:ti,ab OR 'super tru':ti,ab OR tapal:ti,ab OR temagin:ti,ab OR tevapirin:ti,ab OR 'th 2152':ti,ab OR 'thrombo-aspilets':ti,ab OR 'toldex retard':ti,ab OR treupahlin:ti,ab OR treuphalin:ti,ab OR tromalyt:ti,ab OR tromcor:ti,ab OR turivital:ti,ab OR verin:ti,ab OR vitalink:ti,ab OR zorprin:ti,ab OR 'acetylsalicylic acid':ti,ab) OR 'low molecular weight heparin'/exp OR 'low molecular weight heparin':ti,ab OR 'bm 2123':ti,ab OR bm2123:ti,ab OR choay:ti,ab OR 'depolymerized heparin':ti,ab OR 'ebpm 1':ti,ab OR 'ebpm 2':ti,ab OR 'ebpm 3':ti,ab OR ebpm1:ti,ab OR ebpm2:ti,ab OR

ebpm3:ti,ab OR 'ff 1034':ti,ab OR ff1034:ti,ab OR 'fr 860':ti,ab OR fr860:ti,ab OR 'gag 869':ti,ab OR 'heparin lmw 2133':ti,ab OR 'low molecular heparin':ti,ab OR 'nm heparin':ti,ab OR 'pk 007':ti,ab OR 'sandoz 5100':ti,ab OR 'sandoz 6700':ti,ab OR traxyparine:ti,ab OR adomiparin:ti,ab,de OR antixarin:ti,ab,de OR ardeparin:ti,ab,de OR bemiparin:ti,ab,de OR certoparin:ti,ab,de OR 'cy 222':ti,ab,de OR dalteparin:ti,ab,de OR danaparoid:ti,ab,de OR deligoparin:ti,ab,de OR emborex:ti,ab,de OR enoxaparin:ti,ab,de OR fondaparinux:ti,ab,de OR idrabiotaparin:ti,ab,de OR idraparin:ti,ab,de OR 'livaraparin calcium':ti,ab,de OR minolteparin:ti,ab,de OR nadroparin:ti,ab,de OR necuparanib:ti,ab,de OR parnaparin:ti,ab,de OR 'rd 11885':ti,ab,de OR reviparin:ti,ab,de OR semuloparin:ti,ab,de OR sevuparin:ti,ab,de OR tedelparin:ti,ab,de OR tinzaparin:ti,ab,de) AND ('infertility therapy'/de OR 'embryo disposition':ti,ab OR 'gamete intrafallopian transfer':ti,ab OR 'intrafallopian gamete transfer':ti,ab OR 'intrauterine tube gamete transfer':ti,ab OR 'in vitro fertilization'/exp OR 'in vitro fertilization':ti,ab OR 'in vitro fertilisation':ti,ab OR 'embryo culture':ti,ab,de OR 'embryo transfer':ti,ab,de OR 'single embryo transfer'/exp OR 'follicular aspiration':ti,ab,de OR 'in vitro oocyte maturation':ti,ab,de OR 'intracytoplasmic sperm injection':ti,ab,de OR 'oocyte retrieval':ti,ab,de OR 'ovulation induction':ti,ab,de OR 'oocyte donation':ti,ab,de OR 'zygote intrafallopian transfer':ti,ab,de OR 'assisted reproduction':ti,ab OR 'assisted reproductive':ti,ab OR 'fertility therapy':ti,ab OR 'fertility treatment':ti,ab OR 'clomifene'/exp OR clomifen:ti,ab OR clomiphen:ti,ab OR clomiphene:ti,ab OR kyliformin:ti,ab OR 'nsc 35770':ti,ab OR omnifen:ti,ab OR 'trans cisclomiphene':ti,ab OR clomifene:ti,ab OR 'aromatase inhibitor'/exp OR 'aromatase inhibitors':ti,ab OR 'estrogen synthetase inhibitor':ti,ab OR 'oestrogen synthetase inhibitor':ti,ab OR 'steroid aromatase inhibitor':ti,ab OR 'aromatase inhibitor':ti,ab OR 'abyssinone ii':ti,ab OR aminoglutethimide:ti,ab OR anastrozole:ti,ab OR androsta:ti,ab OR atamestane:ti,ab OR exemestane:ti,ab OR fadrozole:ti,ab OR finrozole:ti,ab OR formestane:ti,ab OR letrozole:ti,ab OR liarozole:ti,ab OR minamestane:ti,ab OR plomestane:ti,ab OR pyridoglutethimide:ti,ab OR testolactone:ti,ab OR vorozole:ti,ab OR 'gonadotropin'/exp OR ambinon:ti,ab OR anthrogon:ti,ab OR folistiman:ti,ab OR 'gonad stimulating hormone':ti,ab OR 'gonad stimulatory hormone':ti,ab OR 'gonadotrophic hormone':ti,ab OR gonadotrophin:ti,ab OR 'gonadotropic hormone':ti,ab OR gonadotropine:ti,ab OR gonadotropins:ti,ab OR gonan:ti,ab OR 'pituitary gonadotrophin':ti,ab OR 'pituitary gonadotropin':ti,ab OR pregnadotropin:ti,ab OR gonadotropin:ti,ab) AND ('thrombosis'/exp OR thrombos*:ti,ab OR atherothrombosis:ti,ab OR rethrombosis:ti,ab OR sclerothrombosis:ti,ab OR 'thromboobliterative disease':ti,ab OR 'thromboocclusive disease':ti,ab OR thrombotic:ti,ab OR 'blood clot':ti,ab OR 'blood clots':ti,ab OR dvt:ti,ab OR emboli*:ti,ab OR thrombus:ti,ab) AND ('phospholipid antibody'/exp OR 'antiphospholipid antibodies':ti,ab OR 'antiphospholipid antibody':ti,ab OR 'phospholipid antiserum':ti,ab OR apl:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp)) OR (('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematoses visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematoses disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematoses':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjogren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz

radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) AND ('oocyte'/exp OR oocyte*:ti,ab OR ootid:ti,ab OR ovocyte*:ti,ab OR 'embryo'/exp OR embryo*:ti,ab) AND (freez*:ti,ab,de OR cryopreserv*:ti,ab,de OR 'hypothermic preservation':ti,ab)) OR (('infertility therapy'/de OR 'embryo disposition':ti,ab OR 'gamete intrafallopian transfer':ti,ab OR 'intrafallopian gamete transfer':ti,ab OR 'intrauterine tube gamete transfer':ti,ab OR 'in vitro fertilization'/exp OR 'in vitro fertilization':ti,ab OR 'in vitro fertilisation':ti,ab OR 'embryo o culture':ti,ab,de OR 'embryo transfer':ti,ab,de OR 'single embryo transfer'/exp OR 'follicular aspiration':ti,ab,de OR 'in vitro oocyte maturation':ti,ab,de OR 'intracytoplasmic sperm injection':ti,ab,de OR 'oocyte retrieval':ti,ab,de OR 'ovulation induction':ti,ab,de OR 'oocyte donation':ti,ab,de OR 'zygote intrafallopian transfer':ti,ab,de OR 'assisted reproduction':ti,ab OR 'assisted reproductive':ti,ab OR 'fertility therapy':ti,ab OR 'fertility treatment':ti,ab OR 'clomifene'/exp OR clomifen:ti,ab OR clomiphen:ti,ab OR clomiphene:ti,ab OR kylliformin:ti,ab OR 'nsc 35770':ti,ab OR omnifen:ti,ab OR 'trans cisclofiphene':ti,ab OR clomifene:ti,ab OR 'aromatase inhibitor'/exp OR 'aromatase inhibitors':ti,ab OR 'estrogen synthetase inhibitor':ti,ab OR 'oestrogen synthetase inhibitor':ti,ab OR 'steroid aromatase inhibitor':ti,ab OR 'aromatase inhibitor':ti,ab OR 'abyssinone ii':ti,ab OR aminoglutethimide:ti,ab OR anastrozole:ti,ab OR androsta:ti,ab OR atamestane:ti,ab OR exemestane:ti,ab OR fadrozole:ti,ab OR finrozole:ti,ab OR formestane:ti,ab OR letrozole:ti,ab OR liarozole:ti,ab OR minamestane:ti,ab OR plomestane:ti,ab OR pyridoglutethimide:ti,ab OR testolactone:ti,ab OR vorozole:ti,ab OR 'gonadotropin'/exp OR ambinon:ti,ab OR anthrogon:ti,ab OR folistiman:ti,ab OR 'gonad stimulating hormone':ti,ab OR 'gonad stimulatory hormone':ti,ab OR 'gonadotrophic hormone':ti,ab OR gonadotrophin:ti,ab OR 'gonadotropic hormone':ti,ab OR gonadotropine:ti,ab OR gonadotropins:ti,ab OR gonan:ti,ab OR 'pituitary gonadotrophin':ti,ab OR 'pituitary gonadotropin':ti,ab OR pregnadotropin:ti,ab OR gonadotropin:ti,ab) AND (('prednisone'/exp OR prednison*:ti,ab OR ancortone:ti,ab OR 'apo-prednisone':ti,ab OR biocortone:ti,ab OR colisone:ti,ab OR cortan:ti,ab OR cortidelt:ti,ab OR cortiprex:ti,ab OR cutason:ti,ab OR dacorten:ti,ab OR de) AND cortisyl:ti,ab OR decortancyl:ti,ab OR decortin:ti,ab OR decortine:ti,ab OR decortisyl:ti,ab OR dehydrocortisone:ti,ab OR dekortin:ti,ab OR delitison:ti,ab OR 'dellacort a':ti,ab OR 'delta cortelan':ti,ab OR 'delta cortisone':ti,ab OR 'delta dome':ti,ab OR 'delta e':ti,ab OR 'delta prenovis':ti,ab OR 'delta-dome':ti,ab OR deltacorten:ti,ab OR deltacortene:ti,ab OR deltacortisone:ti,ab OR deltacortone:ti,ab OR deltasone:ti,ab OR deltison:ti,ab OR deltisona:ti,ab OR deltra:ti,ab OR 'di adreson':ti,ab OR 'di-adreson':ti,ab OR diadreson:ti,ab OR drazone:ti,ab OR encorton:ti,ab OR encortone:ti,ab OR enkorton:ti,ab OR fernisone:ti,ab OR hostacortin:ti,ab OR insone:ti,ab OR 'liquid pred':ti,ab OR lodotra:ti,ab OR 'me-korti':ti,ab OR meprison:ti,ab OR metacortandracin:ti,ab OR meticorten:ti,ab OR meticortine:ti,ab OR nisona:ti,ab OR 'nsc 10023':ti,ab OR nsc10023:ti,ab OR orasone:ti,ab OR orisane:ti,ab OR panafcort:ti,ab OR paracort:ti,ab OR pehacort:ti,ab OR precort:ti,ab OR precortal:ti,ab OR 'prednicen-m':ti,ab OR prednicorm:ti,ab OR prednicot:ti,ab OR prednidib:ti,ab OR prednison:ti,ab OR prednitone:ti,ab OR pronison:ti,ab OR pronisone:ti,ab OR pronizone:ti,ab OR pulmison:ti,ab OR rayos:ti,ab OR rectodelt:ti,ab OR servisone:ti,ab OR steerometz:ti,ab OR sterapred:ti,ab OR ultracorten:ti,ab OR urtilone:ti,ab OR winpred:ti,ab) AND ('systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematodes visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematodes disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematodes':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab))

PICO 3

('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR 'jia':ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR 'spondyloarthropath*':ti,ab OR 'spondylarthropath*':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematoses visceralis':ti,ab OR 'lupovisceritis':ti,ab OR 'lupus erythematoses disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematoses':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjoegren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjoegren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjoegren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR 'mctd':ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR 'uctd':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR 'myositis':ti,ab OR 'polymyositis':ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR 'scleroderma':ti,ab,de OR 'morphoea':ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) NOT ('female'/exp NOT ('female'/exp AND 'male'/exp)) AND ('cyclophosphamide'/exp OR 'alkyroloxan':ti,ab OR 'b 518':ti,ab OR 'b518':ti,ab OR 'b518 asta':ti,ab OR 'carloxan':ti,ab OR 'ciclofosfamida':ti,ab OR 'ciclolen':ti,ab OR 'ciclofoxal':ti,ab OR 'clafen':ti,ab OR 'cyclo-cell':ti,ab OR 'cycloblastin':ti,ab OR 'cycloblastine':ti,ab OR 'cyclofos amide':ti,ab OR 'ciclofosfamid':ti,ab OR 'ciclofosfamide':ti,ab OR 'cyclophar':ti,ab OR 'cyclophosphamid':ti,ab OR 'cyclophosphamide':ti,ab OR 'cyclophosphamides':ti,ab OR 'cyclophosphan':ti,ab OR 'cyclophosphane':ti,ab OR 'cyclostin':ti,ab OR 'cyclostin n':ti,ab OR 'cycloxan':ti,ab OR 'cyphos':ti,ab OR 'cytophosphan':ti,ab OR 'cytophosphane':ti,ab OR 'cytoxan':ti,ab OR 'endocyclo phosphate':ti,ab OR 'endoxan':ti,ab OR 'endoxan-asta':ti,ab OR 'endoxana':ti,ab OR 'enduxan':ti,ab OR 'genoxal':ti,ab OR 'ledoxan':ti,ab OR 'ledoxina':ti,ab OR 'lyophilized cytoxan':ti,ab OR 'mitoxan':ti,ab OR 'neosan':ti,ab OR 'neosar':ti,ab OR 'noristan':ti,ab OR 'nsc 26271':ti,ab OR 'nsc 2671':ti,ab OR 'procytox':ti,ab OR 'procytoxide':ti,ab OR 'semtoxan':ti,ab OR 'sendoxan':ti,ab OR 'syklofosfamid':ti,ab OR (('salazosulfapyridine'/exp OR 'salazosulfapyridine':ti,ab OR 'azlufidine en-tabs':ti,ab OR 'azopyrin':ti,ab OR 'azopyrine':ti,ab OR 'azosulfidine':ti,ab OR 'azulfide':ti,ab OR 'azulfidina':ti,ab OR 'azulfidine':ti,ab OR 'azulfidine') AND 'en tabs':ti,ab) OR 'azulfine':ti,ab OR 'benzosulfa':ti,ab OR 'colo pleon':ti,ab OR 'colo-pleon':ti,ab OR 'colopleon':ti,ab OR 'disalazin':ti,ab OR 'gastropyrin':ti,ab OR 'pleon ra':ti,ab OR 'pyralin en':ti,ab OR 'rorasul':ti,ab OR 'rosulfant':ti,ab OR 's.a.s.-500':ti,ab OR 'salazine':ti,ab OR 'salazo sulfapyridine':ti,ab OR 'salazodin':ti,ab OR 'salazopirina':ti,ab OR 'salazopyridin':ti,ab OR 'salazopyridine':ti,ab OR 'salazopyrin':ti,ab OR 'salazopyrin entabs':ti,ab OR 'salazopyrin-en':ti,ab OR 'salazopyrina':ti,ab OR 'salazopyrine':ti,ab OR 'salazosulfa pyridine':ti,ab OR 'salazosulpyridine':ti,ab OR 'salicyl azo sulfapyridine':ti,ab OR 'salicylazosulfapyridin':ti,ab OR 'salicylazosulfapyridine':ti,ab OR 'salisulf':ti,ab OR 'salopyr':ti,ab OR 'saridine':ti,ab OR 'sas 500':ti,ab OR 'sulcolon':ti,ab OR 'sulfasalazine':ti,ab OR 'sulfasalazine':ti,ab OR 'sulfosalazine':ti,ab OR 'sulphasalazine':ti,ab OR

zopyrin:ti,ab OR 'leflunomide'/exp OR arabloc:ti,ab OR arava:ti,ab OR 'hwa 486':ti,ab OR hwa486:ti,ab OR leflunomide:ti,ab OR repso:ti,ab OR 'rs 34821':ti,ab OR rs34821:ti,ab OR 'su 101':ti,ab OR su101:ti,ab OR (('methotrexate'/exp OR 'a methopterine':ti,ab OR abitrexate:ti,ab OR amethopterin:ti,ab OR amethopterine:ti,ab OR ametopterine:ti,ab OR antifolan:ti,ab OR biotrexate:ti,ab OR canceren:ti,ab OR 'cl 14377':ti,ab OR cl14377:ti,ab OR emtexate:ti,ab OR emthexat:ti,ab OR emthexate:ti,ab OR emtrexate:ti,ab OR enthexate:ti,ab OR farmitrexat:ti,ab OR farmitrexate:ti,ab OR farmotrex:ti,ab OR folex:ti,ab OR ifamet:ti,ab OR imeth:ti,ab OR intradose) AND mtx:ti,ab) OR jylamvo:ti,ab OR lantarel:ti,ab OR ledertrexate:ti,ab OR maxtrex:ti,ab OR metex:ti,ab OR methoblastin:ti,ab OR methohexate:ti,ab OR methotrate:ti,ab OR methotrexat:ti,ab OR methotrexato:ti,ab OR methoxtrexate:ti,ab OR methrotrexate:ti,ab OR methylaminopterin:ti,ab OR methylaminopterine:ti,ab OR meticil:ti,ab OR metoject:ti,ab OR metothrexate:ti,ab OR metotrexat:ti,ab OR metotrexate:ti,ab OR metotrexin:ti,ab OR metrex:ti,ab OR mexate:ti,ab OR 'mexate-aq':ti,ab OR 'mpi 5004':ti,ab OR mpi5004:ti,ab OR mtx:ti,ab OR neotrexate:ti,ab OR nordimet:ti,ab OR novatrex:ti,ab OR 'nsc 740':ti,ab OR nsc740:ti,ab OR otrexup:ti,ab OR rasuvo:ti,ab OR reumatrex:ti,ab OR rheumatrex:ti,ab OR texate:ti,ab OR 'texate-t':ti,ab OR texorate:ti,ab OR trexall:ti,ab OR xaken:ti,ab OR zexate:ti,ab OR methotrexate:ti,ab) AND ('spermatozoon count'/exp AND 'spermatozoon count':ti,ab OR 'sperm count':ti,ab OR 'spermatozoon motility'/exp OR 'spermatozoon motility':ti,ab OR 'sperm motility':ti,ab OR 'sperm mobility':ti,ab OR (('chromatin'/exp OR 'chromatin':ti,ab OR 'constitutive heterochromatin':ti,ab OR 'euchromatin':ti,ab) AND (fragment*:ti,ab,de OR degrad*:ti,ab,de)) OR ('dna fragmentation'/exp AND chromatin:ti,ab,de) OR 'father'/exp OR father*:ti,ab) OR (('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematoses visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematoses disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematoses':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjogren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) NOT ('female'/exp NOT ('female'/exp AND 'male'/exp)) AND ('cyclophosphamide'/exp OR alkyroxan:ti,ab OR 'b 518':ti,ab OR b518:ti,ab OR 'b518 asta':ti,ab OR carloxan:ti,ab OR ciclofosfamida:ti,ab OR ciclolen:ti,ab OR cicloal:ti,ab OR clafen:ti,ab OR 'cyclo-cell':ti,ab OR cycloblastin:ti,ab OR

cycloblastine:ti,ab OR 'cyclofos amide':ti,ab OR cyclofosfamid:ti,ab OR cyclofosfamide:ti,ab OR cyclophar:ti,ab OR cyclophosphamid:ti,ab OR cyclophosphamide:ti,ab OR cyclophosphamides:ti,ab OR cyclophosphan:ti,ab OR cyclophosphane:ti,ab OR cyclostin:ti,ab OR 'cyclostin n':ti,ab OR cycloxan:ti,ab OR cyphos:ti,ab OR cytophosphan:ti,ab OR cytophosphane:ti,ab OR cytoxan:ti,ab OR 'endocyclo phosphate':ti,ab OR endoxan:ti,ab OR 'endoxan-asta':ti,ab OR endoxana:ti,ab OR enduxan:ti,ab OR genoxal:ti,ab OR ledoxan:ti,ab OR ledoxina:ti,ab OR 'lyophilized cytoxan':ti,ab OR mitoxan:ti,ab OR neosan:ti,ab OR neosar:ti,ab OR noristan:ti,ab OR 'nsc 26271':ti,ab OR 'nsc 2671':ti,ab OR procytox:ti,ab OR procytoxide:ti,ab OR semdoxan:ti,ab OR sendoxan:ti,ab OR syklofosfamid:ti,ab) AND ('testosterone'/exp OR adrotest:ti,ab OR 'andro 100':ti,ab OR androderm:ti,ab OR androfort:ti,ab OR androgel:ti,ab OR androlin:ti,ab OR andronaq:ti,ab OR andropatch:ti,ab OR androsorb:ti,ab OR androstenolone:ti,ab OR androtest:ti,ab OR andrusol:ti,ab OR aquaviron:ti,ab OR axiron:ti,ab OR testosterone:ti,ab OR 'bio t gel':ti,ab OR 'col 1621':ti,ab OR col1621:ti,ab OR 'delta 4 androsten 17beta ol 3 one':ti,ab OR 'depot hormon-m':ti,ab OR 'first-testosterone':ti,ab OR fortesta:ti,ab OR fortigel:ti,ab OR 'geno cristaux':ti,ab OR histerone:ti,ab OR homosteron:ti,ab OR hydroxyandrostenone:ti,ab OR intrinsa:ti,ab OR libigel:ti,ab OR livensa:ti,ab OR mertestate:ti,ab OR natesto:ti,ab OR neotestis:ti,ab OR 'nsc 9700':ti,ab OR nsc9700:ti,ab OR opterone:ti,ab OR 'oreton f':ti,ab OR orquisteron:ti,ab OR 'percutacrine androgenique':ti,ab OR 'percutacrine androgenique forte':ti,ab OR 'percutacrine androgine':ti,ab OR primotest:ti,ab OR primoteston:ti,ab OR 'primoteston-depot':ti,ab OR striant:ti,ab OR sustanon:ti,ab OR sustenon:ti,ab OR synandrol:ti,ab OR teslen:ti,ab OR testamone:ti,ab OR testandrone:ti,ab OR testacqua:ti,ab OR testerone:ti,ab OR testim:ti,ab OR 'testo enant':ti,ab OR testoderm:ti,ab OR testogel:ti,ab OR 'testoject 50':ti,ab OR testoluton:ti,ab OR testosterone:ti,ab OR testro:ti,ab OR testrone:ti,ab OR testryl:ti,ab OR tostrelle:ti,ab OR tostrex:ti,ab OR virosterone:ti,ab OR vogelxo:ti,ab OR 'testosterone derivative'/exp OR 'androstenolone derivative':ti,ab OR hydroxytestosterones:ti,ab OR 'testosterone congeners':ti,ab OR 'testosterone derivative':ti,ab)) OR (('gonadotropin'/exp OR ambinon:ti,ab OR anthrogon:ti,ab OR folistiman:ti,ab OR 'gonad stimulating hormone':ti,ab OR 'gonad stimulatory hormone':ti,ab OR 'gonadotrophic hormone':ti,ab OR gonadotrophin:ti,ab OR 'gonadotropic hormone':ti,ab OR gonadotropine:ti,ab OR gonadotropins:ti,ab OR gonan:ti,ab OR 'pituitary gonadotrophin':ti,ab OR 'pituitary gonadotropin':ti,ab OR pregnadotropin:ti,ab OR gonadotropin:ti,ab OR 'gonadorelin agonist'/exp OR 'gonadorelin antagonist'/exp OR antigonadorelin:ti,ab OR 'gnrh antagonist':ti,ab OR 'gonadotropin-releasing hormone antagonists':ti,ab OR 'lh rh antagonist':ti,ab OR 'lhrh antagonist':ti,ab OR 'lrf antagonist':ti,ab OR 'luliberin antagonist':ti,ab OR 'luteinising hormone releasing hormone antagonist':ti,ab OR 'luteinizing hormone releasing hormone antagonist':ti,ab OR 'gnrh analog':ti,ab OR 'gnrh analogue':ti,ab OR 'gnrh agonist':ti,ab OR 'lhrh agonist':ti,ab OR 'luteinising hormone releasing hormone agonist':ti,ab OR 'luteinizing hormone releasing hormone agonist':ti,ab OR 'gonadorelin agonist':ti,ab OR 'gonadorelin':ti,ab,de OR 'gonadorelin acetate':ti,ab,de OR 'gonadotropin':ti,ab,de OR 'fertility promoting agent':ti,ab,de OR 'infertility therapy'/de OR 'embryo disposition':ti,ab OR 'gamete intrafallopian transfer':ti,ab OR 'intrafallopian gamete transfer':ti,ab OR 'intrauterine tube gamete transfer':ti,ab OR 'in vitro fertilization'/exp OR 'in vitro fertilization':ti,ab OR 'in vitro fertilisation':ti,ab OR 'embryo culture':ti,ab,de OR 'embryo transfer':ti,ab,de OR 'single embryo transfer'/exp OR 'follicular aspiration':ti,ab,de OR 'in vitro oocyte maturation':ti,ab,de OR 'intracytoplasmic sperm injection':ti,ab,de OR 'oocyte retrieval':ti,ab,de OR 'ovulation induction':ti,ab,de OR 'oocyte donation':ti,ab,de OR 'zygote intrafallopian transfer':ti,ab,de OR 'assisted reproduction':ti,ab OR 'assisted reproductive':ti,ab OR 'fertility therapy':ti,ab OR 'fertility treatment':ti,ab OR 'clomifene'/exp OR clomifen:ti,ab OR clomiphen:ti,ab OR clomiphene:ti,ab OR kyliformin:ti,ab OR 'nsc 35770':ti,ab OR omnifen:ti,ab OR 'trans cisclofiphene':ti,ab OR clomifene:ti,ab OR 'aromatase inhibitor'/exp OR 'aromatase inhibitors':ti,ab OR 'estrogen synthetase inhibitor':ti,ab OR 'oestrogen synthetase inhibitor':ti,ab OR 'steroid aromatase inhibitor':ti,ab OR 'aromatase inhibitor':ti,ab OR 'abyssinone ii':ti,ab OR aminoglutethimide:ti,ab OR anastrozole:ti,ab OR androsta:ti,ab OR atamestane:ti,ab OR exemestane:ti,ab OR fadrozole:ti,ab OR finrozole:ti,ab OR formestane:ti,ab OR letrozole:ti,ab OR liarozole:ti,ab OR minamestane:ti,ab OR plomestane:ti,ab OR pyridoglutethimide:ti,ab OR testolactone:ti,ab OR vorozole:ti,ab OR 'hormonal contraception'/exp OR 'hormonal contraception':ti,ab OR 'hormonal contraceptive':ti,ab OR 'hormonal contraceptives':ti,ab OR ('contraceptive agent'/exp AND (hormon*:ti,ab,de OR progestin*:ti,ab,de OR estrogen*:ti,ab)) OR 'estrogen progestagen'/exp OR 'estrogen progestin':ti,ab OR 'estrogen-progestin':ti,ab OR (('medroxyprogesterone acetate'/exp OR acetoxymethylprogesterone:ti,ab OR amen:ti,ab OR aragest:ti,ab

OR aragest) AND 5:ti,ab) OR clinofem:ti,ab OR clinovir:ti,ab OR curretab:ti,ab OR cycrin:ti,ab OR 'depo prodasone':ti,ab OR 'depo provera':ti,ab OR 'depo subq provera 104':ti,ab OR 'depo-prodasone':ti,ab OR 'depoprovera':ti,ab OR 'depo-subq provera 104':ti,ab OR 'depo-subqprovera':ti,ab OR 'depo-subqprovera104':ti,ab OR depoclinovir:ti,ab OR 'depomedroxyprogesterone acetate':ti,ab OR depoprodasone:ti,ab OR depopromone:ti,ab OR depoprovera:ti,ab OR 'depot provera':ti,ab OR estrofarluta:ti,ab OR farkital:ti,ab OR farluta:ti,ab OR gestapolar:ti,ab OR gestapuran:ti,ab OR gestapurone:ti,ab OR 'hysron h':ti,ab OR lutopolar:ti,ab OR 'lutoral farmit':ti,ab OR manodepa:ti,ab OR 'medioxyprogesterone acetate':ti,ab OR 'medroxy progesterone acetate':ti,ab OR medroxyprogesteronacetate:ti,ab OR 'medroxyprogesterone 17 acetate':ti,ab OR 'medroxyprogesterone 17-acetate':ti,ab OR meges:ti,ab OR megestron:ti,ab OR meprate:ti,ab OR methylacetoxypregesterone:ti,ab OR methylpregnone:ti,ab OR 'mpa gyn 5':ti,ab OR 'nsc 26 386':ti,ab OR 'nsc 26386':ti,ab OR nsc26386:ti,ab OR oragest:ti,ab OR perkitex:ti,ab OR perlutex:ti,ab OR prodafem:ti,ab OR prodasone:ti,ab OR progen:ti,ab OR progevera:ti,ab OR prothyra:ti,ab OR provera:ti,ab OR 'provera depot':ti,ab OR 'provera dosepak':ti,ab OR ralovera:ti,ab OR repromap:ti,ab OR veramix:ti,ab OR veraplex:ti,ab OR 'medroxyprogesterone acetate':ti,ab OR 'dmpa':ti,ab,kw OR 'mifepristone'/exp OR corlux:ti,ab OR corluxin:ti,ab OR korlym:ti,ab OR lunarette:ti,ab OR mifegest:ti,ab OR mifegyne:ti,ab OR mifeprex:ti,ab OR pictovir:ti,ab OR 'ru 38 486':ti,ab OR 'ru 38486':ti,ab OR 'ru 486':ti,ab OR 'ru 486 6':ti,ab OR ru38486:ti,ab OR ru486:ti,ab OR 'vgx 410':ti,ab OR 'vgx 410c':ti,ab OR vgx410:ti,ab OR vgx410c:ti,ab OR mifepristone:ti,ab OR 'morning after pill':ti,ab OR 'levonorgestrel releasing intrauterine system'/exp OR kyleena:ti,ab OR 'levonorgestrel-releasing intrauterine system':ti,ab OR liletta:ti,ab OR (('intrauterine contraceptive device'/exp OR 'i.u.d.':ti,ab OR 'intra uterine device':ti,ab OR 'intracervical device':ti,ab OR 'intrauterine coil':ti,ab OR 'intrauterine contraception':ti,ab OR 'intrauterine contraceptive':ti,ab OR 'intrauterine device':ti,ab OR 'intrauterine devices':ti,ab OR iud:ti,ab OR iud:ti,ab) AND progestin*:ti,ab,de) OR 'gestagen'/exp OR acetomepregenol:ti,ab,de OR algestone:ti,ab,de OR allylestrenol:ti,ab,de OR altrenogest:ti,ab,de OR brexanolone:ti,ab,de OR 'chlormadinone derivative':ti,ab,de OR 'cyproterone derivative':ti,ab,de OR demegestone:ti,ab,de OR deposiston:ti,ab,de OR 'desogestrel derivative':ti,ab,de OR 'dienogest derivative':ti,ab,de OR dimethisterone:ti,ab,de OR drospirenone:ti,ab,de OR dydrogesterone:ti,ab,de OR elcometrine:ti,ab,de OR eltanolone:ti,ab,de OR ethisterone:ti,ab,de OR etonogestrel:ti,ab,de OR 'etynodiol derivative':ti,ab,de OR 'flugestone acetate':ti,ab,de OR flumedroxone:ti,ab,de OR 'flumedroxone acetate':ti,ab,de OR gestaclone:ti,ab,de OR gestodene:ti,ab,de OR gestonorone:ti,ab,de OR gestrinone:ti,ab,de OR 'levonorgestrel derivative':ti,ab,de OR 'lynestrenol derivative':ti,ab,de OR medrogestone:ti,ab,de OR megestrol:ti,ab,de OR melengestrol:ti,ab,de OR methylestrenolone:ti,ab,de OR 'nomegestrol derivative':ti,ab,de OR norelgestromin:ti,ab,de OR 'norethisterone derivative':ti,ab,de OR noretynodrel:ti,ab,de OR norgestimate:ti,ab,de OR norgestomet:ti,ab,de OR 'norgestrel derivative':ti,ab,de OR norgestrienone:ti,ab,de OR osaterone:ti,ab,de OR pregnanediol:ti,ab,de OR pregnanedione:ti,ab,de OR pregnanetriol:ti,ab,de OR 'progesterone derivative':ti,ab,de OR proligestone:ti,ab,de OR promegestone:ti,ab,de OR segesterone:ti,ab,de OR sepranolone:ti,ab,de OR tanaproget:ti,ab,de OR tosagestin:ti,ab,de OR trimegestone:ti,ab,de OR trophigil:ti,ab,de OR gestogen:ti,ab OR progestagen:ti,ab OR 'progestational activity':ti,ab OR 'progestational agent':ti,ab OR 'progestational drug':ti,ab OR 'progestational hormones':ti,ab OR 'progestative agent':ti,ab OR 'progestative drug':ti,ab OR progestin:ti,ab OR progestine:ti,ab OR progestins:ti,ab OR progestogen:ti,ab OR (('estrogen'/exp OR estrogen:ti,ab) AND ('gestagen'/exp OR gestagen:ti,ab OR progestin*:ti,ab)) OR (('ethinylestradiol'/exp OR ethinylestradiol:ti,ab OR aethinylstradiol:ti,ab OR 'diogyn e':ti,ab OR diolyn:ti,ab OR dyloform:ti,ab OR 'e 4876':ti,ab OR e4876:ti,ab OR esteed:ti,ab OR estigyn:ti,ab OR estinyl:ti,ab OR 'estinyl oestradiol':ti,ab OR 'eston e':ti,ab OR estoral:ti,ab OR estrasal:ti,ab OR 'estrolan e':ti,ab OR 'estronex tablets':ti,ab OR 'estrolal pabyrn':ti,ab OR ethidol:ti,ab OR 'ethin oestryl':ti,ab OR ethinoral:ti,ab OR 'ethinyl estradiol':ti,ab OR 'ethinyl oestradiol':ti,ab OR ethinylestradiole:ti,ab OR ethinylestradiolum:ti,ab OR ethinyloestradiol:ti,ab OR 'ethinyl estradiol':ti,ab OR ethinylestradiol:ti,ab OR 'ethinyl estradiol':ti,ab OR ethinylestradiol:ti,ab OR eticiclin:ti,ab OR eticyclin:ti,ab OR eticyclol:ti,ab OR eticylol:ti,ab OR etifollin:ti,ab OR etinestrol:ti,ab OR etinestryl:ti,ab OR etinilestradiolo:ti,ab OR etinoestryl:ti,ab OR etinylestradiol:ti,ab OR etivex:ti,ab OR feminone:ti,ab OR fodinyl:ti,ab OR follicoral:ti,ab OR follikorale:ti,ab OR ginestrene:ti,ab OR ginormon:ti,ab OR gynoral:ti,ab OR hewestrol:ti,ab OR hewoestrol:ti,ab OR ibioculine:ti,ab OR inestra:ti,ab OR kolpolyn:ti,ab OR linoral:ti,ab

OR lynestoral:ti,ab OR lynoral:ti,ab OR manodioli:ti,ab OR menolyn:ti,ab OR metrociclina:ti,ab OR metroval:ti,ab OR mikrofolin:ti,ab OR nadestryl:ti,ab OR neo) AND estrone:ti,ab OR 'neo oestrone':ti,ab OR neoestrone:ti,ab OR 'norma oestren':ti,ab OR novestrol:ti,ab OR 'nsc 10973':ti,ab OR nsc10973:ti,ab OR nylestin:ti,ab OR oestralyn:ti,ab OR oestroperos:ti,ab OR oradiol:ti,ab OR orestralyn:ti,ab OR ostral:ti,ab OR perovex:ti,ab OR 'primogyn c':ti,ab OR 'primogyn m':ti,ab OR 'progynon c':ti,ab OR 'progynon m':ti,ab) AND ('cyclophosphamide'/exp OR alkylroxan:ti,ab OR 'b 518':ti,ab OR b518:ti,ab OR 'b518 asta':ti,ab OR carloxan:ti,ab OR ciclofosfamida:ti,ab OR ciclolen:ti,ab OR ciclofalo:ti,ab OR clafen:ti,ab OR 'cyclozell':ti,ab OR cycloblastin:ti,ab OR cycloblastine:ti,ab OR 'cyclofos amide':ti,ab OR cyclofosamid:ti,ab OR cyclofosamide:ti,ab OR cyclophar:ti,ab OR cyclophosphamid:ti,ab OR cyclophosphamide:ti,ab OR cyclophosphamides:ti,ab OR cyclophosphan:ti,ab OR cyclophosphane:ti,ab OR cyclostin:ti,ab OR 'cyclostin n':ti,ab OR cycloxan:ti,ab OR cyphos:ti,ab OR cytophosphan:ti,ab OR cytophosphane:ti,ab OR cytoxan:ti,ab OR 'endocyclo phosphate':ti,ab OR endoxan:ti,ab OR 'endoxan-asta':ti,ab OR endoxana:ti,ab OR enduxan:ti,ab OR genoxal:ti,ab OR ledoxan:ti,ab OR ledoxina:ti,ab OR 'lyophilized cytoxan':ti,ab OR mitoxan:ti,ab OR neosan:ti,ab OR neosar:ti,ab OR noristan:ti,ab OR 'nsc 26271':ti,ab OR 'nsc 2671':ti,ab OR procytox:ti,ab OR procytoxide:ti,ab OR semdoxan:ti,ab OR sendoxan:ti,ab OR syklofosamid:ti,ab) AND ('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematodes visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematodes disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematodes':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjoegren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjoegren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjoegren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphoea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp))

PICO 4

((methotrexate'/exp OR 'a methopterin':ti,ab OR abitrexate:ti,ab OR amethopterin:ti,ab OR amethopterin:ti,ab OR ametopterin:ti,ab OR antifolan:ti,ab OR biotrexate:ti,ab OR canceren:ti,ab OR 'cl 14377':ti,ab OR c14377:ti,ab OR emtexate:ti,ab OR emthexat:ti,ab OR emthexate:ti,ab OR emtrexate:ti,ab OR enthexate:ti,ab OR farmitrexat:ti,ab OR farmitrexate:ti,ab OR farmotrex:ti,ab OR folex:ti,ab OR

ifamet:ti,ab OR imeth:ti,ab OR intradose) AND mtx:ti,ab OR jylamvo:ti,ab OR lantarel:ti,ab OR ledertrexate:ti,ab OR maxtrex:ti,ab OR metex:ti,ab OR methoblastin:ti,ab OR methohexate:ti,ab OR methotrate:ti,ab OR methotrexat:ti,ab OR methotrexato:ti,ab OR methoxtrexate:ti,ab OR methrotrexate:ti,ab OR methylaminopterin:ti,ab OR methylaminopterin:ti,ab OR metecil:ti,ab OR metoject:ti,ab OR metothrexate:ti,ab OR metotrexat:ti,ab OR metotrexate:ti,ab OR metotrexin:ti,ab OR metrex:ti,ab OR mexate:ti,ab OR 'mexate-aq':ti,ab OR 'mpi 5004':ti,ab OR mpi5004:ti,ab OR mtx:ti,ab OR neotrexate:ti,ab OR nordimet:ti,ab OR novatrex:ti,ab OR 'nsc 740':ti,ab OR nsc740:ti,ab OR otrexup:ti,ab OR rasuvo:ti,ab OR reumatrex:ti,ab OR rheumatrex:ti,ab OR texate:ti,ab OR 'texate-t':ti,ab OR texorate:ti,ab OR trexall:ti,ab OR xaken:ti,ab OR zexate:ti,ab OR methotrexate:ti,ab OR (('salazosulfapyridine'/exp OR 'salazosulfapyridine':ti,ab OR 'azlufidine en-tabs':ti,ab OR azopyrin:ti,ab OR azopyrine:ti,ab OR azosulfidine:ti,ab OR azulfide:ti,ab OR azulfidina:ti,ab OR azulfidine:ti,ab OR azulfidine) AND 'en tabs':ti,ab) OR azulfin:ti,ab OR benzosulfa:ti,ab OR 'colo pleon':ti,ab OR 'colo-pleon':ti,ab OR colopleon:ti,ab OR disalazin:ti,ab OR gastropyrin:ti,ab OR 'pleon ra':ti,ab OR 'pyralin en':ti,ab OR rorasul:ti,ab OR rosulfant:ti,ab OR 's.a.s.-500':ti,ab OR salazine:ti,ab OR 'salazo sulfapyridine':ti,ab OR salazodin:ti,ab OR salazopirina:ti,ab OR salazopyridin:ti,ab OR salazopyridine:ti,ab OR salazopyrin:ti,ab OR 'salazopyrin entabs':ti,ab OR 'salazopyrin-en':ti,ab OR salazopyrina:ti,ab OR salazopyrine:ti,ab OR 'salazosulfa pyridine':ti,ab OR salazosulfpyridine:ti,ab OR 'salicyl azo sulfapyridine':ti,ab OR salicylazosulfapyridin:ti,ab OR salicylazosulfapyridine:ti,ab OR salisulf:ti,ab OR salopyr:ti,ab OR saridine:ti,ab OR 'sas 500':ti,ab OR sulcolon:ti,ab OR sulfasalazine:ti,ab OR sulfasalazine:ti,ab OR sulfosalazine:ti,ab OR sulphasalazine:ti,ab OR zopyrin:ti,ab) AND ('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematoses visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematoses disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematoses':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjogren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphoea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) AND ('folic acid'/exp OR 'folic acid':ti,ab OR acfol:ti,ab OR 'acide folique ccd':ti,ab OR 'acido folico':ti,ab OR 'apo-folic':ti,ab OR filicine:ti,ab OR folacin:ti,ab OR folart:ti,ab OR folate:ti,ab OR foldine:ti,ab OR foliamin:ti,ab OR folicet:ti,ab OR folicid:ti,ab OR folina:ti,ab

OR folinsyre:ti,ab OR folitab:ti,ab OR 'folium acid':ti,ab OR folivit:ti,ab OR folsan:ti,ab OR folverlan:ti,ab OR folvite:ti,ab OR 'gravi-fol':ti,ab OR ingafol:ti,ab OR 'lactobacillus casei factor':ti,ab OR lafol:ti,ab OR lexpec:ti,ab OR megafol:ti,ab OR 'mission prenatal':ti,ab OR neocepri:ti,ab OR 'nsc 3073':ti,ab OR 'pteroylglutamic acid tablets':ti,ab OR 'pteroyl glutamate':ti,ab OR 'pteroyl l glutamic acid':ti,ab OR 'pteroyl monoglutamate':ti,ab OR pteroylglutamate:ti,ab OR 'pteroylglutamic acid':ti,ab OR pteroylmonoglutamate:ti,ab OR 'pteroylmonoglutamic acid':ti,ab OR rubiefol:ti,ab OR 'sodium folate':ti,ab OR vifolin:ti,ab OR 'vitamin bc':ti,ab OR 'vitamin m':ti,ab) AND ('pregnancy'/exp OR pregnanc*:ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR childbearing:ti,ab OR gestation:ti,ab OR 'prepregnancy care'/exp OR prepregnan*:ti,ab OR 'preconception care':ti,ab OR 'pregnancy planning'/exp OR 'pregnancy planning':ti,ab OR 'family planning'/exp OR 'family planning':ti,ab OR 'preconception'/exp OR 'preconception':ti,ab OR 'preconception counseling'/exp) OR (((('autoimmune disease'/exp OR 'autoimmune disease':ti,ab OR 'auto immune disease':ti,ab OR 'auto immunologic disease':ti,ab OR 'auto-immune disorder':ti,ab OR 'auto-immune disorders':ti,ab OR 'autoaggressive disease':ti,ab OR 'autoantibody disease':ti,ab OR 'autoimmune diseases':ti,ab OR 'autoimmune disorder':ti,ab OR 'autoimmune disorders':ti,ab OR 'autoimmune disturbance':ti,ab OR 'autoimmune pathology':ti,ab OR 'autoimmuno disease':ti,ab OR 'autoimmunologic disease':ti,ab OR 'rheumatic disease'/exp OR 'rheumatic disease':ti,ab) AND (offspring:ti,ab OR progeny:ti,ab,de) OR (('neurocognitive impairment'/exp OR 'disorders of higher cerebral function'/exp OR 'neurocognitive disease':ti,ab OR 'neurocognitive disorder':ti,ab OR 'neurocognitive disorders':ti,ab OR 'neurocognitive impairment':ti,ab) AND (offspring:ti,ab OR progeny:ti,ab,de))) AND ('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematodes visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematodes disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematodes':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjogren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) OR (((('nonsteroid antiinflammatory agent'/de OR 'nonsteroid antiinflammatory agent':ti,ab OR nsaid*:ti,ab) AND pr AND 'non steroid antiinflammatory agent':ti,ab OR 'non steroid antiinflammatory drug':ti,ab OR 'non steroidal anti inflammatory agent':ti,ab OR 'non steroidal anti inflammatory drug':ti,ab OR

'non steroidal antiinflammatory agent':ti,ab OR 'non steroidal antiinflammatory drug':ti,ab OR 'nonsteroid antiinflammatory drug':ti,ab OR 'nonsteroid antirheumatic agent':ti,ab OR 'nonsteroidal anti inflammatory drug':ti,ab OR 'nonsteroidal anti inflammatory drugs':ti,ab OR 'nonsteroidal anti-inflammatory drugs':ti,ab OR 'nonsteroidal antiinflammatory agent':ti,ab OR 'nonsteroidal antiinflammatory drug':ti,ab OR 'diclofenac plus misoprostol'/exp OR arthotec:ti,ab OR arthrotec:ti,ab OR artotec:ti,ab OR artrotec:ti,ab OR 'diclofenac misoprostol':ti,ab OR 'diclofenac sodium plus misoprostol':ti,ab OR 'diclofenac-misoprostol':ti,ab OR 'diclofenac/misoprostol':ti,ab OR 'misoprostol diclofenac':ti,ab OR 'misoprostol plus diclofenac':ti,ab OR 'misoprostol plus diclofenac sodium':ti,ab OR 'misoprostol-diclofenac':ti,ab OR 'misoprostol/diclofenac':ti,ab OR 'diclofenac plus misoprostol':ti,ab OR 'acetylsalicylic acid'/exp OR acenterine:ti,ab OR acesal:ti,ab OR acetan:ti,ab OR acetard:ti,ab OR acetil:ti,ab OR aceticyl:ti,ab OR acetilum:ti,ab OR acetonyl:ti,ab OR acetophen:ti,ab OR acetosal:ti,ab OR 'acetosalicylic acid':ti,ab OR acetosalin:ti,ab OR acetosalum:ti,ab OR 'acetyl salicylate':ti,ab OR 'acetyl salicylic acid':ti,ab OR 'acetylic salicylic acid':ti,ab OR acetylin:ti,ab OR acetylo:ti,ab OR 'acetylo salicylic acid':ti,ab OR acetylon:ti,ab OR 'acetylosalicylic acid':ti,ab OR acetylsal:ti,ab OR 'acetylsalicyclic acid':ti,ab OR acetylsalicyl:ti,ab OR acetylsalicylate:ti,ab OR 'acetylsalicyc acid':ti,ab OR 'acetylsalicylic acid':ti,ab OR acetysal:ti,ab OR acidulatum:ti,ab OR 'acidum acetyl salicylicum':ti,ab OR 'acidum acetylosalicylicum':ti,ab OR 'acidum acetylsalicylicum':ti,ab OR actorin:ti,ab OR acylpyrin:ti,ab OR acylpyrine:ti,ab OR acytosal:ti,ab OR adiro:ti,ab OR alabukun:ti,ab OR alasil:ti,ab OR 'albyl e':ti,ab OR 'albyl minor':ti,ab OR 'albyl-e':ti,ab OR alkaspirin:ti,ab OR anasprin:ti,ab OR andol:ti,ab OR anopyrin:ti,ab OR ansin:ti,ab OR anthrom:ti,ab OR aptor:ti,ab OR arthralgyl:ti,ab OR asaetta:ti,ab OR asaflo:ti,ab OR asaphen:ti,ab OR asapor:ti,ab OR asatard:ti,ab OR asawin:ti,ab OR aspec:ti,ab OR 'aspec-ec':ti,ab OR aspent:ti,ab OR aspergum:ti,ab OR aspez:ti,ab OR aspilets:ti,ab OR aspirem:ti,ab OR aspirgran:ti,ab OR aspiricor:ti,ab OR aspirin:ti,ab OR aspirina:ti,ab OR aspirine:ti,ab OR aspirinine:ti,ab OR aspirisucre:ti,ab OR aspisol:ti,ab OR 'aspo cid':ti,ab OR aspro:ti,ab OR asproflash:ti,ab OR asrina:ti,ab OR asrivo:ti,ab OR asta:ti,ab OR asteric:ti,ab OR astrix:ti,ab OR bamyl:ti,ab OR bayaspirina:ti,ab OR bebesan:ti,ab OR biprin:ti,ab OR bokey:ti,ab OR boxazin:ti,ab OR breoprin:ti,ab OR bufferincafenol:ti,ab OR caprin:ti,ab OR cardioasa:ti,ab OR cardioasae:ti,ab OR cardioaspirina:ti,ab OR cartia:ti,ab OR caspirin:ti,ab OR catalgine:ti,ab OR catalgix:ti,ab OR cemerit:ti,ab OR cemirit:ti,ab OR claradin:ti,ab OR claragine:ti,ab OR colfarit:ti,ab OR comoprin:ti,ab OR contrheuma:ti,ab OR darosal:ti,ab OR dispirin:ti,ab OR dolean:ti,ab OR durlaza:ti,ab OR dusil:ti,ab OR easprin:ti,ab OR ecasil:ti,ab OR ecosprin:ti,ab OR ecotrin:ti,ab OR egalgic:ti,ab OR emocin:ti,ab OR empirin:ti,ab OR encaprin:ti,ab OR 'encine em':ti,ab OR endosprin:ti,ab OR entaprin:ti,ab OR entericin:ti,ab OR enteroprin:ti,ab OR enterosarine:ti,ab OR enterospirine:ti,ab OR entrophen:ti,ab OR eskotrin:ti,ab OR euthermine:ti,ab OR extren:ti,ab OR flamasacard:ti,ab OR genasprin:ti,ab OR globentyl:ti,ab OR godamed:ti,ab OR gotosan:ti,ab OR helicon:ti,ab OR 'herz ass':ti,ab OR hjertemagnyl:ti,ab OR idotyl:ti,ab OR 'infatabs a':ti,ab OR istopirin:ti,ab OR istopyrine:ti,ab OR ivepirine:ti,ab OR juvepirine:ti,ab OR keypo:ti,ab OR kilios:ti,ab OR kinderaspirin:ti,ab OR 'magnecyl brus':ti,ab OR 'magnyl dak':ti,ab OR 'mcn r 358':ti,ab OR measurin:ti,ab OR mejoral:ti,ab OR melabon:ti,ab OR micristin:ti,ab OR micropyrin:ti,ab OR migrasaa:ti,ab OR mikristin:ti,ab OR miniasal:ti,ab OR mycristin:ti,ab OR naspro:ti,ab OR novasen:ti,ab OR 'nu seal':ti,ab OR 'nu-seals':ti,ab OR nuseals:ti,ab OR 'ortho acetoxybenzoate':ti,ab OR 'ortho acetyloxybenzoate':ti,ab OR ostoprin:ti,ab OR pancemol:ti,ab OR paracin:ti,ab OR paynocil:ti,ab OR pengo:ti,ab OR 'platet 300 cleartab':ti,ab OR plewin:ti,ab OR polopiryna:ti,ab OR premaspin:ti,ab OR primaspan:ti,ab OR proprin:ti,ab OR pyronoval:ti,ab OR reumyl:ti,ab OR rhodine:ti,ab OR rhonal:ti,ab OR ronal:ti,ab OR salacetin:ti,ab OR salacetogen:ti,ab OR saletin:ti,ab OR salisalido:ti,ab OR salospir:ti,ab OR sargepirine:ti,ab OR sedergine:ti,ab OR soldral:ti,ab OR solpyron:ti,ab OR solucetyl:ti,ab OR solupsa:ti,ab OR spren:ti,ab OR 'super tru':ti,ab OR tapal:ti,ab OR temagin:ti,ab OR tevapirin:ti,ab OR 'th 2152':ti,ab OR 'thrombo-aspilets':ti,ab OR 'toldex retard':ti,ab OR treupahlin:ti,ab OR treuphalin:ti,ab OR tromalyt:ti,ab OR tromcor:ti,ab OR turivital:ti,ab OR verin:ti,ab OR vitalink:ti,ab OR zorprin:ti,ab OR 'acetylsalicylic acid':ti,ab OR 'celecoxib'/exp OR aclarex:ti,ab OR artilog:ti,ab OR artroxil:ti,ab OR caditar:ti,ab OR celcox:ti,ab OR celebra:ti,ab OR celebra:ti,ab OR celebra:ti,ab OR celebra:ti,ab OR celecox:ti,ab OR celeb:ti,ab OR celora:ti,ab OR coxel:ti,ab OR coxid:ti,ab OR dilox:ti,ab OR eliflam:ti,ab OR lexfin:ti,ab OR onsenal:ti,ab OR 'sc 58635':ti,ab OR sc58635:ti,ab OR solexa:ti,ab OR 'ym 177':ti,ab OR ym177:ti,ab OR zycel:ti,ab OR celecoxib:ti,ab OR (('diclofenac'/exp OR diclofenac:ti,ab OR abdiflam:ti,ab OR abitren:ti,ab OR acufam:ti,ab OR akis:ti,ab OR algipatch:ti,ab OR algistick:ti,ab OR algopain) AND

eze:ti,ab OR algoplast:ti,ab OR allvoran:ti,ab OR almiral:ti,ab OR alonpin:ti,ab OR antalcalm:ti,ab OR 'apodiclofenac ec':ti,ab OR arcanafenac:ti,ab OR arthrifen:ti,ab OR artren:ti,ab OR artrenac:ti,ab OR artrites:ti,ab OR assaren:ti,ab OR athrofen:ti,ab OR 'berafen gel':ti,ab OR berifen:ti,ab OR betaren:ti,ab OR bolabomin:ti,ab OR calozan:ti,ab OR catanac:ti,ab OR catas:ti,ab OR cencenag:ti,ab OR 'clo-far':ti,ab OR clofec:ti,ab OR clofen:ti,ab OR clonac:ti,ab OR clonaren:ti,ab OR clonodifen:ti,ab OR cordralan:ti,ab OR curinfram:ti,ab OR declophen:ti,ab OR decrol:ti,ab OR 'deflam-k':ti,ab OR deflamat:ti,ab OR delphinac:ti,ab OR denaclof:ti,ab OR depain:ti,ab OR diceus:ti,ab OR dicipan:ti,ab OR diclac:ti,ab OR diclax:ti,ab OR diclo:ti,ab OR 'diclobasan':ti,ab OR diclobasan:ti,ab OR diclobene:ti,ab OR diclod:ti,ab OR diclodent:ti,ab OR diclodoc:ti,ab OR diclodolor:ti,ab OR diclofen:ti,ab OR diclofen) AND cremogel:ti,ab) OR dicloflam:ti,ab OR diclohexal:ti,ab OR dicloin:ti,ab OR diclomax:ti,ab OR diclomol:ti,ab OR diclon:ti,ab OR diclopax:ti,ab OR 'diclophenac sodium':ti,ab OR diclopuren:ti,ab OR dicloral:ti,ab OR diclorecip:ti,ab OR dicloren:ti,ab OR diclorem:ti,ab OR 'diclosan sr':ti,ab OR diclosian:ti,ab OR diclotec:ti,ab OR diclowal:ti,ab OR dicsnal:ti,ab OR difen:ti,ab OR difena:ti,ab OR difenac:ti,ab OR 'difenol gel':ti,ab OR 'difnal k':ti,ab OR dioxaflex:ti,ab OR divoltar:ti,ab OR dixol:ti,ab OR doflastad:ti,ab OR doflex:ti,ab OR dolaren:ti,ab OR 'dolflam-retard':ti,ab OR 'dolo voltaren':ti,ab OR doloflam:ti,ab OR dolotren:ti,ab OR doragon:ti,ab OR dosanac:ti,ab OR duravolten:ti,ab OR 'dycon sr':ti,ab OR dyloject:ti,ab OR ecofenac:ti,ab OR econac:ti,ab OR efekton:ti,ab OR eflagen:ti,ab OR epifenac:ti,ab OR eslofen:ti,ab OR evadol:ti,ab OR evinopon:ti,ab OR feloran:ti,ab OR fenac:ti,ab OR fenadium:ti,ab OR fenaspec:ti,ab OR flameril:ti,ab OR flexagen:ti,ab OR flogofenac:ti,ab OR 'flogosin d':ti,ab OR flogozan:ti,ab OR 'fortfen sr':ti,ab OR freejex:ti,ab OR 'gp 45840':ti,ab OR grofenac:ti,ab OR hizemin:ti,ab OR imflac:ti,ab OR 'inac gel':ti,ab OR indicam:ti,ab OR inflamac:ti,ab OR inflanac:ti,ab OR 'isv 205':ti,ab OR isv205:ti,ab OR 'jonac gel':ti,ab OR kadiflam:ti,ab OR kinespir:ti,ab OR 'klofen l':ti,ab OR klotaren:ti,ab OR kriplex:ti,ab OR lesflam:ti,ab OR leviogel:ti,ab OR lifenac:ti,ab OR lofenac:ti,ab OR lotirac:ti,ab OR magluphen:ti,ab OR merflam:ti,ab OR modifenac:ti,ab OR monoflam:ti,ab OR motifene:ti,ab OR naboal:ti,ab OR 'nac gel':ti,ab OR naclof:ti,ab OR nacoflar:ti,ab OR nadifen:ti,ab OR novapirina:ti,ab OR 'novodifenac':ti,ab OR novolten:ti,ab OR ofenac:ti,ab OR olfen:ti,ab OR 'olfen-75 sr':ti,ab OR optanac:ti,ab OR orthophen:ti,ab OR osteoflam:ti,ab OR painstop:ti,ab OR panamor:ti,ab OR pennsaid:ti,ab OR profenac:ti,ab OR 'relaxyl gel':ti,ab OR remethan:ti,ab OR 'renvol emulgel':ti,ab OR rewodina:ti,ab OR rheufenac:ti,ab OR rheumafen:ti,ab OR rheumatac:ti,ab OR rhewlin:ti,ab OR rhumalgan:ti,ab OR rolactin:ti,ab OR sailib:ti,ab OR savismin:ti,ab OR sefnac:ti,ab OR slofenac:ti,ab OR solaraze:ti,ab OR sophenoderm:ti,ab OR soproxen:ti,ab OR spraymik:ti,ab OR 'sr 318t':ti,ab OR staren:ti,ab OR 'sting gel':ti,ab OR tabiflex:ti,ab OR 'tigen plaster':ti,ab OR toraren:ti,ab OR traulen:ti,ab OR tsudohmin:ti,ab OR uniclonax:ti,ab OR uniren:ti,ab OR valentac:ti,ab OR vartelon:ti,ab OR veral:ti,ab OR voldal:ti,ab OR voldic:ti,ab OR volero:ti,ab OR volfenac:ti,ab OR 'volna-k':ti,ab OR volsaid:ti,ab OR volta:ti,ab OR 'voltadex emulgel':ti,ab OR voltadvance:ti,ab OR voltalen:ti,ab OR 'voltalen emulgel':ti,ab OR voltalgan:ti,ab OR voltaren:ti,ab OR 'voltaren-xr':ti,ab OR voltarene:ti,ab OR voltarenspe:ti,ab OR voltarol:ti,ab OR voltine:ti,ab OR voltral:ti,ab OR voltrix:ti,ab OR 'voren emulgel':ti,ab OR votalen:ti,ab OR voveran:ti,ab OR vurdon:ti,ab OR wergyl:ti,ab OR xenid:ti,ab OR yuren:ti,ab OR zolterol:ti,ab OR zorvolex:ti,ab OR 'etodolac/exp OR etodolac:ti,ab OR 'ay 24236':ti,ab OR ay24236:ti,ab OR ecriboxan:ti,ab OR edolan:ti,ab OR entrang:ti,ab OR etodin:ti,ab OR 'etodolic acid':ti,ab OR etonox:ti,ab OR etopan:ti,ab OR hypen:ti,ab OR iodine:ti,ab OR lonene:ti,ab OR lonine:ti,ab OR osteluc:ti,ab OR ramodar:ti,ab OR 'sdx 101':ti,ab OR sdx101:ti,ab OR tedolan:ti,ab OR toselac:ti,ab OR ultradol:ti,ab OR zedolac:ti,ab OR 'ibuprofen/exp OR ibuprofen:ti,ab OR (('adex 200':ti,ab OR advil:ti,ab OR afebril:ti,ab OR aktren:ti,ab OR algifor:ti,ab OR algofen:ti,ab OR algoflex:ti,ab OR allipen:ti,ab OR 'am-fam 400':ti,ab OR anadvil:ti,ab OR analgyl:ti,ab OR anbifen:ti,ab OR anco:ti,ab OR andran:ti,ab OR anflagen:ti,ab OR antarene:ti,ab OR antinflam:ti,ab OR 'apo-ibuprofen':ti,ab OR 'atril 300':ti,ab OR attritin:ti,ab OR balkaprofen:ti,ab OR bestafen:ti,ab OR betaprofen:ti,ab OR bifen:ti,ab OR bluton:ti,ab OR brufanic:ti,ab OR brufen:ti,ab OR brufort:ti,ab OR brugesic:ti,ab OR brumed:ti,ab OR buburone:ti,ab OR bufect:ti,ab) AND bufohexal:ti,ab) OR bupogesic:ti,ab OR burana:ti,ab OR butacortelone:ti,ab OR caldolor:ti,ab OR 'cap-profen':ti,ab OR cenbufen:ti,ab OR combiflam:ti,ab OR contraneural:ti,ab OR cuprofen:ti,ab OR 'dc 7034':ti,ab OR dc7034:ti,ab OR 'dg 7034':ti,ab OR dg7034:ti,ab OR dibufen:ti,ab OR 'diffutab sr 600':ti,ab OR 'dolan fp':ti,ab OR dolgit:ti,ab OR dolocyl:ti,ab OR dolodolgit:ti,ab OR 'dolofen-f':ti,ab OR dolomax:ti,ab OR dolormin:ti,ab OR dolval:ti,ab OR 'donjust b':ti,ab OR dorival:ti,ab OR druisel:ti,ab OR easifon:ti,ab OR ecoprofen:ti,ab OR emflam:ti,ab OR 'emflam-200':ti,ab OR epobron:ti,ab

OR exidol:ti,ab OR expanfen:ti,ab OR febratic:ti,ab OR febryn:ti,ab OR femapirin:ti,ab OR fenalgic:ti,ab OR fenbid:ti,ab OR flamicon:ti,ab OR 'gyno-neuralgin':ti,ab OR 'hloniten':ti,ab OR halprin:ti,ab OR haltran:ti,ab OR 'ib-100':ti,ab OR ibofen:ti,ab OR ibosure:ti,ab OR ibu:ti,ab OR 'ibu slow':ti,ab OR 'ibu-4':ti,ab OR 'ibu-6':ti,ab OR 'ibu-8':ti,ab OR 'ibu-slow':ti,ab OR 'ibu-tab':ti,ab OR ibuberl:ti,ab OR ibudak:ti,ab OR ibufen:ti,ab OR ibufam:ti,ab OR ibufug:ti,ab OR ibugel:ti,ab OR ibugesic:ti,ab OR ibulgan:ti,ab OR ibuloid:ti,ab OR ibumetin:ti,ab OR ibupen:ti,ab OR ibupirac:ti,ab OR ibuprin:ti,ab OR ibuprocin:ti,ab OR iburon:ti,ab OR ibusal:ti,ab OR ibustar:ti,ab OR ibusynth:ti,ab OR ibutop:ti,ab OR 'idyl sr':ti,ab OR infibu:ti,ab OR ipren:ti,ab OR irfen:ti,ab OR junifen:ti,ab OR kontraneural:ti,ab OR lamidon:ti,ab OR librofem:ti,ab OR lidifen:ti,ab OR liptan:ti,ab OR lopane:ti,ab OR malafene:ti,ab OR maxagesic:ti,ab OR 'mcn r 1451':ti,ab OR medicol:ti,ab OR medipren:ti,ab OR mediprin:ti,ab OR mensoton:ti,ab OR midol:ti,ab OR motrin:ti,ab OR mynosedin:ti,ab OR 'nagifen-d':ti,ab OR napacetin:ti,ab OR neobrufen:ti,ab OR nerofen:ti,ab OR neutropain:ti,ab OR nobfelon:ti,ab OR nobgen:ti,ab OR 'norflam-t':ti,ab OR noritis:ti,ab OR norton:ti,ab OR novogent:ti,ab OR novoprofen:ti,ab OR nugin:ti,ab OR nuprin:ti,ab OR nureflex:ti,ab OR nurofen:ti,ab OR optifen:ti,ab OR opturem:ti,ab OR ostarin:ti,ab OR ostofen:ti,ab OR paduden:ti,ab OR panafen:ti,ab OR pedea:ti,ab OR perofen:ti,ab OR proartinal:ti,ab OR profen:ti,ab OR profeno:ti,ab OR proflex:ti,ab OR proris:ti,ab OR provon:ti,ab OR quadrax:ti,ab OR rafen:ti,ab OR ranofen:ti,ab OR rebugen:ti,ab OR renidon:ti,ab OR reuviol:ti,ab OR rhelafen:ti,ab OR roidenin:ti,ab OR rufen:ti,ab OR rupan:ti,ab OR schufen:ti,ab OR seclodin:ti,ab OR 'solufen lidose':ti,ab OR spedifen:ti,ab OR spifen:ti,ab OR syntofene:ti,ab OR 'tab-profen':ti,ab OR tabalon:ti,ab OR taskine:ti,ab OR tatanal:ti,ab OR tofen:ti,ab OR trendar:ti,ab OR umafen:ti,ab OR unipro:ti,ab OR upfen:ti,ab OR uprofen:ti,ab OR urem:ti,ab OR zofen:ti,ab OR 'indometacin/exp OR algiflam:ti,ab OR algometacin:ti,ab OR amuno:ti,ab OR 'antalgin dialicels':ti,ab OR 'apoindomethacin':ti,ab OR areumatin:ti,ab OR argilex:ti,ab OR arthrexin:ti,ab OR articulen:ti,ab OR artracin:ti,ab OR 'artrilona s':ti,ab OR artrinovo:ti,ab OR artrocid:ti,ab OR asimet:ti,ab OR benocid:ti,ab OR betacin:ti,ab OR bonidon:ti,ab OR boutycin:ti,ab OR catlep:ti,ab OR 'chrono indocid':ti,ab OR 'chrono-indocid':ti,ab OR chronoindocid:ti,ab OR confortid:ti,ab OR docin:ti,ab OR dolazal:ti,ab OR dolazol:ti,ab OR dolcidium:ti,ab OR dometin:ti,ab OR durametacin:ti,ab OR 'elmego spray':ti,ab OR elmetacin:ti,ab OR endometacin:ti,ab OR flamaret:ti,ab OR 'flexin continuus':ti,ab OR grindocin:ti,ab OR helvecin:ti,ab OR idicin:ti,ab OR 'im-75':ti,ab OR imbrilon:ti,ab OR imet:ti,ab OR inacid:ti,ab OR indacin:ti,ab OR indalgin:ti,ab OR inderapollon:ti,ab OR indicin:ti,ab OR 'indo phlogont':ti,ab OR 'indo-lemmon':ti,ab OR 'indo-phlogont':ti,ab OR 'indo-tablinen':ti,ab OR indocap:ti,ab OR indocid:ti,ab OR 'indocid-r':ti,ab OR indocin:ti,ab OR indocolir:ti,ab OR indocollyre:ti,ab OR indogesic:ti,ab OR indolag:ti,ab OR indolemmon:ti,ab OR indomecin:ti,ab OR indomed:ti,ab OR indomee:ti,ab OR indomelan:ti,ab OR indomelol:ti,ab OR 'indomet retard':ti,ab OR indometacin:ti,ab OR indometacine:ti,ab OR indomethacin:ti,ab OR indomethacine:ti,ab OR indomethacinum:ti,ab OR indomethegan:ti,ab OR 'indometicina mckesson':ti,ab OR indometin:ti,ab OR indomexum:ti,ab OR indomin:ti,ab OR indono:ti,ab OR indoptic:ti,ab OR indoptol:ti,ab OR indorektal:ti,ab OR indorem:ti,ab OR indos:ti,ab OR indosan:ti,ab OR indosima:ti,ab OR indosmos:ti,ab OR indotard:ti,ab OR indovis:ti,ab OR indoxen:ti,ab OR indoy:ti,ab OR indren:ti,ab OR indrenin:ti,ab OR indylon:ti,ab OR inflazon:ti,ab OR inmetsin:ti,ab OR inteban:ti,ab OR lauzit:ti,ab OR luiflex:ti,ab OR malival:ti,ab OR 'mcn r 1166':ti,ab OR 'mcn r1166':ti,ab OR metacen:ti,ab OR methacin:ti,ab OR methindol:ti,ab OR methindole:ti,ab OR methocaps:ti,ab OR metindol:ti,ab OR mezolin:ti,ab OR miometacen:ti,ab OR 'mk 615':ti,ab OR mk615:ti,ab OR mobilan:ti,ab OR novomethacin:ti,ab OR osmogit:ti,ab OR osmosin:ti,ab OR reumacid:ti,ab OR reusin:ti,ab OR rheumacid:ti,ab OR rheumacin:ti,ab OR salinac:ti,ab OR servimeta:ti,ab OR sidocin:ti,ab OR tannex:ti,ab OR taye:ti,ab OR tivorbex:ti,ab OR 'vi-gel':ti,ab OR vonum:ti,ab OR (('ketoprofen/exp OR ketoprofen:ti,ab OR alreumat:ti,ab OR alrhemun:ti,ab OR alrheumat:ti,ab OR alrheumin:ti,ab OR alrheumun:ti,ab OR alrhumat:ti,ab OR aneol:ti,ab OR anzema:ti,ab OR 'apo-keto':ti,ab OR arcental:ti,ab OR begsan:ti,ab OR 'bi-profenid':ti,ab OR 'birofenid':ti,ab OR biprofenid:ti,ab OR capisten:ti,ab OR cetoprofen:ti,ab OR diractin:ti,ab OR dolofar:ti,ab OR drastirel:ti,ab OR efiken:ti,ab OR epatec:ti,ab OR fastum:ti,ab OR fetik:ti,ab OR floramil:ti,ab OR gabrilen:ti,ab OR 'gesicpad k':ti,ab OR helenil:ti,ab OR ibifen:ti,ab OR jomezal:ti,ab OR kaltrofen:ti,ab OR kebanon:ti,ab OR keduril:ti,ab OR kafen:ti,ab OR kehancer:ti,ab OR kenhancer:ti,ab OR 'kenofen gel':ti,ab OR keotsan:ti,ab OR keplat:ti,ab OR keprofen:ti,ab OR ketadom:ti,ab OR ketin:ti,ab OR 'keto film':ti,ab OR ketofarm:ti,ab OR ketofen:ti,ab OR ketoflam:ti,ab OR ketolgin:ti,ab OR ketomex:ti,ab OR ketonal:ti,ab OR ketoprofene:ti,ab OR ketores:ti,ab OR ketorin:ti,ab

OR ketosolan:ti,ab OR ketospray:ti,ab OR ketum:ti,ab OR knavon:ti,ab OR 'kpl 202':ti,ab OR liotondol:ti,ab OR lisactiv) AND gola:ti,ab OR mohrus:ti,ab OR naxal:ti,ab OR 'novo-keto-ec':ti,ab OR 'opokan keto':ti,ab OR orochet:ti,ab OR orucote:ti,ab OR orudis:ti,ab) AND 'orudis r-pr':ti,ab) OR oruvail:ti,ab OR oscorel:ti,ab OR ovurila:ti,ab OR oxopropene:ti,ab OR phardol:ti,ab OR profecom:ti,ab OR profenid:ti,ab OR profika:ti,ab OR prontoflex:ti,ab OR protofen:ti,ab OR 'provail cr':ti,ab OR rematof:ti,ab OR rhetoflam:ti,ab OR 'rheuna pap':ti,ab OR rofenid:ti,ab OR rofixdol:ti,ab OR 'rp 19583':ti,ab OR siduro:ti,ab OR spondylon:ti,ab OR tiloket:ti,ab OR toprec:ti,ab OR treosin:ti,ab OR yerasel:ti,ab OR 'meloxicam'/exp OR meloxicam:ti,ab OR acticam:ti,ab OR aflamid:ti,ab OR artilox:ti,ab OR contacera:ti,ab OR dormelox:ti,ab OR ecax:ti,ab OR emdocam:ti,ab OR exel:ti,ab OR flexicam:ti,ab OR flodin:ti,ab OR hexaphlogin:ti,ab OR inflacam:ti,ab OR loxibest:ti,ab OR loxicam:ti,ab OR loxicom:ti,ab OR masflex:ti,ab OR mecox:ti,ab OR 'mel-od':ti,ab OR melcox:ti,ab OR melicam:ti,ab OR melocam:ti,ab OR melocox:ti,ab OR melosolute:ti,ab OR melosteral:ti,ab OR melosus:ti,ab OR melovem:ti,ab OR melox:ti,ab OR meloxidolor:ti,ab OR meloxidyl:ti,ab OR meloxin:ti,ab OR meloxivet:ti,ab OR meloxoral:ti,ab OR merapiran:ti,ab OR mesoxicam:ti,ab OR metacam:ti,ab OR mevamox:ti,ab OR mexpharm:ti,ab OR miloxam:ti,ab OR mobec:ti,ab OR mobic:ti,ab OR mobicox:ti,ab OR mopik:ti,ab OR movalis:ti,ab OR movatec:ti,ab OR 'movi-cox':ti,ab OR movicox:ti,ab OR mowin:ti,ab OR muvera:ti,ab OR ostelox:ti,ab OR parocin:ti,ab OR rafree:ti,ab OR recocam:ti,ab OR revitacam:ti,ab OR rheumocam:ti,ab OR rumonal:ti,ab OR vivlodex:ti,ab OR 'nabumetone'/exp OR nabumetone:ti,ab OR aflex:ti,ab OR anfer:ti,ab OR arthaxan:ti,ab OR balmox:ti,ab OR 'brl 14777':ti,ab OR brl14777:ti,ab OR bumetone:ti,ab OR consolan:ti,ab OR diosmal:ti,ab OR goflex:ti,ab OR labuton:ti,ab OR listran:ti,ab OR mebutan:ti,ab OR nabentac:ti,ab OR nabone:ti,ab OR nabonet:ti,ab OR nabuco:ti,ab OR nabucoc:ti,ab OR nabuflam:ti,ab OR nabumeton:ti,ab OR naburen:ti,ab OR nabuser:ti,ab OR nadorex:ti,ab OR naflex:ti,ab OR nametone:ti,ab OR 'no-ton':ti,ab OR prodac:ti,ab OR relafen:ti,ab OR relif:ti,ab OR relifen:ti,ab OR relifex:ti,ab OR reliflex:ti,ab OR relisan:ti,ab OR relitone:ti,ab OR subuton:ti,ab OR tanleeg:ti,ab OR tontec:ti,ab OR unimetone:ti,ab OR 'naproxen'/exp OR naproxen:ti,ab OR acusprain:ti,ab OR aflamax:ti,ab OR aflaxen:ti,ab OR agilex:ti,ab OR agilxen:ti,ab OR aleve:ti,ab OR alpoxen:ti,ab OR alpron:ti,ab OR anaprox:ti,ab OR 'anaprox-ds':ti,ab OR anexopen:ti,ab OR 'apo-naproxen':ti,ab OR apranax:ti,ab OR apraxin:ti,ab OR apronax:ti,ab OR artagen:ti,ab OR artrion:ti,ab OR artroxen:ti,ab OR 'axer alfa':ti,ab OR babel:ti,ab OR bipronyl:ti,ab OR bonyl:ti,ab OR congex:ti,ab OR crysanal:ti,ab OR dafloxen:ti,ab OR daprox:ti,ab OR 'daprox entero':ti,ab OR deflamox:ti,ab OR diferbest:ti,ab OR diocodal:ti,ab OR dysmenalgit:ti,ab OR equiproxen:ti,ab OR femex:ti,ab OR flanax:ti,ab OR floginax:ti,ab OR flonax:ti,ab OR floxene:ti,ab OR fuxen:ti,ab OR gibixen:ti,ab OR headlon:ti,ab OR iraxen:ti,ab OR laraflex:ti,ab OR lefaine:ti,ab OR leniartil:ti,ab OR licorax:ti,ab OR methoxypropioicin:ti,ab OR nafasol:ti,ab OR naixan:ti,ab OR napolon:ti,ab OR naposin:ti,ab OR naprelan:ti,ab OR napren:ti,ab OR naprium:ti,ab OR naprius:ti,ab OR naproflam:ti,ab OR naprogesic:ti,ab OR naprong:ti,ab OR naprontag:ti,ab OR naprorex:ti,ab OR naprosyn:ti,ab OR naprosyne:ti,ab OR naprovite:ti,ab OR naproxi:ti,ab OR naproxyn:ti,ab OR naprozyne:ti,ab OR naprux:ti,ab OR napxen:ti,ab OR narma:ti,ab OR narocin:ti,ab OR narox:ti,ab OR 'narox e':ti,ab OR naxen:ti,ab OR 'naxen-f cr':ti,ab OR naxopren:ti,ab OR naxyn:ti,ab OR neprossin:ti,ab OR norswel:ti,ab OR 'novo-naprox':ti,ab OR novonaprox:ti,ab OR novuran:ti,ab OR nuprafem:ti,ab OR nycopren:ti,ab OR pactens:ti,ab OR prexan:ti,ab OR priaxen:ti,ab OR primeral:ti,ab OR prodilor:ti,ab OR pronaxen:ti,ab OR proxen:ti,ab OR proxidol:ti,ab OR rahsen:ti,ab OR 'rs 3540':ti,ab OR 'rs 3650':ti,ab OR rs3540:ti,ab OR rs3650:ti,ab OR sanomed:ti,ab OR saritilron:ti,ab OR seladin:ti,ab OR shiprosyn:ti,ab OR sutolin:ti,ab OR synaprosyn:ti,ab OR synflex:ti,ab OR tohexen:ti,ab OR 'u-ritis':ti,ab OR uniflam:ti,ab OR velsay:ti,ab OR veradol:ti,ab OR vinsen:ti,ab OR wintrex:ti,ab OR xenar:ti,ab OR xenobid:ti,ab OR (('piroxicam'/exp OR piroxicam:ti,ab OR alganpar:ti,ab OR antiflog:ti,ab OR 'apo-piroxicam':ti,ab OR apopiroxicam:ti,ab OR arpyrox:ti,ab OR artilase:ti,ab OR artroxicam:ti,ab OR atidem:ti,ab OR baxo:ti,ab OR benoxicam:ti,ab OR brexic:ti,ab OR brexodin:ti,ab OR camrox:ti,ab OR 'candy-l-d':ti,ab OR capxidid:ti,ab OR 'citoken t':ti,ab OR 'cp 16171':ti,ab OR cp16171:ti,ab OR dacam:ti,ab OR desinflam:ti,ab OR dixonal:ti,ab OR dolexan:ti,ab OR dolonex:ti,ab OR erazon:ti,ab OR exipan:ti,ab OR facicam:ti,ab OR felcicam:ti,ab OR felden:ti,ab OR feldene:ti,ab OR felrox:ti,ab OR felxicam:ti,ab OR 'flamic gel':ti,ab OR flaxine:ti,ab OR flexirox:ti,ab OR floglugen:ti,ab OR flogobene:ti,ab OR flogosan:ti,ab OR fulden:ti,ab OR hotemin:ti,ab OR infeld:ti,ab OR inflamene:ti,ab OR konshien:ti,ab OR kydoxlam:ti,ab OR larapam:ti,ab OR leciva:ti,ab OR macroxam:ti,ab OR mobilis:ti,ab OR 'movon gel':ti,ab OR 'movon-20':ti,ab OR moxicam:ti,ab OR novopirocam:ti,ab OR 'nu-

pirox':ti,ab OR osteral:ti,ab OR parixam:ti,ab OR piraldene:ti,ab OR piram:ti,ab OR 'piram-d':ti,ab OR pirax:ti,ab OR pirkam:ti,ab OR pirocutan:ti,ab OR pirocutan) AND gel:ti,ab) OR piroftal:ti,ab OR 'pirohexal d':ti,ab OR pirom:ti,ab OR pirox:ti,ab OR piroxan:ti,ab OR piroxedol:ti,ab OR piroxene:ti,ab OR piroxim:ti,ab OR piroxton:ti,ab OR pixicam:ti,ab OR posidene:ti,ab OR priorheum:ti,ab OR proxalyoc:ti,ab OR proxicam:ti,ab OR pyrocaps:ti,ab OR pyroxy:ti,ab OR raxicam:ti,ab OR rexicam:ti,ab OR rheugesic:ti,ab OR riacen:ti,ab OR rosic:ti,ab OR rosiden:ti,ab OR rosig:ti,ab OR 'rosig-d':ti,ab OR roxal:ti,ab OR roxicam:ti,ab OR roxium:ti,ab OR ruvamed:ti,ab OR scandene:ti,ab OR sefdene:ti,ab OR sinalgico:ti,ab OR sofden:ti,ab OR sotilen:ti,ab OR stopen:ti,ab OR tropidene:ti,ab OR unicam:ti,ab OR vidapirocam:ti,ab OR xicalom:ti,ab OR xicam:ti,ab OR xycam:ti,ab OR zitumex:ti,ab OR zunden:ti,ab OR 'sulindac sulfide'/exp OR 'sulindac sulfide':ti,ab OR 'tolmetin'/exp OR tolmetin:ti,ab OR 'mcn 2559':ti,ab OR 'mcn 2559 21 98':ti,ab OR midocil:ti,ab OR reutol:ti,ab OR tolectin:ti,ab OR tolmetine:ti,ab) AND ('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematoses visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematoses disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematoses':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjoegren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjoegren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjoegren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphoea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) NOT ('male'/exp NOT ('male'/exp AND 'female'/exp)) AND ('pregnancy'/exp OR pregnanc*:ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR childbearing:ti,ab OR gestation:ti,ab OR 'prepregnancy care'/exp OR prepregnan*:ti,ab OR 'preconception care':ti,ab OR 'pregnancy planning'/exp OR 'pregnancy planning':ti,ab OR 'family planning'/exp OR 'family planning':ti,ab OR 'preconception'/exp OR 'preconception':ti,ab OR 'preconception counseling'/exp)) OR (('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic

spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematodes visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjogren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) AND ('leflunomide'/exp OR arabloc:ti,ab OR arava:ti,ab OR 'hwa 486':ti,ab OR hwa486:ti,ab OR leflunomide:ti,ab OR repso:ti,ab OR 'rs 34821':ti,ab OR rs34821:ti,ab OR 'su 101':ti,ab OR su101:ti,ab) NOT ('male'/exp NOT ('male'/exp AND 'female'/exp)) AND ('pregnancy'/exp OR pregnanc*:ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR childbearing:ti,ab OR gestation:ti,ab OR 'prepregnancy care'/exp OR prepregnan*:ti,ab OR 'preconception care':ti,ab OR 'pregnancy planning'/exp OR 'pregnancy planning':ti,ab OR 'family planning'/exp OR 'family planning':ti,ab OR 'preconception'/exp OR 'preconception':ti,ab OR 'preconception counseling'/exp)) OR (('ustekinumab'/exp OR 'cnto 1275':ti,ab OR cnto1275:ti,ab OR stelara:ti,ab OR ustekinumab:ti,ab OR 'tocilizumab'/exp OR 'tocilizumab':ti,ab OR actemra:ti,ab OR atlizumab:ti,ab OR 'r 1569':ti,ab OR r1569:ti,ab OR roactemra:ti,ab OR 'rituximab'/exp OR 'rituximab':ti,ab OR blitzima:ti,ab OR 'ct p10':ti,ab OR ctp10:ti,ab OR 'idec 102':ti,ab OR 'idec c2b8':ti,ab OR idec102:ti,ab OR idecc2b8:ti,ab OR mabthera:ti,ab OR 'r 105':ti,ab OR r105:ti,ab OR reditux:ti,ab OR 'rg 105':ti,ab OR rg105:ti,ab OR ritemvia:ti,ab OR rituxan:ti,ab OR rituxin:ti,ab OR rixathon:ti,ab OR riximyo:ti,ab OR 'ro 452294':ti,ab OR ro452294:ti,ab OR truxima:ti,ab OR tuxella:ti,ab OR 'anakinra'/exp OR anakinra:ti,ab OR kineret:ti,ab OR 'recombinant interleukin 1 receptor antagonist':ti,ab OR 'recombinant interleukin 1 receptor blocker':ti,ab OR 'recombinant interleukin 1 receptor blocking agent':ti,ab OR 'belatacept'/exp OR belatacept:ti,ab OR 'bms 224818':ti,ab OR bms224818:ti,ab OR 'lea 29y':ti,ab OR lea29y:ti,ab OR nulojix:ti,ab OR 'abatacept'/exp OR abatacept:ti,ab OR 'bms 188667':ti,ab OR bms188667:ti,ab OR 'ctla4 ig':ti,ab OR 'ctla4 immunoglobulin':ti,ab OR 'ctla4 immunoglobulin g':ti,ab OR ctla4ig:ti,ab OR orenzia:ti,ab OR 'secukinumab'/exp OR secukinumab:ti,ab OR 'ain 457':ti,ab OR ain457:ti,ab OR cosentyx:ti,ab OR 'apremilast'/exp OR 'apremilast':ti,ab OR otezla:ti,ab OR 'tofacinib'/exp OR tofacitinib:ti,ab OR 'cc 10004':ti,ab OR 'cc10004':ti,ab OR 'cp 690 550':ti,ab OR 'cp 690550':ti,ab OR 'cp 690550 10':ti,ab OR 'cp 690550-10':ti,ab OR 'cp690 550':ti,ab OR cp690550:ti,ab OR 'cp690550-10':ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR xeljanz:ti,ab OR 'xeljanz xr':ti,ab OR baracitinib:ti,ab) AND ('disease modifying antirheumatic drug'/exp OR 'disease modifying antirheumatic agent':ti,ab OR 'disease modifying antirheumatic drugs':ti,ab OR dmard*:ti,ab OR sdmard*:ti,ab OR 'tumor necrosis factor inhibitor'/exp OR 'anti tnf agent':ti,ab OR 'anti tnf alpha agent':ti,ab OR 'anti tumor necrosis factor agent':ti,ab OR 'anti tumour necrosis factor agent':ti,ab OR 'tnf alpha inhibitor':ti,ab OR 'tnf inhibitor':ti,ab OR 'tumor necrosis factor alpha inhibitor':ti,ab OR 'tumour necrosis factor alpha inhibitor':ti,ab OR 'tumour necrosis factor inhibitor':ti,ab OR 'tumor necrosis factor inhibitor':ti,ab OR ((adalimumab:ti,ab,de

prematurity:ti,ab OR 'labor induction'/exp OR 'delivery induction':ti,ab OR 'induced labor':ti,ab OR 'induced labour':ti,ab OR 'labor acceleration':ti,ab OR 'labor inducing':ti,ab OR 'labour acceleration':ti,ab OR 'labour inducing':ti,ab OR 'labour induction':ti,ab OR 'parturition induction':ti,ab OR 'premature labor induction':ti,ab OR 'premature labour induction':ti,ab OR 'stimulated labor':ti,ab OR 'stimulated labour':ti,ab OR 'labor induction':ti,ab OR 'premature fetus membrane rupture'/exp OR 'premature fetus membrane rupture':ti,ab OR 'premature amnion rupture':ti,ab OR 'premature membrane rupture':ti,ab OR 'premature rupture membrane':ti,ab OR 'premature ruptured membrane':ti,ab OR 'small for date infant'/exp OR 'sga infant':ti,ab OR 'sga neonate':ti,ab OR 'sga newborn':ti,ab OR 'small for age infant':ti,ab OR 'small for date baby':ti,ab OR 'small for gestational age':ti,ab OR 'immune deficiency'/exp OR 'immune defect':ti,ab OR 'immune deficit':ti,ab OR 'immune depression':ti,ab OR 'immune incompetence':ti,ab OR 'immune response depression':ti,ab OR 'immunity deficiency':ti,ab OR 'immuno deficiency':ti,ab OR immunodepression:ti,ab OR 'immunologic deficiency':ti,ab OR 'immunological deficiency':ti,ab OR immunodeficiency:ti,ab OR 'immune deficiency':ti,ab OR immunosuppression:ti,ab OR 'immunocompromised patient':ti,ab OR (('adverse vaccine reaction':ti,ab OR 'adverse vaccine reactions':ti,ab OR (('vaccination'/exp OR 'bcg':ti,ab,de OR 'revaccination':ti,ab) AND (reaction*:ti,ab OR adverse:ti,ab,de)) OR (('bcg vaccine'/exp OR 'aeras 402':ti,ab OR 'aeras402':ti,ab OR 'vaccine':ti,ab) AND 'bacille calmette guerin':ti,ab OR 'bacillus calmette guerin':ti,ab OR 'calgevax':ti,ab OR 'calmette guerin bacille':ti,ab OR 'eurocrine 13':ti,ab OR 'immucyst':ti,ab OR 'monovax':ti,ab OR 'mva 85a':ti,ab OR 'mva85a':ti,ab OR 'mycobax':ti,ab OR 'onco tice':ti,ab OR 'oncotice':ti,ab OR 'pacis':ti,ab OR 'pastimmun':ti,ab OR 'theracys intravesical':ti,ab OR 'ticebcg':ti,ab) AND (adverse*:ti,ab OR reaction*:ti,ab))) AND (neonat*:ti,ab,de OR newborn*:ti,ab,de OR infan*:ti,ab,de OR baby:ti,ab OR babies:ti,ab)) OR ('delayed effect':ti,ab AND (offspring:ti,ab,de OR progeny:ti,ab,de)) OR 'prenatal exposure'/exp OR 'prenatal exposure':ti,ab OR 'fetus exposure':ti,ab OR 'prenatal environment':ti,ab OR 'fetal exposure':ti,ab OR 'foetal exposure':ti,ab OR 'foetus exposure':ti,ab OR 'disease exacerbation'/exp OR 'disease exacerbation':ti,ab OR 'flare':ti,ab OR 'disease aggravation':ti,ab OR (('autoimmune disease'/exp OR 'autoimmune disease':ti,ab OR 'auto immune disease':ti,ab OR 'auto immunologic disease':ti,ab OR 'auto-immune disorder':ti,ab OR 'auto-immune disorders':ti,ab OR 'autoaggressive disease':ti,ab OR 'autoantibody disease':ti,ab OR 'autoimmune diseases':ti,ab OR 'autoimmune disorder':ti,ab OR 'autoimmune disorders':ti,ab OR 'autoimmune disturbance':ti,ab OR 'autoimmune pathology':ti,ab OR 'autoimmuno disease':ti,ab OR 'autoimmunologic disease':ti,ab OR 'rheumatic disease'/exp OR 'rheumatic disease':ti,ab) AND (offspring:ti,ab OR progeny:ti,ab,de)) OR (('neurocognitive impairment'/exp OR 'disorders of higher cerebral function'/exp OR 'neurocognitive disease':ti,ab OR 'neurocognitive disorder':ti,ab OR 'neurocognitive disorders':ti,ab OR 'neurocognitive impairment':ti,ab) AND (offspring:ti,ab OR progeny:ti,ab,de)) OR 'cesarean section'/exp OR 'caesarean birth':ti,ab OR 'caesarean section':ti,ab OR 'caesarian birth':ti,ab OR 'caesarian section':ti,ab OR 'cesarean delivery':ti,ab OR 'cesarian section':ti,ab OR 'fetectomy':ti,ab OR 'sectio caesarea':ti,ab OR 'c-section':ti,ab OR 'cesarean section':ti,ab OR 'end stage renal disease'/exp OR 'end stage renal disease':ti,ab OR 'esrd':ti,ab OR 'end stage kidney disease':ti,ab OR 'end stage kidney failure':ti,ab OR 'end stage renal dysfunction':ti,ab OR 'end stage renal failure':ti,ab OR 'end stage renal impairment':ti,ab OR 'end stage renal insufficiency':ti,ab OR 'end-stage kidney disease':ti,ab OR 'endstage kidney failure':ti,ab OR 'end-stage renal disease':ti,ab OR 'stage 5 kidney disease':ti,ab OR 'stage 5 renal disease':ti,ab OR 'kidney failure'/exp OR 'acute kidney tubule necrosis'/exp OR 'anuria'/exp OR 'cardiorenal syndrome'/exp OR 'kidney failure':ti,ab OR 'frasier syndrome'/exp OR 'kidney cortex necrosis'/exp OR 'kidney tubule necrosis'/exp OR 'renal impairment':ti,ab,de OR 'oliguria'/exp OR 'uremia'/exp OR 'azotaemia':ti,ab OR 'azotemia':ti,ab OR 'hyperazotemia':ti,ab OR 'hyperuraemia':ti,ab OR 'hyperuremia':ti,ab OR 'uraemia':ti,ab OR 'uraemic serum':ti,ab OR 'uraemic syndrome':ti,ab OR 'uremic serum':ti,ab OR 'uremic syndrome':ti,ab OR 'renal insufficiency':ti,ab OR 'kidney insufficiency':ti,ab OR 'hypertension'/exp OR 'hypertensi':ti,ab OR 'high blood pressure':ti,ab OR 'pulmonary hypertension'/exp OR 'pulmonary hypertension':ti,ab,de OR 'cor pulmonale':ti,ab OR 'eisenmenger complex':ti,ab OR 'portopulmonary hypertension':ti,ab OR 'pulmonary capillary hemangiomatosis':ti,ab OR 'pulmonary vascular obstructive disease':ti,ab OR 'pulmonary veno-occlusive disease':ti,ab OR 'lung venoocclusive disease':ti,ab OR 'pulmonary veno occlusive disease':ti,ab OR 'pulmonary venoocclusive disease':ti,ab OR 'lung disease'/exp OR 'lung disease':ti,ab OR 'pulmonary disease':ti,ab OR 'shrinking lung syndrome'/exp OR 'shrinking lung':ti,ab OR (('atelectasis':ti,ab OR 'middle lung lobe syndrome':ti,ab OR 'goodpasture syndrome':ti,ab OR 'bronchiolitis':ti,ab OR 'chronic granulomatous disease':ti,ab OR 'ciliary

dyskinesia':ti,ab OR 'antisyntetase syndrome':ti,ab OR berylliosis:ti,ab OR 'fibrosing alveolitis':ti,ab) AND pneumonia:ti,ab OR pneumoconiosis:ti,ab OR 'wegener granulomatosis':ti,ab OR 'lung alveolitis':ti,ab OR 'fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'lung alveolus proteinosis':ti,ab OR 'lung burden':ti,ab OR 'lung calcification':ti,ab OR 'lung cavitation':ti,ab OR 'lung cavity':ti,ab OR 'lung coin lesion':ti,ab OR 'lung complication':ti,ab OR lung) AND congestion:ti,ab) OR 'lung contusion':ti,ab OR 'lung deposit':ti,ab OR 'lung edema':ti,ab OR 'lung embolism':ti,ab OR 'lung emphysema':ti,ab OR 'hypertranslucent lung':ti,ab OR 'lung bulla':ti,ab OR 'lung cyst':ti,ab OR 'lung fibrosis':ti,ab OR anthracosis:ti,ab OR berylliosis:ti,ab OR 'fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'lung hemosiderosis':ti,ab OR pneumoconiosis:ti,ab OR silicosis:ti,ab OR 'lung hemorrhage':ti,ab OR 'lung infarction':ti,ab OR 'lung infection':ti,ab OR 'lung abscess':ti,ab OR 'lung hydatid cyst':ti,ab OR 'lung mycosis':ti,ab OR 'lung tuberculosis':ti,ab OR 'miliary tuberculosis':ti,ab OR paragonimiasis:ti,ab OR 'lung injury':ti,ab OR 'lung insufficiency':ti,ab OR 'lung lesion':ti,ab OR 'lung nodule':ti,ab OR 'lung sequestration':ti,ab OR 'lung toxicity':ti,ab OR 'lung tumor':ti,ab OR lymphangioliomyomatosis:ti,ab OR 'pulmonary nodules':ti,ab OR 'noncardiogenic lung edema':ti,ab OR pneumatocele:ti,ab OR 'pulmonary vascular disease':ti,ab OR 'pulmonary arteriovenous fistula':ti,ab OR 'pulmonary artery aneurysm':ti,ab OR 'pulmonary artery occlusion':ti,ab OR 'pulmonary artery stenosis':ti,ab OR 'pulmonary vasculitis':ti,ab OR 'pulmonary vein stenosis':ti,ab OR 'respiratory distress syndrome':ti,ab OR 'hyaline membrane disease':ti,ab OR 'small airway disease':ti,ab OR 'interstitial fibrosis':ti,ab OR 'chronic interstitial pneumonia':ti,ab OR 'interstitial lung fibrosis':ti,ab OR 'diffuse interstitial pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'diffuse lung fibrosis':ti,ab OR 'diffuse pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'hamman rich disease':ti,ab OR 'hamman rich syndrome':ti,ab OR 'idiopathic fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'idiopathic lung fibrosis':ti,ab OR 'idiopathic pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'interstitial pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'lung alveolar fibrosis':ti,ab OR 'lung fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'lung interstitial fibrosis':ti,ab OR 'pulmonary interstitial fibrosis':ti,ab OR 'restrictive lung disease'/exp OR 'restrictive lung disease':ti,ab OR 'libman sacks disease'/exp OR 'libman sacks endocarditis'/exp OR 'libman sacks':ti,ab OR 'valvular heart disease'/exp OR 'aortic valve disease':ti,ab OR 'aortic regurgitation':ti,ab OR 'aortic valve prolapse':ti,ab OR 'aortic valve stenosis':ti,ab OR 'bicuspid aortic valve':ti,ab OR 'subvalvular aortic stenosis':ti,ab OR 'supravalvular aortic stenosis':ti,ab OR 'valve disease':ti,ab OR 'valvular disease':ti,ab OR 'mitral valve disease'/exp OR 'mitral valve atresia':ti,ab OR 'mitral valve prolapse':ti,ab OR 'mitral valve regurgitation':ti,ab OR 'mitral valve stenosis':ti,ab OR 'paravalvular leak':ti,ab OR 'pulmonary valve disease':ti,ab OR 'leopard syndrome':ti,ab OR 'pulmonary subvalvular stenosis':ti,ab OR 'pulmonary valve atresia':ti,ab OR 'pulmonary valve insufficiency':ti,ab OR 'pulmonary valve stenosis':ti,ab OR 'tricuspid valve disease':ti,ab OR 'tricuspid valve atresia':ti,ab OR 'tricuspid valve regurgitation':ti,ab OR 'tricuspid valve stenosis':ti,ab OR 'valvular heart disease':ti,ab OR 'cardiovascular disease'/exp OR angiocardioopathy:ti,ab OR 'angiocardiovascular disease':ti,ab OR 'cardiovascular complication':ti,ab OR 'cardiovascular diseases':ti,ab OR 'cardiovascular disorder':ti,ab OR 'cardiovascular disturbance':ti,ab OR 'cardiovascular lesion':ti,ab OR 'cardiovascular syndrome':ti,ab OR 'cardiovascular vegetative disorder':ti,ab OR 'adverse cardiovascular event':ti,ab OR 'cardiovascular disease':ti,ab OR 'cardiac disease':ti,ab OR 'cardiomyopathy'/exp OR cardiomyopathies:ti,ab OR 'heart myopathy':ti,ab OR myocardiopathy:ti,ab OR 'myocardial disease':ti,ab OR cardiomyopath*:ti,ab OR 'barth syndrome':ti,ab OR 'keshan disease':ti,ab OR 'heart amyloidosis':ti,ab OR 'heart right ventricle dysplasia':ti,ab OR 'danon disease':ti,ab OR 'kearns sayre syndrome':ti,ab OR 'ventricular noncompaction':ti,ab OR ('coronary artery disease'/exp AND 'coronary artery disease':ti,ab) OR 'coronary disease':ti,ab OR 'acute coronary syndrome':ti,ab OR 'coronary artery aneurysm':ti,ab OR 'coronary artery anomaly':ti,ab OR 'bland white garland syndrome':ti,ab OR 'coronary artery ectasia':ti,ab OR 'coronary artery fistula':ti,ab OR 'coronary artery atherosclerosis':ti,ab OR 'coronary artery constriction':ti,ab OR 'coronary artery spasm':ti,ab OR 'coronary artery dissection':ti,ab OR 'coronary artery obstruction':ti,ab OR 'coronary artery occlusion':ti,ab OR 'coronary artery perforation':ti,ab OR 'coronary artery thrombosis':ti,ab OR 'coronary bifurcation lesion':ti,ab OR 'coronary subclavian steal syndrome':ti,ab OR 'kounis syndrome':ti,ab OR 'no reflow phenomenon':ti,ab OR 'diffuse brain disease':ti,ab OR 'dementia'/exp OR dementia*:ti,ab OR 'frontotemporal lobar degeneration':ti,ab OR ftd:ti,ab OR 'pick complex':ti,ab OR alzheimer*:ti,ab OR cadasil:ti,ab OR 'lewy body disease':ti,ab OR 'diffuse neurofibrillary tangles with calcification':ti,ab OR 'progressive aphasia':ti,ab OR 'huntington chorea':ti,ab OR 'kluver bucy syndrome':ti,ab OR 'mental deterioration':ti,ab OR 'neuronal ceroid lipofuscinosis':ti,ab OR 'chronic wasting disease':ti,ab OR 'gerstmann straussler scheinker syndrome':ti,ab OR

'rett syndrome':ti,ab OR senility:ti,ab OR tauopathy:ti,ab OR 'psychosis'/exp OR psychos*:ti,ab,de OR encephalopschychosis:ti,ab,de OR psychotic:ti,ab,de OR psychoticism:ti,ab OR schizophrenia:ti,ab,de OR (('bone necrosis'/exp OR 'bone necrosis':ti,ab OR osteonecrosis:ti,ab) AND (hip:ti,ab,de OR hips:ti,ab OR coxa:ti,ab)) OR (('antiphospholipid syndrome'/exp OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'hughes syndrome':ti,ab) AND ('heart infarction'/exp OR 'heart infarction':ti,ab OR 'myocardial infarction':ti,ab,de OR 'dressler syndrome':ti,ab OR 'heart atrium infarction':ti,ab OR 'heart muscle necrosis':ti,ab OR 'heart ventricle infarction'/exp OR 'heart left ventricle infarction':ti,ab OR 'heart right ventricle infarction':ti,ab OR 'cerebrovascular accident'/exp OR 'cerebrovascular accident':ti,ab OR 'cva':ti,ab OR 'stroke*':ti,ab,de OR 'acute cerebrovascular lesion':ti,ab OR 'acute focal cerebral vasculopathy':ti,ab OR 'apoplexia:ti,ab OR 'apoplexy':ti,ab OR 'brain accident':ti,ab OR 'brain attack':ti,ab OR 'brain blood flow disturbance':ti,ab OR 'brain insult':ti,ab OR 'brain insultus':ti,ab OR 'brain ischaemic attack':ti,ab OR 'brain ischemic attack':ti,ab OR 'brain vascular accident':ti,ab OR 'cerebral insult':ti,ab OR 'cerebral vascular accident':ti,ab OR 'cerebral vascular insufficiency':ti,ab OR 'cerebro vascular accident':ti,ab OR 'cerebrovascular arrest':ti,ab OR 'cerebrovascular failure':ti,ab OR 'cerebrovascular injury':ti,ab OR 'cerebrovascular insufficiency':ti,ab OR 'cerebrovascular insult':ti,ab OR 'cerebrum vascular accident':ti,ab OR 'ischaemic cerebral attack':ti,ab OR 'ischaemic seizure':ti,ab OR 'ischemic cerebral attack':ti,ab OR 'ischemic seizure':ti,ab)) OR 'arthropathy'/exp OR arthropath*:ti,ab OR 'joint deformity':ti,ab OR 'joint deformities':ti,ab OR arthronosis:ti,ab OR arthropathia:ti,ab OR 'articular defect':ti,ab OR 'articular disorder':ti,ab OR 'intracartilaginous articular defect':ti,ab OR 'joint disease':ti,ab OR 'joint diseases':ti,ab OR 'joint disorder':ti,ab OR (('cervical spine'/exp OR 'cervical vertebra'/exp OR 'cervical vertebra':ti,ab,de OR 'cervical spine':ti,ab OR c1:ti,ab OR c2:ti,ab OR 'hip'/de OR 'hip':ti,ab OR hips:ti,ab OR 'articulatio coxae':ti,ab OR coxae:ti,ab) AND (deform*:ti,ab,de OR malform*:ti,ab,de)) OR 'skin disease'/exp OR 'skin disease':ti,ab OR 'cutaneous disease':ti,ab OR 'dermal disease':ti,ab OR 'dermal disorder':ti,ab OR dermatopathology:ti,ab OR dermatopathy:ti,ab OR dermatosis:ti,ab OR dermopathy:ti,ab OR dermatoses:ti,ab OR 'skin and connective tissue diseases':ti,ab OR 'skin diseases':ti,ab OR 'skin disorder':ti,ab OR 'muscle weakness'/exp OR 'muscle palsy':ti,ab OR 'muscle paralysis':ti,ab OR 'muscular palsy':ti,ab OR 'muscular paralysis':ti,ab OR myoparalysis:ti,ab OR myoplegia:ti,ab OR 'neuromuscular paralysis':ti,ab OR neuroparalysis:ti,ab OR 'muscle weakness':ti,ab OR (('breathing muscle'/exp OR 'airway muscle':ti,ab OR 'respiration muscle':ti,ab OR 'respiratory muscle':ti,ab OR 'respiratory muscles':ti,ab OR 'breathing muscle':ti,ab) AND (weakness:ti,ab,de OR palsy:ti,ab,de OR palsies:ti,ab)) OR (('swallowing'/exp OR swallowing:ti,ab OR deglutition:ti,ab OR swallow:ti,ab) AND (weakness:ti,ab,de OR palsy:ti,ab,de OR palsies:ti,ab)) OR 'dysphagia'/exp OR dysphagia:ti,ab OR aphagopraxia:ti,ab OR 'deglutition disorder':ti,ab OR 'deglutition disorders':ti,ab OR dysphagias:ti,ab OR 'swallowing disorder':ti,ab OR 'aneurysm'/exp OR aneurysm*:ti,ab,de OR aneurism:ti,ab OR 'vascular stenosis'/exp OR 'vascular stenosis':ti,ab OR 'aortic arch syndrome'/exp OR 'anonymous artery occlusion':ti,ab OR 'aorta arch syndrome':ti,ab OR 'aortic arch syndromes':ti,ab OR 'arteritis brachiocephalica':ti,ab OR 'brachiocephalic arteritis':ti,ab OR 'brachiocephalic artery occlusion':ti,ab OR 'brachiocephalic ischaemia':ti,ab OR 'brachiocephalic ischemia':ti,ab OR 'brachiocephalic trunk occlusion':ti,ab OR 'brachiocephalic vascular occlusion':ti,ab OR 'innominate arterial ligation':ti,ab OR 'innominate artery ligation':ti,ab OR 'innominate artery occlusion':ti,ab OR 'martorell syndrome':ti,ab OR 'pulseless disease':ti,ab OR 'reversed coarctation':ti,ab OR takayasu*:ti,ab OR 'aortic arch syndrome':ti,ab OR 'neuropathy'/exp OR neuropath*:ti,ab,de OR axonopathy:ti,ab OR 'nerve disease':ti,ab OR 'nerve dystrophy':ti,ab OR neurodystrophy:ti,ab OR 'maternal morbidity'/exp OR 'maternal morbidity':ti,ab OR 'maternal mortality'/exp OR 'maternal mortality':ti,ab OR 'mother mortality':ti,ab OR 'multiple organ failure'/exp OR 'organ failure':ti,ab OR mods:ti,ab OR 'multi-organ disease':ti,ab OR 'multi-organ dysfunction':ti,ab OR 'multiorgan failure':ti,ab OR 'multiple organ disease':ti,ab OR 'multiple organ dysfunction':ti,ab OR (((('infection'/exp OR infection* OR autoinfection OR infectious OR infectivity) AND infected:ti,ab OR infects:ti,ab OR infect:ti,ab OR abscess*:ti,ab,de) AND (maternal:ti,ab,de OR mother*:ti,ab,de))) AND ('pregnancy'/exp OR pregnanc*:ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR childbearing:ti,ab OR gestation:ti,ab OR 'prepregnancy care'/exp OR prepregnan*:ti,ab OR 'preconception care':ti,ab OR 'pregnancy planning'/exp OR 'pregnancy planning':ti,ab OR 'family planning'/exp OR 'family planning':ti,ab)) OR (('mycophenolate mofetil'/exp OR 'cell cept':ti,ab OR cellcept:ti,ab OR cellmune:ti,ab OR cellsept:ti,ab OR munoloc:ti,ab OR myclausen:ti,ab OR 'mycophenolate mofetil':ti,ab OR 'mycophenolic acid':ti,ab OR myfenax:ti,ab OR 'rs 61443':ti,ab OR 'rs 61443 190':ti,ab OR rs61443:ti,ab OR 'rs61443

190':ti,ab) AND ('azathioprine'/exp OR arathioprin:ti,ab OR arathioprine:ti,ab OR 'aza-q':ti,ab OR azafalk:ti,ab OR azahexal:ti,ab OR azamedac:ti,ab OR azamun:ti,ab OR azamune:ti,ab OR azanin:ti,ab OR azapin:ti,ab OR azapress:ti,ab OR azaprine:ti,ab OR azarex:ti,ab OR azasan:ti,ab OR azathiodura:ti,ab OR azathiopine:ti,ab OR azathioprim:ti,ab OR azathioprin:ti,ab OR 'azathioprine sodium':ti,ab OR azathiopurine:ti,ab OR azathropsin:ti,ab OR azatioprina:ti,ab OR azatox:ti,ab OR azatrimem:ti,ab OR azopi:ti,ab OR azoran:ti,ab OR azothioprin:ti,ab OR azothioprine:ti,ab OR 'bw 57 322':ti,ab OR 'bw 57- 322':ti,ab OR 'bw 57322':ti,ab OR 'bw57-322':ti,ab OR bw57322:ti,ab OR colinsan:ti,ab OR immuran:ti,ab OR immurel:ti,ab OR immuthera:ti,ab OR imunen:ti,ab OR imuprin:ti,ab OR imuran:ti,ab OR imurane:ti,ab OR imurek:ti,ab OR imurel:ti,ab OR imuren:ti,ab OR 'nsc 39084':ti,ab OR nsc39084:ti,ab OR thioazeprine:ti,ab OR thioprine:ti,ab OR transimune:ti,ab OR zytrim:ti,ab OR azathioprine:ti,ab OR 'cyclosporin'/exp OR cipol:ti,ab OR 'cipol-n':ti,ab OR cyclosporine:ti,ab OR deximune:ti,ab OR implanta:ti,ab OR imusporin:ti,ab OR cyclosporin:ti,ab OR 'tacrolimus'/exp OR advagraf:ti,ab OR astagraf:ti,ab OR envarsus:ti,ab OR 'fk 506':ti,ab OR 'fk-506':ti,ab OR fk506:ti,ab OR 'fr 900506':ti,ab OR fr900506:ti,ab OR fujimycin:ti,ab OR hecoria:ti,ab OR modigraf:ti,ab OR 'mustopic oint':ti,ab OR prograf:ti,ab OR prograft:ti,ab OR protopic:ti,ab OR protopy:ti,ab OR tacrolimus:ti,ab OR tsukubaenolide:ti,ab) AND ('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoetica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematodes visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematodes disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematodes':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjogren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphoea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) AND ('maternal outcome'/exp OR 'pregnancy outcome'/exp OR 'maternal outcome':ti,ab OR 'maternal outcomes':ti,ab OR 'pregnancy outcome':ti,ab OR 'pregnancy outcomes':ti,ab OR 'obstetric outcome':ti,ab OR 'obstetric outcomes':ti,ab OR 'newborn outcome':ti,ab OR 'newborn outcomes' OR 'birth outcome':ti,ab OR 'birth outcomes':ti,ab OR 'neonatal outcome'/exp OR 'neonatal outcome':ti,ab OR 'pregnancy loss'/exp OR 'pregnancy loss':ti,ab OR 'spontaneous abortion'/exp OR 'spontaneous abortion':ti,ab OR miscarriage*:ti,ab OR 'stillbirth'/exp OR 'stillborn':ti,ab OR 'stillbirth':ti,ab OR 'congenital malformation'/exp OR 'congenital malformation':ti,ab OR 'birth defect':ti,ab OR 'congenital anomaly':ti,ab OR

syndrome'/exp OR 'kidney cortex necrosis'/exp OR 'kidney tubule necrosis'/exp OR 'renal impairment':ti,ab,de OR 'oliguria'/exp OR 'uremia'/exp OR azotaemia:ti,ab OR azotemia:ti,ab OR hyperazotemia:ti,ab OR hyperuraemia:ti,ab OR hyperuremia:ti,ab OR uraemia:ti,ab OR 'uraemic serum':ti,ab OR 'uraemic syndrome':ti,ab OR 'uremic serum':ti,ab OR 'uremic syndrome':ti,ab OR 'renal insufficiency':ti,ab OR 'kidney insufficiency':ti,ab OR 'hypertension'/exp OR hypertensi*:ti,ab OR 'high blood pressure':ti,ab OR 'pulmonary hypertension'/exp OR 'pulmonary hypertension':ti,ab,de OR 'cor pulmonale':ti,ab OR 'eisenmenger complex':ti,ab OR 'portopulmonary hypertension':ti,ab OR 'pulmonary capillary hemangiomas':ti,ab OR 'pulmonary vascular obstructive disease':ti,ab OR 'pulmonary veno-occlusive disease':ti,ab OR 'lung venoocclusive disease':ti,ab OR 'pulmonary veno occlusive disease':ti,ab OR 'pulmonary venoocclusive disease':ti,ab OR 'lung disease'/exp OR 'lung disease':ti,ab OR 'pulmonary disease':ti,ab OR 'shrinking lung syndrome'/exp OR 'shrinking lung':ti,ab OR (((atelectasis:ti,ab OR 'middle lung lobe syndrome':ti,ab OR 'goodpasture syndrome':ti,ab OR bronchiolitis:ti,ab OR 'chronic granulomatous disease':ti,ab OR 'ciliary dyskinesia':ti,ab OR 'antisyntetase syndrome':ti,ab OR berylliosis:ti,ab OR 'fibrosing alveolitis':ti,ab) AND pneumonia:ti,ab OR pneumoconiosis:ti,ab OR 'wegener granulomatosis':ti,ab OR 'lung alveolitis':ti,ab OR 'fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'lung alveolus proteinosis':ti,ab OR 'lung burden':ti,ab OR 'lung calcification':ti,ab OR 'lung cavitation':ti,ab OR 'lung cavity':ti,ab OR 'lung coin lesion':ti,ab OR 'lung complication':ti,ab OR lung) AND congestion:ti,ab) OR 'lung contusion':ti,ab OR 'lung deposit':ti,ab OR 'lung edema':ti,ab OR 'lung embolism':ti,ab OR 'lung emphysema':ti,ab OR 'hypertranslucent lung':ti,ab OR 'lung bulla':ti,ab OR 'lung cyst':ti,ab OR 'lung fibrosis':ti,ab OR anthracosis:ti,ab OR berylliosis:ti,ab OR 'fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'lung hemosiderosis':ti,ab OR pneumoconiosis:ti,ab OR silicosis:ti,ab OR 'lung hemorrhage':ti,ab OR 'lung infarction':ti,ab OR 'lung infection':ti,ab OR 'lung abscess':ti,ab OR 'lung hydatid cyst':ti,ab OR 'lung mycosis':ti,ab OR 'lung tuberculosis':ti,ab OR 'miliary tuberculosis':ti,ab OR paragonimiasis:ti,ab OR 'lung injury':ti,ab OR 'lung insufficiency':ti,ab OR 'lung lesion':ti,ab OR 'lung nodule':ti,ab OR 'lung sequestration':ti,ab OR 'lung toxicity':ti,ab OR 'lung tumor':ti,ab OR lymphangiomyomatosis:ti,ab OR 'pulmonary nodules':ti,ab OR 'noncardiogenic lung edema':ti,ab OR pneumatocele:ti,ab OR 'pulmonary vascular disease':ti,ab OR 'pulmonary arteriovenous fistula':ti,ab OR 'pulmonary artery aneurysm':ti,ab OR 'pulmonary artery occlusion':ti,ab OR 'pulmonary artery stenosis':ti,ab OR 'pulmonary vasculitis':ti,ab OR 'pulmonary vein stenosis':ti,ab OR 'respiratory distress syndrome':ti,ab OR 'hyaline membrane disease':ti,ab OR 'small airway disease':ti,ab OR 'interstitial fibrosis':ti,ab OR 'chronic interstitial pneumonia':ti,ab OR 'interstitial lung fibrosis':ti,ab OR 'diffuse interstitial pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'diffuse lung fibrosis':ti,ab OR 'diffuse pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'hamman rich disease':ti,ab OR 'hamman rich syndrome':ti,ab OR 'idiopathic fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'idiopathic lung fibrosis':ti,ab OR 'idiopathic pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'interstitial pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'lung alveolar fibrosis':ti,ab OR 'lung fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'lung interstitial fibrosis':ti,ab OR 'pulmonary interstitial fibrosis':ti,ab OR 'restrictive lung disease'/exp OR 'restrictive lung disease':ti,ab OR 'libman sacks disease'/exp OR 'libman sacks endocarditis'/exp OR 'libman sacks':ti,ab OR 'valvular heart disease'/exp OR 'aortic valve disease':ti,ab OR 'aortic regurgitation':ti,ab OR 'aortic valve prolapse':ti,ab OR 'aortic valve stenosis':ti,ab OR 'bicuspid aortic valve':ti,ab OR 'subvalvular aortic stenosis':ti,ab OR 'supravalvular aortic stenosis':ti,ab OR 'valve disease':ti,ab OR 'valvular disease':ti,ab OR 'mitral valve disease'/exp OR 'mitral valve atresia':ti,ab OR 'mitral valve prolapse':ti,ab OR 'mitral valve regurgitation':ti,ab OR 'mitral valve stenosis':ti,ab OR 'paravalvular leak':ti,ab OR 'pulmonary valve disease':ti,ab OR 'leopard syndrome':ti,ab OR 'pulmonary subvalvular stenosis':ti,ab OR 'pulmonary valve atresia':ti,ab OR 'pulmonary valve insufficiency':ti,ab OR 'pulmonary valve stenosis':ti,ab OR 'tricuspid valve disease':ti,ab OR 'tricuspid valve atresia':ti,ab OR 'tricuspid valve regurgitation':ti,ab OR 'tricuspid valve stenosis':ti,ab OR 'valvular heart disease':ti,ab OR 'cardiovascular disease'/exp OR angiocardopathy:ti,ab OR 'angiocardiovascular disease':ti,ab OR 'cardiovascular complication':ti,ab OR 'cardiovascular diseases':ti,ab OR 'cardiovascular disorder':ti,ab OR 'cardiovascular disturbance':ti,ab OR 'cardiovascular lesion':ti,ab OR 'cardiovascular syndrome':ti,ab OR 'cardiovascular vegetative disorder':ti,ab OR 'adverse cardiovascular event':ti,ab OR 'cardiovascular disease':ti,ab OR 'cardiac disease':ti,ab OR 'cardiomyopathy'/exp OR cardiomyopathies:ti,ab OR 'heart myopathy':ti,ab OR myocardiopathy:ti,ab OR 'myocardial disease':ti,ab OR cardiomyopath*:ti,ab OR 'barth syndrome':ti,ab OR 'keshan disease':ti,ab OR 'heart amyloidosis':ti,ab OR 'heart right ventricle dysplasia':ti,ab OR 'danon disease':ti,ab OR 'kearns sayre syndrome':ti,ab OR 'ventricular noncompaction':ti,ab OR ('coronary artery

disease'/exp AND 'coronary artery disease':ti,ab) OR 'coronary disease':ti,ab OR 'acute coronary syndrome':ti,ab OR 'coronary artery aneurysm':ti,ab OR 'coronary artery anomaly':ti,ab OR 'bland white garland syndrome':ti,ab OR 'coronary artery ectasia':ti,ab OR 'coronary artery fistula':ti,ab OR 'coronary artery atherosclerosis':ti,ab OR 'coronary artery constriction':ti,ab OR 'coronary artery spasm':ti,ab OR 'coronary artery dissection':ti,ab OR 'coronary artery obstruction':ti,ab OR 'coronary artery occlusion':ti,ab OR 'coronary artery perforation':ti,ab OR 'coronary artery thrombosis':ti,ab OR 'coronary bifurcation lesion':ti,ab OR 'coronary subclavian steal syndrome':ti,ab OR 'kounis syndrome':ti,ab OR 'no reflow phenomenon':ti,ab OR 'diffuse brain disease':ti,ab OR 'dementia'/exp OR dementia*:ti,ab OR 'frontotemporal lobar degeneration':ti,ab OR ftd:ti,ab OR 'pick complex':ti,ab OR alzheimer*:ti,ab OR cadasil:ti,ab OR 'lewy body disease':ti,ab OR 'diffuse neurofibrillary tangles with calcification':ti,ab OR 'progressive aphasia':ti,ab OR 'huntington chorea':ti,ab OR 'kluver bucy syndrome':ti,ab OR 'mental deterioration':ti,ab OR 'neuronal ceroid lipofuscinosis':ti,ab OR 'chronic wasting disease':ti,ab OR 'gerstmann straussler scheinker syndrome':ti,ab OR 'rett syndrome':ti,ab OR senility:ti,ab OR tauopathy:ti,ab OR 'psychosis'/exp OR psychos*:ti,ab,de OR encephalopschychosis:ti,ab,de OR psychotic:ti,ab,de OR psychoticism:ti,ab OR schizophrenia:ti,ab,de OR (('bone necrosis'/exp OR 'bone necrosis':ti,ab OR osteonecrosis:ti,ab) AND (hip:ti,ab,de OR hips:ti,ab OR coxa:ti,ab)) OR (('antiphospholipid syndrome'/exp OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'hughes syndrome':ti,ab) AND ('heart infarction'/exp OR 'heart infarction':ti,ab OR 'myocardial infarction':ti,ab,de OR 'dressler syndrome':ti,ab OR 'heart atrium infarction':ti,ab OR 'heart muscle necrosis':ti,ab OR 'heart ventricle infarction'/exp OR 'heart left ventricle infarction':ti,ab OR 'heart right ventricle infarction':ti,ab OR 'cerebrovascular accident'/exp OR 'cerebrovascular accident':ti,ab OR cva:ti,ab OR stroke*:ti,ab,de OR 'acute cerebrovascular lesion':ti,ab OR 'acute focal cerebral vasculopathy':ti,ab OR apoplexia:ti,ab OR apoplexy:ti,ab OR 'brain accident':ti,ab OR 'brain attack':ti,ab OR 'brain blood flow disturbance':ti,ab OR 'brain insult':ti,ab OR 'brain insultus':ti,ab OR 'brain ischaemic attack':ti,ab OR 'brain ischemic attack':ti,ab OR 'brain vascular accident':ti,ab OR 'cerebral insult':ti,ab OR 'cerebral vascular accident':ti,ab OR 'cerebral vascular insufficiency':ti,ab OR 'cerebro vascular accident':ti,ab OR 'cerebrovascular arrest':ti,ab OR 'cerebrovascular failure':ti,ab OR 'cerebrovascular injury':ti,ab OR 'cerebrovascular insufficiency':ti,ab OR 'cerebrovascular insult':ti,ab OR 'cerebrum vascular accident':ti,ab OR 'ischaemic cerebral attack':ti,ab OR 'ischaemic seizure':ti,ab OR 'ischemic cerebral attack':ti,ab OR 'ischemic seizure':ti,ab)) OR 'arthropathy'/exp OR arthropath*:ti,ab OR 'joint deformity':ti,ab OR 'joint deformities':ti,ab OR arthronosis:ti,ab OR arthropathia:ti,ab OR 'articular defect':ti,ab OR 'articular disorder':ti,ab OR 'intracartilaginous articular defect':ti,ab OR 'joint disease':ti,ab OR 'joint diseases':ti,ab OR 'joint disorder':ti,ab OR (('cervical spine'/exp OR 'cervical vertebra'/exp OR 'cervical vertebra':ti,ab,de OR 'cervical spine':ti,ab OR c1:ti,ab OR c2:ti,ab OR 'hip'/de OR 'hip':ti,ab OR hips:ti,ab OR 'articulatio coxae':ti,ab OR coxae:ti,ab) AND (deform*:ti,ab,de OR malform*:ti,ab,de)) OR 'skin disease'/exp OR 'skin disease':ti,ab OR 'cutaneous disease':ti,ab OR 'dermal disease':ti,ab OR 'dermal disorder':ti,ab OR dermatopathology:ti,ab OR dermatopathy:ti,ab OR dermatosis:ti,ab OR dermatopathy:ti,ab OR dermatoses:ti,ab OR 'skin and connective tissue diseases':ti,ab OR 'skin diseases':ti,ab OR 'skin disorder':ti,ab OR 'muscle weakness'/exp OR 'muscle palsy':ti,ab OR 'muscle paralysis':ti,ab OR 'muscular palsy':ti,ab OR 'muscular paralysis':ti,ab OR myoparalysis:ti,ab OR myoplegia:ti,ab OR 'neuromuscular paralysis':ti,ab OR neuroparalysis:ti,ab OR 'muscle weakness':ti,ab OR (('breathing muscle'/exp OR 'airway muscle':ti,ab OR 'respiration muscle':ti,ab OR 'respiratory muscle':ti,ab OR 'respiratory muscles':ti,ab OR 'breathing muscle':ti,ab) AND (weakness:ti,ab,de OR palsy:ti,ab,de OR palsies:ti,ab)) OR (('swallowing'/exp OR swallowing:ti,ab OR deglutition:ti,ab OR swallow:ti,ab) AND (weakness:ti,ab,de OR palsy:ti,ab,de OR palsies:ti,ab)) OR 'dysphagia'/exp OR dysphagia:ti,ab OR aphagopraxia:ti,ab OR 'deglutition disorder':ti,ab OR 'deglutition disorders':ti,ab OR dysphagias:ti,ab OR 'swallowing disorder':ti,ab OR 'aneurysm'/exp OR aneurysm*:ti,ab,de OR aneurism:ti,ab OR 'vascular stenosis'/exp OR 'vascular stenosis':ti,ab OR 'aortic arch syndrome'/exp OR 'anonymous artery occlusion':ti,ab OR 'aorta arch syndrome':ti,ab OR 'aortic arch syndromes':ti,ab OR 'arteritis brachiocephalica':ti,ab OR 'brachiocephalic arteritis':ti,ab OR 'brachiocephalic artery occlusion':ti,ab OR 'brachiocephalic ischaemia':ti,ab OR 'brachiocephalic ischemia':ti,ab OR 'brachiocephalic trunk occlusion':ti,ab OR 'brachiocephalic vascular occlusion':ti,ab OR 'innominate arterial ligation':ti,ab OR 'innominate artery ligation':ti,ab OR 'innominate artery occlusion':ti,ab OR 'martorell syndrome':ti,ab OR 'pulseless disease':ti,ab OR 'reversed coarctation':ti,ab OR takayasu*:ti,ab OR 'aortic arch syndrome':ti,ab OR 'neuropathy'/exp OR neuropath*:ti,ab,de OR

axonopathy:ti,ab OR 'nerve disease':ti,ab OR 'nerve dystrophy':ti,ab OR neurodystrophy:ti,ab OR 'maternal morbidity'/exp OR 'maternal morbidity':ti,ab OR 'maternal mortality'/exp OR 'maternal mortality':ti,ab OR 'mother mortality':ti,ab OR 'multiple organ failure'/exp OR 'organ failure':ti,ab OR mods:ti,ab OR 'multi-organ disease':ti,ab OR 'multi-organ dysfunction':ti,ab OR 'multiorgan failure':ti,ab OR 'multiple organ disease':ti,ab OR 'multiple organ dysfunction':ti,ab OR (((('infection'/exp OR infection* OR autoinfection OR infectious OR infectivity) AND infected:ti,ab OR infects:ti,ab OR infect:ti,ab OR abscess*:ti,ab,de) AND (maternal:ti,ab,de OR mother*:ti,ab,de))) AND ('pregnancy'/exp OR pregnanc*:ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR childbearing:ti,ab OR gestation:ti,ab OR 'prepregnancy care'/exp OR prepregnan*:ti,ab OR 'preconception care':ti,ab OR 'pregnancy planning'/exp OR 'pregnancy planning':ti,ab OR 'family planning'/exp OR 'family planning':ti,ab))

PICO 5

('phospholipid antibody'/exp OR 'antiphospholipid antibodies':ti,ab OR 'antiphospholipid antibody':ti,ab OR 'phospholipid antiserum':ti,ab OR apl:ti,ab OR 'lupus anticoagulant'/exp OR 'lupus anticoagulant':ti,ab OR 'antiprothrombinase':ti,ab OR 'lupus coagulation inhibitor':ti,ab OR 'positive lac':ti,ab OR antib2gp*:ti,ab OR (('beta2 glycoprotein 1'/exp OR 'beta2 glycoprotein 1':ti,ab OR 'apolipoprotein h':ti,ab OR 'b2 glycoprotein i':ti,ab OR 'beta 2 glycoprotein 1':ti,ab OR 'beta 2 glycoprotein i':ti,ab OR 'beta 2-glycoprotein i':ti,ab OR 'beta2 glycoprotein i':ti,ab) AND (antibod*:ti,ab,de OR antagonist*:ti,ab,de OR inhibitor*:ti,ab,de)) OR 'anti-beta2-glycoprotein i':ti,ab OR 'beta2 glycoprotein 1 antibody'/exp OR 'beta2 glycoprotein 1 antibody':ti,ab OR 'beta2 glycoprotein i antibody':ti,ab OR 'acl antibody':ti,ab OR 'cardiolipin antibody'/exp OR 'cardiolipin antibody':ti,ab OR 'anticardiolipin antibody':ti,ab OR 'sapporo criteria':ti,ab) AND ('low molecular weight heparin'/exp OR 'low molecular weight heparin':ti,ab OR 'bm 2123':ti,ab OR bm2123:ti,ab OR choay:ti,ab OR 'depolymerized heparin':ti,ab OR 'ebpm 1':ti,ab OR 'ebpm 2':ti,ab OR 'ebpm 3':ti,ab OR ebpm1:ti,ab OR ebpm2:ti,ab OR ebpm3:ti,ab OR 'ff 1034':ti,ab OR ff1034:ti,ab OR 'fr 860':ti,ab OR fr860:ti,ab OR 'gag 869':ti,ab OR 'heparin lmw 2133':ti,ab OR 'low molecular heparin':ti,ab OR 'nm heparin':ti,ab OR 'pk 007':ti,ab OR 'sandoz 5100':ti,ab OR 'sandoz 6700':ti,ab OR traxyparine:ti,ab OR adomiparin:ti,ab,de OR antixarin:ti,ab,de OR ardeparin:ti,ab,de OR bemiparin:ti,ab,de OR certoparin:ti,ab,de OR 'cy 222':ti,ab,de OR dalteparin:ti,ab,de OR danaparoid:ti,ab,de OR deligoparin:ti,ab,de OR embolex:ti,ab,de OR enoxaparin:ti,ab,de OR fondaparinux:ti,ab,de OR idrabiotaparin:ti,ab,de OR idraparin:ti,ab,de OR 'livaraparin calcium':ti,ab,de OR minolteparin:ti,ab,de OR nadroparin:ti,ab,de OR necuparanib:ti,ab,de OR parnaparin:ti,ab,de OR 'rd 11885':ti,ab,de OR reviparin:ti,ab,de OR semuloparin:ti,ab,de OR sevuparin:ti,ab,de OR tedelparin:ti,ab,de OR tinzaparin:ti,ab,de OR 'hydroxychloroquine'/exp OR 'hydroxychloroquine':ti,ab OR chloroquinol:ti,ab OR ercoquin:ti,ab OR hydrochloroquine:ti,ab OR hydrocloroquine:ti,ab OR oxychloroquine:ti,ab OR plaquenil:ti,ab OR quensyl:ti,ab OR 'sn 8137':ti,ab OR 'antibody protein':ti,ab,de OR endobulin:ti,ab,de OR 'flebogamma liquida':ti,ab,de OR gamastan:ti,ab,de OR 'gamimmune n':ti,ab,de OR gamimmune:ti,ab,de OR 'gamma globulin':ti,ab,de OR 'gamma globulins':ti,ab,de OR 'gamma immunoglobulin':ti,ab,de OR 'gamma-globulins':ti,ab,de OR gammagee:ti,ab,de OR gammaglobulin:ti,ab,de OR gammaglobuline:ti,ab,de OR gammar:ti,ab,de OR gammimmune:ti,ab,de OR gamulin:ti,ab,de OR globuman:ti,ab,de OR 'glovenin i':ti,ab,de OR igam:ti,ab,de OR igc:ti,ab,de OR 'immune gamma globulin':ti,ab,de OR 'immune globin':ti,ab,de OR 'immune globulin':ti,ab,de OR 'immune globuline':ti,ab,de OR 'immune globulins':ti,ab,de OR 'immune serum globulin':ti,ab,de OR immuno:ti,ab,de OR immunogammaglobulin:ti,ab,de OR immunoglobulin:ti,ab,de OR immunoglobulins:ti,ab,de OR immunoprotein:ti,ab,de OR immunoproteins:ti,ab,de OR 'intraglobin f':ti,ab,de OR isiven:ti,ab,de OR iveegam:ti,ab,de OR ivega:ti,ab,de OR ivig:ti,ab,de OR panglobulin:ti,ab,de OR sandoglobulin:ti,ab,de OR tegelin:ti,ab,de OR tegeline:ti,ab,de OR veinoglobulin:ti,ab,de OR venoglobulin:ti,ab,de OR 'venoglobulin-i':ti,ab,de OR 'cd79 antigen':ti,ab OR 'cd79a antigen':ti,ab OR 'cd79b antigen':ti,ab OR cryoglobulin:ti,ab OR 'gamma venin':ti,ab OR 'hyperimmune globulin':ti,ab OR 'nephritic factor':ti,ab OR 'oligoclonal band':ti,ab OR paraprotein:ti,ab OR 'rheumatoid factor':ti,ab OR (('prednisone'/exp OR prednison*:ti,ab OR ancortone:ti,ab OR 'apo-prednisone':ti,ab OR biocortone:ti,ab OR colisone:ti,ab OR cortan:ti,ab OR cortidelt:ti,ab OR cortiprex:ti,ab OR cutason:ti,ab OR dacorten:ti,ab OR de) AND cortisyl:ti,ab) OR decortancyl:ti,ab OR decortin:ti,ab OR decortine:ti,ab OR decortisyl:ti,ab OR dehydrocortisone:ti,ab OR dekortin:ti,ab OR delitisone:ti,ab OR 'dellacort a':ti,ab OR 'delta cortelan':ti,ab OR 'delta cortisone':ti,ab OR 'delta dome':ti,ab

OR 'delta e':ti,ab OR 'delta prenovis':ti,ab OR 'delta-dome':ti,ab OR deltacorten:ti,ab OR deltacortene:ti,ab OR deltacortisone:ti,ab OR deltacortone:ti,ab OR deltasone:ti,ab OR deltison:ti,ab OR deltisona:ti,ab OR deltra:ti,ab OR 'di adreson':ti,ab OR 'di-adreson':ti,ab OR diadreson:ti,ab OR drazone:ti,ab OR encorton:ti,ab OR encortone:ti,ab OR enkorton:ti,ab OR fernisone:ti,ab OR hostacortin:ti,ab OR insone:ti,ab OR 'liquid pred':ti,ab OR lodotra:ti,ab OR 'me-korti':ti,ab OR meprison:ti,ab OR metacortandracin:ti,ab OR meticorten:ti,ab OR meticortine:ti,ab OR nisona:ti,ab OR 'nsc 10023':ti,ab OR nsc10023:ti,ab OR orasone:ti,ab OR orisane:ti,ab OR panafcort:ti,ab OR paracort:ti,ab OR pehacort:ti,ab OR precort:ti,ab OR precortal:ti,ab OR 'prednicen-m':ti,ab OR prednicorm:ti,ab OR prednicot:ti,ab OR prednidib:ti,ab OR prednison:ti,ab OR prednitone:ti,ab OR pronison:ti,ab OR pronisone:ti,ab OR pronizone:ti,ab OR pulmison:ti,ab OR rayos:ti,ab OR rectodelt:ti,ab OR servisone:ti,ab OR steerometz:ti,ab OR sterapred:ti,ab OR ultracorten:ti,ab OR urtilone:ti,ab OR winpred:ti,ab OR (('low drug dose'/exp OR 'low dose':ti,ab OR 'low dosage':ti,ab OR 'low drug dosage':ti,ab OR 'low drug dose':ti,ab OR '81 milligram':ti,ab OR '81 mg':ti,ab)) AND ('acetylsalicylic acid'/exp OR acenterine:ti,ab OR acesal:ti,ab OR acetan:ti,ab OR acetard:ti,ab OR acetil:ti,ab OR aceticyl:ti,ab OR acetilum:ti,ab OR acetonyl:ti,ab OR acetophen:ti,ab OR acetosal:ti,ab OR 'acetosalicylic acid':ti,ab OR acetosalin:ti,ab OR acetosalum:ti,ab OR 'acetyl salicylate':ti,ab OR 'acetyl salicylic acid':ti,ab OR 'acetylic salicylic acid':ti,ab OR acetylin:ti,ab OR acetylo:ti,ab OR 'acetylo salicylic acid':ti,ab OR acetylon:ti,ab OR 'acetylosalicylic acid':ti,ab OR acetylsal:ti,ab OR 'acetylsalicyclic acid':ti,ab OR acetylsalicyl:ti,ab OR acetylsalicylate:ti,ab OR 'acetylsalycic acid':ti,ab OR 'acetylsalicylic acid':ti,ab OR acetysal:ti,ab OR acidulatum:ti,ab OR 'acidum acetyl salicylicum':ti,ab OR 'acidum acetylosalicylicum':ti,ab OR 'acidum acetylsalicylicum':ti,ab OR actorin:ti,ab OR acylpyrin:ti,ab OR acylpyrine:ti,ab OR acytosal:ti,ab OR adiro:ti,ab OR alabukun:ti,ab OR alasil:ti,ab OR 'albyl e':ti,ab OR 'albyl minor':ti,ab OR 'albyl-e':ti,ab OR alkaspirin:ti,ab OR anasprin:ti,ab OR andol:ti,ab OR anopyrin:ti,ab OR ansin:ti,ab OR anthrom:ti,ab OR aptor:ti,ab OR arthralgyl:ti,ab OR asaetta:ti,ab OR asaflow:ti,ab OR asaphen:ti,ab OR asapor:ti,ab OR asatard:ti,ab OR asawin:ti,ab OR aspec:ti,ab OR 'aspec-ec':ti,ab OR aspent:ti,ab OR aspergum:ti,ab OR aspex:ti,ab OR aspilets:ti,ab OR aspirem:ti,ab OR aspirgran:ti,ab OR aspiricor:ti,ab OR aspirin:ti,ab OR aspirina:ti,ab OR aspirine:ti,ab OR aspirinine:ti,ab OR aspirisucre:ti,ab OR aspisol:ti,ab OR 'aspo cid':ti,ab OR aspro:ti,ab OR asproflash:ti,ab OR asrina:ti,ab OR asrivo:ti,ab OR asta:ti,ab OR asteric:ti,ab OR astrix:ti,ab OR bamyl:ti,ab OR bayaspirina:ti,ab OR bebesan:ti,ab OR biprin:ti,ab OR bokey:ti,ab OR boxazin:ti,ab OR breoprin:ti,ab OR bufferincafenol:ti,ab OR caprin:ti,ab OR cardioasa:ti,ab OR cardioasae:ti,ab OR cardioaspirina:ti,ab OR cartia:ti,ab OR caspirin:ti,ab OR catalgine:ti,ab OR catalgix:ti,ab OR cemerit:ti,ab OR cemirit:ti,ab OR claradin:ti,ab OR claragine:ti,ab OR colfarit:ti,ab OR comoprin:ti,ab OR contrheuma:ti,ab OR darosal:ti,ab OR dispirin:ti,ab OR dolean:ti,ab OR durlaza:ti,ab OR dusil:ti,ab OR easprin:ti,ab OR ecasil:ti,ab OR ecosprin:ti,ab OR ecotrin:ti,ab OR egalgic:ti,ab OR emocin:ti,ab OR empirin:ti,ab OR encaprin:ti,ab OR 'encine em':ti,ab OR endosprin:ti,ab OR entaprin:ti,ab OR entericin:ti,ab OR enteroprin:ti,ab OR enterosarine:ti,ab OR enterospirine:ti,ab OR entrophen:ti,ab OR eskotrin:ti,ab OR euthermine:ti,ab OR extren:ti,ab OR flamasacard:ti,ab OR genasprin:ti,ab OR globentyl:ti,ab OR godamed:ti,ab OR gotosan:ti,ab OR helicon:ti,ab OR 'herz ass':ti,ab OR hjertemagnyl:ti,ab OR idotyl:ti,ab OR 'infatabs a':ti,ab OR istopirin:ti,ab OR istopyrine:ti,ab OR ivepirine:ti,ab OR juvepirine:ti,ab OR keypo:ti,ab OR kilios:ti,ab OR kinderaspirin:ti,ab OR 'magnecyl brus':ti,ab OR 'magnyl dak':ti,ab OR 'mcn r 358':ti,ab OR measurin:ti,ab OR mejoral:ti,ab OR melabon:ti,ab OR micristin:ti,ab OR micropyrin:ti,ab OR migrasaa:ti,ab OR mikristin:ti,ab OR miniasal:ti,ab OR mycristin:ti,ab OR naspro:ti,ab OR novasen:ti,ab OR 'nu seal':ti,ab OR 'nuseals':ti,ab OR nuseals:ti,ab OR 'ortho acetoxibenzoate':ti,ab OR 'ortho acetyloxybenzoate':ti,ab OR ostoprin:ti,ab OR pancemol:ti,ab OR paracin:ti,ab OR paynocil:ti,ab OR pengo:ti,ab OR 'platet 300 cleartab':ti,ab OR plewin:ti,ab OR polopiryna:ti,ab OR premaspin:ti,ab OR primaspan:ti,ab OR proprin:ti,ab OR pyronoval:ti,ab OR reumyl:ti,ab OR rhodine:ti,ab OR rhonal:ti,ab OR ronal:ti,ab OR salacetin:ti,ab OR salacetogen:ti,ab OR saletin:ti,ab OR salisalido:ti,ab OR salospir:ti,ab OR sargepirine:ti,ab OR sedergine:ti,ab OR soldral:ti,ab OR solpyron:ti,ab OR solucetyl:ti,ab OR solupsa:ti,ab OR spren:ti,ab OR 'super tru':ti,ab OR tapal:ti,ab OR temagin:ti,ab OR tevapirin:ti,ab OR 'th 2152':ti,ab OR 'thrombo-aspilets':ti,ab OR 'toldex retard':ti,ab OR treupahlin:ti,ab OR treuphalin:ti,ab OR tromalyt:ti,ab OR tromcor:ti,ab OR turivital:ti,ab OR verin:ti,ab OR vitalink:ti,ab OR zorprin:ti,ab OR 'acetylsalicylic acid':ti,ab))) AND ('pregnancy'/exp OR pregnanc*:ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR childbearing:ti,ab OR gestation:ti,ab OR 'prepregnancy care'/exp OR prepregnan*:ti,ab OR 'preconception care':ti,ab OR 'pregnancy planning'/exp OR 'pregnancy planning':ti,ab

OR 'family planning'/exp OR 'family planning':ti,ab OR 'preconception'/exp OR 'preconception':ti,ab OR 'preconception counseling'/exp) AND ('maternal outcome'/exp OR 'pregnancy outcome'/exp OR 'maternal outcome':ti,ab OR 'maternal outcomes':ti,ab OR 'pregnancy outcome':ti,ab OR 'pregnancy outcomes':ti,ab OR 'obstetric outcome':ti,ab OR 'obstetric outcomes':ti,ab OR 'newborn outcome':ti,ab OR 'newborn outcomes' OR 'birth outcome':ti,ab OR 'birth outcomes':ti,ab OR 'neonatal outcome'/exp OR 'neonatal outcome':ti,ab OR 'pregnancy loss'/exp OR 'pregnancy loss':ti,ab OR 'spontaneous abortion'/exp OR 'spontaneous abortion':ti,ab OR miscarriage*:ti,ab OR 'stillbirth'/exp OR 'stillborn':ti,ab OR 'stillbirth':ti,ab OR 'congenital malformation'/exp OR 'congenital malformation':ti,ab OR 'birth defect':ti,ab OR 'congenital anomaly':ti,ab OR 'congenital deformity':ti,ab OR 'development anomaly':ti,ab OR ((defect*:ti,ab,de OR malformation*:ti,ab,de OR deformity:ti,ab,de) AND (congenital:ti,ab,de OR birth:ti,ab,de)) OR 'maternal hypertension'/exp OR 'gestational hypertension':ti,ab OR 'hypertension in pregnancy':ti,ab OR 'pregnancy hypertension':ti,ab OR 'pregnancy induced hypertension':ti,ab OR 'maternal hypertension':ti,ab OR 'eclampsia and preeclampsia'/exp OR 'eclampsia'/exp OR 'preeclampsia'/exp OR 'pre eclampsia':ti,ab OR 'preeclampsia':ti,ab OR 'pre-eclamptic toxemia':ti,ab OR 'pre-eclamptic toxemia':ti,ab OR 'preeclampsia':ti,ab OR 'preeclamptic toxemia':ti,ab OR 'preeclamptic toxemia':ti,ab OR 'premature labor'/exp OR 'preterm birth':ti,ab OR 'pre-term birth':ti,ab OR 'pre term birth':ti,ab OR 'premature delivery':ti,ab OR 'premature labour':ti,ab OR 'preterm delivery':ti,ab OR 'preterm labor':ti,ab OR 'preterm labour':ti,ab OR 'premature birth':ti,ab OR 'prematurity'/exp OR 'pre-mature infant':ti,ab OR 'pre-term baby':ti,ab OR 'pre-term child':ti,ab OR 'pre-term infant':ti,ab OR 'pre-term neonate':ti,ab OR 'pre-term newborn':ti,ab OR premature:ti,ab OR prematuritas:ti,ab OR 'preterm baby':ti,ab OR 'preterm child':ti,ab OR 'preterm infant':ti,ab OR 'preterm neonate':ti,ab OR 'preterm newborn':ti,ab OR prematurity:ti,ab OR 'labor induction'/exp OR 'delivery induction':ti,ab OR 'induced labor':ti,ab OR 'induced labour':ti,ab OR 'labor acceleration':ti,ab OR 'labor inducing':ti,ab OR 'labour acceleration':ti,ab OR 'labour inducing':ti,ab OR 'labour induction':ti,ab OR 'parturition induction':ti,ab OR 'premature labor induction':ti,ab OR 'premature labour induction':ti,ab OR 'stimulated labor':ti,ab OR 'stimulated labour':ti,ab OR 'labor induction':ti,ab OR 'premature fetus membrane rupture'/exp OR 'premature fetus membrane rupture':ti,ab OR 'premature amnion rupture':ti,ab OR 'premature membrane rupture':ti,ab OR 'premature rupture membrane':ti,ab OR 'premature ruptured membrane':ti,ab OR 'small for date infant'/exp OR 'sga infant':ti,ab OR 'sga neonate':ti,ab OR 'sga newborn':ti,ab OR 'small for age infant':ti,ab OR 'small for date baby':ti,ab OR 'small for gestational age':ti,ab OR 'immune deficiency'/exp OR 'immune defect':ti,ab OR 'immune deficit':ti,ab OR 'immune depression':ti,ab OR 'immune incompetence':ti,ab OR 'immune response depression':ti,ab OR 'immunity deficiency':ti,ab OR 'immuno deficiency':ti,ab OR immunodepression:ti,ab OR 'immunologic deficiency':ti,ab OR 'immunological deficiency':ti,ab OR immunodeficiency:ti,ab OR 'immune deficiency':ti,ab OR immunosuppression:ti,ab OR 'immunocompromised patient':ti,ab OR (('adverse vaccine reaction':ti,ab OR 'adverse vaccine reactions':ti,ab OR (('vaccination'/exp OR 'bcg':ti,ab,de OR 'revaccination':ti,ab) AND (reaction*:ti,ab OR adverse:ti,ab,de)) OR (('bcg vaccine'/exp OR 'aeras 402':ti,ab OR aeras402:ti,ab OR 'vaccine':ti,ab) AND 'bacille calmette guerin':ti,ab OR 'bacillus calmette guerin':ti,ab OR calgevax:ti,ab OR 'calmette guerin bacille':ti,ab OR 'eurocrine I3':ti,ab OR immucyst:ti,ab OR monovax:ti,ab OR 'mva 85a':ti,ab OR mva85a:ti,ab OR mycobax:ti,ab OR 'onco tice':ti,ab OR oncotice:ti,ab OR pacis:ti,ab OR pastimmun:ti,ab OR 'theracys intravesical':ti,ab OR ticebcg:ti,ab) AND (adverse*:ti,ab OR reaction*:ti,ab))) AND (neonat*:ti,ab,de OR newborn*:ti,ab,de OR infan*:ti,ab,de OR baby:ti,ab OR babies:ti,ab)) OR ('delayed effect':ti,ab AND (offspring:ti,ab,de OR progeny:ti,ab,de)) OR 'prenatal exposure'/exp OR 'prenatal exposure':ti,ab OR 'fetus exposure':ti,ab OR 'prenatal environment':ti,ab OR 'fetal exposure':ti,ab OR 'foetal exposure':ti,ab OR 'foetus exposure':ti,ab OR 'disease exacerbation'/exp OR 'disease exacerbation':ti,ab OR flare:ti,ab OR 'disease aggravation':ti,ab OR (('autoimmune disease'/exp OR 'autoimmune disease':ti,ab OR 'auto immune disease':ti,ab OR 'auto immunologic disease':ti,ab OR 'auto-immune disorder':ti,ab OR 'auto-immune disorders':ti,ab OR 'autoaggressive disease':ti,ab OR 'autoantibody disease':ti,ab OR 'autoimmune diseases':ti,ab OR 'autoimmune disorder':ti,ab OR 'autoimmune disorders':ti,ab OR 'autoimmune disturbance':ti,ab OR 'autoimmune pathology':ti,ab OR 'autoimmuno disease':ti,ab OR 'autoimmunologic disease':ti,ab OR 'rheumatic disease'/exp OR 'rheumatic disease':ti,ab) AND (offspring:ti,ab OR progeny:ti,ab,de)) OR (('neurocognitive impairment'/exp OR 'disorders of higher cerebral function'/exp OR 'neurocognitive disease':ti,ab OR 'neurocognitive disorder':ti,ab OR 'neurocognitive disorders':ti,ab OR 'neurocognitive impairment':ti,ab) AND (offspring:ti,ab OR progeny:ti,ab,de)) OR 'cesarean section'/exp OR

'caesarean birth':ti,ab OR 'caesarean section':ti,ab OR 'caesarian birth':ti,ab OR 'caesarian section':ti,ab OR 'cesarean delivery':ti,ab OR 'cesarian section':ti,ab OR fetectomy:ti,ab OR 'sectio caesarea':ti,ab OR 'c-section':ti,ab OR 'cesarean section':ti,ab OR 'end stage renal disease'/exp OR 'end stage renal disease':ti,ab OR esrd:ti,ab OR 'end stage kidney disease':ti,ab OR 'end stage kidney failure':ti,ab OR 'end stage renal dysfunction':ti,ab OR 'end stage renal failure':ti,ab OR 'end stage renal impairment':ti,ab OR 'end stage renal insufficiency':ti,ab OR 'end-stage kidney disease':ti,ab OR 'endstage kidney failure':ti,ab OR 'end-stage renal disease':ti,ab OR 'stage 5 kidney disease':ti,ab OR 'stage 5 renal disease':ti,ab OR 'kidney failure'/exp OR 'acute kidney tubule necrosis'/exp OR 'anuria'/exp OR 'cardiorenal syndrome'/exp OR 'kidney failure':ti,ab OR 'frasier syndrome'/exp OR 'kidney cortex necrosis'/exp OR 'kidney tubule necrosis'/exp OR 'renal impairment':ti,ab,de OR 'oliguria'/exp OR 'uremia'/exp OR azotaemia:ti,ab OR azotemia:ti,ab OR hyperazotemia:ti,ab OR hyperuraemia:ti,ab OR hyperuremia:ti,ab OR uraemia:ti,ab OR 'uraemic serum':ti,ab OR 'uraemic syndrome':ti,ab OR 'uremic serum':ti,ab OR 'uremic syndrome':ti,ab OR 'renal insufficiency':ti,ab OR 'kidney insufficiency':ti,ab OR 'hypertension'/exp OR hypertensi*:ti,ab OR 'high blood pressure':ti,ab OR 'pulmonary hypertension'/exp OR 'pulmonary hypertension':ti,ab,de OR 'cor pulmonale':ti,ab OR 'eisenmenger complex':ti,ab OR 'portopulmonary hypertension':ti,ab OR 'pulmonary capillary hemangiomas':ti,ab OR 'pulmonary vascular obstructive disease':ti,ab OR 'pulmonary veno-occlusive disease':ti,ab OR 'lung venoocclusive disease':ti,ab OR 'pulmonary veno occlusive disease':ti,ab OR 'pulmonary venoocclusive disease':ti,ab OR 'lung disease'/exp OR 'lung disease':ti,ab OR 'pulmonary disease':ti,ab OR 'shrinking lung syndrome'/exp OR 'shrinking lung':ti,ab OR ((atelectasis:ti,ab OR 'middle lung lobe syndrome':ti,ab OR 'goodpasture syndrome':ti,ab OR bronchiolitis:ti,ab OR 'chronic granulomatous disease':ti,ab OR 'ciliary dyskinesia':ti,ab OR 'antisyntetase syndrome':ti,ab OR berylliosis:ti,ab OR 'fibrosing alveolitis':ti,ab) AND pneumonia:ti,ab OR pneumoconiosis:ti,ab OR 'wegener granulomatosis':ti,ab OR 'lung alveolitis':ti,ab OR 'fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'lung alveolus proteinosis':ti,ab OR 'lung burden':ti,ab OR 'lung calcification':ti,ab OR 'lung cavitation':ti,ab OR 'lung cavity':ti,ab OR 'lung coin lesion':ti,ab OR 'lung complication':ti,ab OR lung) AND congestion:ti,ab) OR 'lung contusion':ti,ab OR 'lung deposit':ti,ab OR 'lung edema':ti,ab OR 'lung embolism':ti,ab OR 'lung emphysema':ti,ab OR 'hypertranslucent lung':ti,ab OR 'lung bulla':ti,ab OR 'lung cyst':ti,ab OR 'lung fibrosis':ti,ab OR anthracosis:ti,ab OR berylliosis:ti,ab OR 'fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'lung hemosiderosis':ti,ab OR pneumoconiosis:ti,ab OR silicosis:ti,ab OR 'lung hemorrhage':ti,ab OR 'lung infarction':ti,ab OR 'lung infection':ti,ab OR 'lung abscess':ti,ab OR 'lung hydatid cyst':ti,ab OR 'lung mycosis':ti,ab OR 'lung tuberculosis':ti,ab OR 'miliary tuberculosis':ti,ab OR paragonimiasis:ti,ab OR 'lung injury':ti,ab OR 'lung insufficiency':ti,ab OR 'lung lesion':ti,ab OR 'lung nodule':ti,ab OR 'lung sequestration':ti,ab OR 'lung toxicity':ti,ab OR 'lung tumor':ti,ab OR lymphangiomyomatosis:ti,ab OR 'pulmonary nodules':ti,ab OR 'noncardiogenic lung edema':ti,ab OR pneumatocele:ti,ab OR 'pulmonary vascular disease':ti,ab OR 'pulmonary arteriovenous fistula':ti,ab OR 'pulmonary artery aneurysm':ti,ab OR 'pulmonary artery occlusion':ti,ab OR 'pulmonary artery stenosis':ti,ab OR 'pulmonary vasculitis':ti,ab OR 'pulmonary vein stenosis':ti,ab OR 'respiratory distress syndrome':ti,ab OR 'hyaline membrane disease':ti,ab OR 'small airway disease':ti,ab OR 'interstitial fibrosis':ti,ab OR 'chronic interstitial pneumonia':ti,ab OR 'interstitial lung fibrosis':ti,ab OR 'diffuse interstitial pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'diffuse lung fibrosis':ti,ab OR 'diffuse pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'hamman rich disease':ti,ab OR 'hamman rich syndrome':ti,ab OR 'idiopathic fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'idiopathic lung fibrosis':ti,ab OR 'idiopathic pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'interstitial pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'lung alveolar fibrosis':ti,ab OR 'lung fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'lung interstitial fibrosis':ti,ab OR 'pulmonary interstitial fibrosis':ti,ab OR 'restrictive lung disease'/exp OR 'restrictive lung disease':ti,ab OR 'libman sacks disease'/exp OR 'libman sacks endocarditis'/exp OR 'libman sacks':ti,ab OR 'valvular heart disease'/exp OR 'aortic valve disease':ti,ab OR 'aortic regurgitation':ti,ab OR 'aortic valve prolapse':ti,ab OR 'aortic valve stenosis':ti,ab OR 'bicuspid aortic valve':ti,ab OR 'subvalvular aortic stenosis':ti,ab OR 'supravalvular aortic stenosis':ti,ab OR 'valve disease':ti,ab OR 'valvular disease':ti,ab OR 'mitral valve disease'/exp OR 'mitral valve atresia':ti,ab OR 'mitral valve prolapse':ti,ab OR 'mitral valve regurgitation':ti,ab OR 'mitral valve stenosis':ti,ab OR 'paravalvular leak':ti,ab OR 'pulmonary valve disease':ti,ab OR 'leopard syndrome':ti,ab OR 'pulmonary subvalvular stenosis':ti,ab OR 'pulmonary valve atresia':ti,ab OR 'pulmonary valve insufficiency':ti,ab OR 'pulmonary valve stenosis':ti,ab OR 'tricuspid valve disease':ti,ab OR 'tricuspid valve atresia':ti,ab OR 'tricuspid valve regurgitation':ti,ab OR 'tricuspid valve stenosis':ti,ab OR 'valvular heart disease':ti,ab OR 'cardiovascular

disease'/exp OR angiocardopathy:ti,ab OR 'angiocardiovascular disease':ti,ab OR 'cardiovascular complication':ti,ab OR 'cardiovascular diseases':ti,ab OR 'cardiovascular disorder':ti,ab OR 'cardiovascular disturbance':ti,ab OR 'cardiovascular lesion':ti,ab OR 'cardiovascular syndrome':ti,ab OR 'cardiovascular vegetative disorder':ti,ab OR 'adverse cardiovascular event':ti,ab OR 'cardiovascular disease':ti,ab OR 'cardiac disease':ti,ab OR 'cardiomyopathy'/exp OR cardiomyopathies:ti,ab OR 'heart myopathy':ti,ab OR myocardiopathy:ti,ab OR 'myocardial disease':ti,ab OR cardiomyopath*:ti,ab OR 'barth syndrome':ti,ab OR 'keshan disease':ti,ab OR 'heart amyloidosis':ti,ab OR 'heart right ventricle dysplasia':ti,ab OR 'danon disease':ti,ab OR 'kearns sayre syndrome':ti,ab OR 'ventricular noncompaction':ti,ab OR ('coronary artery disease'/exp AND 'coronary artery disease':ti,ab) OR 'coronary disease':ti,ab OR 'acute coronary syndrome':ti,ab OR 'coronary artery aneurysm':ti,ab OR 'coronary artery anomaly':ti,ab OR 'bland white garland syndrome':ti,ab OR 'coronary artery ectasia':ti,ab OR 'coronary artery fistula':ti,ab OR 'coronary artery atherosclerosis':ti,ab OR 'coronary artery constriction':ti,ab OR 'coronary artery spasm':ti,ab OR 'coronary artery dissection':ti,ab OR 'coronary artery obstruction':ti,ab OR 'coronary artery occlusion':ti,ab OR 'coronary artery perforation':ti,ab OR 'coronary artery thrombosis':ti,ab OR 'coronary bifurcation lesion':ti,ab OR 'coronary subclavian steal syndrome':ti,ab OR 'kounis syndrome':ti,ab OR 'no reflow phenomenon':ti,ab OR 'diffuse brain disease':ti,ab OR 'dementia'/exp OR dementia*:ti,ab OR 'frontotemporal lobar degeneration':ti,ab OR ftld:ti,ab OR 'pick complex':ti,ab OR alzheimer*:ti,ab OR cadasil:ti,ab OR 'lewy body disease':ti,ab OR 'diffuse neurofibrillary tangles with calcification':ti,ab OR 'progressive aphasia':ti,ab OR 'huntington chorea':ti,ab OR 'kluver bucy syndrome':ti,ab OR 'mental deterioration':ti,ab OR 'neuronal ceroid lipofuscinosis':ti,ab OR 'chronic wasting disease':ti,ab OR 'gerstmann straussler scheinker syndrome':ti,ab OR 'rett syndrome':ti,ab OR senility:ti,ab OR tauopathy:ti,ab OR 'psychosis'/exp OR psychos*:ti,ab,de OR encephalopschychosis:ti,ab,de OR psychotic:ti,ab,de OR psychoticism:ti,ab OR schizophrenia:ti,ab,de OR (('bone necrosis'/exp OR 'bone necrosis':ti,ab OR osteonecrosis:ti,ab) AND (hip:ti,ab,de OR hips:ti,ab OR coxa:ti,ab)) OR (('antiphospholipid syndrome'/exp OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'hughes syndrome':ti,ab) AND ('heart infarction'/exp OR 'heart infarction':ti,ab OR 'myocardial infarction':ti,ab,de OR 'dressler syndrome':ti,ab OR 'heart atrium infarction':ti,ab OR 'heart muscle necrosis':ti,ab OR 'heart ventricle infarction'/exp OR 'heart left ventricle infarction':ti,ab OR 'heart right ventricle infarction':ti,ab OR 'cerebrovascular accident'/exp OR 'cerebrovascular accident':ti,ab OR cva:ti,ab OR stroke*:ti,ab,de OR 'acute cerebrovascular lesion':ti,ab OR 'acute focal cerebral vasculopathy':ti,ab OR apoplexia:ti,ab OR apoplexy:ti,ab OR 'brain accident':ti,ab OR 'brain attack':ti,ab OR 'brain blood flow disturbance':ti,ab OR 'brain insult':ti,ab OR 'brain insultus':ti,ab OR 'brain ischaemic attack':ti,ab OR 'brain ischemic attack':ti,ab OR 'brain vascular accident':ti,ab OR 'cerebral insult':ti,ab OR 'cerebral vascular accident':ti,ab OR 'cerebral vascular insufficiency':ti,ab OR 'cerebro vascular accident':ti,ab OR 'cerebrovascular arrest':ti,ab OR 'cerebrovascular failure':ti,ab OR 'cerebrovascular injury':ti,ab OR 'cerebrovascular insufficiency':ti,ab OR 'cerebrovascular insult':ti,ab OR 'cerebrum vascular accident':ti,ab OR 'ischaemic cerebral attack':ti,ab OR 'ischaemic seizure':ti,ab OR 'ischemic cerebral attack':ti,ab OR 'ischemic seizure':ti,ab)) OR 'arthropathy'/exp OR arthropath*:ti,ab OR 'joint deformity':ti,ab OR 'joint deformities':ti,ab OR arthronosis:ti,ab OR arthropathia:ti,ab OR 'articular defect':ti,ab OR 'articular disorder':ti,ab OR 'intraarticular articular defect':ti,ab OR 'joint disease':ti,ab OR 'joint diseases':ti,ab OR 'joint disorder':ti,ab OR (('cervical spine'/exp OR 'cervical vertebra'/exp OR 'cervical vertebra':ti,ab,de OR 'cervical spine':ti,ab OR c1:ti,ab OR c2:ti,ab OR 'hip'/de OR 'hip':ti,ab OR hips:ti,ab OR 'articulatio coxae':ti,ab OR coxae:ti,ab) AND (deform*:ti,ab,de OR malform*:ti,ab,de)) OR 'skin disease'/exp OR 'skin disease':ti,ab OR 'cutaneous disease':ti,ab OR 'dermal disease':ti,ab OR 'dermal disorder':ti,ab OR dermatopathology:ti,ab OR dermatopathy:ti,ab OR dermatosis:ti,ab OR dermopathy:ti,ab OR dermatoses:ti,ab OR 'skin and connective tissue diseases':ti,ab OR 'skin diseases':ti,ab OR 'skin disorder':ti,ab OR 'muscle weakness'/exp OR 'muscle palsy':ti,ab OR 'muscle paralysis':ti,ab OR 'muscular palsy':ti,ab OR 'muscular paralysis':ti,ab OR myoparalysis:ti,ab OR myoplegia:ti,ab OR 'neuromuscular paralysis':ti,ab OR neuroparalysis:ti,ab OR 'muscle weakness':ti,ab OR (('breathing muscle'/exp OR 'airway muscle':ti,ab OR 'respiration muscle':ti,ab OR 'respiratory muscle':ti,ab OR 'respiratory muscles':ti,ab OR 'breathing muscle':ti,ab) AND (weakness:ti,ab,de OR palsy:ti,ab,de OR palsies:ti,ab)) OR (('swallowing'/exp OR swallowing:ti,ab OR deglutition:ti,ab OR swallow:ti,ab) AND (weakness:ti,ab,de OR palsy:ti,ab,de OR palsies:ti,ab)) OR 'dysphagia'/exp OR dysphagia:ti,ab OR aphagopraxia:ti,ab OR 'deglutition disorder':ti,ab OR 'deglutition disorders':ti,ab OR dysphagias:ti,ab OR

'swallowing disorder':ti,ab OR 'aneurysm'/exp OR aneurysm*:ti,ab,de OR aneurism:ti,ab OR 'vascular stenosis'/exp OR 'vascular stenosis':ti,ab OR 'aortic arch syndrome'/exp OR 'anonymous artery occlusion':ti,ab OR 'aorta arch syndrome':ti,ab OR 'aortic arch syndromes':ti,ab OR 'arteritis brachiocephalica':ti,ab OR 'brachiocephalic arteritis':ti,ab OR 'brachiocephalic artery occlusion':ti,ab OR 'brachiocephalic ischaemia':ti,ab OR 'brachiocephalic ischemia':ti,ab OR 'brachiocephalic trunk occlusion':ti,ab OR 'brachiocephalic vascular occlusion':ti,ab OR 'innominate arterial ligation':ti,ab OR 'innominate artery ligation':ti,ab OR 'innominate artery occlusion':ti,ab OR 'martorell syndrome':ti,ab OR 'pulseless disease':ti,ab OR 'reversed coarctation':ti,ab OR takayasu*:ti,ab OR 'aortic arch syndrome':ti,ab OR 'neuropathy'/exp OR neuropath*:ti,ab,de OR axonopathy:ti,ab OR 'nerve disease':ti,ab OR 'nerve dystrophy':ti,ab OR neurodystrophy:ti,ab OR 'maternal morbidity'/exp OR 'maternal morbidity':ti,ab OR 'maternal mortality'/exp OR 'maternal mortality':ti,ab OR 'mother mortality':ti,ab OR 'multiple organ failure'/exp OR 'organ failure':ti,ab OR mods:ti,ab OR 'multi-organ disease':ti,ab OR 'multi-organ dysfunction':ti,ab OR 'multiorgan failure':ti,ab OR 'multiple organ disease':ti,ab OR 'multiple organ dysfunction':ti,ab OR (((infection'/exp OR infection* OR autoinfection OR infectious OR infectivity) AND infected:ti,ab OR infects:ti,ab OR infect:ti,ab OR abscess*:ti,ab,de) AND (maternal:ti,ab,de OR mother*:ti,ab,de))) OR (('quiescence'/exp OR 'quiescence':ti,ab OR quiescent*:ti,ab OR 'stable disease'/exp OR 'stable disease':ti,ab OR 'low activity':ti,ab OR 'remission'/exp OR 'remission':ti,ab OR 'disease regression':ti,ab OR 'spontaneous regression':ti,ab) AND ('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoetica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematoses visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematoses disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematoses':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjogren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphoea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) AND ('pregnancy'/exp OR pregnanc*:ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR childbearing:ti,ab OR gestation:ti,ab OR 'pregnancy care'/exp OR prepregnan*:ti,ab OR 'preconception care':ti,ab OR 'pregnancy planning'/exp OR 'pregnancy planning':ti,ab OR 'family planning'/exp OR 'family planning':ti,ab OR 'preconception'/exp OR 'preconception':ti,ab OR 'preconception counseling'/exp)) OR (('methotrexate'/exp OR 'a methopterine':ti,ab OR abitrexate:ti,ab OR amethopterin:ti,ab OR amethopterine:ti,ab OR

ametofterine:ti,ab OR antifolan:ti,ab OR biotrexate:ti,ab OR canceren:ti,ab OR 'cl 14377':ti,ab OR cl14377:ti,ab OR emtexasate:ti,ab OR emthexat:ti,ab OR emthexate:ti,ab OR emtexasate:ti,ab OR enthexasate:ti,ab OR farmitrexat:ti,ab OR farmitrexate:ti,ab OR farmotrex:ti,ab OR folex:ti,ab OR ifamet:ti,ab OR imeth:ti,ab OR intradose) AND mtx:ti,ab OR jylamvo:ti,ab OR lantarel:ti,ab OR ledertrexate:ti,ab OR maxtrex:ti,ab OR metex:ti,ab OR methoblastin:ti,ab OR methohexate:ti,ab OR methotrate:ti,ab OR methotrexat:ti,ab OR methotrexato:ti,ab OR methoxtrexate:ti,ab OR methrotrexate:ti,ab OR methylaminopterin:ti,ab OR methylaminopterin:ti,ab OR metecil:ti,ab OR metoject:ti,ab OR metothrexate:ti,ab OR metotrexat:ti,ab OR metotrexate:ti,ab OR metotrexin:ti,ab OR metrex:ti,ab OR mexate:ti,ab OR 'mexate-aq':ti,ab OR 'mpi 5004':ti,ab OR mpi5004:ti,ab OR mtx:ti,ab OR neotrexate:ti,ab OR nordimet:ti,ab OR novatrex:ti,ab OR 'nsc 740':ti,ab OR nsc740:ti,ab OR otrexup:ti,ab OR rasuvo:ti,ab OR reumatrex:ti,ab OR rheumatrex:ti,ab OR texate:ti,ab OR 'texate-t':ti,ab OR texorate:ti,ab OR trexall:ti,ab OR xaken:ti,ab OR zexate:ti,ab OR methotrexate:ti,ab OR 'leflunomide'/exp OR arabloc:ti,ab OR arava:ti,ab OR 'hwa 486':ti,ab OR hwa486:ti,ab OR leflunomide:ti,ab OR repso:ti,ab OR 'rs 34821':ti,ab OR rs34821:ti,ab OR 'su 101':ti,ab OR su101:ti,ab OR 'azathioprine'/exp OR arathioprin:ti,ab OR arathioprine:ti,ab OR 'aza-q':ti,ab OR azafalk:ti,ab OR azahexal:ti,ab OR azamedac:ti,ab OR azamun:ti,ab OR azamune:ti,ab OR azanin:ti,ab OR azapin:ti,ab OR azapress:ti,ab OR azaprine:ti,ab OR azarex:ti,ab OR azasan:ti,ab OR azathiodura:ti,ab OR azathiopine:ti,ab OR azathioprim:ti,ab OR azathioprin:ti,ab OR 'azathioprine sodium':ti,ab OR azathiopurine:ti,ab OR azathropsin:ti,ab OR azatioprina:ti,ab OR azatox:ti,ab OR azatrimem:ti,ab OR azopi:ti,ab OR azoran:ti,ab OR azothioprin:ti,ab OR azothioprine:ti,ab OR 'bw 57 322':ti,ab OR 'bw 57-322':ti,ab OR 'bw 57322':ti,ab OR 'bw57-322':ti,ab OR bw57322:ti,ab OR colinsan:ti,ab OR immuran:ti,ab OR immurel:ti,ab OR immuthera:ti,ab OR imunen:ti,ab OR imuprin:ti,ab OR imuran:ti,ab OR imurane:ti,ab OR imurek:ti,ab OR imurel:ti,ab OR imuren:ti,ab OR 'nsc 39084':ti,ab OR nsc39084:ti,ab OR thioazepine:ti,ab OR thioprine:ti,ab OR transimune:ti,ab OR zytrim:ti,ab OR azathioprine:ti,ab OR 'mycophenolate mofetil'/exp OR 'cell cept':ti,ab OR cellcept:ti,ab OR cellmune:ti,ab OR cellsept:ti,ab OR munoloc:ti,ab OR myclausen:ti,ab OR 'mycophenolate mofetil':ti,ab OR 'mycophenolic acid':ti,ab OR myfenax:ti,ab OR 'rs 61443':ti,ab OR 'rs 61443 190':ti,ab OR rs61443:ti,ab OR 'rs61443 190':ti,ab OR 'cyclosporin'/exp OR cipol:ti,ab OR 'cipol-n':ti,ab OR cyclosporine:ti,ab OR deximune:ti,ab OR implanta:ti,ab OR imusporin:ti,ab OR cyclosporin:ti,ab OR 'tacrolimus'/exp OR 'tacrolimus':ti,ab OR advagraf:ti,ab OR astagraf:ti,ab OR envarsus:ti,ab OR 'fk 506':ti,ab OR 'fk-506':ti,ab OR fk506:ti,ab OR 'fr 900506':ti,ab OR fr900506:ti,ab OR fujimycin:ti,ab OR hecoria:ti,ab OR modigraf:ti,ab OR 'mustopic oint':ti,ab OR prograf:ti,ab OR prograft:ti,ab OR protopic:ti,ab OR protopy:ti,ab OR tsukubaenolide:ti,ab OR 'cyclophosphamide'/exp OR alkyroxan:ti,ab OR 'b 518':ti,ab OR b518:ti,ab OR 'b518 asta':ti,ab OR carloxan:ti,ab OR ciclofosfamida:ti,ab OR ciclolon:ti,ab OR ciclofax:ti,ab OR clafen:ti,ab OR 'cyclo-cell':ti,ab OR cycloblastin:ti,ab OR cycloblastine:ti,ab OR 'cyclofos amide':ti,ab OR cyclofosamid:ti,ab OR cyclofosamide:ti,ab OR cyclophar:ti,ab OR cyclophosphamid:ti,ab OR cyclophosphamide:ti,ab OR cyclophosphamides:ti,ab OR cyclophosphan:ti,ab OR cyclophosphane:ti,ab OR cyclostin:ti,ab OR 'cyclostin n':ti,ab OR cycloxan:ti,ab OR cyphos:ti,ab OR cytophosphan:ti,ab OR cytophosphane:ti,ab OR cytoxan:ti,ab OR 'endocyclo phosphate':ti,ab OR endoxan:ti,ab OR 'endoxan-asta':ti,ab OR endoxana:ti,ab OR enduxan:ti,ab OR genoxal:ti,ab OR ledoxan:ti,ab OR ledoxina:ti,ab OR 'lyophilized cytoxan':ti,ab OR mitoxan:ti,ab OR neosan:ti,ab OR neosar:ti,ab OR noristan:ti,ab OR 'nsc 26271':ti,ab OR 'nsc 2671':ti,ab OR procytox:ti,ab OR procytoxi:ti,ab OR semdioxan:ti,ab OR sendoxan:ti,ab OR syklofosamid:ti,ab OR 'thalidomide'/exp OR thalidomide:ti,ab OR contergan:ti,ab OR distaval:ti,ab OR isomin:ti,ab OR 'k 17':ti,ab OR kedavon:ti,ab OR kevadon:ti,ab OR neurosedin:ti,ab OR neurosedine:ti,ab OR 'nsc 66847':ti,ab OR sedalis:ti,ab OR 'shin naito':ti,ab OR softenon:ti,ab OR synovir:ti,ab OR talimol:ti,ab OR talizer:ti,ab OR telagan:ti,ab OR telargan:ti,ab OR thado:ti,ab OR thalidomid:ti,ab OR thalimodide:ti,ab OR thalix:ti,ab OR thalomid:ti,ab OR 'lenalidomide'/exp OR 'cc 5013':ti,ab OR cc5013:ti,ab OR 'cdc 501':ti,ab OR 'cdc 5013':ti,ab OR cdc501:ti,ab OR cdc5013:ti,ab OR 'enmd 0997':ti,ab OR enmd0997:ti,ab OR 'imid 3':ti,ab OR imid3:ti,ab OR revimid:ti,ab OR revlimid:ti,ab OR lenalidomide:ti,ab OR 'apremilast'/exp OR 'apremilast':ti,ab OR otezla:ti,ab OR 'tofacitinib'/exp OR tofacitinib:ti,ab OR 'cc 10004':ti,ab OR 'cc10004':ti,ab OR 'cp 690 550':ti,ab OR 'cp 690550':ti,ab OR 'cp 690550 10':ti,ab OR 'cp 690550-10':ti,ab OR 'cp690 550':ti,ab OR cp690550:ti,ab OR 'cp690550-10':ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR xeljanz:ti,ab OR 'xeljanz xr':ti,ab OR baracitinib:ti,ab OR 'ustekinumab'/exp OR 'cnto 1275':ti,ab OR cnto1275:ti,ab OR stelara:ti,ab OR ustekinumab:ti,ab OR 'tocilizumab'/exp OR 'tocilizumab':ti,ab OR actemra:ti,ab OR atlizumab:ti,ab OR 'r

1569':ti,ab OR r1569:ti,ab OR roactemra:ti,ab OR 'rituximab'/exp OR 'rituximab':ti,ab OR 'abatacept'/exp OR abatacept:ti,ab OR 'bms 188667':ti,ab OR bms188667:ti,ab OR 'ctla4 ig':ti,ab OR 'ctla4 immunoglobulin':ti,ab OR 'ctla4 immunoglobulin g':ti,ab OR ctla4ig:ti,ab OR orenzia:ti,ab OR 'secukinumab'/exp OR secukinumab:ti,ab OR 'ain 457':ti,ab OR ain457:ti,ab OR cosentyx:ti,ab OR ((adalimumab:ti,ab,de OR bleselumab:ti,ab,de OR denosumab:ti,ab,de OR efizonerimod) AND alfa:ti,ab,de) OR etanercept:ti,ab,de OR infliximab:ti,ab,de OR pegilodecakin:ti,ab,de OR remtolumab:ti,ab,de OR selicrelumab:ti,ab,de OR tavolixizumab:ti,ab,de OR tibulizumab:ti,ab,de OR 'golimumab'/exp OR 'golimumab':ti,ab OR 'cnto 148':ti,ab OR cnto148:ti,ab OR simponi:ti,ab OR 'anakinra'/exp OR 'anakinra':ti,ab OR kineret:ti,ab OR 'recombinant interleukin 1 receptor antagonist':ti,ab OR 'recombinant interleukin 1 receptor blocker':ti,ab OR 'recombinant interleukin 1 receptor blocking agent':ti,ab OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab':ti,ab,de OR 'cdp 870':ti,ab OR cdp870:ti,ab OR cimzia:ti,ab OR 'pegylated tumor necrosis factor alpha antibody fab fragment':ti,ab OR 'pegylated tumour necrosis factor alpha antibody fab fragment':ti,ab OR 'pha 738144':ti,ab OR pha738144:ti,ab OR 'belimumab'/exp OR 'belimumab':ti,ab OR benlysta:ti,ab OR 'lymphostat b':ti,ab OR (('mercaptapurine'/exp OR 'mercaptapurine':ti,ab OR '6 mercapto purine':ti,ab OR '6 mercaptopurin':ti,ab OR '6 mercaptopurine':ti,ab OR '6 mercaptopurine monohydrate':ti,ab OR '6 mp':ti,ab OR '6 purinethiol':ti,ab OR 6) AND 'purinethiol hydrate':ti,ab) OR '6 thiohypoxanthine':ti,ab OR '6 thiopurine':ti,ab OR '6-mercaptapurine':ti,ab OR classen:ti,ab OR empurine:ti,ab OR ismipur:ti,ab OR leukerin:ti,ab OR leupurin:ti,ab OR leupurine:ti,ab OR loulla:ti,ab OR mercaleukin:ti,ab OR mercaptopurin:ti,ab OR mercaptopurina:ti,ab OR mercapurene:ti,ab OR mern:ti,ab OR mycaptine:ti,ab OR 'nsc 755':ti,ab OR nsc755:ti,ab OR 'puri nethol':ti,ab OR 'puri-nethol':ti,ab OR 'purine 6 thiol':ti,ab OR purinethiol:ti,ab OR purinethol:ti,ab OR purixan:ti,ab OR thiohypoxanthine:ti,ab OR thiopurine:ti,ab OR xaluprine:ti,ab) AND ('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematoses visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematoses disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematoses':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjogren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphoea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) AND ('pregnancy'/exp OR pregnanc*:ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR childbearing:ti,ab OR

gestation:ti,ab OR 'pregnancy care'/exp OR prepregnan*:ti,ab OR 'preconception care':ti,ab OR 'pregnancy planning'/exp OR 'pregnancy planning':ti,ab OR 'family planning'/exp OR 'family planning':ti,ab OR 'preconception'/exp OR 'preconception':ti,ab OR 'preconception counseling'/exp)) OR (('scleroderma renal crisis'/exp OR 'scleroderma renal crisis':ti,ab OR (('scleroderma'/exp OR scleroderma:ti,ab) AND 'renal crisis':ti,ab)) AND ('dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor'/exp OR 'dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor':ti,ab OR 'ace inhibitor':ti,ab OR 'angiotensin converting enzyme inhibiting agent':ti,ab OR 'angiotensin converting enzyme inhibitor':ti,ab OR 'angiotensin converting enzyme inhibitors':ti,ab OR 'angiotensin i converting enzyme inhibitor':ti,ab OR 'angiotensin-converting enzyme inhibitors':ti,ab OR 'converting enzyme inhibitor':ti,ab OR 'dipeptidyl carboxypeptidase i inhibitor':ti,ab OR 'kininase ii inhibitor':ti,ab OR 'peptidyl dipeptidase inhibitor':ti,ab OR 'peptidyldipeptide hydrolase inhibitor':ti,ab OR (((alacepril:ti,ab,de OR altiopril:ti,ab,de OR altiopril) AND calcium:ti,ab,de OR ancovenin:ti,ab,de OR benazepril:ti,ab,de OR benazeprilat:ti,ab,de OR captopril:ti,ab,de OR ceranapril:ti,ab,de OR cilazapril:ti,ab,de OR cilazaprilat:ti,ab,de OR deacetylalacepril:ti,ab,de OR delapril:ti,ab,de OR enalapril:ti,ab,de OR enalaprilat:ti,ab,de OR epicaptopril:ti,ab,de OR fasidotril:ti,ab,de OR fasidotrilat:ti,ab,de OR foroxymithine:ti,ab,de OR fosinopril:ti,ab,de OR fosinoprilat:ti,ab,de OR gemopatrilat:ti,ab,de OR idrapril:ti,ab,de OR ilepatril:ti,ab,de OR imidapril:ti,ab,de OR imidaprilat:ti,ab,de OR indolapril:ti,ab,de OR k) AND 13:ti,ab,de) OR libenzapril:ti,ab,de OR lisinopril:ti,ab,de OR moexipril:ti,ab,de OR moexiprilat:ti,ab,de OR omapatrilat:ti,ab,de OR pentopril:ti,ab,de OR pentoprilat:ti,ab,de OR perindopril:ti,ab,de OR perindoprilat:ti,ab,de OR pivopril:ti,ab,de OR quinapril:ti,ab,de OR quinaprilat:ti,ab,de OR ramipril:ti,ab,de OR ramiprilat:ti,ab,de OR rentiapril:ti,ab,de OR 's nitrosocaptopril':ti,ab,de OR sampatrilat:ti,ab,de OR spirapril:ti,ab,de OR spiraprilat:ti,ab,de OR temocapril:ti,ab,de OR temocaprilat:ti,ab,de OR teprotide:ti,ab,de OR trandolapril:ti,ab,de OR trandolaprilat:ti,ab,de OR utibapril:ti,ab,de OR utibaprilat:ti,ab,de OR 'vasopeptidase inhibitor':ti,ab,de OR zabicipril:ti,ab,de OR zabiciprilat:ti,ab,de OR zofenopril:ti,ab,de OR zofenoprilat:ti,ab,de) AND ('pregnancy'/exp OR pregnanc*:ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR childbearing:ti,ab OR gestation:ti,ab OR 'pregnancy care'/exp OR prepregnan*:ti,ab OR 'preconception care':ti,ab OR 'pregnancy planning'/exp OR 'pregnancy planning':ti,ab OR 'family planning'/exp OR 'family planning':ti,ab OR 'preconception'/exp OR 'preconception':ti,ab OR 'preconception counseling'/exp)) OR (('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematoses visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematoses disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematoses':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjogren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR

'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphoea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) AND ('low drug dose'/exp OR 'low dose':ti,ab OR 'low dosage':ti,ab OR 'low drug dosage':ti,ab OR 'low drug dose':ti,ab OR '81 milligram':ti,ab OR '81 mg':ti,ab) AND ('acetylsalicylic acid'/exp OR acenterine:ti,ab OR acesal:ti,ab OR acetan:ti,ab OR acetard:ti,ab OR aceticil:ti,ab OR aceticyl:ti,ab OR acetilum:ti,ab OR acetonyl:ti,ab OR acetophen:ti,ab OR acetosal:ti,ab OR 'acetosalicylic acid':ti,ab OR acetosalin:ti,ab OR acetosalum:ti,ab OR 'acetyl salicylate':ti,ab OR 'acetyl salicylic acid':ti,ab OR 'acetylic salicylic acid':ti,ab OR acetylin:ti,ab OR acetylo:ti,ab OR 'acetylo salicylic acid':ti,ab OR acetylon:ti,ab OR 'acetylosalicylic acid':ti,ab OR acetylsal:ti,ab OR 'acetylsalicyclic acid':ti,ab OR acetylsalicyl:ti,ab OR acetylsalicylate:ti,ab OR 'acetylsalicyc acid':ti,ab OR 'acetylsalicyclic acid':ti,ab OR acetysal:ti,ab OR acidulatum:ti,ab OR 'acidum acetyl salicylicum':ti,ab OR 'acidum acetylosalicylicum':ti,ab OR 'acidum acetylsalicylicum':ti,ab OR actorin:ti,ab OR acylpyrin:ti,ab OR acylpyrine:ti,ab OR acytosal:ti,ab OR adiro:ti,ab OR alabukun:ti,ab OR alasil:ti,ab OR 'albyl e':ti,ab OR 'albyl minor':ti,ab OR 'albyl-e':ti,ab OR alkaspirin:ti,ab OR anasprin:ti,ab OR andol:ti,ab OR anopyrin:ti,ab OR ansin:ti,ab OR anthrom:ti,ab OR aptor:ti,ab OR arthralgyl:ti,ab OR asaetta:ti,ab OR asaflow:ti,ab OR asaphen:ti,ab OR asapor:ti,ab OR asatard:ti,ab OR asawin:ti,ab OR aspec:ti,ab OR 'aspec-ec':ti,ab OR aspent:ti,ab OR aspergum:ti,ab OR aspex:ti,ab OR aspilets:ti,ab OR aspirem:ti,ab OR aspirgran:ti,ab OR aspiricor:ti,ab OR aspirin:ti,ab OR aspirina:ti,ab OR aspirine:ti,ab OR aspirinine:ti,ab OR aspirisucre:ti,ab OR aspisol:ti,ab OR 'aspo cid':ti,ab OR aspro:ti,ab OR asproflash:ti,ab OR asrina:ti,ab OR asrivo:ti,ab OR asta:ti,ab OR asteric:ti,ab OR astrix:ti,ab OR bamyl:ti,ab OR bayaspirina:ti,ab OR bebesan:ti,ab OR biprin:ti,ab OR bokey:ti,ab OR boxazin:ti,ab OR breoprin:ti,ab OR bufferincafenol:ti,ab OR caprin:ti,ab OR cardioasa:ti,ab OR cardioasae:ti,ab OR cardioaspirina:ti,ab OR cartia:ti,ab OR caspirin:ti,ab OR catalgine:ti,ab OR catalgix:ti,ab OR cemerit:ti,ab OR cemirit:ti,ab OR claradin:ti,ab OR claragine:ti,ab OR colfarit:ti,ab OR comoprin:ti,ab OR contrheuma:ti,ab OR darosal:ti,ab OR dispirin:ti,ab OR dolean:ti,ab OR durlaza:ti,ab OR dusil:ti,ab OR easprin:ti,ab OR ecasil:ti,ab OR ecosprin:ti,ab OR ecotrin:ti,ab OR egalgie:ti,ab OR emocin:ti,ab OR empirin:ti,ab OR encaprin:ti,ab OR 'encine em':ti,ab OR endosprin:ti,ab OR entaprin:ti,ab OR entericin:ti,ab OR enteroprin:ti,ab OR enterosarine:ti,ab OR enterospirine:ti,ab OR entrophen:ti,ab OR eskotrin:ti,ab OR eutermine:ti,ab OR extren:ti,ab OR flamasacard:ti,ab OR genasprin:ti,ab OR globentyl:ti,ab OR godamed:ti,ab OR gotosan:ti,ab OR helicon:ti,ab OR 'herz ass':ti,ab OR hjertemagnyl:ti,ab OR idotyl:ti,ab OR 'infatabs a':ti,ab OR istopirin:ti,ab OR istopyrine:ti,ab OR ivepirine:ti,ab OR juvepirine:ti,ab OR keypo:ti,ab OR kilios:ti,ab OR kinderaspirin:ti,ab OR 'magnecyl brus':ti,ab OR 'magnyl dak':ti,ab OR 'mcn r 358':ti,ab OR measurin:ti,ab OR mejoral:ti,ab OR melabon:ti,ab OR micristin:ti,ab OR micropyryn:ti,ab OR migrasaa:ti,ab OR mikristin:ti,ab OR miniasal:ti,ab OR mycristin:ti,ab OR naspro:ti,ab OR novasen:ti,ab OR 'nu seal':ti,ab OR 'nu-seals':ti,ab OR nuseals:ti,ab OR 'ortho acetoxibenzoate':ti,ab OR 'ortho acetyloxybenzoate':ti,ab OR ostoprin:ti,ab OR pancemol:ti,ab OR paracin:ti,ab OR paynocil:ti,ab OR pengo:ti,ab OR 'platet 300 clear tab':ti,ab OR plewin:ti,ab OR polopiryna:ti,ab OR premaspin:ti,ab OR primaspan:ti,ab OR proprin:ti,ab OR pyronoval:ti,ab OR reumyl:ti,ab OR rhodine:ti,ab OR rhonal:ti,ab OR ronal:ti,ab OR salacetin:ti,ab OR salacetogen:ti,ab OR saletin:ti,ab OR salisalido:ti,ab OR salospir:ti,ab OR sargepirine:ti,ab OR sedergine:ti,ab OR soldral:ti,ab OR solpyron:ti,ab OR solucetyl:ti,ab OR solupsa:ti,ab OR spren:ti,ab OR 'super tru':ti,ab OR tapal:ti,ab OR temagin:ti,ab OR tevapirin:ti,ab OR 'th 2152':ti,ab OR 'thrombo-aspilets':ti,ab OR 'toldex retard':ti,ab OR treupahlin:ti,ab OR treuphalin:ti,ab OR tromalyt:ti,ab OR tromcor:ti,ab OR turivital:ti,ab OR verin:ti,ab OR vitalink:ti,ab OR zorprin:ti,ab OR 'acetylsalicylic acid':ti,ab) AND ('pregnancy'/exp OR pregnanc*:ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR childbearing:ti,ab OR gestation:ti,ab OR 'prepregnancy care'/exp OR prepregnan*:ti,ab OR 'preconception care':ti,ab OR 'pregnancy planning'/exp OR 'pregnancy planning':ti,ab OR 'family planning'/exp OR 'family planning':ti,ab OR 'preconception'/exp OR 'preconception':ti,ab OR 'preconception counseling'/exp)) OR (('systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematodes visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematodes disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR

'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematodes':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab) AND ('hydroxychloroquine'/exp OR 'hydroxychloroquine':ti,ab OR 'chloroquinol':ti,ab OR 'ercoquin':ti,ab OR 'hydrochloroquine':ti,ab OR 'hydrocloroquine':ti,ab OR 'oxychloroquine':ti,ab OR 'plaquenil':ti,ab OR 'quensyl':ti,ab OR 'sn 8137':ti,ab) AND ('pregnancy'/exp OR 'pregnanc*':ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR 'childbearing':ti,ab OR 'gestation':ti,ab OR 'prepregnancy care'/exp OR 'prepregnan*':ti,ab OR 'preconception care':ti,ab OR 'pregnancy planning'/exp OR 'pregnancy planning':ti,ab OR 'family planning'/exp OR 'family planning':ti,ab OR 'preconception'/exp OR 'preconception':ti,ab OR 'preconception counseling'/exp) NOT ('male'/exp NOT ('male'/exp AND 'female'/exp)) NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim) OR (('phospholipid antibody'/exp OR 'antiphospholipid antibodies':ti,ab OR 'antiphospholipid antibody':ti,ab OR 'phospholipid antiserum':ti,ab OR 'apl':ti,ab OR 'lupus anticoagulant'/exp OR 'lupus anticoagulant':ti,ab OR 'antiprothrombinase':ti,ab OR 'lupus coagulation inhibitor':ti,ab OR 'positive lac':ti,ab OR 'antib2gp*':ti,ab OR (('beta2 glycoprotein 1'/exp OR 'beta2 glycoprotein 1':ti,ab OR 'apolipoprotein h':ti,ab OR 'b2 glycoprotein i':ti,ab OR 'beta 2 glycoprotein 1':ti,ab OR 'beta 2 glycoprotein i':ti,ab OR 'beta 2-glycoprotein i':ti,ab OR 'beta2 glycoprotein i':ti,ab) AND (antibod*':ti,ab,de OR antagonist*':ti,ab,de OR inhibitor*':ti,ab,de)) OR 'anti-beta2-glycoprotein i':ti,ab OR 'beta2 glycoprotein 1 antibody'/exp OR 'beta2 glycoprotein 1 antibody':ti,ab OR 'beta2 glycoprotein i antibody':ti,ab OR 'acl antibody':ti,ab OR 'cardiolipin antibody'/exp OR 'cardiolipin antibody':ti,ab OR 'anticardiolipin antibody':ti,ab OR 'sapporo criteria':ti,ab OR 'ro antibody'/exp OR 'ro antibody':ti,ab OR 'la antibody'/exp OR 'la antibody':ti,ab OR 'la antigen'/exp OR 'la antigen':ti,ab OR 'antibody la':ti,ab OR 'antibody ss b':ti,ab OR 'antibody ssb':ti,ab OR 'la autoantibody':ti,ab OR 'ss b antibody':ti,ab OR 'ssb antibody':ti,ab OR 'ro autoantibody':ti,ab OR 'ss a antibody':ti,ab OR 'ss a autoantibody':ti,ab OR 'ssa antibody':ti,ab OR 'ssa autoantibody':ti,ab OR 'immunoglobulin m antibody'/exp OR 'immunoglobulin m antibody':ti,ab OR 'anti igm':ti,ab OR 'anti immunoglobulin m':ti,ab OR 'antibody ig m':ti,ab OR 'antigammaglobulin m':ti,ab OR 'antiimmunoglobulin m':ti,ab OR 'auto anti m antibody':ti,ab OR 'gamma m antibody':ti,ab OR 'igm antibody':ti,ab OR 'immunoglobulin antibody m':ti,ab OR 'immunoglobulin m antiserum':ti,ab) AND ('pregnancy'/exp OR 'pregnanc*':ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR 'childbearing':ti,ab OR 'gestation':ti,ab OR 'prepregnancy care'/exp OR 'prepregnan*':ti,ab OR 'preconception care':ti,ab OR 'pregnancy planning'/exp OR 'pregnancy planning':ti,ab OR 'family planning'/exp OR 'family planning':ti,ab OR 'preconception'/exp OR 'preconception':ti,ab OR 'preconception counseling'/exp) AND ('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR 'jia':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematodes visceralis':ti,ab OR 'lupovisceritis':ti,ab OR 'lupus erythematodes disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematodes':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjogren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR 'scleroderma':ti,ab,de OR 'morphoea':ti,ab OR 'systemic sclerosis':ti,ab) AND ('maternal outcome'/exp OR 'pregnancy outcome'/exp OR 'maternal outcome':ti,ab OR 'maternal outcomes':ti,ab OR 'pregnancy outcome':ti,ab OR 'pregnancy outcomes':ti,ab OR 'obstetric outcome':ti,ab OR 'obstetric outcomes':ti,ab OR 'newborn outcome':ti,ab OR 'newborn outcomes' OR 'birth outcome':ti,ab OR 'birth outcomes':ti,ab OR 'neonatal outcome'/exp OR 'neonatal outcome':ti,ab OR 'pregnancy loss'/exp OR 'pregnancy loss':ti,ab OR 'spontaneous abortion'/exp OR 'spontaneous abortion':ti,ab OR 'miscarriage*':ti,ab OR 'stillbirth'/exp OR 'stillborn':ti,ab OR 'stillbirth':ti,ab OR 'congenital malformation'/exp OR 'congenital malformation':ti,ab OR 'birth defect':ti,ab OR 'congenital anomaly':ti,ab OR 'congenital deformity':ti,ab OR 'development anomaly':ti,ab OR ((defect*':ti,ab,de OR malformation*':ti,ab,de OR deformity':ti,ab,de) AND (congenital:ti,ab,de OR birth:ti,ab,de)) OR 'maternal hypertension'/exp OR 'gestational hypertension':ti,ab OR 'hypertension in pregnancy':ti,ab OR 'pregnancy hypertension':ti,ab OR 'pregnancy induced hypertension':ti,ab OR 'maternal hypertension':ti,ab OR 'eclampsia and preeclampsia'/exp OR 'eclampsia'/exp OR

'preeclampsia'/exp OR 'pre eclampsia':ti,ab OR 'pre-eclampsia':ti,ab OR 'pre-eclamptic toxaemia':ti,ab OR 'preeclamptic toxemia':ti,ab OR 'preclampsia':ti,ab OR 'preeclamptic toxaemia':ti,ab OR 'preeclamptic toxemia':ti,ab OR 'premature labor'/exp OR 'preterm birth':ti,ab OR 'pre-term birth':ti,ab OR 'pre term birth':ti,ab OR 'premature delivery':ti,ab OR 'premature labour':ti,ab OR 'preterm delivery':ti,ab OR 'preterm labor':ti,ab OR 'preterm labour':ti,ab OR 'premature birth':ti,ab OR 'prematurity'/exp OR 'pre-mature infant':ti,ab OR 'pre-term baby':ti,ab OR 'pre-term child':ti,ab OR 'pre-term infant':ti,ab OR 'pre-term neonate':ti,ab OR 'pre-term newborn':ti,ab OR 'premature':ti,ab OR 'prematuritas':ti,ab OR 'preterm baby':ti,ab OR 'preterm child':ti,ab OR 'preterm infant':ti,ab OR 'preterm neonate':ti,ab OR 'preterm newborn':ti,ab OR 'prematurity':ti,ab OR 'labor induction'/exp OR 'delivery induction':ti,ab OR 'induced labor':ti,ab OR 'induced labour':ti,ab OR 'labor acceleration':ti,ab OR 'labor inducing':ti,ab OR 'labour acceleration':ti,ab OR 'labour inducing':ti,ab OR 'labour induction':ti,ab OR 'parturition induction':ti,ab OR 'premature labor induction':ti,ab OR 'premature labour induction':ti,ab OR 'stimulated labor':ti,ab OR 'stimulated labour':ti,ab OR 'labor induction':ti,ab OR 'premature fetus membrane rupture'/exp OR 'premature fetus membrane rupture':ti,ab OR 'premature amnion rupture':ti,ab OR 'premature membrane rupture':ti,ab OR 'premature rupture membrane':ti,ab OR 'premature ruptured membrane':ti,ab OR 'small for date infant'/exp OR 'sga infant':ti,ab OR 'sga neonate':ti,ab OR 'sga newborn':ti,ab OR 'small for age infant':ti,ab OR 'small for date baby':ti,ab OR 'small for gestational age':ti,ab OR 'immune deficiency'/exp OR 'immune defect':ti,ab OR 'immune deficit':ti,ab OR 'immune depression':ti,ab OR 'immune incompetence':ti,ab OR 'immune response depression':ti,ab OR 'immunity deficiency':ti,ab OR 'immuno deficiency':ti,ab OR 'immunodepression':ti,ab OR 'immunologic deficiency':ti,ab OR 'immunological deficiency':ti,ab OR 'immunodeficiency':ti,ab OR 'immune deficiency':ti,ab OR 'immunosuppression':ti,ab OR 'immunocompromised patient':ti,ab OR 'multiple organ failure'/exp OR 'organ failure':ti,ab OR 'mods':ti,ab OR 'multi-organ disease':ti,ab OR 'multi-organ dysfunction':ti,ab OR 'multiorgan failure':ti,ab OR 'multiple organ disease':ti,ab OR 'multiple organ dysfunction':ti,ab OR (('adverse vaccine reaction':ti,ab OR 'adverse vaccine reactions':ti,ab OR (('vaccination'/exp OR 'bcg':ti,ab,de OR 'revaccination':ti,ab) AND (reaction*:ti,ab OR adverse:ti,ab,de)) OR (('bcg vaccine'/exp OR 'aeras 402':ti,ab OR 'aeras402':ti,ab OR 'vaccine':ti,ab) AND 'bacille calmette guerin':ti,ab OR 'bacillus calmette guerin':ti,ab OR 'calgevax':ti,ab OR 'calmette guerin bacille':ti,ab OR 'eurocristine 13':ti,ab OR 'immucyst':ti,ab OR 'monovax':ti,ab OR 'mva 85a':ti,ab OR 'mva85a':ti,ab OR 'mycobax':ti,ab OR 'onco tice':ti,ab OR 'oncotice':ti,ab OR 'pacis':ti,ab OR 'pastimmun':ti,ab OR 'theracys intravesical':ti,ab OR 'ticebcg':ti,ab) AND (adverse*:ti,ab OR reaction*:ti,ab))) AND (neonat*:ti,ab,de OR newborn*:ti,ab,de OR infan*:ti,ab,de OR baby:ti,ab OR babies:ti,ab)) OR ('delayed effect':ti,ab AND (offspring:ti,ab,de OR progeny:ti,ab,de)) OR 'prenatal exposure'/exp OR 'prenatal exposure':ti,ab OR 'fetus exposure':ti,ab OR 'prenatal environment':ti,ab OR 'fetal exposure':ti,ab OR 'foetal exposure':ti,ab OR 'foetus exposure':ti,ab OR 'disease exacerbation'/exp OR 'disease exacerbation':ti,ab OR 'flare':ti,ab OR 'disease aggravation':ti,ab OR 'maternal morbidity'/exp OR 'maternal morbidity':ti,ab OR 'maternal mortality'/exp OR 'maternal mortality':ti,ab OR 'mother mortality':ti,ab OR (((infection'/exp OR infection* OR autoinfection OR infectious OR infectivity) AND infected:ti,ab OR infects:ti,ab OR infect:ti,ab OR abscess*:ti,ab,de) AND (maternal:ti,ab,de OR mother*:ti,ab,de)) OR (('autoimmune disease'/exp OR 'autoimmune disease':ti,ab OR 'auto immune disease':ti,ab OR 'auto immunologic disease':ti,ab OR 'auto-immune disorder':ti,ab OR 'auto-immune disorders':ti,ab OR 'autoaggressive disease':ti,ab OR 'autoantibody disease':ti,ab OR 'autoimmune diseases':ti,ab OR 'autoimmune disorder':ti,ab OR 'autoimmune disorders':ti,ab OR 'autoimmune disturbance':ti,ab OR 'autoimmune pathology':ti,ab OR 'autoimmuno disease':ti,ab OR 'autoimmunologic disease':ti,ab OR 'rheumatic disease'/exp OR 'rheumatic disease':ti,ab) AND (offspring:ti,ab OR progeny:ti,ab,de)) OR (('neurocognitive impairment'/exp OR 'disorders of higher cerebral function'/exp OR 'neurocognitive disease':ti,ab OR 'neurocognitive disorder':ti,ab OR 'neurocognitive disorders':ti,ab OR 'neurocognitive impairment':ti,ab) AND (offspring:ti,ab OR progeny:ti,ab,de)) OR 'cesarean section'/exp OR 'caesarean birth':ti,ab OR 'caesarean section':ti,ab OR 'caesarian birth':ti,ab OR 'caesarian section':ti,ab OR 'cesarean delivery':ti,ab OR 'cesarian section':ti,ab OR 'fetectomy':ti,ab OR 'sectio caesarea':ti,ab OR 'c-section':ti,ab OR 'cesarean section':ti,ab OR ((lupus*:ti,ab,de OR 'systemic lupus erythematosus'/exp OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab) AND (neonat*:ti,ab,de OR newborn:ti,ab,de OR infan*:ti,ab,de OR 'progeny'/exp OR progeny:ti,ab,de OR offspring:ti,ab))) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp

AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp AND 'letter'/exp OR 'editorial'/exp)) OR (('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR 'jia':ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylosed spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR 'spondyloarthropath*':ti,ab OR 'spondylarthropath*':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematodes visceralis':ti,ab OR 'lupovisceritis':ti,ab OR 'lupus erythematodes disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematodes':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjogren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR 'mctd':ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR 'uctd':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR 'myositis':ti,ab OR 'polymyositis':ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR 'scleroderma':ti,ab,de OR 'morphea':ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) AND ('end stage renal disease'/exp OR 'end stage renal disease':ti,ab OR 'esrd':ti,ab OR 'end stage kidney disease':ti,ab OR 'end stage kidney failure':ti,ab OR 'end stage renal dysfunction':ti,ab OR 'end stage renal failure':ti,ab OR 'end stage renal impairment':ti,ab OR 'end stage renal insufficiency':ti,ab OR 'end-stage kidney disease':ti,ab OR 'end-stage kidney failure':ti,ab OR 'end-stage renal disease':ti,ab OR 'stage 5 kidney disease':ti,ab OR 'stage 5 renal disease':ti,ab OR 'kidney failure'/exp OR 'acute kidney tubule necrosis'/exp OR 'anuria'/exp OR 'cardiorenal syndrome'/exp OR 'kidney failure':ti,ab OR 'frasier syndrome'/exp OR 'kidney cortex necrosis'/exp OR 'kidney tubule necrosis'/exp OR 'renal impairment':ti,ab,de OR 'oliguria'/exp OR 'uremia'/exp OR 'azotaemia':ti,ab OR 'azotemia':ti,ab OR 'hyperazotemia':ti,ab OR 'hyperuraemia':ti,ab OR 'hyperuremia':ti,ab OR 'uraemia':ti,ab OR 'uraemic serum':ti,ab OR 'uraemic syndrome':ti,ab OR 'uremic serum':ti,ab OR 'uremic syndrome':ti,ab OR 'renal insufficiency':ti,ab OR 'kidney insufficiency':ti,ab OR 'hypertension'/exp OR 'hypertensi*':ti,ab OR 'high blood pressure':ti,ab OR 'pulmonary hypertension'/exp OR 'pulmonary hypertension':ti,ab,de OR 'cor pulmonale':ti,ab OR 'eisenmenger complex':ti,ab OR 'portopulmonary hypertension':ti,ab OR 'pulmonary capillary hemangiomas':ti,ab OR 'pulmonary vascular obstructive disease':ti,ab OR 'pulmonary veno-occlusive disease':ti,ab OR 'lung venoocclusive disease':ti,ab OR 'pulmonary veno occlusive disease':ti,ab OR 'pulmonary venoocclusive disease':ti,ab OR 'lung disease'/exp OR 'lung disease':ti,ab OR 'pulmonary disease':ti,ab OR 'shrinking lung syndrome'/exp OR 'shrinking lung':ti,ab OR (((atelectasis':ti,ab OR 'middle lung lobe syndrome':ti,ab OR 'goodpasture syndrome':ti,ab OR bronchiolitis':ti,ab OR 'chronic granulomatous disease':ti,ab OR 'ciliary dyskinesia':ti,ab OR 'antisynthetase syndrome':ti,ab OR berylliosis':ti,ab OR 'fibrosing alveolitis':ti,ab) AND pneumonia':ti,ab OR pneumoconiosis':ti,ab OR 'wegener granulomatosis':ti,ab OR 'lung alveolitis':ti,ab OR 'fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'lung alveolus proteinosis':ti,ab OR 'lung burden':ti,ab OR 'lung

calcification':ti,ab OR 'lung cavitation':ti,ab OR 'lung cavity':ti,ab OR 'lung coin lesion':ti,ab OR 'lung complication':ti,ab OR lung) AND congestion:ti,ab) OR 'lung contusion':ti,ab OR 'lung deposit':ti,ab OR 'lung edema':ti,ab OR 'lung embolism':ti,ab OR 'lung emphysema':ti,ab OR 'hypertranslucent lung':ti,ab OR 'lung bulla':ti,ab OR 'lung cyst':ti,ab OR 'lung fibrosis':ti,ab OR anthracosis:ti,ab OR berylliosis:ti,ab OR 'fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'lung hemosiderosis':ti,ab OR pneumoconiosis:ti,ab OR silicosis:ti,ab OR 'lung hemorrhage':ti,ab OR 'lung infarction':ti,ab OR 'lung infection':ti,ab OR 'lung abscess':ti,ab OR 'lung hydatid cyst':ti,ab OR 'lung mycosis':ti,ab OR 'lung tuberculosis':ti,ab OR 'miliary tuberculosis':ti,ab OR paragonimiasis:ti,ab OR 'lung injury':ti,ab OR 'lung insufficiency':ti,ab OR 'lung lesion':ti,ab OR 'lung nodule':ti,ab OR 'lung sequestration':ti,ab OR 'lung toxicity':ti,ab OR 'lung tumor':ti,ab OR lymphangioliomyomatosis:ti,ab OR 'pulmonary nodules':ti,ab OR 'noncardiogenic lung edema':ti,ab OR pneumatocele:ti,ab OR 'pulmonary vascular disease':ti,ab OR 'pulmonary arteriovenous fistula':ti,ab OR 'pulmonary artery aneurysm':ti,ab OR 'pulmonary artery occlusion':ti,ab OR 'pulmonary artery stenosis':ti,ab OR 'pulmonary vasculitis':ti,ab OR 'pulmonary vein stenosis':ti,ab OR 'respiratory distress syndrome':ti,ab OR 'hyaline membrane disease':ti,ab OR 'small airway disease':ti,ab OR 'interstitial fibrosis':ti,ab OR 'chronic interstitial pneumonia':ti,ab OR 'interstitial lung fibrosis':ti,ab OR 'diffuse interstitial pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'diffuse lung fibrosis':ti,ab OR 'diffuse pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'hamman rich disease':ti,ab OR 'hamman rich syndrome':ti,ab OR 'idiopathic fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'idiopathic lung fibrosis':ti,ab OR 'idiopathic pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'interstitial pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'lung alveolar fibrosis':ti,ab OR 'lung fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'lung interstitial fibrosis':ti,ab OR 'pulmonary interstitial fibrosis':ti,ab OR 'restrictive lung disease'/exp OR 'restrictive lung disease':ti,ab OR 'libman sacks disease'/exp OR 'libman sacks endocarditis'/exp OR 'libman sacks':ti,ab OR 'valvular heart disease'/exp OR 'aortic valve disease':ti,ab OR 'aortic regurgitation':ti,ab OR 'aortic valve prolapse':ti,ab OR 'aortic valve stenosis':ti,ab OR 'bicuspid aortic valve':ti,ab OR 'subvalvular aortic stenosis':ti,ab OR 'supravalvular aortic stenosis':ti,ab OR 'valve disease':ti,ab OR 'valvular disease':ti,ab OR 'mitral valve disease'/exp OR 'mitral valve atresia':ti,ab OR 'mitral valve prolapse':ti,ab OR 'mitral valve regurgitation':ti,ab OR 'mitral valve stenosis':ti,ab OR 'paravalvular leak':ti,ab OR 'pulmonary valve disease':ti,ab OR 'leopard syndrome':ti,ab OR 'pulmonary subvalvular stenosis':ti,ab OR 'pulmonary valve atresia':ti,ab OR 'pulmonary valve insufficiency':ti,ab OR 'pulmonary valve stenosis':ti,ab OR 'tricuspid valve disease':ti,ab OR 'tricuspid valve atresia':ti,ab OR 'tricuspid valve regurgitation':ti,ab OR 'tricuspid valve stenosis':ti,ab OR 'valvular heart disease':ti,ab OR 'cardiovascular disease'/exp OR angiocardopathy:ti,ab OR 'angiocardiovascular disease':ti,ab OR 'cardiovascular complication':ti,ab OR 'cardiovascular diseases':ti,ab OR 'cardiovascular disorder':ti,ab OR 'cardiovascular disturbance':ti,ab OR 'cardiovascular lesion':ti,ab OR 'cardiovascular syndrome':ti,ab OR 'cardiovascular vegetative disorder':ti,ab OR 'adverse cardiovascular event':ti,ab OR 'cardiovascular disease':ti,ab OR 'cardiac disease':ti,ab OR 'cardiomyopathy'/exp OR cardiomyopathies:ti,ab OR 'heart myopathy':ti,ab OR myocardiopathy:ti,ab OR 'myocardial disease':ti,ab OR cardiomyopath*:ti,ab OR 'barth syndrome':ti,ab OR 'keshan disease':ti,ab OR 'heart amyloidosis':ti,ab OR 'heart right ventricle dysplasia':ti,ab OR 'danon disease':ti,ab OR 'kearns sayre syndrome':ti,ab OR 'ventricular noncompaction':ti,ab OR ('coronary artery disease'/exp AND 'coronary artery disease':ti,ab) OR 'coronary disease':ti,ab OR 'acute coronary syndrome':ti,ab OR 'coronary artery aneurysm':ti,ab OR 'coronary artery anomaly':ti,ab OR 'bland white garland syndrome':ti,ab OR 'coronary artery ectasia':ti,ab OR 'coronary artery fistula':ti,ab OR 'coronary artery atherosclerosis':ti,ab OR 'coronary artery constriction':ti,ab OR 'coronary artery spasm':ti,ab OR 'coronary artery dissection':ti,ab OR 'coronary artery obstruction':ti,ab OR 'coronary artery occlusion':ti,ab OR 'coronary artery perforation':ti,ab OR 'coronary artery thrombosis':ti,ab OR 'coronary bifurcation lesion':ti,ab OR 'coronary subclavian steal syndrome':ti,ab OR 'kounis syndrome':ti,ab OR 'no reflow phenomenon':ti,ab OR 'diffuse brain disease':ti,ab OR 'dementia'/exp OR dementia*:ti,ab OR 'frontotemporal lobar degeneration':ti,ab OR ftld:ti,ab OR 'pick complex':ti,ab OR alzheimer*:ti,ab OR cadasil:ti,ab OR 'lewy body disease':ti,ab OR 'diffuse neurofibrillary tangles with calcification':ti,ab OR 'progressive aphasia':ti,ab OR 'huntington chorea':ti,ab OR 'kluver bucy syndrome':ti,ab OR 'mental deterioration':ti,ab OR 'neuronal ceroid lipofuscinosis':ti,ab OR 'chronic wasting disease':ti,ab OR 'gerstmann straussler scheinker syndrome':ti,ab OR 'rett syndrome':ti,ab OR senility:ti,ab OR tauopathy:ti,ab OR 'psychosis'/exp OR psychos*:ti,ab,de OR encephalopschychosis:ti,ab,de OR psychotic:ti,ab,de OR psychoticism:ti,ab OR schizophrenia:ti,ab,de OR ('bone necrosis'/exp OR 'bone necrosis':ti,ab OR osteonecrosis:ti,ab) AND (hip:ti,ab,de OR hips:ti,ab OR

coxa:ti,ab)) OR ((antiphospholipid syndrome/exp OR antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'hughes syndrome':ti,ab) AND ('heart infarction'/exp OR 'heart infarction':ti,ab OR 'myocardial infarction':ti,ab,de OR 'dressler syndrome':ti,ab OR 'heart atrium infarction':ti,ab OR 'heart muscle necrosis':ti,ab OR 'heart ventricle infarction'/exp OR 'heart left ventricle infarction':ti,ab OR 'heart right ventricle infarction':ti,ab OR 'cerebrovascular accident'/exp OR 'cerebrovascular accident':ti,ab OR 'cva:ti,ab OR stroke*':ti,ab,de OR 'acute cerebrovascular lesion':ti,ab OR 'acute focal cerebral vasculopathy':ti,ab OR 'apoplexia:ti,ab OR 'apoplexy:ti,ab OR 'brain accident':ti,ab OR 'brain attack':ti,ab OR 'brain blood flow disturbance':ti,ab OR 'brain insult':ti,ab OR 'brain insultus':ti,ab OR 'brain ischaemic attack':ti,ab OR 'brain ischemic attack':ti,ab OR 'brain vascular accident':ti,ab OR 'cerebral insult':ti,ab OR 'cerebral vascular accident':ti,ab OR 'cerebral vascular insufficiency':ti,ab OR 'cerebrovascular accident':ti,ab OR 'cerebrovascular arrest':ti,ab OR 'cerebrovascular failure':ti,ab OR 'cerebrovascular injury':ti,ab OR 'cerebrovascular insufficiency':ti,ab OR 'cerebrovascular insult':ti,ab OR 'cerebrum vascular accident':ti,ab OR 'ischaemic cerebral attack':ti,ab OR 'ischaemic seizure':ti,ab OR 'ischemic cerebral attack':ti,ab OR 'ischemic seizure':ti,ab)) OR 'arthropathy'/exp OR 'arthropath*':ti,ab OR 'joint deformity':ti,ab OR 'joint deformities':ti,ab OR 'arthronosis:ti,ab OR 'arthropathia:ti,ab OR 'articular defect':ti,ab OR 'articular disorder':ti,ab OR 'intra-articular articular defect':ti,ab OR 'joint disease':ti,ab OR 'joint diseases':ti,ab OR 'joint disorder':ti,ab OR (('cervical spine'/exp OR 'cervical vertebra'/exp OR 'cervical vertebra':ti,ab,de OR 'cervical spine':ti,ab OR 'c1:ti,ab OR 'c2:ti,ab OR 'hip'/de OR 'hip':ti,ab OR 'hips:ti,ab OR 'articulatio coxae':ti,ab OR 'coxae:ti,ab) AND (deform*':ti,ab,de OR 'malform*':ti,ab,de)) OR 'skin disease'/exp OR 'skin disease':ti,ab OR 'cutaneous disease':ti,ab OR 'dermal disease':ti,ab OR 'dermal disorder':ti,ab OR 'dermatopathology:ti,ab OR 'dermatopathy:ti,ab OR 'dermatosis:ti,ab OR 'dermatopathy:ti,ab OR 'dermatoses:ti,ab OR 'skin and connective tissue diseases':ti,ab OR 'skin diseases':ti,ab OR 'skin disorder':ti,ab OR 'muscle weakness'/exp OR 'muscle palsy':ti,ab OR 'muscle paralysis':ti,ab OR 'muscular palsy':ti,ab OR 'muscular paralysis':ti,ab OR 'myoparalysis:ti,ab OR 'myoplegia:ti,ab OR 'neuromuscular paralysis':ti,ab OR 'neuroparalysis:ti,ab OR 'muscle weakness':ti,ab OR (('breathing muscle'/exp OR 'airway muscle':ti,ab OR 'respiration muscle':ti,ab OR 'respiratory muscle':ti,ab OR 'respiratory muscles':ti,ab OR 'breathing muscle':ti,ab) AND (weakness:ti,ab,de OR 'palsy:ti,ab,de OR 'palsies:ti,ab)) OR (('swallowing'/exp OR 'swallowing:ti,ab OR 'deglutition:ti,ab OR 'swallow:ti,ab) AND (weakness:ti,ab,de OR 'palsy:ti,ab,de OR 'palsies:ti,ab)) OR 'dysphagia'/exp OR 'dysphagia:ti,ab OR 'aphagopraxia:ti,ab OR 'deglutition disorder':ti,ab OR 'deglutition disorders':ti,ab OR 'dysphagias:ti,ab OR 'swallowing disorder':ti,ab OR 'aneurysm'/exp OR 'aneurysm*':ti,ab,de OR 'aneurism:ti,ab OR 'vascular stenosis'/exp OR 'vascular stenosis':ti,ab OR 'aortic arch syndrome'/exp OR 'anonymous artery occlusion':ti,ab OR 'aorta arch syndrome':ti,ab OR 'aortic arch syndromes':ti,ab OR 'arteritis brachiocephalica':ti,ab OR 'brachiocephalic arteritis':ti,ab OR 'brachiocephalic artery occlusion':ti,ab OR 'brachiocephalic ischaemia':ti,ab OR 'brachiocephalic ischemia':ti,ab OR 'brachiocephalic trunk occlusion':ti,ab OR 'brachiocephalic vascular occlusion':ti,ab OR 'innominate arterial ligation':ti,ab OR 'innominate artery ligation':ti,ab OR 'innominate artery occlusion':ti,ab OR 'martorell syndrome':ti,ab OR 'pulseless disease':ti,ab OR 'reversed coarctation':ti,ab OR 'takayasu*':ti,ab OR 'aortic arch syndrome':ti,ab OR 'neuropathy'/exp OR 'neuropath*':ti,ab,de OR 'axonopathy:ti,ab OR 'nerve disease':ti,ab OR 'nerve dystrophy':ti,ab OR 'neurodystrophy:ti,ab OR 'maternal morbidity'/exp OR 'maternal morbidity':ti,ab OR 'maternal mortality'/exp OR 'maternal mortality':ti,ab OR 'mother mortality':ti,ab OR 'multiple organ failure'/exp OR 'organ failure':ti,ab OR 'mods:ti,ab OR 'multi-organ disease':ti,ab OR 'multi-organ dysfunction':ti,ab OR 'multiorgan failure':ti,ab OR 'multiple organ disease':ti,ab OR 'multiple organ dysfunction':ti,ab OR (((infection'/exp OR 'infection* OR 'autoinfection OR 'infectious OR 'infectivity) AND 'infected:ti,ab OR 'infects:ti,ab OR 'infect:ti,ab OR 'abscess*':ti,ab,de) AND (maternal:ti,ab,de OR 'mother*':ti,ab,de))) AND ('pregnancy'/exp OR 'pregnanc*':ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR 'childbearing:ti,ab OR 'gestation:ti,ab OR 'prepregnancy care'/exp OR 'prepregnan*':ti,ab OR 'preconception care':ti,ab OR 'pregnancy planning'/exp OR 'pregnancy planning':ti,ab OR 'family planning'/exp OR 'family planning':ti,ab OR 'preconception'/exp OR 'preconception':ti,ab OR 'preconception counseling'/exp) AND ('maternal outcome'/exp OR 'pregnancy outcome'/exp OR 'maternal outcome':ti,ab OR 'maternal outcomes':ti,ab OR 'pregnancy outcome':ti,ab OR 'pregnancy outcomes':ti,ab OR 'obstetric outcome':ti,ab OR 'obstetric outcomes':ti,ab OR 'newborn outcome':ti,ab OR 'newborn outcomes':ti,ab OR 'birth outcome':ti,ab OR 'birth outcomes':ti,ab OR 'neonatal outcome'/exp OR 'neonatal outcome':ti,ab OR 'pregnancy loss'/exp OR 'pregnancy loss':ti,ab OR 'spontaneous abortion'/exp OR 'spontaneous abortion':ti,ab OR 'miscarriage*':ti,ab OR

'stillbirth'/exp OR 'stillborn':ti,ab OR 'stillbirth':ti,ab OR 'congenital malformation'/exp OR 'congenital malformation':ti,ab OR 'birth defect':ti,ab OR 'congenital anomaly':ti,ab OR 'congenital deformity':ti,ab OR 'development anomaly':ti,ab OR ((defect*:ti,ab,de OR malformation*:ti,ab,de OR deformity:ti,ab,de) AND (congenital:ti,ab,de OR birth:ti,ab,de)) OR 'maternal hypertension'/exp OR 'gestational hypertension':ti,ab OR 'hypertension in pregnancy':ti,ab OR 'pregnancy hypertension':ti,ab OR 'pregnancy induced hypertension':ti,ab OR 'maternal hypertension':ti,ab OR 'eclampsia and preeclampsia'/exp OR 'eclampsia'/exp OR 'preeclampsia'/exp OR 'pre eclampsia':ti,ab OR 'pre-eclampsia':ti,ab OR 'pre-eclamptic toxemia':ti,ab OR 'pre-eclamptic toxemia':ti,ab OR 'pre eclampsia':ti,ab OR 'preeclamptic toxemia':ti,ab OR 'pre-eclamptic toxemia':ti,ab OR 'preterm labor'/exp OR 'preterm birth':ti,ab OR 'pre-term birth':ti,ab OR 'pre term birth':ti,ab OR 'premature delivery':ti,ab OR 'premature labour':ti,ab OR 'preterm delivery':ti,ab OR 'preterm labor':ti,ab OR 'preterm labour':ti,ab OR 'premature birth':ti,ab OR 'prematurity'/exp OR 'pre-mature infant':ti,ab OR 'pre-term baby':ti,ab OR 'pre-term child':ti,ab OR 'pre-term infant':ti,ab OR 'pre-term neonate':ti,ab OR 'pre-term newborn':ti,ab OR 'premature':ti,ab OR 'prematuritas':ti,ab OR 'preterm baby':ti,ab OR 'preterm child':ti,ab OR 'preterm infant':ti,ab OR 'preterm neonate':ti,ab OR 'preterm newborn':ti,ab OR 'prematurity':ti,ab OR 'labor induction'/exp OR 'delivery induction':ti,ab OR 'induced labor':ti,ab OR 'induced labour':ti,ab OR 'labor acceleration':ti,ab OR 'labor inducing':ti,ab OR 'labour acceleration':ti,ab OR 'labour inducing':ti,ab OR 'labour induction':ti,ab OR 'parturition induction':ti,ab OR 'premature labor induction':ti,ab OR 'premature labour induction':ti,ab OR 'stimulated labor':ti,ab OR 'stimulated labour':ti,ab OR 'labor induction':ti,ab OR 'premature fetus membrane rupture'/exp OR 'premature fetus membrane rupture':ti,ab OR 'premature amnion rupture':ti,ab OR 'premature membrane rupture':ti,ab OR 'premature rupture membrane':ti,ab OR 'premature ruptured membrane':ti,ab OR 'small for date infant'/exp OR 'sga infant':ti,ab OR 'sga neonate':ti,ab OR 'sga newborn':ti,ab OR 'small for age infant':ti,ab OR 'small for date baby':ti,ab OR 'small for gestational age':ti,ab OR 'immune deficiency'/exp OR 'immune defect':ti,ab OR 'immune deficit':ti,ab OR 'immune depression':ti,ab OR 'immune incompetence':ti,ab OR 'immune response depression':ti,ab OR 'immunity deficiency':ti,ab OR 'immuno deficiency':ti,ab OR 'immunodepression':ti,ab OR 'immunologic deficiency':ti,ab OR 'immunological deficiency':ti,ab OR 'immunodeficiency':ti,ab OR 'immune deficiency':ti,ab OR 'immunosuppression':ti,ab OR 'immunocompromised patient':ti,ab OR 'multiple organ failure'/exp OR 'organ failure':ti,ab OR 'mods':ti,ab OR 'multi-organ disease':ti,ab OR 'multi-organ dysfunction':ti,ab OR 'multiorgan failure':ti,ab OR 'multiple organ disease':ti,ab OR 'multiple organ dysfunction':ti,ab OR (('adverse vaccine reaction':ti,ab OR 'adverse vaccine reactions':ti,ab OR (('vaccination'/exp OR 'bcg':ti,ab,de OR 'revaccination':ti,ab) AND (reaction*:ti,ab OR adverse:ti,ab,de)) OR (('bcg vaccine'/exp OR 'aeras 402':ti,ab OR 'aeras402':ti,ab OR 'vaccine':ti,ab) AND 'bacille calmette guerin':ti,ab OR 'bacillus calmette guerin':ti,ab OR 'calgevax':ti,ab OR 'calmette guerin bacille':ti,ab OR 'eurocrine 13':ti,ab OR 'immucyst':ti,ab OR 'monovax':ti,ab OR 'mva 85a':ti,ab OR 'mva85a':ti,ab OR 'mycobax':ti,ab OR 'onco tice':ti,ab OR 'oncotice':ti,ab OR 'pacis':ti,ab OR 'pastimmun':ti,ab OR 'theracys intravesical':ti,ab OR 'ticebcg':ti,ab) AND (adverse*:ti,ab OR reaction*:ti,ab))) AND (neonat*:ti,ab,de OR newborn*:ti,ab,de OR infan*:ti,ab,de OR baby:ti,ab OR babies:ti,ab)) OR ('delayed effect':ti,ab AND (offspring:ti,ab,de OR progeny:ti,ab,de)) OR 'prenatal exposure'/exp OR 'prenatal exposure':ti,ab OR 'fetus exposure':ti,ab OR 'prenatal environment':ti,ab OR 'fetal exposure':ti,ab OR 'foetal exposure':ti,ab OR 'foetus exposure':ti,ab OR 'disease exacerbation'/exp OR 'disease exacerbation':ti,ab OR 'flare':ti,ab OR 'disease aggravation':ti,ab OR 'maternal morbidity'/exp OR 'maternal morbidity':ti,ab OR 'maternal mortality'/exp OR 'maternal mortality':ti,ab OR 'mother mortality':ti,ab OR (((('infection'/exp OR infection* OR autoinfection OR infectious OR infectivity) AND infected:ti,ab OR infects:ti,ab OR infect:ti,ab OR abscess*:ti,ab,de) AND (maternal:ti,ab,de OR mother*:ti,ab,de)) OR (('autoimmune disease'/exp OR 'autoimmune disease':ti,ab OR 'auto immune disease':ti,ab OR 'auto immunologic disease':ti,ab OR 'auto-immune disorder':ti,ab OR 'auto-immune disorders':ti,ab OR 'autoaggressive disease':ti,ab OR 'autoantibody disease':ti,ab OR 'autoimmune diseases':ti,ab OR 'autoimmune disorder':ti,ab OR 'autoimmune disorders':ti,ab OR 'autoimmune disturbance':ti,ab OR 'autoimmune pathology':ti,ab OR 'autoimmuno disease':ti,ab OR 'autoimmunologic disease':ti,ab OR 'rheumatic disease'/exp OR 'rheumatic disease':ti,ab) AND (offspring:ti,ab OR progeny:ti,ab,de)) OR (('neurocognitive impairment'/exp OR 'disorders of higher cerebral function'/exp OR 'neurocognitive disease':ti,ab OR 'neurocognitive disorder':ti,ab OR 'neurocognitive disorders':ti,ab OR 'neurocognitive impairment':ti,ab) AND (offspring:ti,ab OR progeny:ti,ab,de)) OR 'cesarean section'/exp OR

'caesarean birth':ti,ab OR 'caesarean section':ti,ab OR 'caesarian birth':ti,ab OR 'caesarian section':ti,ab OR 'cesarean delivery':ti,ab OR 'cesarian section':ti,ab OR fetectomy:ti,ab OR 'sectio caesarea':ti,ab OR 'c-section':ti,ab OR 'cesarean section':ti,ab)) OR (('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematodes visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjogren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) AND ('rheumatologist'/exp OR rheumatologist*:ti,ab) AND ('pregnancy'/exp OR pregnanc*:ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR childbearing:ti,ab OR gestation:ti,ab OR 'prepregnancy care'/exp OR prepregnan*:ti,ab OR 'preconception care':ti,ab OR 'pregnancy planning'/exp OR 'pregnancy planning':ti,ab OR 'family planning'/exp OR 'family planning':ti,ab OR 'preconception'/exp OR 'preconception':ti,ab OR 'preconception counseling'/exp)) OR (('systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematodes visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab) AND ('pregnancy'/exp OR pregnanc*:ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR childbearing:ti,ab OR gestation:ti,ab OR 'prepregnancy care'/exp OR prepregnan*:ti,ab OR 'preconception care':ti,ab OR 'pregnancy planning'/exp OR 'pregnancy planning':ti,ab OR 'family planning'/exp OR 'family planning':ti,ab OR 'preconception'/exp OR 'preconception':ti,ab OR 'preconception counseling'/exp) AND ('blood cell count'/exp OR 'blood cell count':ti,ab OR 'erythrocyte count':ti,ab,de OR 'leukocyte count':ti,ab,de OR 'eosinophil count':ti,ab,de OR 'leukocyte differential count':ti,ab,de OR 'lymphocyte count':ti,ab,de OR 'cd4 lymphocyte count':ti,ab,de OR 'cd4 cd8 ratio':ti,ab,de OR 'cd4 lymphocyte percentage':ti,ab,de OR 'neutrophil count':ti,ab,de OR 'platelet distribution width':ti,ab,de OR 'red blood cell distribution width':ti,ab,de OR 'reticulocyte count':ti,ab,de OR 'thrombocyte count':ti,ab,de OR 'platelet count':ti,ab OR 'platelet counting':ti,ab OR 'platelet number':ti,ab OR 'thrombocyte counting':ti,ab OR 'thrombocyte number':ti,ab OR 'urine protein to creatinine ratio'/exp OR 'urine

protein to creatinine ratio':ti,ab)) OR (('systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematoses visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematoses disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematoses':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab) AND ('pregnancy'/exp OR pregnanc*:ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR childbearing:ti,ab OR gestation:ti,ab OR 'prepregnancy care'/exp OR prepregnan*:ti,ab OR 'preconception care':ti,ab OR 'pregnancy planning'/exp OR 'pregnancy planning':ti,ab OR 'family planning'/exp OR 'family planning':ti,ab OR 'preconception'/exp OR 'preconception':ti,ab OR 'preconception counseling'/exp) AND ('disease exacerbation'/exp OR 'disease exacerbation':ti,ab OR flare:ti,ab OR 'disease aggravation':ti,ab) AND (('prednisone'/exp OR prednison*:ti,ab OR ancortone:ti,ab OR 'apo-prednisone':ti,ab OR biocortone:ti,ab OR colisone:ti,ab OR cortan:ti,ab OR cortidelt:ti,ab OR cortiprex:ti,ab OR cutason:ti,ab OR dacorten:ti,ab OR de) AND cortisyl:ti,ab OR decortancyl:ti,ab OR decortin:ti,ab OR decortine:ti,ab OR decortisyl:ti,ab OR dehydrocortisone:ti,ab OR dekortin:ti,ab OR delitison:ti,ab OR 'dellacort a':ti,ab OR 'delta cortelan':ti,ab OR 'delta cortisone':ti,ab OR 'delta dome':ti,ab OR 'delta e':ti,ab OR 'delta prenovis':ti,ab OR 'delta-dome':ti,ab OR deltacorten:ti,ab OR deltacortene:ti,ab OR deltacortisone:ti,ab OR deltacortone:ti,ab OR deltasone:ti,ab OR deltison:ti,ab OR deltisona:ti,ab OR deltra:ti,ab OR 'di adreson':ti,ab OR 'di-adreson':ti,ab OR diadreson:ti,ab OR drazone:ti,ab OR encorton:ti,ab OR encortone:ti,ab OR enkorton:ti,ab OR fernisone:ti,ab OR hostacortin:ti,ab OR insone:ti,ab OR 'liquid pred':ti,ab OR lodotra:ti,ab OR 'me-korti':ti,ab OR meprison:ti,ab OR metacortandracin:ti,ab OR meticorten:ti,ab OR meticortine:ti,ab OR nisona:ti,ab OR 'nsc 10023':ti,ab OR nsc10023:ti,ab OR orasone:ti,ab OR orisane:ti,ab OR panafcort:ti,ab OR paracort:ti,ab OR pehacort:ti,ab OR precort:ti,ab OR precortal:ti,ab OR 'prednicen-m':ti,ab OR prednicorm:ti,ab OR prednicot:ti,ab OR prednidib:ti,ab OR prednison:ti,ab OR prednitone:ti,ab OR pronison:ti,ab OR pronisone:ti,ab OR pronizone:ti,ab OR pulmison:ti,ab OR rayos:ti,ab OR rectodelt:ti,ab OR servisone:ti,ab OR steerometz:ti,ab OR sterapred:ti,ab OR ultracorten:ti,ab OR urtilone:ti,ab OR winpred:ti,ab OR (('methotrexate'/exp OR 'a methopterin':ti,ab OR abitrexate:ti,ab OR amethopterin:ti,ab OR amethopterin:ti,ab OR amethopterin:ti,ab OR antifolan:ti,ab OR biotrexate:ti,ab OR canceren:ti,ab OR 'cl 14377':ti,ab OR cl14377:ti,ab OR emtexate:ti,ab OR emthexat:ti,ab OR emthexate:ti,ab OR emtrexate:ti,ab OR enthexate:ti,ab OR farmitrexat:ti,ab OR farmitrexate:ti,ab OR farmotrex:ti,ab OR folex:ti,ab OR ifamet:ti,ab OR imeth:ti,ab OR intradose) AND mtx:ti,ab) OR jylamvo:ti,ab OR lantarel:ti,ab OR ledertrexate:ti,ab OR maxtrex:ti,ab OR metex:ti,ab OR methoblastin:ti,ab OR methohexate:ti,ab OR methotrate:ti,ab OR methotrexat:ti,ab OR methotrexato:ti,ab OR methoxtrexate:ti,ab OR methotrexate:ti,ab OR methylaminopterin:ti,ab OR methylaminopterin:ti,ab OR metecil:ti,ab OR metoject:ti,ab OR metothrexate:ti,ab OR metotrexat:ti,ab OR metotrexate:ti,ab OR metotrexin:ti,ab OR metrex:ti,ab OR mexate:ti,ab OR 'mexate-aq':ti,ab OR 'mpi 5004':ti,ab OR mpi5004:ti,ab OR mtx:ti,ab OR neotrexate:ti,ab OR nordimet:ti,ab OR novatrex:ti,ab OR 'nsc 740':ti,ab OR nsc740:ti,ab OR otrexup:ti,ab OR rasuvo:ti,ab OR reumatrex:ti,ab OR rheumatrex:ti,ab OR texate:ti,ab OR 'texatet':ti,ab OR texorate:ti,ab OR trexall:ti,ab OR xaken:ti,ab OR zexate:ti,ab OR methotrexate:ti,ab OR 'leflunomide'/exp OR arabloc:ti,ab OR arava:ti,ab OR 'hwa 486':ti,ab OR hwa486:ti,ab OR leflunomide:ti,ab OR repso:ti,ab OR 'rs 34821':ti,ab OR rs34821:ti,ab OR 'su 101':ti,ab OR su101:ti,ab OR 'azathioprine'/exp OR arathioprin:ti,ab OR arathioprine:ti,ab OR 'aza-q':ti,ab OR azafalk:ti,ab OR azahexal:ti,ab OR azamedac:ti,ab OR azamun:ti,ab OR azamune:ti,ab OR azanin:ti,ab OR azapin:ti,ab OR azapress:ti,ab OR azaprine:ti,ab OR azarex:ti,ab OR azasan:ti,ab OR azathiodura:ti,ab OR azathiopine:ti,ab OR azathioprim:ti,ab OR azathioprin:ti,ab OR 'azathioprine sodium':ti,ab OR azathiopurine:ti,ab OR azathropsin:ti,ab OR azatioprina:ti,ab OR azatox:ti,ab OR azatrimem:ti,ab OR azopi:ti,ab OR azoran:ti,ab OR azothioprin:ti,ab OR azothioprine:ti,ab OR 'bw 57 322':ti,ab OR 'bw 57-322':ti,ab OR 'bw 57322':ti,ab OR 'bw57-322':ti,ab OR bw57322:ti,ab OR colinsan:ti,ab OR immuran:ti,ab OR immurel:ti,ab OR immuthera:ti,ab OR imunen:ti,ab OR imuprin:ti,ab OR imuran:ti,ab OR imurane:ti,ab OR imurek:ti,ab OR imurel:ti,ab OR imuren:ti,ab OR 'nsc 39084':ti,ab OR nsc39084:ti,ab OR thioazepine:ti,ab OR thioprine:ti,ab OR transimune:ti,ab OR zytrim:ti,ab OR azathioprine:ti,ab OR 'mycophenolate mofetil'/exp OR 'cell cept':ti,ab OR cellcept:ti,ab OR cellmune:ti,ab OR cellsept:ti,ab OR munoloc:ti,ab OR myclausen:ti,ab OR 'mycophenolate mofetil':ti,ab OR 'mycophenolic acid':ti,ab OR myfenax:ti,ab OR 'rs 61443':ti,ab OR 'rs 61443 190':ti,ab OR rs61443:ti,ab OR 'rs61443 190':ti,ab OR 'cyclosporin'/exp OR cipol:ti,ab OR 'cipol-n':ti,ab OR

cyclosporine:ti,ab OR deximune:ti,ab OR implanta:ti,ab OR imusporin:ti,ab OR cyclosporin:ti,ab OR 'tacrolimus'/exp OR 'tacrolimus':ti,ab OR advagraf:ti,ab OR astagraf:ti,ab OR envarsus:ti,ab OR 'fk 506':ti,ab OR 'fk-506':ti,ab OR fk506:ti,ab OR 'fr 900506':ti,ab OR fr900506:ti,ab OR fujimycin:ti,ab OR hecoria:ti,ab OR modigraf:ti,ab OR 'mustopic oint':ti,ab OR prograf:ti,ab OR prograft:ti,ab OR protopic:ti,ab OR protopy:ti,ab OR tsukubaenolide:ti,ab OR 'cyclophosphamide'/exp OR alkyroxan:ti,ab OR 'b 518':ti,ab OR b518:ti,ab OR 'b518 asta':ti,ab OR carloxan:ti,ab OR ciclofosfamida:ti,ab OR ciclolene:ti,ab OR ciclofal:ti,ab OR clafen:ti,ab OR 'cyclo-cell':ti,ab OR cycloblastin:ti,ab OR cycloblastine:ti,ab OR 'cyclofos amide':ti,ab OR cyclofosamid:ti,ab OR cyclofosfamide:ti,ab OR cyclophar:ti,ab OR cyclophosphamid:ti,ab OR cyclophosphamide:ti,ab OR cyclophosphamides:ti,ab OR cyclophosphan:ti,ab OR cyclophosphane:ti,ab OR cyclostin:ti,ab OR 'cyclostin n':ti,ab OR cycloxan:ti,ab OR cyphos:ti,ab OR cytophosphan:ti,ab OR cytophosphane:ti,ab OR cytoxan:ti,ab OR 'endocyclo phosphate':ti,ab OR endoxan:ti,ab OR 'endoxan-asta':ti,ab OR endoxana:ti,ab OR enduxan:ti,ab OR genoxal:ti,ab OR ledoxan:ti,ab OR ledoxina:ti,ab OR 'lyophilized cytoxan':ti,ab OR mitoxan:ti,ab OR neosan:ti,ab OR neosar:ti,ab OR noristan:ti,ab OR 'nsc 26271':ti,ab OR 'nsc 2671':ti,ab OR procytox:ti,ab OR procytoxi:ti,ab OR semdolan:ti,ab OR sendolan:ti,ab OR syklofosamid:ti,ab OR 'thalidomide'/exp OR thalidomide:ti,ab OR contergan:ti,ab OR distaval:ti,ab OR isomin:ti,ab OR 'k 17':ti,ab OR kedavon:ti,ab OR kevadon:ti,ab OR neurosedin:ti,ab OR neurosedine:ti,ab OR 'nsc 66847':ti,ab OR sedalis:ti,ab OR 'shin naito':ti,ab OR softenon:ti,ab OR synovir:ti,ab OR talimol:ti,ab OR talizer:ti,ab OR telagan:ti,ab OR telargan:ti,ab OR thado:ti,ab OR thalidomid:ti,ab OR thalimodide:ti,ab OR thalix:ti,ab OR thalomid:ti,ab OR 'lenalidomide'/exp OR 'cc 5013':ti,ab OR cc5013:ti,ab OR 'cdc 501':ti,ab OR 'cdc 5013':ti,ab OR cdc501:ti,ab OR cdc5013:ti,ab OR 'enmd 0997':ti,ab OR enmd0997:ti,ab OR 'imid 3':ti,ab OR imid3:ti,ab OR revimid:ti,ab OR revlimid:ti,ab OR lenalidomide:ti,ab OR 'apremilast'/exp OR 'apremilast':ti,ab OR otezla:ti,ab OR 'tofacitinib'/exp OR tofacitinib:ti,ab OR 'cc 10004':ti,ab OR 'cc10004':ti,ab OR 'cp 690 550':ti,ab OR 'cp 690550':ti,ab OR 'cp 690550 10':ti,ab OR 'cp 690550-10':ti,ab OR 'cp690 550':ti,ab OR cp690550:ti,ab OR 'cp690550-10':ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR xeljanz:ti,ab OR 'xeljanz xr':ti,ab OR baracitinib:ti,ab OR 'ustekinumab'/exp OR 'cnto 1275':ti,ab OR cnto1275:ti,ab OR stelara:ti,ab OR ustekinumab:ti,ab OR 'tocilizumab'/exp OR 'tocilizumab':ti,ab OR actemra:ti,ab OR atlizumab:ti,ab OR 'r 1569':ti,ab OR r1569:ti,ab OR roactemra:ti,ab OR 'rituximab'/exp OR 'rituximab':ti,ab OR 'abatacept'/exp OR abatacept:ti,ab OR 'bms 188667':ti,ab OR bms188667:ti,ab OR 'ctla4 ig':ti,ab OR 'ctla4 immunoglobulin':ti,ab OR 'ctla4 immunoglobulin g':ti,ab OR ctla4ig:ti,ab OR orenia:ti,ab OR 'secukinumab'/exp OR secukinumab:ti,ab OR 'ain 457':ti,ab OR ain457:ti,ab OR cosentyx:ti,ab OR ((adalimumab:ti,ab,de OR bleselumab:ti,ab,de OR denosumab:ti,ab,de OR efizumerimod) AND alfa:ti,ab,de) OR etanercept:ti,ab,de OR infliximab:ti,ab,de OR pegilodecakin:ti,ab,de OR remtolumab:ti,ab,de OR selicrelumab:ti,ab,de OR tavolizumab:ti,ab,de OR tibulizumab:ti,ab,de OR 'golimumab'/exp OR 'golimumab':ti,ab OR 'cnto 148':ti,ab OR cnto148:ti,ab OR simponi:ti,ab OR 'anakinra'/exp OR 'anakinra':ti,ab OR kineret:ti,ab OR 'recombinant interleukin 1 receptor antagonist':ti,ab OR 'recombinant interleukin 1 receptor blocker':ti,ab OR 'recombinant interleukin 1 receptor blocking agent':ti,ab OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab':ti,ab,de OR 'cdp 870':ti,ab OR cdp870:ti,ab OR cimzia:ti,ab OR 'pegylated tumor necrosis factor alpha antibody fab fragment':ti,ab OR 'pegylated tumour necrosis factor alpha antibody fab fragment':ti,ab OR 'pha 738144':ti,ab OR pha738144:ti,ab OR 'belimumab'/exp OR 'belimumab':ti,ab OR benlysta:ti,ab OR 'lymphostat b':ti,ab OR (('mercaptopurine'/exp OR 'mercaptopurine':ti,ab OR '6 mercapto purine':ti,ab OR '6 mercaptopurin':ti,ab OR '6 mercaptopurine':ti,ab OR '6 mercaptopurine monohydrate':ti,ab OR '6 mp':ti,ab OR '6 purinethiol':ti,ab OR 6) AND 'purinethiol hydrate':ti,ab) OR '6 thiohypoxanthine':ti,ab OR '6 thiopurine':ti,ab OR '6-mercaptopurine':ti,ab OR classen:ti,ab OR empurine:ti,ab OR ismipur:ti,ab OR lekerin:ti,ab OR leupurin:ti,ab OR leupurine:ti,ab OR loulla:ti,ab OR mercapleukin:ti,ab OR mercaptopurin:ti,ab OR mercaptopurina:ti,ab OR mercapurene:ti,ab OR mern:ti,ab OR mycaptine:ti,ab OR 'nsc 755':ti,ab OR nsc755:ti,ab OR 'puri nethol':ti,ab OR 'puri-nethol':ti,ab OR 'purine 6 thiol':ti,ab OR purinethiol:ti,ab OR purinethol:ti,ab OR purixan:ti,ab OR thiohypoxanthine:ti,ab OR thiopurine:ti,ab OR xaluprine:ti,ab)) OR (('labor induction'/exp OR 'labor induction':ti,ab OR 'delivery induction':ti,ab OR 'induced labor':ti,ab OR 'induced labour':ti,ab OR 'labor acceleration':ti,ab OR 'labor inducing':ti,ab OR 'labour acceleration':ti,ab OR 'labour inducing':ti,ab OR 'labour induction':ti,ab OR 'parturition induction':ti,ab OR 'premature labor induction':ti,ab OR 'premature labour induction':ti,ab OR 'stimulated labor':ti,ab OR 'stimulated labour':ti,ab OR 'planned preterm delivery':ti,ab OR (('premature labor'/exp OR 'premature delivery':ti,ab OR 'premature labour':ti,ab OR 'preterm birth':ti,ab OR

'preterm delivery':ti,ab OR 'preterm labor':ti,ab OR 'preterm labour':ti,ab) AND planned:ti,ab) OR 'planned preterm birth':ti,ab) AND (rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR 'jia':ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondyloarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematodes visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjogren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphoea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphoea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp))

PICO 6

('fetus echography'/exp OR 'fetus echography':ti,ab OR 'fetal echography':ti,ab OR 'fetal sonography':ti,ab OR 'fetal ultrasonography':ti,ab OR 'fetal ultrasound':ti,ab OR 'fetus sonography':ti,ab OR 'fetus ultrasonography':ti,ab OR 'fetus ultrasound':ti,ab OR 'foetal echography':ti,ab OR 'foetal sonography':ti,ab OR 'foetal ultrasonography':ti,ab OR 'foetal ultrasound':ti,ab OR 'prenatal echography':ti,ab OR 'prenatal ultrasonography':ti,ab OR 'prenatal ultrasound':ti,ab OR (('echocardiography'/de OR 'echocardiography':ti,ab OR 'cardiac echography':ti,ab OR 'cardiac scanning':ti,ab OR 'cardial echography':ti,ab OR cardioechography:ti,ab OR 'echo cardiogram':ti,ab OR 'echo cardiography':ti,ab OR echocardiogram:ti,ab OR 'heart echo sounding':ti,ab OR 'heart echography':ti,ab OR 'heart scanning':ti,ab OR 'myocardium scanning':ti,ab OR 'ultrasound cardiography':ti,ab) AND (fetus:ti,ab,de OR fetal:ti,ab OR foetal:ti,ab OR foetus:ti,ab))) AND ('ro antibody'/exp OR 'ro antibody':ti,ab OR 'la antibody'/exp OR 'la antibody':ti,ab OR 'la antigen'/exp OR 'la antigen':ti,ab OR 'antibody la':ti,ab OR 'antibody ss b':ti,ab OR 'antibody ssb':ti,ab OR 'la autoantibody':ti,ab OR 'ss b antibody':ti,ab OR 'ssb antibody':ti,ab OR 'ro autoantibody':ti,ab OR 'ss a antibody':ti,ab OR 'ss a autoantibody':ti,ab OR 'ssa antibody':ti,ab OR 'ssa autoantibody':ti,ab) AND ('pregnancy'/exp OR pregnanc*:ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR childbearing:ti,ab OR gestation:ti,ab OR 'prepregnancy care'/exp OR prepregnan*:ti,ab OR 'preconception care':ti,ab OR 'pregnancy planning'/exp OR 'pregnancy planning':ti,ab OR 'family planning'/exp OR 'family planning':ti,ab OR 'preconception'/exp OR 'preconception':ti,ab OR 'preconception counseling'/exp) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND

('article'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim OR (('ro antibody'/exp OR 'ro antibody':ti,ab OR 'la antibody'/exp OR 'la antibody':ti,ab OR 'la antigen'/exp OR 'la antigen':ti,ab OR 'antibody la':ti,ab OR 'antibody ss b':ti,ab OR 'antibody ssb':ti,ab OR 'la autoantibody':ti,ab OR 'ss b antibody':ti,ab OR 'ssb antibody':ti,ab OR 'ro autoantibody':ti,ab OR 'ss a antibody':ti,ab OR 'ss a autoantibody':ti,ab OR 'ssa antibody':ti,ab OR 'ssa autoantibody':ti,ab) AND ('hydroxychloroquine'/exp OR 'hydroxychloroquine':ti,ab OR chloroquinol:ti,ab OR ercoquin:ti,ab OR hydrochloroquine:ti,ab OR hydrocloroquine:ti,ab OR oxychloroquine:ti,ab OR plaquenil:ti,ab OR quensyl:ti,ab OR 'sn 8137':ti,ab) AND ('pregnancy'/exp OR pregnanc*:ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR childbearing:ti,ab OR gestation:ti,ab OR 'pregnancy care'/exp OR prepregnan*:ti,ab OR 'preconception care':ti,ab OR 'pregnancy planning'/exp OR 'pregnancy planning':ti,ab OR 'family planning'/exp OR 'family planning':ti,ab OR 'preconception'/exp OR 'preconception':ti,ab OR 'preconception counseling'/exp) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim) OR (('dexamethasone'/exp OR 'dexamethasone':ti,ab OR adrecort:ti,ab OR adrenocot:ti,ab OR 'aeroseb dex':ti,ab OR 'aeroseb-dex':ti,ab OR aflucoson:ti,ab OR aflucosone:ti,ab OR alfalyl:ti,ab OR anaflogistico:ti,ab OR arcodexan:ti,ab OR arcodexane:ti,ab OR artrosone:ti,ab OR azium:ti,ab OR bidexol:ti,ab OR calonat:ti,ab OR cebedex:ti,ab OR cetadexon:ti,ab OR colofam:ti,ab OR corsona:ti,ab OR cortastat:ti,ab OR cortidex:ti,ab OR cortidexason:ti,ab OR cortidrona:ti,ab OR cortidrone:ti,ab OR cortisumman:ti,ab OR 'dacortina fuerte':ti,ab OR 'dacortine fuerte':ti,ab OR dalalone:ti,ab OR danasone:ti,ab OR 'de-sone la':ti,ab OR decacortin:ti,ab OR decadeltona:ti,ab OR decadeltonone:ti,ab OR decaderm:ti,ab OR decadion:ti,ab OR decadran:ti,ab OR decadron:ti,ab OR decadronal:ti,ab OR decadrone:ti,ab OR decaesadril:ti,ab OR decaject:ti,ab OR decamethasone:ti,ab OR decasone:ti,ab OR decaspray:ti,ab OR decasterolone:ti,ab OR decdan:ti,ab OR decilone:ti,ab OR decofluor:ti,ab OR dectancyl:ti,ab OR dekcort:ti,ab OR delladec:ti,ab OR deltafluoren:ti,ab OR deltafluorene:ti,ab OR dergramin:ti,ab OR deronil:ti,ab OR desacort:ti,ab OR desacortone:ti,ab OR desadrene:ti,ab OR desalark:ti,ab OR desameton:ti,ab OR desametone:ti,ab OR desigdrone:ti,ab OR 'dexa cortisyl':ti,ab OR 'dexa dabrosan':ti,ab OR 'dexa korti':ti,ab OR 'dexa scherosan':ti,ab OR 'dexa scherozon':ti,ab OR 'dexa scherozone':ti,ab OR 'dexa-p':ti,ab OR 'dexacen 4':ti,ab OR 'dexacen-4':ti,ab OR dexachel:ti,ab OR dexacort:ti,ab OR dexacortal:ti,ab OR dexacorten:ti,ab OR dexacortin:ti,ab OR dexacortisyl:ti,ab OR dexadabrosone:ti,ab OR dexadecadrol:ti,ab OR dexadrol:ti,ab OR dexagel:ti,ab OR dexagen:ti,ab OR dexahelvacort:ti,ab OR dexakorti:ti,ab OR dexalien:ti,ab OR dexalocal:ti,ab OR dexame:ti,ab OR dexamecortin:ti,ab OR dexameson:ti,ab OR dexamesone:ti,ab OR dexametason:ti,ab OR dexametasonone:ti,ab OR dexameth:ti,ab OR dexamethason:ti,ab OR dexamethazon:ti,ab OR dexamethazone:ti,ab OR dexamethonium:ti,ab OR dexamonozon:ti,ab OR dexan:ti,ab OR dexane:ti,ab OR dexano:ti,ab OR dexapot:ti,ab OR dexascherosone:ti,ab OR dexascherozon:ti,ab OR dexascherozone:ti,ab OR dexason:ti,ab OR dexasone:ti,ab OR dexinoral:ti,ab OR dexionil:ti,ab OR dexmethsone:ti,ab OR dexona:ti,ab OR dexone:ti,ab OR 'dexpak taperpak':ti,ab OR dextelan:ti,ab OR dextrason:ti,ab OR dezone:ti,ab OR dibasona:ti,ab OR doxamethasone:ti,ab OR esacortene:ti,ab OR 'ex s1':ti,ab OR exadion:ti,ab OR exadione:ti,ab OR firmalone:ti,ab OR 'fluormethyl prednisolone':ti,ab OR fluormethylprednisolon:ti,ab OR fluormethylprednisolone:ti,ab OR fluormone:ti,ab OR fluorocort:ti,ab OR fluorodelta:ti,ab OR fluoromethylprednisolone:ti,ab OR fortecortin:ti,ab OR gammacorten:ti,ab OR gammacortene:ti,ab OR grosodexon:ti,ab OR grosodexone:ti,ab OR hexadecadiol:ti,ab OR hexadecadrol:ti,ab OR hexadiol:ti,ab OR hexadrol:ti,ab OR isnacort:ti,ab OR 'isopto dex':ti,ab OR 'isopto maxidex':ti,ab OR 'isopto- dex':ti,ab OR 'isopto-maxidex':ti,ab OR isoptodex:ti,ab OR isoptomaxidex:ti,ab OR 'lokalison f':ti,ab OR loverine:ti,ab OR luxazone:ti,ab OR marvidione:ti,ab OR maxidex:ti,ab OR mediamethasone:ti,ab OR megacortin:ti,ab OR mephameson:ti,ab OR mephamesone:ti,ab OR metasolon:ti,ab OR metasolone:ti,ab OR 'methazon ion':ti,ab OR 'methazone ion':ti,ab OR methazonion:ti,ab OR methazonione:ti,ab OR 'metisone lafi':ti,ab OR mexasone:ti,ab OR millicorten:ti,ab OR millicortinol:ti,ab OR 'mk 125':ti,ab OR mk125:ti,ab OR mymethasone:ti,ab OR neoforderx:ti,ab OR neofordex:ti,ab OR nisomethasone:ti,ab OR novocort:ti,ab OR 'nsc 34521':ti,ab OR nsc34521:ti,ab OR 'oftan-dexa':ti,ab OR opticorten:ti,ab OR opticortinol:ti,ab OR oradexan:ti,ab OR oradexon:ti,ab OR oradexone:ti,ab OR orgadrone:ti,ab OR ozurdex:ti,ab OR pidexon:ti,ab OR policort:ti,ab OR posurdex:ti,ab OR 'predni f tablinen':ti,ab OR 'predni-f':ti,ab OR 'prednisolone f':ti,ab OR prodexona:ti,ab OR prodexone:ti,ab OR sanamethasone:ti,ab OR santenson:ti,ab OR santeson:ti,ab OR sawasone:ti,ab OR solurex:ti,ab OR spoloven:ti,ab OR sterasone:ti,ab OR thilodexine:ti,ab OR triamcimetil:ti,ab OR vexamet:ti,ab OR visumethazone:ti,ab OR visumethazone:ti,ab OR adbeon:ti,ab OR

becasone:ti,ab OR benoson:ti,ab OR beprogel:ti,ab OR 'beta methason':ti,ab OR 'beta methasone':ti,ab OR betacortril:ti,ab OR betadexamethasone:ti,ab OR betametason:ti,ab OR betamethasolone:ti,ab OR betamethason:ti,ab OR 'betamethasone betamethasonium':ti,ab OR betamethasonum:ti,ab OR betamethazone:ti,ab OR betason:ti,ab OR betnasol:ti,ab OR betnelan:ti,ab OR 'betnesol h':ti,ab OR 'betnesol v':ti,ab OR 'betnovate a':ti,ab OR betsolan:ti,ab OR betsolon:ti,ab OR betsopart:ti,ab OR celestan:ti,ab OR celestene:ti,ab OR celeston:ti,ab OR celestona:ti,ab OR celestone:ti,ab OR cidoten:ti,ab OR dermobet:ti,ab OR diprolen:ti,ab OR flubenisolone:ti,ab OR methasone:ti,ab OR 'nsc 39470':ti,ab OR nsc39470:ti,ab OR 'rg 833':ti,ab OR rg833:ti,ab OR rinderon:ti,ab OR 'sch 4831':ti,ab OR sch4831:ti,ab OR walacort:ti,ab) AND ('ro antibody'/exp OR 'ro antibody':ti,ab OR 'la antibody'/exp OR 'la antibody':ti,ab OR 'la antigen'/exp OR 'la antigen':ti,ab OR 'antibody la':ti,ab OR 'antibody ss b':ti,ab OR 'antibody ssb':ti,ab OR 'la autoantibody':ti,ab OR 'ss b antibody':ti,ab OR 'ssb antibody':ti,ab OR 'ro autoantibody':ti,ab OR 'ss a antibody':ti,ab OR 'ss a autoantibody':ti,ab OR 'ssa antibody':ti,ab OR 'ssa autoantibody':ti,ab) AND ('fetus echography'/exp OR 'fetus echography':ti,ab OR 'fetal echography':ti,ab OR 'fetal sonography':ti,ab OR 'fetal ultrasonography':ti,ab OR 'fetal ultrasound':ti,ab OR 'fetus sonography':ti,ab OR 'fetus ultrasonography':ti,ab OR 'fetus ultrasound':ti,ab OR 'foetal echography':ti,ab OR 'foetal sonography':ti,ab OR 'foetal ultrasonography':ti,ab OR 'foetal ultrasound':ti,ab OR 'prenatal echography':ti,ab OR 'prenatal ultrasonography':ti,ab OR 'prenatal ultrasound':ti,ab OR (('echocardiography'/de OR 'echocardiography':ti,ab OR 'cardiac echography':ti,ab OR 'cardiac scanning':ti,ab OR 'cardial echography':ti,ab OR cardioechography:ti,ab OR 'echo cardiogram':ti,ab OR 'echo cardiography':ti,ab OR echocardiogram:ti,ab OR 'heart echo sounding':ti,ab OR 'heart echography':ti,ab OR 'heart scanning':ti,ab OR 'myocardium scanning':ti,ab OR 'ultrasound cardiography':ti,ab) AND (fetus:ti,ab,de OR fetal:ti,ab OR foetal:ti,ab OR foetus:ti,ab))) OR (('ro antibody'/exp OR 'ro antibody':ti,ab OR 'la antibody'/exp OR 'la antibody':ti,ab OR 'la antigen'/exp OR 'la antigen':ti,ab OR 'antibody la':ti,ab OR 'antibody ss b':ti,ab OR 'antibody ssb':ti,ab OR 'la autoantibody':ti,ab OR 'ss b antibody':ti,ab OR 'ssb antibody':ti,ab OR 'ro autoantibody':ti,ab OR 'ss a antibody':ti,ab OR 'ss a autoantibody':ti,ab OR 'ssa antibody':ti,ab OR 'ssa autoantibody':ti,ab) AND ('fetus echography'/exp OR 'fetus echography':ti,ab OR 'fetal echography':ti,ab OR 'fetal sonography':ti,ab OR 'fetal ultrasonography':ti,ab OR 'fetal ultrasound':ti,ab OR 'fetus sonography':ti,ab OR 'fetus ultrasonography':ti,ab OR 'fetus ultrasound':ti,ab OR 'foetal echography':ti,ab OR 'foetal sonography':ti,ab OR 'foetal ultrasonography':ti,ab OR 'foetal ultrasound':ti,ab OR 'prenatal echography':ti,ab OR 'prenatal ultrasonography':ti,ab OR 'prenatal ultrasound':ti,ab OR (('echocardiography'/de OR 'echocardiography':ti,ab OR 'cardiac echography':ti,ab OR 'cardiac scanning':ti,ab OR 'cardial echography':ti,ab OR cardioechography:ti,ab OR 'echo cardiogram':ti,ab OR 'echo cardiography':ti,ab OR echocardiogram:ti,ab OR 'heart echo sounding':ti,ab OR 'heart echography':ti,ab OR 'heart scanning':ti,ab OR 'myocardium scanning':ti,ab OR 'ultrasound cardiography':ti,ab) AND (fetus:ti,ab,de OR fetal:ti,ab OR foetal:ti,ab OR foetus:ti,ab))) AND ('antibody protein':ti,ab,de OR endobulin:ti,ab,de OR 'flebogamma liquida':ti,ab,de OR gamastan:ti,ab,de OR 'gamimmune n':ti,ab,de OR gamimmune:ti,ab,de OR 'gamma globulin':ti,ab,de OR 'gamma globulins':ti,ab,de OR 'gamma immunoglobulin':ti,ab,de OR 'gamma-globulins':ti,ab,de OR gammagee:ti,ab,de OR gammaglobulin:ti,ab,de OR gammaglobuline:ti,ab,de OR gammar:ti,ab,de OR gammimmune:ti,ab,de OR gamulin:ti,ab,de OR globuman:ti,ab,de OR 'glovenin i':ti,ab,de OR igam:ti,ab,de OR igc:ti,ab,de OR 'immune gamma globulin':ti,ab,de OR 'immune globin':ti,ab,de OR 'immune globulin':ti,ab,de OR 'immune globuline':ti,ab,de OR 'immune globulins':ti,ab,de OR 'immune serum globulin':ti,ab,de OR immuno:ti,ab,de OR immunogammaglobulin:ti,ab,de OR immunoglobulin:ti,ab,de OR immunoglobulins:ti,ab,de OR immunoprotein:ti,ab,de OR immunoproteins:ti,ab,de OR 'intraglobin f':ti,ab,de OR isiven:ti,ab,de OR iveegam:ti,ab,de OR ivega:ti,ab,de OR ivig:ti,ab,de OR panglobulin:ti,ab,de OR sandoglobulin:ti,ab,de OR tegelin:ti,ab,de OR tegeline:ti,ab,de OR veinoglobulin:ti,ab,de OR venoglobulin:ti,ab,de OR 'venoglobulin-i':ti,ab,de OR 'cd79 antigen':ti,ab OR 'cd79a antigen':ti,ab OR 'cd79b antigen':ti,ab OR cryoglobulin:ti,ab OR 'gamma venin':ti,ab OR 'hyperimmune globulin':ti,ab OR 'nephritic factor':ti,ab OR 'oligoclonal band':ti,ab OR paraprotein:ti,ab OR 'rheumatoid factor':ti,ab))

PICO 7

('nonsteroid antiinflammatory agent'/de OR 'nonsteroid antiinflammatory agent':ti,ab OR nsaid*:ti,ab) AND pr AND 'non steroid antiinflammatory agent':ti,ab OR 'non steroid antiinflammatory drug':ti,ab OR 'non

steroidal anti inflammatory agent':ti,ab OR 'non steroidal anti inflammatory drug':ti,ab OR 'non steroidal antiinflammatory agent':ti,ab OR 'non steroidal antiinflammatory drug':ti,ab OR 'nonsteroid antiinflammatory drug':ti,ab OR 'nonsteroid antirheumatic agent':ti,ab OR 'nonsteroidal anti inflammatory drug':ti,ab OR 'nonsteroidal anti inflammatory drugs':ti,ab OR 'nonsteroidal anti-inflammatory drugs':ti,ab OR 'nonsteroidal antiinflammatory agent':ti,ab OR 'nonsteroidal antiinflammatory drug':ti,ab OR 'diclofenac plus misoprostol'/exp OR arthotec:ti,ab OR arthrotec:ti,ab OR artotec:ti,ab OR artrotec:ti,ab OR 'diclofenac misoprostol':ti,ab OR 'diclofenac sodium plus misoprostol':ti,ab OR 'diclofenac-misoprostol':ti,ab OR 'diclofenac/misoprostol':ti,ab OR 'misoprostol diclofenac':ti,ab OR 'misoprostol plus diclofenac':ti,ab OR 'misoprostol plus diclofenac sodium':ti,ab OR 'misoprostol-diclofenac':ti,ab OR 'misoprostol/diclofenac':ti,ab OR 'diclofenac plus misoprostol':ti,ab OR 'acetylsalicylic acid'/exp OR acenterine:ti,ab OR acosal:ti,ab OR acetan:ti,ab OR acetard:ti,ab OR acetil:ti,ab OR aceticyl:ti,ab OR acetilum:ti,ab OR acetonyl:ti,ab OR acetophen:ti,ab OR acetosal:ti,ab OR 'acetosalicylic acid':ti,ab OR acetosalin:ti,ab OR acetosalum:ti,ab OR 'acetyl salicylate':ti,ab OR 'acetyl salicylic acid':ti,ab OR 'acetylic salicylic acid':ti,ab OR acetylin:ti,ab OR acetylo:ti,ab OR 'acetylo salicylic acid':ti,ab OR acetylon:ti,ab OR 'acetylosalicylic acid':ti,ab OR acetylsal:ti,ab OR 'acetylsalicylic acid':ti,ab OR acetylsalicyl:ti,ab OR acetylsalicylate:ti,ab OR 'acetylsalicylic acid':ti,ab OR 'acetylsalicylic acid':ti,ab OR acetysal:ti,ab OR acidulatum:ti,ab OR 'acidum acetyl salicylicum':ti,ab OR 'acidum acetylosalicylicum':ti,ab OR 'acidum acetylsalicylicum':ti,ab OR actorin:ti,ab OR acylpyrin:ti,ab OR acylpyrine:ti,ab OR acytosal:ti,ab OR adiro:ti,ab OR alabukun:ti,ab OR alasil:ti,ab OR 'albyl e':ti,ab OR 'albyl minor':ti,ab OR 'albyl-e':ti,ab OR alkaspirin:ti,ab OR anasprin:ti,ab OR andol:ti,ab OR anopyrin:ti,ab OR ansin:ti,ab OR anthrom:ti,ab OR aptor:ti,ab OR arthralgyl:ti,ab OR asaetta:ti,ab OR asaflow:ti,ab OR asaphen:ti,ab OR asapor:ti,ab OR asatard:ti,ab OR asawin:ti,ab OR aspec:ti,ab OR 'aspec-ec':ti,ab OR aspent:ti,ab OR aspergum:ti,ab OR aspey:ti,ab OR aspilets:ti,ab OR aspirem:ti,ab OR aspirgran:ti,ab OR aspiricor:ti,ab OR aspirin:ti,ab OR aspirina:ti,ab OR aspirine:ti,ab OR aspirinine:ti,ab OR aspirisucre:ti,ab OR aspisol:ti,ab OR 'aspo cid':ti,ab OR aspro:ti,ab OR asproflash:ti,ab OR asrina:ti,ab OR asrivo:ti,ab OR asta:ti,ab OR asteric:ti,ab OR astrix:ti,ab OR bamyl:ti,ab OR bayaspirina:ti,ab OR bebesan:ti,ab OR biprin:ti,ab OR bokey:ti,ab OR boxazin:ti,ab OR breoprin:ti,ab OR bufferincafenol:ti,ab OR caprin:ti,ab OR cardioasa:ti,ab OR cardioasae:ti,ab OR cardioaspirina:ti,ab OR cartia:ti,ab OR caspirin:ti,ab OR catalgine:ti,ab OR catalgix:ti,ab OR cemerit:ti,ab OR cemirit:ti,ab OR claradin:ti,ab OR claragine:ti,ab OR colfarit:ti,ab OR comoprin:ti,ab OR contrheuma:ti,ab OR darosal:ti,ab OR dispirin:ti,ab OR dolean:ti,ab OR durlaza:ti,ab OR dusil:ti,ab OR easprin:ti,ab OR ecasil:ti,ab OR ecosprin:ti,ab OR ecotrin:ti,ab OR egalgic:ti,ab OR emocin:ti,ab OR empirin:ti,ab OR encaprin:ti,ab OR 'encine em':ti,ab OR endosprin:ti,ab OR entaprin:ti,ab OR entericin:ti,ab OR enteroprin:ti,ab OR enterosarine:ti,ab OR enterospirine:ti,ab OR entrophen:ti,ab OR eskotrin:ti,ab OR euthermine:ti,ab OR extren:ti,ab OR flamasacard:ti,ab OR genasprin:ti,ab OR globentyl:ti,ab OR godamed:ti,ab OR gotosan:ti,ab OR helicon:ti,ab OR 'herz ass':ti,ab OR hjertemagnyl:ti,ab OR idotyl:ti,ab OR 'infatabs a':ti,ab OR istopirin:ti,ab OR istopyrine:ti,ab OR ivepirine:ti,ab OR juvepirine:ti,ab OR keypo:ti,ab OR kilios:ti,ab OR kinderaspirin:ti,ab OR 'magnecyl brus':ti,ab OR 'magnyl dak':ti,ab OR 'mcn r 358':ti,ab OR measurin:ti,ab OR mejoral:ti,ab OR melabon:ti,ab OR micristin:ti,ab OR micropyrin:ti,ab OR migrasaa:ti,ab OR mikristin:ti,ab OR miniasal:ti,ab OR mycristin:ti,ab OR naspro:ti,ab OR novasen:ti,ab OR 'nu seal':ti,ab OR 'nuseals':ti,ab OR nuseals:ti,ab OR 'ortho acetoxybenzoate':ti,ab OR 'ortho acetyloxybenzoate':ti,ab OR ostoprin:ti,ab OR pancemol:ti,ab OR paracin:ti,ab OR paynocil:ti,ab OR pengo:ti,ab OR 'platet 300 cleartab':ti,ab OR plewin:ti,ab OR polopiryna:ti,ab OR premaspin:ti,ab OR primaspan:ti,ab OR proprin:ti,ab OR pyronoval:ti,ab OR reumyl:ti,ab OR rhodine:ti,ab OR rhonal:ti,ab OR ronal:ti,ab OR salacetin:ti,ab OR salacetogen:ti,ab OR saletin:ti,ab OR salisalido:ti,ab OR salospir:ti,ab OR sargepirine:ti,ab OR sedergine:ti,ab OR soldral:ti,ab OR solpyron:ti,ab OR solucetyl:ti,ab OR solupsa:ti,ab OR spren:ti,ab OR 'super tru':ti,ab OR tapal:ti,ab OR temagin:ti,ab OR tevapirin:ti,ab OR 'th 2152':ti,ab OR 'thrombo-aspilets':ti,ab OR 'toldex retard':ti,ab OR treupahlin:ti,ab OR treupahlin:ti,ab OR tromalyt:ti,ab OR tromcor:ti,ab OR turivital:ti,ab OR verin:ti,ab OR vitalink:ti,ab OR zorprin:ti,ab OR 'acetylsalicylic acid':ti,ab OR (('diclofenac'/exp OR diclofenac:ti,ab OR abdiflam:ti,ab OR abitren:ti,ab OR acufлам:ti,ab OR akis:ti,ab OR algipatch:ti,ab OR algistick:ti,ab OR algopain) AND eze:ti,ab OR algoplast:ti,ab OR allvoran:ti,ab OR almiral:ti,ab OR alonpin:ti,ab OR antalcalm:ti,ab OR 'apo-diclofenac ec':ti,ab OR arcanafenac:ti,ab OR arthriphen:ti,ab OR artren:ti,ab OR artrenac:ti,ab OR artrites:ti,ab OR assaren:ti,ab OR athrofen:ti,ab OR 'berafen gel':ti,ab OR berifen:ti,ab OR betaren:ti,ab OR bolabomin:ti,ab

OR calozan:ti,ab OR catanac:ti,ab OR catas:ti,ab OR cencenag:ti,ab OR 'clo-far':ti,ab OR clofec:ti,ab OR clofen:ti,ab OR clonac:ti,ab OR clonaren:ti,ab OR clonodifen:ti,ab OR cordralan:ti,ab OR curinfram:ti,ab OR declophen:ti,ab OR decrol:ti,ab OR 'deflam-k':ti,ab OR deflamat:ti,ab OR delphinac:ti,ab OR denaclof:ti,ab OR depain:ti,ab OR diceus:ti,ab OR dicipan:ti,ab OR diclac:ti,ab OR diclax:ti,ab OR diclo:ti,ab OR 'diclobasan':ti,ab OR diclobasan:ti,ab OR diclobene:ti,ab OR diclod:ti,ab OR diclodent:ti,ab OR diclodoc:ti,ab OR diclodolor:ti,ab OR diclofen:ti,ab OR diclofen) AND cremogel:ti,ab) OR dicloflam:ti,ab OR diclohexal:ti,ab OR dicloin:ti,ab OR diclomax:ti,ab OR diclomol:ti,ab OR diclon:ti,ab OR diclopax:ti,ab OR 'diclophenac sodium':ti,ab OR diclopuren:ti,ab OR dicloral:ti,ab OR diclorecep:ti,ab OR dicloren:ti,ab OR dicloreum:ti,ab OR 'diclosan sr':ti,ab OR diclosian:ti,ab OR diclotec:ti,ab OR diclowal:ti,ab OR dicsnal:ti,ab OR difen:ti,ab OR difena:ti,ab OR difenac:ti,ab OR 'difenol gel':ti,ab OR 'difnal k':ti,ab OR dioxaflex:ti,ab OR divoltar:ti,ab OR dixol:ti,ab OR doflastad:ti,ab OR doflex:ti,ab OR dolaren:ti,ab OR 'dolflam-retard':ti,ab OR 'dolo voltaren':ti,ab OR doloflam:ti,ab OR dolotren:ti,ab OR doragon:ti,ab OR dosanac:ti,ab OR duravolten:ti,ab OR 'dycon sr':ti,ab OR dyloject:ti,ab OR ecofenac:ti,ab OR econac:ti,ab OR efekton:ti,ab OR eflagen:ti,ab OR epifenac:ti,ab OR eslofen:ti,ab OR evadol:ti,ab OR evinopon:ti,ab OR feloran:ti,ab OR fenac:ti,ab OR fenadium:ti,ab OR fenaspec:ti,ab OR flameril:ti,ab OR flexagen:ti,ab OR flogofenac:ti,ab OR 'flogosin d':ti,ab OR flogozan:ti,ab OR 'fortfen sr':ti,ab OR freejex:ti,ab OR 'gp 45840':ti,ab OR grofenac:ti,ab OR hizemin:ti,ab OR imflac:ti,ab OR 'inac gel':ti,ab OR indicam:ti,ab OR inflamac:ti,ab OR inflanac:ti,ab OR 'isv 205':ti,ab OR isv205:ti,ab OR 'jonac gel':ti,ab OR kadiflam:ti,ab OR kinespir:ti,ab OR 'klofen l':ti,ab OR klotaren:ti,ab OR kriplex:ti,ab OR lesflam:ti,ab OR leviogel:ti,ab OR lifenac:ti,ab OR lofenac:ti,ab OR lotirac:ti,ab OR magluphen:ti,ab OR merflam:ti,ab OR modifenac:ti,ab OR monoflam:ti,ab OR motifene:ti,ab OR naboal:ti,ab OR 'nac gel':ti,ab OR naclof:ti,ab OR nacoflar:ti,ab OR nadifen:ti,ab OR novapirina:ti,ab OR 'novodifenac':ti,ab OR novolten:ti,ab OR ofenac:ti,ab OR olfen:ti,ab OR 'olfen-75 sr':ti,ab OR optanac:ti,ab OR orthophen:ti,ab OR osteoflam:ti,ab OR painstop:ti,ab OR panamor:ti,ab OR pennsaid:ti,ab OR profenac:ti,ab OR 'relaxyl gel':ti,ab OR remethan:ti,ab OR 'renvol emulgel':ti,ab OR rewodina:ti,ab OR rheufenac:ti,ab OR rheumafen:ti,ab OR rheumatac:ti,ab OR rhewlin:ti,ab OR rhumalgan:ti,ab OR rolactin:ti,ab OR sailib:ti,ab OR savismin:ti,ab OR sefnac:ti,ab OR slofenac:ti,ab OR solaraze:ti,ab OR sophenoderm:ti,ab OR soproxen:ti,ab OR spraymik:ti,ab OR 'sr 318t':ti,ab OR staren:ti,ab OR 'sting gel':ti,ab OR tabiflex:ti,ab OR 'tigen plaster':ti,ab OR toraren:ti,ab OR traulen:ti,ab OR tsudohmin:ti,ab OR uniclonax:ti,ab OR uniren:ti,ab OR valentac:ti,ab OR vartelon:ti,ab OR veral:ti,ab OR voldal:ti,ab OR voldic:ti,ab OR volero:ti,ab OR volfenac:ti,ab OR 'volna-k':ti,ab OR volsaid:ti,ab OR volta:ti,ab OR 'voltadex emulgel':ti,ab OR voltadvance:ti,ab OR voltalen:ti,ab OR 'voltalen emulgel':ti,ab OR voltalgan:ti,ab OR voltaren:ti,ab OR 'voltaren-xr':ti,ab OR voltarene:ti,ab OR voltarenspe:ti,ab OR voltarol:ti,ab OR voltine:ti,ab OR voltral:ti,ab OR voltrix:ti,ab OR 'voren emulgel':ti,ab OR votalen:ti,ab OR voveran:ti,ab OR vurdon:ti,ab OR wergyl:ti,ab OR xenid:ti,ab OR yuren:ti,ab OR zolterol:ti,ab OR zorvolex:ti,ab OR 'etodolac/exp OR etodolac:ti,ab OR 'ay 24236':ti,ab OR ay24236:ti,ab OR ecriboxan:ti,ab OR edolan:ti,ab OR entrang:ti,ab OR etodin:ti,ab OR 'etodolic acid':ti,ab OR etonox:ti,ab OR etopan:ti,ab OR hypen:ti,ab OR iodine:ti,ab OR lonene:ti,ab OR lonine:ti,ab OR osteluc:ti,ab OR ramodar:ti,ab OR 'sdx 101':ti,ab OR sdx101:ti,ab OR tedolan:ti,ab OR toselac:ti,ab OR ultradol:ti,ab OR zedolac:ti,ab OR 'ibuprofen/exp OR ibuprofen:ti,ab OR (('adex 200':ti,ab OR advil:ti,ab OR afebril:ti,ab OR aktren:ti,ab OR algifor:ti,ab OR algofen:ti,ab OR algoflex:ti,ab OR allipen:ti,ab OR 'am-fam 400':ti,ab OR anadvil:ti,ab OR analgyl:ti,ab OR anbifen:ti,ab OR anco:ti,ab OR andran:ti,ab OR anflagen:ti,ab OR antarene:ti,ab OR antiinflam:ti,ab OR 'apo-ibuprofen':ti,ab OR 'atril 300':ti,ab OR attritin:ti,ab OR balkaprofen:ti,ab OR bestafen:ti,ab OR betaprofen:ti,ab OR bifen:ti,ab OR bluton:ti,ab OR brufanic:ti,ab OR brufen:ti,ab OR brufort:ti,ab OR brugesic:ti,ab OR brumed:ti,ab OR buburone:ti,ab OR bufect:ti,ab) AND bufohexal:ti,ab) OR bupogesic:ti,ab OR burana:ti,ab OR butacortelone:ti,ab OR caldolor:ti,ab OR 'cap-profen':ti,ab OR cenbufen:ti,ab OR combiflam:ti,ab OR contraneural:ti,ab OR cuprofen:ti,ab OR 'dc 7034':ti,ab OR dc7034:ti,ab OR 'dg 7034':ti,ab OR dg7034:ti,ab OR dibufen:ti,ab OR 'diffutab sr 600':ti,ab OR 'dolan fp':ti,ab OR dolgit:ti,ab OR dolocyl:ti,ab OR dolodolgit:ti,ab OR 'dolofen-f':ti,ab OR dolomax:ti,ab OR dolormin:ti,ab OR dolval:ti,ab OR 'donjust b':ti,ab OR dorival:ti,ab OR druisel:ti,ab OR easifon:ti,ab OR ecoprofen:ti,ab OR emflam:ti,ab OR 'emflam-200':ti,ab OR epobron:ti,ab OR exidol:ti,ab OR expanfen:ti,ab OR febratic:ti,ab OR febryn:ti,ab OR femapirin:ti,ab OR fenalgic:ti,ab OR fenbid:ti,ab OR flamicon:ti,ab OR 'gyno-neuralgin':ti,ab OR 'hloniten':ti,ab OR halprin:ti,ab OR haltran:ti,ab OR 'ib-100':ti,ab OR ibofen:ti,ab OR ibosure:ti,ab OR ibu:ti,ab OR 'ibu slow':ti,ab OR 'ibu-4':ti,ab OR 'ibu-

6':ti,ab OR 'ibu-8':ti,ab OR 'ibu-slow':ti,ab OR 'ibu-tab':ti,ab OR ibuberl:ti,ab OR ibudak:ti,ab OR ibufen:ti,ab OR ibuflam:ti,ab OR ibufug:ti,ab OR ibugel:ti,ab OR ibugesic:ti,ab OR ibulgan:ti,ab OR ibuloid:ti,ab OR ibumetin:ti,ab OR ibupen:ti,ab OR ibupirac:ti,ab OR ibuprin:ti,ab OR ibuprocin:ti,ab OR iburon:ti,ab OR ibusal:ti,ab OR ibustar:ti,ab OR ibusynth:ti,ab OR ibutop:ti,ab OR 'idyl sr':ti,ab OR infibu:ti,ab OR ipren:ti,ab OR irfen:ti,ab OR junifen:ti,ab OR kontraneural:ti,ab OR lamidon:ti,ab OR librofem:ti,ab OR lidifen:ti,ab OR liptan:ti,ab OR lopane:ti,ab OR malafene:ti,ab OR maxagesic:ti,ab OR 'mcn r 1451':ti,ab OR medicol:ti,ab OR medipren:ti,ab OR mediprin:ti,ab OR mensoton:ti,ab OR midol:ti,ab OR motrin:ti,ab OR mynosedin:ti,ab OR 'nagifen-d':ti,ab OR napacetin:ti,ab OR neobrufen:ti,ab OR nerofen:ti,ab OR neutropain:ti,ab OR nobfelon:ti,ab OR nobgen:ti,ab OR 'norflam-t':ti,ab OR noritis:ti,ab OR norton:ti,ab OR novogent:ti,ab OR novoprofen:ti,ab OR nugin:ti,ab OR nuprin:ti,ab OR nureflex:ti,ab OR nurofen:ti,ab OR optifen:ti,ab OR opturem:ti,ab OR ostarin:ti,ab OR ostofen:ti,ab OR paduden:ti,ab OR panafen:ti,ab OR pedea:ti,ab OR perofen:ti,ab OR proartinal:ti,ab OR profen:ti,ab OR profeno:ti,ab OR proflex:ti,ab OR proris:ti,ab OR provon:ti,ab OR quadrax:ti,ab OR rafen:ti,ab OR ranofen:ti,ab OR rebugen:ti,ab OR renidon:ti,ab OR reuviol:ti,ab OR rhelafen:ti,ab OR roidenin:ti,ab OR rufen:ti,ab OR rupan:ti,ab OR schufen:ti,ab OR seclodin:ti,ab OR 'solufen lidose':ti,ab OR spedifen:ti,ab OR spifen:ti,ab OR syntofene:ti,ab OR 'tab-profen':ti,ab OR tabalon:ti,ab OR taskine:ti,ab OR tatanal:ti,ab OR tofen:ti,ab OR trendar:ti,ab OR umafen:ti,ab OR unipro:ti,ab OR upfen:ti,ab OR uprofen:ti,ab OR urem:ti,ab OR zofen:ti,ab OR 'indometacin'/exp OR algiflam:ti,ab OR algometacin:ti,ab OR amuno:ti,ab OR 'antalgin dialicels':ti,ab OR 'apoindomethacin':ti,ab OR areumatin:ti,ab OR argilex:ti,ab OR arthrexin:ti,ab OR articulen:ti,ab OR artracin:ti,ab OR 'artrilona s':ti,ab OR artrinovo:ti,ab OR artrocid:ti,ab OR asimet:ti,ab OR benocid:ti,ab OR betacin:ti,ab OR bonidon:ti,ab OR boutycin:ti,ab OR catlep:ti,ab OR 'chrono indocid':ti,ab OR 'chrono-indocid':ti,ab OR chronoindocid:ti,ab OR confortid:ti,ab OR docin:ti,ab OR dolazal:ti,ab OR dolazol:ti,ab OR dolcidium:ti,ab OR dometin:ti,ab OR durametacin:ti,ab OR 'elmego spray':ti,ab OR elmetacin:ti,ab OR endometacin:ti,ab OR flamaret:ti,ab OR 'flexin continus':ti,ab OR grindocin:ti,ab OR helvecin:ti,ab OR idicin:ti,ab OR 'im-75':ti,ab OR imbrilon:ti,ab OR imet:ti,ab OR inacid:ti,ab OR indacin:ti,ab OR indalgin:ti,ab OR inderapollon:ti,ab OR indicin:ti,ab OR 'indo phlogont':ti,ab OR 'indo-lemmon':ti,ab OR 'indo-phlogont':ti,ab OR 'indo-tablinen':ti,ab OR indocap:ti,ab OR indocid:ti,ab OR 'indocid-r':ti,ab OR indocin:ti,ab OR indocolir:ti,ab OR indocollyre:ti,ab OR indogesic:ti,ab OR indolag:ti,ab OR indolemmon:ti,ab OR indomecin:ti,ab OR indomed:ti,ab OR indomee:ti,ab OR indomelan:ti,ab OR indomelol:ti,ab OR 'indomet retard':ti,ab OR indometacin:ti,ab OR indometacine:ti,ab OR indomethacin:ti,ab OR indomethacine:ti,ab OR indomethacinum:ti,ab OR indomethegan:ti,ab OR 'indometicina mckesson':ti,ab OR indometin:ti,ab OR indomexum:ti,ab OR indomin:ti,ab OR indono:ti,ab OR indoptic:ti,ab OR indoitol:ti,ab OR indorektal:ti,ab OR indorem:ti,ab OR indos:ti,ab OR indosan:ti,ab OR indosima:ti,ab OR indosmos:ti,ab OR indotard:ti,ab OR indovis:ti,ab OR indoxen:ti,ab OR indoy:ti,ab OR indren:ti,ab OR indrenin:ti,ab OR indylon:ti,ab OR inflazon:ti,ab OR inmetsin:ti,ab OR inteban:ti,ab OR lauzit:ti,ab OR luiflex:ti,ab OR malival:ti,ab OR 'mcn r 1166':ti,ab OR 'mcn r1166':ti,ab OR metacen:ti,ab OR methacin:ti,ab OR methindol:ti,ab OR methindole:ti,ab OR methocaps:ti,ab OR metindol:ti,ab OR mezolin:ti,ab OR miometacen:ti,ab OR 'mk 615':ti,ab OR mk615:ti,ab OR mobilan:ti,ab OR novomethacin:ti,ab OR osmogit:ti,ab OR osmosin:ti,ab OR reumacid:ti,ab OR reusin:ti,ab OR rheumacid:ti,ab OR rheumacin:ti,ab OR salinac:ti,ab OR servimeta:ti,ab OR sidocin:ti,ab OR tannex:ti,ab OR taye:ti,ab OR tivorbex:ti,ab OR 'vi-gel':ti,ab OR vonum:ti,ab OR (('ketoprofen'/exp OR ketoprofen:ti,ab OR alreumat:ti,ab OR alrhemun:ti,ab OR alrheumat:ti,ab OR alrheumin:ti,ab OR alrhemun:ti,ab OR alrhumat:ti,ab OR aneol:ti,ab OR anzema:ti,ab OR 'apo-keto':ti,ab OR arcental:ti,ab OR begsan:ti,ab OR 'bi-profenid':ti,ab OR 'birofenid':ti,ab OR biprofenid:ti,ab OR capisten:ti,ab OR cetoprofen:ti,ab OR diractin:ti,ab OR dolofar:ti,ab OR drastirel:ti,ab OR efiken:ti,ab OR epatec:ti,ab OR fastum:ti,ab OR fetik:ti,ab OR floramil:ti,ab OR gabrilen:ti,ab OR 'gesicpad k':ti,ab OR helenil:ti,ab OR ibifen:ti,ab OR jomezal:ti,ab OR kaltrofen:ti,ab OR kebanon:ti,ab OR keduril:ti,ab OR kafen:ti,ab OR kehancer:ti,ab OR kenhancer:ti,ab OR 'kenofen gel':ti,ab OR keotsan:ti,ab OR keplat:ti,ab OR keprofen:ti,ab OR ketadom:ti,ab OR ketin:ti,ab OR 'keto film':ti,ab OR ketofarm:ti,ab OR ketofen:ti,ab OR ketoflam:ti,ab OR ketolgin:ti,ab OR ketomex:ti,ab OR ketonal:ti,ab OR ketoprofene:ti,ab OR ketores:ti,ab OR ketorin:ti,ab OR ketosolan:ti,ab OR ketospray:ti,ab OR ketum:ti,ab OR knavon:ti,ab OR 'kpl 202':ti,ab OR liotondol:ti,ab OR lisactiv) AND gola:ti,ab OR mohrus:ti,ab OR naxal:ti,ab OR 'novo-keto-ec':ti,ab OR 'opokan keto':ti,ab OR orochet:ti,ab OR orucote:ti,ab OR orudis:ti,ab) AND 'orudis r-pr':ti,ab) OR oruvail:ti,ab OR oscorel:ti,ab

OR ovurila:ti,ab OR oxoprofene:ti,ab OR phardol:ti,ab OR profecom:ti,ab OR profenid:ti,ab OR profika:ti,ab OR prontoflex:ti,ab OR protofen:ti,ab OR 'provail cr':ti,ab OR rematof:ti,ab OR rhetoflam:ti,ab OR 'rheuna pap':ti,ab OR rofenid:ti,ab OR rofixdol:ti,ab OR 'rp 19583':ti,ab OR siduro:ti,ab OR spondylon:ti,ab OR tiloket:ti,ab OR toprec:ti,ab OR treosin:ti,ab OR yerasel:ti,ab OR 'meloxicam'/exp OR meloxicam:ti,ab OR acticam:ti,ab OR aflamid:ti,ab OR artilox:ti,ab OR contacera:ti,ab OR dormelox:ti,ab OR ecax:ti,ab OR emdocam:ti,ab OR exel:ti,ab OR flexicam:ti,ab OR flodin:ti,ab OR hexaphlogin:ti,ab OR inflacam:ti,ab OR loxibest:ti,ab OR loxicam:ti,ab OR loxicom:ti,ab OR masflex:ti,ab OR mecox:ti,ab OR 'mel-od':ti,ab OR melcox:ti,ab OR melicam:ti,ab OR melocam:ti,ab OR melocox:ti,ab OR melosolute:ti,ab OR melosteral:ti,ab OR melosus:ti,ab OR melovem:ti,ab OR melox:ti,ab OR meloxidolor:ti,ab OR meloxidyl:ti,ab OR meloxin:ti,ab OR meloxivet:ti,ab OR meloxoral:ti,ab OR merapiran:ti,ab OR mesoxicam:ti,ab OR metacam:ti,ab OR mevamox:ti,ab OR mexpharm:ti,ab OR miloxam:ti,ab OR mobec:ti,ab OR mobic:ti,ab OR mobicox:ti,ab OR mopik:ti,ab OR movalis:ti,ab OR movatec:ti,ab OR 'movi-cox':ti,ab OR movicox:ti,ab OR mowin:ti,ab OR muvera:ti,ab OR ostelox:ti,ab OR parocin:ti,ab OR rafree:ti,ab OR recocam:ti,ab OR revitacam:ti,ab OR rheumocam:ti,ab OR rumonal:ti,ab OR vivlodex:ti,ab OR 'nabumetone'/exp OR nabumetone:ti,ab OR aflex:ti,ab OR anfer:ti,ab OR arthaxan:ti,ab OR balmox:ti,ab OR 'brl 14777':ti,ab OR brl14777:ti,ab OR bumetone:ti,ab OR consolan:ti,ab OR diosmal:ti,ab OR goflex:ti,ab OR labuton:ti,ab OR listran:ti,ab OR mebutan:ti,ab OR nabentac:ti,ab OR nabone:ti,ab OR nabonet:ti,ab OR nabuco:ti,ab OR nabucocox:ti,ab OR nabuflam:ti,ab OR nabumeton:ti,ab OR naburen:ti,ab OR nabuser:ti,ab OR nadorex:ti,ab OR naflex:ti,ab OR nametone:ti,ab OR 'no-ton':ti,ab OR prodac:ti,ab OR relafen:ti,ab OR relif:ti,ab OR relifen:ti,ab OR relifex:ti,ab OR reflex:ti,ab OR relisan:ti,ab OR relitone:ti,ab OR subuton:ti,ab OR tanleeg:ti,ab OR tontec:ti,ab OR unimetone:ti,ab OR 'naproxen'/exp OR naproxen:ti,ab OR acuspain:ti,ab OR aflamax:ti,ab OR aflaxen:ti,ab OR agilex:ti,ab OR agilxen:ti,ab OR aleve:ti,ab OR alpxoxen:ti,ab OR alpron:ti,ab OR anaprox:ti,ab OR 'anaprox-ds':ti,ab OR anexopen:ti,ab OR 'apo-naproxen':ti,ab OR apranax:ti,ab OR apraxin:ti,ab OR apronax:ti,ab OR artagen:ti,ab OR artron:ti,ab OR artroxen:ti,ab OR 'axer alfa':ti,ab OR babel:ti,ab OR bipronyl:ti,ab OR bonyl:ti,ab OR congex:ti,ab OR crysanal:ti,ab OR dafloxen:ti,ab OR daprox:ti,ab OR 'daprox entero':ti,ab OR deflamox:ti,ab OR diferbest:ti,ab OR diocodal:ti,ab OR dysmenalgit:ti,ab OR equiproxen:ti,ab OR femex:ti,ab OR flanax:ti,ab OR floginax:ti,ab OR flonax:ti,ab OR floxene:ti,ab OR fuxen:ti,ab OR gibixen:ti,ab OR headlon:ti,ab OR iraxen:ti,ab OR laraflex:ti,ab OR lefaine:ti,ab OR leniartil:ti,ab OR licorax:ti,ab OR methoxypropioicin:ti,ab OR nafasol:ti,ab OR naixan:ti,ab OR napolon:ti,ab OR naposin:ti,ab OR naprelan:ti,ab OR napren:ti,ab OR naprium:ti,ab OR naprius:ti,ab OR naproflam:ti,ab OR naprogesic:ti,ab OR naprong:ti,ab OR naprontag:ti,ab OR naprorex:ti,ab OR naprosyn:ti,ab OR naprosyne:ti,ab OR naprovite:ti,ab OR naproxi:ti,ab OR naproxyn:ti,ab OR naprozyne:ti,ab OR naprux:ti,ab OR napxen:ti,ab OR narma:ti,ab OR narocin:ti,ab OR narox:ti,ab OR 'narox e':ti,ab OR naxen:ti,ab OR 'naxen-f cr':ti,ab OR naxopren:ti,ab OR naxyn:ti,ab OR neprossin:ti,ab OR norswel:ti,ab OR 'novo-naprox':ti,ab OR novonaprox:ti,ab OR novuran:ti,ab OR nuprafem:ti,ab OR nycopren:ti,ab OR pactens:ti,ab OR prexan:ti,ab OR priaxen:ti,ab OR primeral:ti,ab OR prodilor:ti,ab OR pronaxen:ti,ab OR proxen:ti,ab OR proxidol:ti,ab OR rahsen:ti,ab OR 'rs 3540':ti,ab OR 'rs 3650':ti,ab OR rs3540:ti,ab OR rs3650:ti,ab OR sanomed:ti,ab OR saritilron:ti,ab OR seladin:ti,ab OR shiprosyn:ti,ab OR sutolin:ti,ab OR synaprosyn:ti,ab OR synflex:ti,ab OR tohexen:ti,ab OR 'u-ritis':ti,ab OR uniflam:ti,ab OR velsay:ti,ab OR veradol:ti,ab OR vinsen:ti,ab OR wintrex:ti,ab OR xenar:ti,ab OR xenobid:ti,ab OR (('piroxicam'/exp OR piroxicam:ti,ab OR alganpar:ti,ab OR antiflog:ti,ab OR 'apo-piroxicam':ti,ab OR apopiroxicam:ti,ab OR arpyrox:ti,ab OR artilase:ti,ab OR artroxicam:ti,ab OR atidem:ti,ab OR baxo:ti,ab OR benoxicam:ti,ab OR brexic:ti,ab OR brexodin:ti,ab OR camrox:ti,ab OR 'candyl-d':ti,ab OR capxidn:ti,ab OR 'citoken t':ti,ab OR 'cp 16171':ti,ab OR cp16171:ti,ab OR dacam:ti,ab OR desinflam:ti,ab OR dixonal:ti,ab OR dolexan:ti,ab OR dolonex:ti,ab OR erazon:ti,ab OR exipan:ti,ab OR facicam:ti,ab OR felcicam:ti,ab OR felden:ti,ab OR feldene:ti,ab OR felrox:ti,ab OR felxicam:ti,ab OR 'flamic gel':ti,ab OR flaxine:ti,ab OR flexirox:ti,ab OR floglugen:ti,ab OR flogobene:ti,ab OR flogosan:ti,ab OR fulden:ti,ab OR hotemin:ti,ab OR infeld:ti,ab OR inflamene:ti,ab OR konshien:ti,ab OR kydoflam:ti,ab OR larapam:ti,ab OR leciva:ti,ab OR macroxam:ti,ab OR mobilis:ti,ab OR 'movon gel':ti,ab OR 'movon-20':ti,ab OR moxicam:ti,ab OR novopirocam:ti,ab OR 'nu-pirox':ti,ab OR osteral:ti,ab OR parixam:ti,ab OR piraldene:ti,ab OR piram:ti,ab OR 'piram-d':ti,ab OR pirax:ti,ab OR pirkam:ti,ab OR pirocutan:ti,ab OR pirocutan) AND gel:ti,ab) OR piroftal:ti,ab OR 'pirohexal d':ti,ab OR pirom:ti,ab OR pirox:ti,ab OR piroxan:ti,ab OR piroxedol:ti,ab OR piroxene:ti,ab OR piroxim:ti,ab

OR piroxton:ti,ab OR pixicam:ti,ab OR posidene:ti,ab OR priorheum:ti,ab OR proxalyoc:ti,ab OR proxicam:ti,ab OR pyrocaps:ti,ab OR pyroxy:ti,ab OR raxicam:ti,ab OR rexicam:ti,ab OR rheugesic:ti,ab OR riacen:ti,ab OR rosic:ti,ab OR rosiden:ti,ab OR rosig:ti,ab OR 'rosig-d':ti,ab OR roxal:ti,ab OR roxicam:ti,ab OR roxium:ti,ab OR ruvamed:ti,ab OR scandene:ti,ab OR sefdene:ti,ab OR sinalgico:ti,ab OR sofden:ti,ab OR sotilen:ti,ab OR stopen:ti,ab OR tropidene:ti,ab OR uncam:ti,ab OR vidapirocam:ti,ab OR xicalom:ti,ab OR xicam:ti,ab OR xycam:ti,ab OR zitumex:ti,ab OR zunden:ti,ab OR 'sulindac sulfide'/exp OR 'sulindac sulfide':ti,ab OR 'tolmetin'/exp OR tolmetin:ti,ab OR 'mcn 2559':ti,ab OR 'mcn 2559 21 98':ti,ab OR midocil:ti,ab OR reutol:ti,ab OR tolectin:ti,ab OR tolmetine:ti,ab OR (('salazosulfapyridine'/exp OR 'salazosulfapyridine':ti,ab OR 'azlufidine en-tabs':ti,ab OR azopyrin:ti,ab OR azopyrine:ti,ab OR azosulfidine:ti,ab OR azulfide:ti,ab OR azulfidina:ti,ab OR azulfidine:ti,ab OR azulfidine) AND 'en tabs':ti,ab) OR azulfin:ti,ab OR benzosulfa:ti,ab OR 'colo pleon':ti,ab OR 'colo-pleon':ti,ab OR colopleon:ti,ab OR disalazin:ti,ab OR gastropyrin:ti,ab OR 'pleon ra':ti,ab OR 'pyralin en':ti,ab OR rorasul:ti,ab OR rosulfant:ti,ab OR 's.a.s.-500':ti,ab OR salazine:ti,ab OR 'salazo sulfapyridine':ti,ab OR salazodin:ti,ab OR salazopirina:ti,ab OR salazopyridin:ti,ab OR salazopyridine:ti,ab OR salazopyrin:ti,ab OR 'salazopyrin entabs':ti,ab OR 'salazopyrin-en':ti,ab OR salazopyrina:ti,ab OR salazopyrine:ti,ab OR 'salazosulfa pyridine':ti,ab OR salazosulfpyridine:ti,ab OR 'salicyl azo sulfapyridine':ti,ab OR salicylazosulfapyridin:ti,ab OR salicylazosulfapyridine:ti,ab OR salisulf:ti,ab OR salopyr:ti,ab OR saridine:ti,ab OR 'sas 500':ti,ab OR sulcolon:ti,ab OR sulfasalazine:ti,ab OR sulfasalazine:ti,ab OR sulfosalazine:ti,ab OR sulphasalazine:ti,ab OR zopyrin:ti,ab OR (('methotrexate'/exp OR 'a methopterine':ti,ab OR abitrexate:ti,ab OR amethopterin:ti,ab OR amethopterine:ti,ab OR ametopterine:ti,ab OR antifolan:ti,ab OR biotrexate:ti,ab OR canceren:ti,ab OR 'cl 14377':ti,ab OR cl14377:ti,ab OR emtexate:ti,ab OR emthexat:ti,ab OR emthexate:ti,ab OR emtrexate:ti,ab OR enthexate:ti,ab OR farmitrexat:ti,ab OR farmitrexate:ti,ab OR farmotrex:ti,ab OR folex:ti,ab OR ifamet:ti,ab OR imeth:ti,ab OR intradose) AND mtx:ti,ab) OR jylamvo:ti,ab OR lantarel:ti,ab OR ledertrexate:ti,ab OR maxtrex:ti,ab OR metex:ti,ab OR methoblastin:ti,ab OR methohexate:ti,ab OR methotrate:ti,ab OR methotrexat:ti,ab OR methotrexato:ti,ab OR methoxtrexate:ti,ab OR methrotrexate:ti,ab OR methylaminopterin:ti,ab OR methylaminopterine:ti,ab OR metecil:ti,ab OR metoject:ti,ab OR metothrexate:ti,ab OR metotrexat:ti,ab OR metotrexate:ti,ab OR metotrexin:ti,ab OR metrex:ti,ab OR mexate:ti,ab OR 'mexate-aq':ti,ab OR 'mpi 5004':ti,ab OR mpi5004:ti,ab OR mtx:ti,ab OR neotrexate:ti,ab OR nordimet:ti,ab OR novatrex:ti,ab OR 'nsc 740':ti,ab OR nsc740:ti,ab OR otrexup:ti,ab OR rasuvo:ti,ab OR reumatrex:ti,ab OR rheumatrex:ti,ab OR texate:ti,ab OR 'texate-t':ti,ab OR texorate:ti,ab OR trexall:ti,ab OR xaken:ti,ab OR zexate:ti,ab OR methotrexate:ti,ab OR 'leflunomide'/exp OR arabloc:ti,ab OR arava:ti,ab OR 'hwa 486':ti,ab OR hwa486:ti,ab OR leflunomide:ti,ab OR repso:ti,ab OR 'rs 34821':ti,ab OR rs34821:ti,ab OR 'su 101':ti,ab OR su101:ti,ab OR 'azathioprine'/exp OR arathioprin:ti,ab OR arathioprine:ti,ab OR 'aza-q':ti,ab OR azafalk:ti,ab OR azahexal:ti,ab OR azamedac:ti,ab OR azamun:ti,ab OR azamune:ti,ab OR azanin:ti,ab OR azapin:ti,ab OR azapress:ti,ab OR azaprine:ti,ab OR azarex:ti,ab OR azasan:ti,ab OR azathiodura:ti,ab OR azathiopine:ti,ab OR azathioprim:ti,ab OR azathioprin:ti,ab OR 'azathioprine sodium':ti,ab OR azathiopurine:ti,ab OR azathropsin:ti,ab OR azatioprina:ti,ab OR azatox:ti,ab OR azatrim:ti,ab OR azopi:ti,ab OR azoran:ti,ab OR azothioprin:ti,ab OR azothioprine:ti,ab OR 'bw 57 322':ti,ab OR 'bw 57-322':ti,ab OR 'bw 57322':ti,ab OR 'bw57-322':ti,ab OR bw57322:ti,ab OR colinsan:ti,ab OR immuran:ti,ab OR immurel:ti,ab OR immuthera:ti,ab OR imunen:ti,ab OR imuprin:ti,ab OR imuran:ti,ab OR imurane:ti,ab OR imurek:ti,ab OR imurel:ti,ab OR imuren:ti,ab OR 'nsc 39084':ti,ab OR nsc39084:ti,ab OR thioazeprine:ti,ab OR thioprine:ti,ab OR transimune:ti,ab OR zytrim:ti,ab OR azathioprine:ti,ab OR (('mercaptopurine'/exp OR 'mercaptopurine':ti,ab OR '6 mercapto purine':ti,ab OR '6 mercaptopurin':ti,ab OR '6 mercaptopurine':ti,ab OR '6 mercaptopurine monohydrate':ti,ab OR '6 mp':ti,ab OR '6 purinethiol':ti,ab OR 6) AND 'purinethiol hydrate':ti,ab) OR '6 thiohypoxanthine':ti,ab OR '6 thiopurine':ti,ab OR '6-mercaptopurine':ti,ab OR classen:ti,ab OR empurine:ti,ab OR ismipur:ti,ab OR leukerin:ti,ab OR leupurin:ti,ab OR leupurine:ti,ab OR loulla:ti,ab OR mercaleukin:ti,ab OR mercaptopurin:ti,ab OR mercaptopurina:ti,ab OR mercapurene:ti,ab OR mern:ti,ab OR mycaptine:ti,ab OR 'nsc 755':ti,ab OR nsc755:ti,ab OR 'puri nethol':ti,ab OR 'puri-nethol':ti,ab OR 'purine 6 thiol':ti,ab OR purinethiol:ti,ab OR purinethol:ti,ab OR purixan:ti,ab OR thiohypoxanthine:ti,ab OR thiopurine:ti,ab OR xaluprine:ti,ab OR 'mycophenolate mofetil'/exp OR 'cell cept':ti,ab OR cellcept:ti,ab OR cellmune:ti,ab OR cellsept:ti,ab OR munoloc:ti,ab OR myclausen:ti,ab OR 'mycophenolate mofetil':ti,ab OR 'mycophenolic acid':ti,ab OR myfenax:ti,ab OR 'rs 61443':ti,ab OR 'rs 61443 190':ti,ab OR rs61443:ti,ab

OR 'rs61443 190':ti,ab OR 'cyclosporin'/exp OR cipol:ti,ab OR 'cipol-n':ti,ab OR cyclosporine:ti,ab OR deximune:ti,ab OR implanta:ti,ab OR imusporin:ti,ab OR cyclosporin:ti,ab OR 'tacrolimus'/exp OR 'tacrolimus':ti,ab OR advagraf:ti,ab OR astagraf:ti,ab OR envarsus:ti,ab OR 'fk 506':ti,ab OR 'fk-506':ti,ab OR fk506:ti,ab OR 'fr 900506':ti,ab OR fr900506:ti,ab OR fujimycin:ti,ab OR hecoria:ti,ab OR modigraf:ti,ab OR 'mustopic oint':ti,ab OR prograf:ti,ab OR prograft:ti,ab OR protopic:ti,ab OR protopy:ti,ab OR tsukubaenolide:ti,ab OR 'cyclophosphamide'/exp OR alkyroxan:ti,ab OR 'b 518':ti,ab OR b518:ti,ab OR 'b518 asta':ti,ab OR carloxan:ti,ab OR ciclofosfamida:ti,ab OR ciclolen:ti,ab OR ciclofal:ti,ab OR clafen:ti,ab OR 'cyclo-cell':ti,ab OR cycloblastin:ti,ab OR cycloblastine:ti,ab OR 'cyclofos amide':ti,ab OR cyclofosamid:ti,ab OR cyclofosamide:ti,ab OR cyclophar:ti,ab OR cyclophosphamid:ti,ab OR cyclophosphamide:ti,ab OR cyclophosphamides:ti,ab OR cyclophosphan:ti,ab OR cyclophosphane:ti,ab OR cyclostin:ti,ab OR 'cyclostin n':ti,ab OR cycloxan:ti,ab OR cyphos:ti,ab OR cytophosphan:ti,ab OR cytophosphane:ti,ab OR cytoxan:ti,ab OR 'endocyclo phosphate':ti,ab OR endoxan:ti,ab OR 'endoxan-asta':ti,ab OR endoxana:ti,ab OR enduxan:ti,ab OR genoxal:ti,ab OR ledoxan:ti,ab OR ledoxina:ti,ab OR 'lyophilized cytoxan':ti,ab OR mitoxan:ti,ab OR neosan:ti,ab OR neosar:ti,ab OR noristan:ti,ab OR 'nsc 26271':ti,ab OR 'nsc 2671':ti,ab OR procytox:ti,ab OR procytoxi:ti,ab OR semdoxan:ti,ab OR sendoxan:ti,ab OR syklofosamid:ti,ab OR 'thalidomide'/exp OR thalidomide:ti,ab OR contergan:ti,ab OR distaval:ti,ab OR isomin:ti,ab OR 'k 17':ti,ab OR kedavon:ti,ab OR kevadon:ti,ab OR neurosedin:ti,ab OR neurosedyne:ti,ab OR 'nsc 66847':ti,ab OR sedalis:ti,ab OR 'shin naito':ti,ab OR softenon:ti,ab OR synovir:ti,ab OR talimol:ti,ab OR talizer:ti,ab OR telagan:ti,ab OR telargan:ti,ab OR thado:ti,ab OR thalidomid:ti,ab OR thalimodide:ti,ab OR thalix:ti,ab OR thalomid:ti,ab OR 'lenalidomide'/exp OR 'cc 5013':ti,ab OR cc5013:ti,ab OR 'cdc 501':ti,ab OR 'cdc 5013':ti,ab OR cdc501:ti,ab OR cdc5013:ti,ab OR 'enmd 0997':ti,ab OR enmd0997:ti,ab OR 'imid 3':ti,ab OR imid3:ti,ab OR revimid:ti,ab OR revlimid:ti,ab OR lenalidomide:ti,ab OR 'apremilast'/exp OR 'apremilast':ti,ab OR otezla:ti,ab OR 'tofacitinib'/exp OR tofacitinib:ti,ab OR 'cc 10004':ti,ab OR 'cc10004':ti,ab OR 'cp 690 550':ti,ab OR 'cp 690550':ti,ab OR 'cp 690550 10':ti,ab OR 'cp 690550-10':ti,ab OR 'cp690 550':ti,ab OR cp690550:ti,ab OR 'cp690550-10':ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR xeljanz:ti,ab OR 'xeljanz xr':ti,ab OR baracitinib:ti,ab OR 'ustekinumab'/exp OR 'cnto 1275':ti,ab OR cnto1275:ti,ab OR stelara:ti,ab OR ustekinumab:ti,ab OR 'tocilizumab'/exp OR 'tocilizumab':ti,ab OR actemra:ti,ab OR atlizumab:ti,ab OR 'r 1569':ti,ab OR r1569:ti,ab OR roactemra:ti,ab OR 'rituximab'/exp OR 'rituximab':ti,ab OR 'abatacept'/exp OR abatacept:ti,ab OR 'bms 188667':ti,ab OR bms188667:ti,ab OR 'ctla4 ig':ti,ab OR 'ctla4 immunoglobulin':ti,ab OR 'ctla4 immunoglobulin g':ti,ab OR ctla4ig:ti,ab OR orenzia:ti,ab OR 'secukinumab'/exp OR secukinumab:ti,ab OR 'ain 457':ti,ab OR ain457:ti,ab OR cosentyx:ti,ab OR 'golimumab'/exp OR 'golimumab':ti,ab OR 'cnto 148':ti,ab OR cnto148:ti,ab OR simponi:ti,ab OR 'anakinra'/exp OR 'anakinra':ti,ab OR kineret:ti,ab OR 'recombinant interleukin 1 receptor antagonist':ti,ab OR 'recombinant interleukin 1 receptor blocker':ti,ab OR 'recombinant interleukin 1 receptor blocking agent':ti,ab OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab':ti,ab,de OR 'cdp 870':ti,ab OR cdp870:ti,ab OR cimzia:ti,ab OR 'pegylated tumor necrosis factor alpha antibody fab fragment':ti,ab OR 'pegylated tumour necrosis factor alpha antibody fab fragment':ti,ab OR 'pha 738144':ti,ab OR pha738144:ti,ab OR 'belimumab'/exp OR 'belimumab':ti,ab OR benlysta:ti,ab OR 'lymphostat b':ti,ab OR ((adalimumab:ti,ab,de OR bleselumab:ti,ab,de OR denosumab:ti,ab,de OR efizonerimod) AND alfa:ti,ab,de) OR etanercept:ti,ab,de OR infliximab:ti,ab,de OR pegilodecakin:ti,ab,de OR remtolumab:ti,ab,de OR selicrelumab:ti,ab,de OR tavolixizumab:ti,ab,de OR tibulizumab:ti,ab,de OR 'low molecular weight heparin'/exp OR 'low molecular weight heparin':ti,ab OR 'bm 2123':ti,ab OR bm2123:ti,ab OR choay:ti,ab OR 'depolymerized heparin':ti,ab OR 'ebpm 1':ti,ab OR 'ebpm 2':ti,ab OR 'ebpm 3':ti,ab OR ebpm1:ti,ab OR ebpm2:ti,ab OR ebpm3:ti,ab OR 'ff 1034':ti,ab OR ff1034:ti,ab OR 'fr 860':ti,ab OR fr860:ti,ab OR 'gag 869':ti,ab OR 'heparin lmw 2133':ti,ab OR 'low molecular heparin':ti,ab OR 'nm heparin':ti,ab OR 'pk 007':ti,ab OR 'sandoz 5100':ti,ab OR 'sandoz 6700':ti,ab OR traxyparine:ti,ab OR adomiparin:ti,ab,de OR antixarin:ti,ab,de OR ardeparin:ti,ab,de OR bemiparin:ti,ab,de OR certoparin:ti,ab,de OR 'cy 222':ti,ab,de OR dalteparin:ti,ab,de OR danaparoid:ti,ab,de OR deligoparin:ti,ab,de OR embolex:ti,ab,de OR enoxaparin:ti,ab,de OR fondaparinux:ti,ab,de OR idrabiotaparin:ti,ab,de OR idraparin:ti,ab,de OR 'livaraparin calcium':ti,ab,de OR minolteparin:ti,ab,de OR nadroparin:ti,ab,de OR necuparanib:ti,ab,de OR parnaparin:ti,ab,de OR 'rd 11885':ti,ab,de OR reviparin:ti,ab,de OR semuloparin:ti,ab,de OR sevuparin:ti,ab,de OR tedelparin:ti,ab,de OR tinzaparin:ti,ab,de OR 'antibody protein':ti,ab,de OR endobulin:ti,ab,de OR 'flebogamma liquida':ti,ab,de OR gamastan:ti,ab,de OR 'gamimmune n':ti,ab,de OR gamimmune:ti,ab,de OR

'gamma globulin':ti,ab,de OR 'gamma globulins':ti,ab,de OR 'gamma immunoglobulin':ti,ab,de OR 'gamma-globulins':ti,ab,de OR gammagee:ti,ab,de OR gammaglobulin:ti,ab,de OR gammaglobuline:ti,ab,de OR gammar:ti,ab,de OR gammimune:ti,ab,de OR gamulin:ti,ab,de OR globuman:ti,ab,de OR 'glovenin i':ti,ab,de OR igam:ti,ab,de OR igc:ti,ab,de OR 'immune gamma globulin':ti,ab,de OR 'immune globin':ti,ab,de OR 'immune globulin':ti,ab,de OR 'immune globuline':ti,ab,de OR 'immune globulins':ti,ab,de OR 'immune serum globulin':ti,ab,de OR immuno:ti,ab,de OR immunogammaglobulin:ti,ab,de OR immunoglobulin:ti,ab,de OR immunoglobulins:ti,ab,de OR immunoprotein:ti,ab,de OR immunoproteins:ti,ab,de OR 'intraglobin f':ti,ab,de OR isiven:ti,ab,de OR iveegam:ti,ab,de OR ivega:ti,ab,de OR ivig:ti,ab,de OR panglobulin:ti,ab,de OR sandoglobulin:ti,ab,de OR tegelin:ti,ab,de OR tegeline:ti,ab,de OR veinoglobulin:ti,ab,de OR venoglobulin:ti,ab,de OR 'venoglobulin-i':ti,ab,de OR 'cd79 antigen':ti,ab OR 'cd79a antigen':ti,ab OR 'cd79b antigen':ti,ab OR cryoglobulin:ti,ab OR 'gamma venin':ti,ab OR 'hyperimmune globulin':ti,ab OR 'nephritic factor':ti,ab OR 'oligoclonal band':ti,ab OR paraprotein:ti,ab OR 'rheumatoid factor':ti,ab OR 'celecoxib'/exp OR aclarex:ti,ab OR artilog:ti,ab OR artroxil:ti,ab OR caditar:ti,ab OR celcox:ti,ab OR celebra:ti,ab OR celebreks:ti,ab OR celebex:ti,ab OR celecox:ti,ab OR celeb:ti,ab OR celora:ti,ab OR coxel:ti,ab OR coxid:ti,ab OR dilox:ti,ab OR eliflam:ti,ab OR lexfin:ti,ab OR onsenal:ti,ab OR 'sc 58635':ti,ab OR sc58635:ti,ab OR solexa:ti,ab OR 'ym 177':ti,ab OR ym177:ti,ab OR zysel:ti,ab OR celecoxib:ti,ab OR 'cyclooxygenase 2 inhibitor'/exp OR 'cyclooxygenase 2 inhibitor':ti,ab OR 'cox 2 inhibitor':ti,ab OR 'cox 2 specific inhibitor':ti,ab OR 'cox 2 specific inhibitors':ti,ab OR 'cox-2 inhibitor':ti,ab OR 'cox-2 specific inhibitor':ti,ab OR 'cox-2 specific inhibitors':ti,ab OR 'cox2 inhibitor':ti,ab OR 'cox2 specific inhibitor':ti,ab OR coxib:ti,ab OR coxibs:ti,ab OR 'cyclooxygenase 2 inhibitors':ti,ab OR indanone:ti,ab,de OR apricoxib:ti,ab,de OR bardoxolone:ti,ab,de OR celecoxib:ti,ab,de OR cimicoxib:ti,ab,de OR darbufelone:ti,ab,de OR deracoxib:ti,ab,de OR etoricoxib:ti,ab,de OR firocoxib:ti,ab,de OR flosulide:ti,ab,de OR 'gw 406381':ti,ab,de OR iguratimod:ti,ab,de OR lumiracoxib:ti,ab,de OR mavacoxib:ti,ab,de OR meloxicam:ti,ab,de OR nimesulide:ti,ab,de OR parecoxib:ti,ab,de OR polmacoxib:ti,ab,de OR robenacoxib:ti,ab,de OR rofecoxib:ti,ab,de OR tilmacoxib:ti,ab,de OR valdecoxib:ti,ab,de OR vedaprofen:ti,ab,de OR 'antimalarial agent'/exp OR 'antimalarial agent':ti,ab OR 'anti malaria drug':ti,ab OR 'antimalaria agent':ti,ab OR 'antimalaria drug':ti,ab OR antimalarial:ti,ab OR antimalarials:ti,ab OR 'antipaludean agent':ti,ab OR 'antiplasmodic agent':ti,ab OR (('albitiazolium bromide':ti,ab,de OR amodiaquine:ti,ab,de OR amopyroquine:ti,ab,de OR apicidin:ti,ab,de OR arteether:ti,ab,de OR artefenomel:ti,ab,de OR arteflene:ti,ab,de OR artelinic) AND acid:ti,ab,de) OR artemether:ti,ab,de OR 'artemisinic acid':ti,ab,de OR artemisinin:ti,ab,de OR artemisone:ti,ab,de OR arterolane:ti,ab,de OR artesunate:ti,ab,de OR atovaquone:ti,ab,de OR benflumetol:ti,ab,de OR bulaquine:ti,ab,de OR chloroquine:ti,ab,de OR chlorproguanil:ti,ab,de OR cinchonidine:ti,ab,de OR cinchonine:ti,ab,de OR cipargamin:ti,ab,de OR collagenan:ti,ab,de OR cycloguanil:ti,ab,de OR dabequine:ti,ab,de OR debutylhalofantrine:ti,ab,de OR deethylamodiaquine:ti,ab,de OR deethylchloroquine:ti,ab,de OR deoxoartemisinin:ti,ab,de OR dideethylchloroquine:ti,ab,de OR dihydroartemisinin:ti,ab,de OR enpiroline:ti,ab,de OR fansimef:ti,ab,de OR ferroquine:ti,ab,de OR floxacrine:ti,ab,de OR gedunin:ti,ab,de OR girolline:ti,ab,de OR halofantrine:ti,ab,de OR hydroxychloroquine:ti,ab,de OR hydroxypiperaquine:ti,ab,de OR isopentaquine:ti,ab,de OR lapachol:ti,ab,de OR mefloquine:ti,ab,de OR menoctone:ti,ab,de OR mepacrine:ti,ab,de OR metakelfin:ti,ab,de OR pamaquine:ti,ab,de OR pentaquine:ti,ab,de OR phaeanthin:ti,ab,de OR piperaquine:ti,ab,de OR primaquine:ti,ab,de OR proguanil:ti,ab,de OR pyrimethamine:ti,ab,de OR pyronaridine:ti,ab,de OR quinimax:ti,ab,de OR quinine:ti,ab,de OR sontoquine:ti,ab,de OR tafenoquine:ti,ab,de OR tebuquine:ti,ab,de OR tilbroquinol:ti,ab,de OR tiliquinol:ti,ab,de OR 'colchicine'/exp OR 'colchicine':ti,ab OR 'aqua colchin':ti,ab OR colchichine:ti,ab OR colchicin:ti,ab OR 'colchicum-dispert':ti,ab OR colchily:ti,ab OR colchimedio:ti,ab OR colchiquim:ti,ab OR colchisol:ti,ab OR colchysat:ti,ab OR colcine:ti,ab OR colcrys:ti,ab OR colgout:ti,ab OR goutichine:ti,ab OR goutnil:ti,ab OR kolkicin:ti,ab OR mitigare:ti,ab OR 'nsc 757':ti,ab OR 'antithrombocytic agent'/exp OR 'antithrombocytic agent':ti,ab OR antiplatelet*:ti,ab OR 'platelet aggregation inhibitor':ti,ab OR 'platelet aggregation inhibitors':ti,ab OR 'platelet inhibitor':ti,ab OR 'platelet inhibitors':ti,ab OR 'thrombocyte aggregation inhibiting agent':ti,ab OR 'thrombocyte aggregation inhibitor':ti,ab OR (('acetylsalicylic acid':ti,ab,de OR 'magnesium carbonate':ti,ab,de OR 'ascorbic acid plus prednisone':ti,ab,de OR 'isothipendyl plus phenacetin plus phenylephrine':ti,ab,de OR codeine phosphate:ti,ab,de OR ajoene:ti,ab,de OR aloxiprin:ti,ab,de OR 'alprostadil alfadex':ti,ab,de OR anagrelide:ti,ab,de OR ancrod:ti,ab,de OR

aplaggin:ti,ab,de OR aprosulate:ti,ab,de OR aspalatone:ti,ab,de OR ataprost:ti,ab,de OR atopaxar:ti,ab,de OR beraprost:ti,ab,de OR 'buflomedil pyridoxal phosphate':ti,ab,de OR cangrelor:ti,ab,de OR cicaprost:ti,ab,de OR cilostazol:ti,ab,de OR ciprostene:ti,ab,de OR clopidogrel:ti,ab,de OR cryptolepine:ti,ab,de OR 'd 003':ti,ab,de OR dazoxiben:ti,ab,de OR dehydrocilostazol:ti,ab,de OR dermatan:ti,ab,de OR dermatan) AND sulfate:ti,ab,de OR 'dextran 40':ti,ab,de OR dipyridamole:ti,ab,de OR elinogrel:ti,ab,de OR enfenamic) AND acid:ti,ab,de) OR esuberaprost:ti,ab,de OR 'fibrinogen receptor antagonist':ti,ab,de OR 'heparan sulfate':ti,ab,de OR ifetroban:ti,ab,de OR iloprost:ti,ab,de OR imolamine:ti,ab,de OR indobufen:ti,ab,de OR isbogrel:ti,ab,de OR itazigrel:ti,ab,de OR linotroban:ti,ab,de OR lixazinone:ti,ab,de OR mipitroban:ti,ab,de OR nafazatrom:ti,ab,de OR naxaprostene:ti,ab,de OR octimibate:ti,ab,de OR oxagrelate:ti,ab,de OR pamicogrel:ti,ab,de OR 'pentosan polysulfate':ti,ab,de OR pentoxifylline:ti,ab,de OR picotamide:ti,ab,de OR piracetam:ti,ab,de OR plafibride:ti,ab,de OR prasugrel:ti,ab,de OR prostacyclin:ti,ab,de OR rafigrelide:ti,ab,de OR regrelor:ti,ab,de OR samixogrel:ti,ab,de OR sarpogrelate:ti,ab,de OR satigrel:ti,ab,de OR 'sc 38249':ti,ab,de OR sulfinyprazone:ti,ab,de OR taprostene:ti,ab,de OR temanogrel:ti,ab,de OR terbogrel:ti,ab,de OR terutroban:ti,ab,de OR 'thrombin receptor antagonist':ti,ab,de OR ticagrelor:ti,ab,de OR ticlopidine:ti,ab,de OR triflusal:ti,ab,de OR trombodipine:ti,ab,de OR 'warfarin'/exp OR 'warfarin':ti,ab OR acetonylbenzylhydroxycoumarin:ti,ab OR adoisine:ti,ab OR aldocumar:ti,ab OR 'alpha acetonylbenzyl 4 hydroxycoumarin dimethylaminoethanol':ti,ab OR 'antrombin k':ti,ab OR athrombin:ti,ab OR 'athrombin k':ti,ab OR 'athrombin-k':ti,ab OR 'athrombine k':ti,ab OR athrombinek:ti,ab OR befarin:ti,ab OR carfin:ti,ab OR circuvit:ti,ab OR 'compound 42':ti,ab OR coumadan:ti,ab OR coumadin:ti,ab OR coumadine:ti,ab OR coumafene:ti,ab OR coumaphene:ti,ab OR dagonal:ti,ab OR farin:ti,ab OR jantoven:ti,ab OR kumatox:ti,ab OR maforan:ti,ab OR marevan:ti,ab OR orfarin:ti,ab OR panwarfarin:ti,ab OR panwarfin:ti,ab OR prothromadin:ti,ab OR 'simarc-2':ti,ab OR 'sodium warfarinum':ti,ab OR sofarin:ti,ab OR tintorane:ti,ab OR uniwarfin:ti,ab OR wafarin:ti,ab OR waran:ti,ab OR 'warf compound 42':ti,ab OR warfar:ti,ab OR warfarine:ti,ab OR 'warfarinum sodium':ti,ab OR 'warfil 5':ti,ab OR warfilone:ti,ab OR warnerin:ti,ab OR 'heparin'/exp OR 'heparin':ti,ab OR 'ammonium heparinate':ti,ab OR beparine:ti,ab OR clarin:ti,ab OR contusol:ti,ab OR disebrin:ti,ab OR eleparon:ti,ab OR elheparin:ti,ab OR elheparon:ti,ab OR epiheparin:ti,ab OR 'gag 98':ti,ab OR helberina:ti,ab OR 'hep lock':ti,ab OR 'hep-lock':ti,ab OR 'hep-pak cvc':ti,ab OR hepaflex:ti,ab OR hepalean:ti,ab OR heparina:ti,ab OR 'heparinate sodium':ti,ab OR heparine:ti,ab OR 'heparinic acid':ti,ab OR 'heparitin monosulfate':ti,ab OR 'heparitin monosulphate':ti,ab OR hepcon:ti,ab OR 'hepflush-10':ti,ab OR hepsal:ti,ab OR inhepar:ti,ab OR inviclot:ti,ab OR 'lipo hepin':ti,ab OR 'lipo-hepin':ti,ab OR lipohepin:ti,ab OR liquaemin:ti,ab OR liquemin:ti,ab OR liquemine:ti,ab OR menaven:ti,ab OR monoparin:ti,ab OR 'mucoitin polysulfate':ti,ab OR 'mucoitin polysulfate ester':ti,ab OR 'mucoitin polysulphate':ti,ab OR 'mucoitin polysulphate ester':ti,ab OR 'mucoitin sodium polysulfate':ti,ab OR 'mucoitin sodium polysulphate':ti,ab OR multiparin:ti,ab OR nevparin:ti,ab OR noparin:ti,ab OR panheparin:ti,ab OR panhepin:ti,ab OR panheprin:ti,ab OR parinix:ti,ab OR praecivenin:ti,ab OR pularin:ti,ab OR thrombareduct:ti,ab OR 'thrombo vetren':ti,ab OR thromboliquin:ti,ab OR thromboliquine:ti,ab OR thrombophlogat:ti,ab OR thrombophob:ti,ab OR thromboreduct:ti,ab OR thrombosamine:ti,ab OR 'thrombosamine heparine':ti,ab OR uniparin:ti,ab OR vetren:ti,ab OR vister:ti,ab OR 'rivaroxaban'/exp OR 'rivaroxaban':ti,ab OR 'bay 59 7939':ti,ab OR 'bay 59-7939':ti,ab OR 'bay 597939':ti,ab OR 'bay59 7939':ti,ab OR 'bay59-7939':ti,ab OR bay597939:ti,ab OR xarelto:ti,ab OR 'dabigatran'/exp OR 'dabigatran':ti,ab OR 'bibr 953':ti,ab OR bibr953:ti,ab OR 'apixaban'/exp OR 'apixaban':ti,ab OR 'bms 562247':ti,ab OR 'bms 562247 01':ti,ab OR 'bms 562247-01':ti,ab OR bms562247:ti,ab OR 'bms562247 01':ti,ab OR 'bms562247-01':ti,ab OR eliques:ti,ab OR eliquis:ti,ab OR 'edoxaban'/exp OR 'edoxaban':ti,ab OR 'du 176':ti,ab OR 'du 176b':ti,ab OR du176:ti,ab OR du176b:ti,ab OR lixiana:ti,ab OR roteas:ti,ab OR savaysa:ti,ab) AND ('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthrit':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthrit':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrit':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis

spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematodes visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematodes disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematodes':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjogren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphoea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) AND [1-11-2017]/sd NOT [8-5-2018]/sd AND (father*:ti,ab,de OR ('spermatozoon count'/exp AND 'spermatozoon count':ti,ab) OR 'sperm count':ti,ab OR 'spermatozoon motility'/exp OR 'spermatozoon motility':ti,ab OR 'sperm motility':ti,ab OR 'sperm mobility':ti,ab OR (('chromatin'/exp OR 'chromatin':ti,ab OR 'constitutive heterochromatin':ti,ab OR 'euchromatin':ti,ab) AND (fragment*:ti,ab,de OR degrad*:ti,ab,de)) OR ('dna fragmentation'/exp AND chromatin:ti,ab,de) OR 'father'/exp OR father*:ti,ab OR 'paternity'/exp OR 'paternity':ti,ab OR paternal:ti,ab OR 'male infertility'/exp OR 'male infertility':ti,ab OR 'male fertility'/exp OR 'male fertility':ti,ab OR 'paternal exposure'/exp OR 'pregnancy outcome'/exp OR 'pregnancy outcomes'/exp OR pregnan*:ti,ab,de)

PICO 8

('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematodes visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematodes disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematodes':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjogren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal

dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphoea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) AND (('nonsteroid antiinflammatory agent'/de OR 'nonsteroid antiinflammatory agent':ti,ab OR nsaid*:ti,ab) AND pr AND 'non steroid antiinflammatory agent':ti,ab OR 'non steroid antiinflammatory drug':ti,ab OR 'non steroidal anti inflammatory agent':ti,ab OR 'non steroidal anti inflammatory drug':ti,ab OR 'non steroidal antiinflammatory agent':ti,ab OR 'non steroidal antiinflammatory drug':ti,ab OR 'nonsteroid antiinflammatory drug':ti,ab OR 'nonsteroid antirheumatic agent':ti,ab OR 'nonsteroidal anti inflammatory drug':ti,ab OR 'nonsteroidal anti inflammatory drugs':ti,ab OR 'nonsteroidal anti-inflammatory drugs':ti,ab OR 'nonsteroidal antiinflammatory agent':ti,ab OR 'nonsteroidal antiinflammatory drug':ti,ab OR 'diclofenac plus misoprostol'/exp OR arthotec:ti,ab OR arthotec:ti,ab OR artotec:ti,ab OR artotec:ti,ab OR 'diclofenac misoprostol':ti,ab OR 'diclofenac sodium plus misoprostol':ti,ab OR 'diclofenac-misoprostol':ti,ab OR 'diclofenac/misoprostol':ti,ab OR 'misoprostol diclofenac':ti,ab OR 'misoprostol plus diclofenac':ti,ab OR 'misoprostol plus diclofenac sodium':ti,ab OR 'misoprostol-diclofenac':ti,ab OR 'misoprostol/diclofenac':ti,ab OR 'diclofenac plus misoprostol':ti,ab OR 'acetylsalicylic acid'/exp OR acenterine:ti,ab OR acesal:ti,ab OR acetan:ti,ab OR acetard:ti,ab OR acetil:ti,ab OR aceticyl:ti,ab OR acetilum:ti,ab OR acetonyl:ti,ab OR acetophen:ti,ab OR acetosal:ti,ab OR 'acetosalicylic acid':ti,ab OR acetosalin:ti,ab OR acetosalum:ti,ab OR 'acetyl salicylate':ti,ab OR 'acetyl salicylic acid':ti,ab OR 'acetylic salicylic acid':ti,ab OR acetylin:ti,ab OR acetylo:ti,ab OR 'acetylo salicylic acid':ti,ab OR acetylon:ti,ab OR 'acetylosalicylic acid':ti,ab OR acetylsal:ti,ab OR 'acetylsalicylic acid':ti,ab OR acetylsalicyl:ti,ab OR acetylsalicylate:ti,ab OR 'acetylsalicylic acid':ti,ab OR 'acetylsalicylic acid':ti,ab OR acetylsal:ti,ab OR acidulatum:ti,ab OR 'acidum acetyl salicylicum':ti,ab OR 'acidum acetylosalicylicum':ti,ab OR 'acidum acetylsalicylicum':ti,ab OR actorin:ti,ab OR acylpyrin:ti,ab OR acylpyrine:ti,ab OR acytosal:ti,ab OR adiro:ti,ab OR alabukun:ti,ab OR alasil:ti,ab OR 'albyl e':ti,ab OR 'albyl minor':ti,ab OR 'albyl-e':ti,ab OR alkaspirin:ti,ab OR anasprin:ti,ab OR andol:ti,ab OR anopyrin:ti,ab OR ansin:ti,ab OR anthrom:ti,ab OR aptor:ti,ab OR arthralgyl:ti,ab OR asaetta:ti,ab OR asaflow:ti,ab OR asaphen:ti,ab OR asapor:ti,ab OR asatard:ti,ab OR asawin:ti,ab OR aspec:ti,ab OR 'aspec-ec':ti,ab OR aspent:ti,ab OR aspergum:ti,ab OR aspex:ti,ab OR aspillets:ti,ab OR aspirem:ti,ab OR aspirgran:ti,ab OR aspiricor:ti,ab OR aspirin:ti,ab OR aspirina:ti,ab OR aspirine:ti,ab OR aspirinine:ti,ab OR aspirisucre:ti,ab OR aspisol:ti,ab OR 'aspo cid':ti,ab OR aspro:ti,ab OR asproflash:ti,ab OR asrina:ti,ab OR asrivo:ti,ab OR asta:ti,ab OR asteric:ti,ab OR astrix:ti,ab OR bamyl:ti,ab OR bayaspirina:ti,ab OR bebesan:ti,ab OR biprin:ti,ab OR bokey:ti,ab OR boxazin:ti,ab OR breoprin:ti,ab OR bufferincafenol:ti,ab OR caprin:ti,ab OR cardioasa:ti,ab OR cardioasae:ti,ab OR cardioaspirina:ti,ab OR cartia:ti,ab OR caspirin:ti,ab OR catalgine:ti,ab OR catalgix:ti,ab OR cemerit:ti,ab OR cemirit:ti,ab OR claradin:ti,ab OR claragine:ti,ab OR colfarit:ti,ab OR comoprin:ti,ab OR contrheuma:ti,ab OR darosal:ti,ab OR dispirin:ti,ab OR dolean:ti,ab OR durlaza:ti,ab OR dusil:ti,ab OR easprin:ti,ab OR ecasil:ti,ab OR ecosprin:ti,ab OR ecotrin:ti,ab OR egalgic:ti,ab OR emocin:ti,ab OR empirin:ti,ab OR encaprin:ti,ab OR 'encine em':ti,ab OR endosprin:ti,ab OR entaprin:ti,ab OR entericin:ti,ab OR enteroprin:ti,ab OR enterosarine:ti,ab OR enterospirine:ti,ab OR entrophen:ti,ab OR eskotrin:ti,ab OR euthermine:ti,ab OR extren:ti,ab OR flamasacard:ti,ab OR genasprin:ti,ab OR globentyl:ti,ab OR godamed:ti,ab OR gotosan:ti,ab OR helicon:ti,ab OR 'herz ass':ti,ab OR hjertemagnyl:ti,ab OR idotyl:ti,ab OR 'infatabs a':ti,ab OR istopirin:ti,ab OR istopyrine:ti,ab OR ivepirine:ti,ab OR juvepirine:ti,ab OR keypo:ti,ab OR kilios:ti,ab OR kinderaspirin:ti,ab OR 'magnecyl brus':ti,ab OR 'magnyl dak':ti,ab OR 'mcn r 358':ti,ab OR measurin:ti,ab OR mejoral:ti,ab OR melabon:ti,ab OR micristin:ti,ab OR micropyryn:ti,ab OR migrasaa:ti,ab OR mikristin:ti,ab OR miniasal:ti,ab OR mycristin:ti,ab OR naspro:ti,ab OR novasen:ti,ab OR 'nu seal':ti,ab OR 'nu-seals':ti,ab OR nuseals:ti,ab OR 'ortho acetoxibenzoate':ti,ab OR 'ortho acetyloxybenzoate':ti,ab OR ostoprin:ti,ab OR

pancemol:ti,ab OR paracin:ti,ab OR paynocil:ti,ab OR pengo:ti,ab OR 'platet 300 clearab':ti,ab OR plewin:ti,ab OR polopiryna:ti,ab OR premaspin:ti,ab OR primaspan:ti,ab OR proprin:ti,ab OR pyronoval:ti,ab OR reumyl:ti,ab OR rhodine:ti,ab OR rhonal:ti,ab OR ronal:ti,ab OR salacetin:ti,ab OR salacetogen:ti,ab OR saletin:ti,ab OR salisalido:ti,ab OR salospir:ti,ab OR sargepirine:ti,ab OR sedergine:ti,ab OR soldral:ti,ab OR solpyron:ti,ab OR solucetyl:ti,ab OR solupsa:ti,ab OR spren:ti,ab OR 'super tru':ti,ab OR tapal:ti,ab OR temagin:ti,ab OR tevapirin:ti,ab OR 'th 2152':ti,ab OR 'thrombo-aspillets':ti,ab OR 'toldex retard':ti,ab OR treupahlin:ti,ab OR treuphalin:ti,ab OR tromalyt:ti,ab OR tromcor:ti,ab OR turivital:ti,ab OR verin:ti,ab OR vitalink:ti,ab OR zorprin:ti,ab OR 'acetylsalicylic acid':ti,ab OR (('diclofenac'/exp OR diclofenac:ti,ab OR abdiflam:ti,ab OR abitre:ti,ab OR acufam:ti,ab OR akis:ti,ab OR algipatch:ti,ab OR algistick:ti,ab OR algopain) AND eze:ti,ab OR algoplast:ti,ab OR allvoran:ti,ab OR almiral:ti,ab OR alonpin:ti,ab OR antacalm:ti,ab OR 'apodiclofenac ec':ti,ab OR arcanafenac:ti,ab OR arthrifen:ti,ab OR artren:ti,ab OR artrenac:ti,ab OR artrites:ti,ab OR assaren:ti,ab OR athrofen:ti,ab OR 'berafen gel':ti,ab OR berifen:ti,ab OR betaren:ti,ab OR bolabomin:ti,ab OR calozan:ti,ab OR catanac:ti,ab OR catas:ti,ab OR cencenag:ti,ab OR 'clofar':ti,ab OR clofec:ti,ab OR clofen:ti,ab OR clonac:ti,ab OR clonaren:ti,ab OR clonodifen:ti,ab OR cordralan:ti,ab OR curinfram:ti,ab OR declophen:ti,ab OR decrol:ti,ab OR 'deflam-k':ti,ab OR deflamat:ti,ab OR delphinac:ti,ab OR denaclof:ti,ab OR depain:ti,ab OR diceus:ti,ab OR dicipan:ti,ab OR diclac:ti,ab OR diclax:ti,ab OR diclo:ti,ab OR 'diclo-basan':ti,ab OR diclobasan:ti,ab OR diclobene:ti,ab OR diclod:ti,ab OR diclodent:ti,ab OR diclodoc:ti,ab OR diclodolor:ti,ab OR diclofen:ti,ab OR diclofen) AND cremogel:ti,ab OR dicloflam:ti,ab OR diclohexal:ti,ab OR dicloin:ti,ab OR diclomax:ti,ab OR diclomol:ti,ab OR diclon:ti,ab OR diclopax:ti,ab OR 'diclophenac sodium':ti,ab OR diclopuren:ti,ab OR dicloral:ti,ab OR diclorecep:ti,ab OR dicloren:ti,ab OR dicloreum:ti,ab OR 'diclosan sr':ti,ab OR diclosian:ti,ab OR diclotec:ti,ab OR diclowal:ti,ab OR dicsnal:ti,ab OR difen:ti,ab OR difena:ti,ab OR difenac:ti,ab OR 'difenol gel':ti,ab OR 'difnal k':ti,ab OR dioxaflex:ti,ab OR divoltar:ti,ab OR dixol:ti,ab OR doflastad:ti,ab OR doflex:ti,ab OR dolaren:ti,ab OR 'dolflam-retard':ti,ab OR 'dolo voltaren':ti,ab OR doloflam:ti,ab OR dolotren:ti,ab OR doragon:ti,ab OR dosanac:ti,ab OR duravolten:ti,ab OR 'dycon sr':ti,ab OR dyloject:ti,ab OR ecofenac:ti,ab OR econac:ti,ab OR effekton:ti,ab OR eflagen:ti,ab OR epifenac:ti,ab OR eslofen:ti,ab OR evadol:ti,ab OR evinopon:ti,ab OR feloran:ti,ab OR fenac:ti,ab OR fenadium:ti,ab OR fenaspec:ti,ab OR flameril:ti,ab OR flexagen:ti,ab OR flogofenac:ti,ab OR 'flogosin d':ti,ab OR flogozan:ti,ab OR 'fortfen sr':ti,ab OR freejex:ti,ab OR 'gp 45840':ti,ab OR grofenac:ti,ab OR hizemin:ti,ab OR imflac:ti,ab OR 'inac gel':ti,ab OR indicam:ti,ab OR inflamac:ti,ab OR inflanac:ti,ab OR 'isv 205':ti,ab OR isv205:ti,ab OR 'jonac gel':ti,ab OR kadiflam:ti,ab OR kinespir:ti,ab OR 'klofen l':ti,ab OR klotaren:ti,ab OR kriplex:ti,ab OR lesflam:ti,ab OR leviogel:ti,ab OR lifenac:ti,ab OR lofenac:ti,ab OR lotirac:ti,ab OR magluphen:ti,ab OR merflam:ti,ab OR modifenac:ti,ab OR monoflam:ti,ab OR motifene:ti,ab OR naboal:ti,ab OR 'nac gel':ti,ab OR naclof:ti,ab OR nacoflar:ti,ab OR nadifen:ti,ab OR novapirina:ti,ab OR 'novo-difenac':ti,ab OR novolten:ti,ab OR ofenac:ti,ab OR olfen:ti,ab OR 'olfen-75 sr':ti,ab OR optanac:ti,ab OR orthophen:ti,ab OR osteoflam:ti,ab OR painstop:ti,ab OR panamor:ti,ab OR pennsaid:ti,ab OR profenac:ti,ab OR 'relaxyl gel':ti,ab OR remethan:ti,ab OR 'renvol emulgel':ti,ab OR rewodina:ti,ab OR rheufenac:ti,ab OR rheumafen:ti,ab OR rheumatac:ti,ab OR rhewlin:ti,ab OR rhumalgan:ti,ab OR rolactin:ti,ab OR sailib:ti,ab OR savismin:ti,ab OR sefnac:ti,ab OR slofenac:ti,ab OR solaraze:ti,ab OR sophenoderm:ti,ab OR soproxen:ti,ab OR spraymik:ti,ab OR 'sr 318t':ti,ab OR staren:ti,ab OR 'sting gel':ti,ab OR tabiflex:ti,ab OR 'tigen plaster':ti,ab OR toraren:ti,ab OR traulen:ti,ab OR tsudohmin:ti,ab OR uniclonax:ti,ab OR uniren:ti,ab OR valentac:ti,ab OR vartelon:ti,ab OR veral:ti,ab OR voldal:ti,ab OR voldic:ti,ab OR volero:ti,ab OR volfenac:ti,ab OR 'volna-k':ti,ab OR volsaid:ti,ab OR volta:ti,ab OR 'voltadex emulgel':ti,ab OR voltadvance:ti,ab OR voltalen:ti,ab OR 'voltalen emulgel':ti,ab OR voltalgan:ti,ab OR voltaren:ti,ab OR 'voltaren-xr':ti,ab OR voltarene:ti,ab OR voltarenspe:ti,ab OR voltarol:ti,ab OR voltine:ti,ab OR voltral:ti,ab OR voltrix:ti,ab OR 'voren emulgel':ti,ab OR votalen:ti,ab OR voveran:ti,ab OR vurdon:ti,ab OR wergyl:ti,ab OR xenid:ti,ab OR yuren:ti,ab OR zolterol:ti,ab OR zorvolex:ti,ab OR 'etodolac'/exp OR etodolac:ti,ab OR 'ay 24236':ti,ab OR ay24236:ti,ab OR ecridoxan:ti,ab OR edolan:ti,ab OR entrang:ti,ab OR etodin:ti,ab OR 'etodolic acid':ti,ab OR etonox:ti,ab OR etopan:ti,ab OR hypen:ti,ab OR iodine:ti,ab OR lonene:ti,ab OR lonine:ti,ab OR osteluc:ti,ab OR ramodar:ti,ab OR 'sdx 101':ti,ab OR sdx101:ti,ab OR tedolan:ti,ab OR toselac:ti,ab OR ultradol:ti,ab OR zedolac:ti,ab OR 'ibuprofen'/exp OR ibuprofen:ti,ab OR (('adex 200':ti,ab OR advil:ti,ab OR afebril:ti,ab OR aktren:ti,ab OR algifor:ti,ab OR algofen:ti,ab OR algoflex:ti,ab OR allipen:ti,ab OR 'am-fam 400':ti,ab OR anadvil:ti,ab OR

analgl:ti,ab OR anbifen:ti,ab OR anco:ti,ab OR andran:ti,ab OR anlagen:ti,ab OR antarene:ti,ab OR antinflam:ti,ab OR 'apo-ibuprofen':ti,ab OR 'atril 300':ti,ab OR attritin:ti,ab OR balkaprofen:ti,ab OR bestafen:ti,ab OR betaprofen:ti,ab OR bifen:ti,ab OR bluton:ti,ab OR brufanic:ti,ab OR brufen:ti,ab OR brufort:ti,ab OR brugesic:ti,ab OR brumed:ti,ab OR buburone:ti,ab OR bufect:ti,ab) AND bufohexal:ti,ab) OR bupogestic:ti,ab OR burana:ti,ab OR butacortelone:ti,ab OR caldolor:ti,ab OR 'cap-profen':ti,ab OR cenbufen:ti,ab OR combiflam:ti,ab OR contraneural:ti,ab OR cuprofen:ti,ab OR 'dc 7034':ti,ab OR dc7034:ti,ab OR 'dg 7034':ti,ab OR dg7034:ti,ab OR dibufen:ti,ab OR 'diffutab sr 600':ti,ab OR 'dolan fp':ti,ab OR dolgit:ti,ab OR dolocyl:ti,ab OR dolodolgit:ti,ab OR 'dolofen-f':ti,ab OR dolomax:ti,ab OR dolormin:ti,ab OR dolval:ti,ab OR 'donjust b':ti,ab OR dorival:ti,ab OR druisel:ti,ab OR easifon:ti,ab OR ecoprofen:ti,ab OR emflam:ti,ab OR 'emflam-200':ti,ab OR epobron:ti,ab OR exidol:ti,ab OR expanfen:ti,ab OR febratic:ti,ab OR febryn:ti,ab OR femapirin:ti,ab OR fenalgic:ti,ab OR fenbid:ti,ab OR flamicon:ti,ab OR 'gyno-neuralgin':ti,ab OR 'h-loniten':ti,ab OR halprin:ti,ab OR haltran:ti,ab OR 'ib-100':ti,ab OR ibofen:ti,ab OR ibosure:ti,ab OR ibu:ti,ab OR 'ibu slow':ti,ab OR 'ibu-4':ti,ab OR 'ibu-6':ti,ab OR 'ibu-8':ti,ab OR 'ibuslow':ti,ab OR 'ibutab':ti,ab OR ibuberl:ti,ab OR ibudak:ti,ab OR ibufen:ti,ab OR ibuflam:ti,ab OR ibufug:ti,ab OR ibugel:ti,ab OR ibugesic:ti,ab OR ibulgan:ti,ab OR ibuloid:ti,ab OR ibumetin:ti,ab OR ibupen:ti,ab OR ibupirac:ti,ab OR ibuprin:ti,ab OR ibuprocin:ti,ab OR iburon:ti,ab OR ibusal:ti,ab OR ibustar:ti,ab OR ibusynth:ti,ab OR ibutop:ti,ab OR 'idyl sr':ti,ab OR infibu:ti,ab OR ipren:ti,ab OR irfen:ti,ab OR junifen:ti,ab OR kontraneural:ti,ab OR lamidon:ti,ab OR librofem:ti,ab OR lidifen:ti,ab OR liptan:ti,ab OR lopane:ti,ab OR malafene:ti,ab OR maxagesic:ti,ab OR 'mcn r 1451':ti,ab OR medicol:ti,ab OR medipren:ti,ab OR mediprin:ti,ab OR mensoton:ti,ab OR midol:ti,ab OR motrin:ti,ab OR mynosedin:ti,ab OR 'nagifen-d':ti,ab OR napacetin:ti,ab OR neobrufen:ti,ab OR nerofen:ti,ab OR neutropain:ti,ab OR nobfelon:ti,ab OR nobgen:ti,ab OR 'norflam-t':ti,ab OR noritis:ti,ab OR norton:ti,ab OR novogent:ti,ab OR novoprofen:ti,ab OR nugin:ti,ab OR nuprin:ti,ab OR nureflex:ti,ab OR nurofen:ti,ab OR optifen:ti,ab OR opturem:ti,ab OR ostarin:ti,ab OR ostofen:ti,ab OR paduden:ti,ab OR panafen:ti,ab OR pedea:ti,ab OR perofen:ti,ab OR proartinal:ti,ab OR profen:ti,ab OR profeno:ti,ab OR proflex:ti,ab OR proris:ti,ab OR provon:ti,ab OR quadrax:ti,ab OR rafen:ti,ab OR ranofen:ti,ab OR rebugen:ti,ab OR renidon:ti,ab OR reuvol:ti,ab OR rhelafen:ti,ab OR roidenin:ti,ab OR rufen:ti,ab OR rupan:ti,ab OR schufen:ti,ab OR seclodin:ti,ab OR 'solufen lidose':ti,ab OR spedifen:ti,ab OR spifen:ti,ab OR syntofene:ti,ab OR 'tabprofen':ti,ab OR tabalon:ti,ab OR taskine:ti,ab OR tatanal:ti,ab OR tofen:ti,ab OR trendar:ti,ab OR umafen:ti,ab OR unipro:ti,ab OR upfen:ti,ab OR uprofen:ti,ab OR urem:ti,ab OR zofen:ti,ab OR 'indometacin'/exp OR algiflam:ti,ab OR algometacin:ti,ab OR amuno:ti,ab OR 'antalgin dialicels':ti,ab OR 'apo-indomethacin':ti,ab OR areumatin:ti,ab OR argilex:ti,ab OR arthrexin:ti,ab OR articulen:ti,ab OR artracin:ti,ab OR 'artrilona s':ti,ab OR artrinovo:ti,ab OR artrocid:ti,ab OR asimet:ti,ab OR benocid:ti,ab OR betacin:ti,ab OR bonidon:ti,ab OR boutycin:ti,ab OR catlep:ti,ab OR 'chrono indocid':ti,ab OR 'chrono-indocid':ti,ab OR chronoindocid:ti,ab OR confortid:ti,ab OR docin:ti,ab OR dolazal:ti,ab OR dolazol:ti,ab OR dolcidium:ti,ab OR dometin:ti,ab OR durametacin:ti,ab OR 'elmego spray':ti,ab OR elmetacin:ti,ab OR endometacin:ti,ab OR flamaret:ti,ab OR 'flexin continuus':ti,ab OR grindocin:ti,ab OR helvecin:ti,ab OR idicin:ti,ab OR 'im-75':ti,ab OR imbrilon:ti,ab OR imet:ti,ab OR inacid:ti,ab OR indacin:ti,ab OR indalgin:ti,ab OR inderapollon:ti,ab OR indicin:ti,ab OR 'indo phlogont':ti,ab OR 'indo-lemmon':ti,ab OR 'indophlogont':ti,ab OR 'indo-tablinen':ti,ab OR indocap:ti,ab OR indocid:ti,ab OR 'indocid-r':ti,ab OR indocin:ti,ab OR indocolir:ti,ab OR indocollyre:ti,ab OR indogesic:ti,ab OR indolag:ti,ab OR indolemmon:ti,ab OR indomecin:ti,ab OR indomed:ti,ab OR indomee:ti,ab OR indomelan:ti,ab OR indomelol:ti,ab OR 'indomet retard':ti,ab OR indometacin:ti,ab OR indometacine:ti,ab OR indomethacin:ti,ab OR indomethacine:ti,ab OR indomethacinum:ti,ab OR indomethegan:ti,ab OR 'indometicina mckesson':ti,ab OR indometin:ti,ab OR indomexum:ti,ab OR indomin:ti,ab OR indono:ti,ab OR indoptic:ti,ab OR indoptol:ti,ab OR indorektal:ti,ab OR indorem:ti,ab OR indos:ti,ab OR indosan:ti,ab OR indosima:ti,ab OR indosmos:ti,ab OR indotard:ti,ab OR indovis:ti,ab OR indoxen:ti,ab OR indoy:ti,ab OR indren:ti,ab OR indrenin:ti,ab OR indylon:ti,ab OR inflazon:ti,ab OR inmetsin:ti,ab OR inteban:ti,ab OR lauzit:ti,ab OR luiflex:ti,ab OR malival:ti,ab OR 'mcn r 1166':ti,ab OR 'mcn r1166':ti,ab OR metacen:ti,ab OR methacin:ti,ab OR methindol:ti,ab OR methindole:ti,ab OR methocaps:ti,ab OR metindol:ti,ab OR mezolin:ti,ab OR miometacen:ti,ab OR 'mk 615':ti,ab OR mk615:ti,ab OR mobilan:ti,ab OR novomethacin:ti,ab OR osmogit:ti,ab OR osmosin:ti,ab OR reumacid:ti,ab OR reusin:ti,ab OR rheumacid:ti,ab OR rheumacin:ti,ab OR salinac:ti,ab OR servimeta:ti,ab OR sidocin:ti,ab OR tannex:ti,ab OR taye:ti,ab OR tivorbex:ti,ab OR 'vi-

gel':ti,ab OR vonum:ti,ab OR (((('ketoprofen'/exp OR ketoprofen:ti,ab OR alreumat:ti,ab OR alrhemun:ti,ab OR alrheumat:ti,ab OR alrheumin:ti,ab OR alrheumun:ti,ab OR alrhumat:ti,ab OR aneol:ti,ab OR anzema:ti,ab OR 'apo-keto':ti,ab OR arcental:ti,ab OR begsan:ti,ab OR 'bi-profenid':ti,ab OR 'bi-rofenid':ti,ab OR biprofenid:ti,ab OR capisten:ti,ab OR cetoprofen:ti,ab OR diractin:ti,ab OR dolofar:ti,ab OR drastirel:ti,ab OR efiken:ti,ab OR epatec:ti,ab OR fastum:ti,ab OR fetik:ti,ab OR floramil:ti,ab OR gabrilen:ti,ab OR 'gesicpad k':ti,ab OR helenil:ti,ab OR ibifen:ti,ab OR jomezal:ti,ab OR kaltrofen:ti,ab OR kebanon:ti,ab OR keduril:ti,ab OR kefen:ti,ab OR kehancer:ti,ab OR kenhancer:ti,ab OR 'kenofen gel':ti,ab OR keotsan:ti,ab OR keplat:ti,ab OR keprofen:ti,ab OR ketadom:ti,ab OR ketin:ti,ab OR 'keto film':ti,ab OR ketofarm:ti,ab OR ketofen:ti,ab OR ketoflam:ti,ab OR ketolgin:ti,ab OR ketomex:ti,ab OR ketonal:ti,ab OR ketoprofene:ti,ab OR ketores:ti,ab OR ketorin:ti,ab OR ketosolan:ti,ab OR ketospray:ti,ab OR ketum:ti,ab OR knavon:ti,ab OR 'kpl 202':ti,ab OR liotondol:ti,ab OR lisactiv) AND gola:ti,ab OR mohrus:ti,ab OR naxal:ti,ab OR 'novo-keto-ec':ti,ab OR 'opokan keto':ti,ab OR orochet:ti,ab OR orucote:ti,ab OR orudis:ti,ab) AND 'orudis r-pr':ti,ab) OR oruvail:ti,ab OR oscorel:ti,ab OR ovurila:ti,ab OR oxoprofene:ti,ab OR phardol:ti,ab OR profecom:ti,ab OR profenid:ti,ab OR profika:ti,ab OR prontoflex:ti,ab OR profoten:ti,ab OR 'provail cr':ti,ab OR rematof:ti,ab OR rhetoflam:ti,ab OR 'rheuna pap':ti,ab OR rofenid:ti,ab OR rofixdol:ti,ab OR 'rp 19583':ti,ab OR siduro:ti,ab OR spondylon:ti,ab OR tiloket:ti,ab OR toprec:ti,ab OR treosin:ti,ab OR yerasel:ti,ab OR 'meloxicam'/exp OR meloxicam:ti,ab OR acticam:ti,ab OR aflamid:ti,ab OR artrilox:ti,ab OR contacera:ti,ab OR dormelox:ti,ab OR ecax:ti,ab OR emdocam:ti,ab OR exel:ti,ab OR flexicam:ti,ab OR flodin:ti,ab OR hexaphlogin:ti,ab OR inflacam:ti,ab OR loxibest:ti,ab OR loxicam:ti,ab OR loxicom:ti,ab OR masflex:ti,ab OR mecox:ti,ab OR 'melod':ti,ab OR melcox:ti,ab OR melicam:ti,ab OR melocam:ti,ab OR melocox:ti,ab OR melosolute:ti,ab OR melosteral:ti,ab OR melosus:ti,ab OR melovem:ti,ab OR melox:ti,ab OR meloxidolor:ti,ab OR meloxidyl:ti,ab OR meloxin:ti,ab OR meloxivet:ti,ab OR meloxoral:ti,ab OR merapiran:ti,ab OR mesoxicam:ti,ab OR metacam:ti,ab OR mevamox:ti,ab OR mexpharm:ti,ab OR miloxam:ti,ab OR mobec:ti,ab OR mobic:ti,ab OR mobicox:ti,ab OR mopik:ti,ab OR movalis:ti,ab OR movatec:ti,ab OR 'movicox':ti,ab OR movicox:ti,ab OR mowin:ti,ab OR muvera:ti,ab OR ostelox:ti,ab OR parocin:ti,ab OR rafree:ti,ab OR recocam:ti,ab OR revitacam:ti,ab OR rheumocam:ti,ab OR rumonal:ti,ab OR vivlodex:ti,ab OR 'nabumetone'/exp OR nabumetone:ti,ab OR aflex:ti,ab OR anfer:ti,ab OR arthaxan:ti,ab OR balmox:ti,ab OR 'brl 14777':ti,ab OR brl14777:ti,ab OR bumetone:ti,ab OR consolan:ti,ab OR diosmal:ti,ab OR goflox:ti,ab OR labuton:ti,ab OR listran:ti,ab OR mebutan:ti,ab OR nabentac:ti,ab OR nabone:ti,ab OR nabonet:ti,ab OR nabuco:ti,ab OR nabucoc:ti,ab OR nabuflam:ti,ab OR nabumeton:ti,ab OR naburen:ti,ab OR nabuser:ti,ab OR nadorex:ti,ab OR naflex:ti,ab OR nametone:ti,ab OR 'no-ton':ti,ab OR prodac:ti,ab OR relafen:ti,ab OR relif:ti,ab OR relifen:ti,ab OR relifex:ti,ab OR reliflex:ti,ab OR relisan:ti,ab OR relitone:ti,ab OR subuton:ti,ab OR tanleeg:ti,ab OR tontec:ti,ab OR unimetone:ti,ab OR 'naproxen'/exp OR naproxen:ti,ab OR acusprain:ti,ab OR aflamax:ti,ab OR aflaxen:ti,ab OR agilex:ti,ab OR agilxen:ti,ab OR aleve:ti,ab OR alpoxen:ti,ab OR alpron:ti,ab OR anaprox:ti,ab OR 'anaproxds':ti,ab OR anexopen:ti,ab OR 'apo-naproxen':ti,ab OR apranax:ti,ab OR apraxin:ti,ab OR apronax:ti,ab OR artagen:ti,ab OR artrion:ti,ab OR artroxen:ti,ab OR 'axer alfa':ti,ab OR babel:ti,ab OR bipronyl:ti,ab OR bonyl:ti,ab OR congec:ti,ab OR crysanal:ti,ab OR dafloxen:ti,ab OR daprox:ti,ab OR 'daprox entero':ti,ab OR deflamox:ti,ab OR diferbest:ti,ab OR diocodal:ti,ab OR dysmenalgit:ti,ab OR equiproxen:ti,ab OR femex:ti,ab OR flanax:ti,ab OR floginax:ti,ab OR flonax:ti,ab OR floxene:ti,ab OR fuxen:ti,ab OR gibixen:ti,ab OR headlon:ti,ab OR iraxen:ti,ab OR laraflex:ti,ab OR lefaine:ti,ab OR leniartil:ti,ab OR licorax:ti,ab OR methoxypropiocin:ti,ab OR nafasol:ti,ab OR naixan:ti,ab OR napolon:ti,ab OR naposin:ti,ab OR naprelan:ti,ab OR napren:ti,ab OR naprium:ti,ab OR naprius:ti,ab OR naproflam:ti,ab OR naprogesic:ti,ab OR naprong:ti,ab OR naprontag:ti,ab OR naprorex:ti,ab OR naprosyn:ti,ab OR naprosyne:ti,ab OR naprovite:ti,ab OR naproxi:ti,ab OR naproxyn:ti,ab OR naprozyne:ti,ab OR naprux:ti,ab OR napxen:ti,ab OR narma:ti,ab OR narocin:ti,ab OR narox:ti,ab OR 'narox e':ti,ab OR naxen:ti,ab OR 'naxen-f cr':ti,ab OR naxopren:ti,ab OR naxyn:ti,ab OR neprossin:ti,ab OR norswel:ti,ab OR 'novo-naprox':ti,ab OR novonaprox:ti,ab OR novuran:ti,ab OR nuprafem:ti,ab OR nycopren:ti,ab OR pactens:ti,ab OR prexan:ti,ab OR priaxen:ti,ab OR primeral:ti,ab OR prodilor:ti,ab OR pronaxen:ti,ab OR proxen:ti,ab OR proxidol:ti,ab OR rahsen:ti,ab OR 'rs 3540':ti,ab OR 'rs 3650':ti,ab OR rs3540:ti,ab OR rs3650:ti,ab OR sanomed:ti,ab OR saritilron:ti,ab OR seladin:ti,ab OR shiprosyn:ti,ab OR sutolin:ti,ab OR synaprosyn:ti,ab OR synflex:ti,ab OR tohexen:ti,ab OR 'u-ritis':ti,ab OR uniflam:ti,ab OR velsay:ti,ab OR veradol:ti,ab OR vinsen:ti,ab OR wintrex:ti,ab OR xenar:ti,ab OR xenobid:ti,ab OR (('piroxicam'/exp OR

piroxicam:ti,ab OR alganpar:ti,ab OR antiflog:ti,ab OR 'apo-piroxicam':ti,ab OR apopiroxicam:ti,ab OR arpyrox:ti,ab OR artilase:ti,ab OR artroxicam:ti,ab OR atidem:ti,ab OR baxo:ti,ab OR benoxicam:ti,ab OR brexic:ti,ab OR brexodin:ti,ab OR camrox:ti,ab OR 'candyl-d':ti,ab OR capxidini:ti,ab OR 'citoken t':ti,ab OR 'cp 16171':ti,ab OR cp16171:ti,ab OR dacam:ti,ab OR desinflam:ti,ab OR dixonal:ti,ab OR dolexan:ti,ab OR dolonex:ti,ab OR erazon:ti,ab OR exipan:ti,ab OR facicam:ti,ab OR felcicam:ti,ab OR felden:ti,ab OR feldene:ti,ab OR felrox:ti,ab OR felxicam:ti,ab OR 'flamic gel':ti,ab OR flaxine:ti,ab OR flexirox:ti,ab OR floglugen:ti,ab OR flogobene:ti,ab OR flogosan:ti,ab OR fulden:ti,ab OR hotemin:ti,ab OR infeld:ti,ab OR inflamene:ti,ab OR konshien:ti,ab OR kydoflam:ti,ab OR larapam:ti,ab OR leciva:ti,ab OR macroxam:ti,ab OR mobilis:ti,ab OR 'movon gel':ti,ab OR 'movon-20':ti,ab OR moxicam:ti,ab OR novopirocam:ti,ab OR 'nu-pirox':ti,ab OR osteral:ti,ab OR parixam:ti,ab OR piraldene:ti,ab OR piram:ti,ab OR 'piram-d':ti,ab OR pirax:ti,ab OR pirkam:ti,ab OR pirocutan:ti,ab OR pirocutan) AND gel:ti,ab) OR piroftal:ti,ab OR 'pirohexal d':ti,ab OR pirom:ti,ab OR pirox:ti,ab OR piroxan:ti,ab OR piroxedol:ti,ab OR piroxene:ti,ab OR piroxim:ti,ab OR piroxton:ti,ab OR pixicam:ti,ab OR posidene:ti,ab OR priorheum:ti,ab OR proxalyoc:ti,ab OR proxicam:ti,ab OR pyrocaps:ti,ab OR pyroxy:ti,ab OR raxicam:ti,ab OR rexicam:ti,ab OR rheugesic:ti,ab OR riacen:ti,ab OR rosic:ti,ab OR rosiden:ti,ab OR rosig:ti,ab OR 'rosig-d':ti,ab OR roxal:ti,ab OR roxicam:ti,ab OR roxium:ti,ab OR ruvamed:ti,ab OR scandene:ti,ab OR sefdene:ti,ab OR sinalgico:ti,ab OR sofden:ti,ab OR sotilen:ti,ab OR stopen:ti,ab OR tropidene:ti,ab OR unicam:ti,ab OR vidapirocam:ti,ab OR xicalom:ti,ab OR xicam:ti,ab OR xycam:ti,ab OR zitumex:ti,ab OR zunden:ti,ab OR 'sulindac sulfide/exp OR 'sulindac sulfide':ti,ab OR 'tolmetin/exp OR tolmetin:ti,ab OR 'mcn 2559':ti,ab OR 'mcn 2559 21 98':ti,ab OR midocil:ti,ab OR reutol:ti,ab OR tolectin:ti,ab OR tolmetine:ti,ab OR (('salazosulfapyridine'/exp OR 'salazosulfapyridine':ti,ab OR 'azlufidine en - tabs':ti,ab OR azopyrin:ti,ab OR azopyrine:ti,ab OR azosulfidine:ti,ab OR azulfide:ti,ab OR azulfidina:ti,ab OR azulfidine:ti,ab OR azulfidine) AND 'en tabs':ti,ab) OR azulfin:ti,ab OR benzosulfa:ti,ab OR 'colo pleon':ti,ab OR 'colo-pleon':ti,ab OR colopleon:ti,ab OR disalazin:ti,ab OR gastropyrin:ti,ab OR 'pleon ra':ti,ab OR 'pyralin en':ti,ab OR rorasul:ti,ab OR rosulfant:ti,ab OR 's.a.s.-500':ti,ab OR salazine:ti,ab OR 'salazo sulfapyridine':ti,ab OR salazodin:ti,ab OR salazopirina:ti,ab OR salazopyridin:ti,ab OR salazopyridine:ti,ab OR salazopyrin:ti,ab OR 'salazopyrin entabs':ti,ab OR 'salazopyrin-en':ti,ab OR salazopyrina:ti,ab OR salazopyrine:ti,ab OR 'salazosulfa pyridine':ti,ab OR salazosulfpyridine:ti,ab OR 'salicyl azo sulfapyridine':ti,ab OR salicylazosulfapyridin:ti,ab OR salicylazosulfapyridine:ti,ab OR salisulf:ti,ab OR salopyr:ti,ab OR saridine:ti,ab OR 'sas 500':ti,ab OR sulcolon:ti,ab OR sulfasalazine:ti,ab OR sulfasalazine:ti,ab OR sulfosalazine:ti,ab OR sulphasalazine:ti,ab OR zopyrin:ti,ab OR (('methotrexate'/exp OR 'a methopterin':ti,ab OR abitrexate:ti,ab OR amethopterin:ti,ab OR amethopterin:ti,ab OR amethopterin:ti,ab OR antifolan:ti,ab OR biotrexate:ti,ab OR canceren:ti,ab OR 'cl 14377':ti,ab OR cl14377:ti,ab OR emtexate:ti,ab OR emthexat:ti,ab OR emthexate:ti,ab OR emtrexate:ti,ab OR enthexate:ti,ab OR farmitrexat:ti,ab OR farmitrexate:ti,ab OR farmotrex:ti,ab OR folex:ti,ab OR ifamet:ti,ab OR imeth:ti,ab OR intradose) AND mtx:ti,ab) OR jylamvo:ti,ab OR lantarel:ti,ab OR ledertrexate:ti,ab OR maxtrex:ti,ab OR metex:ti,ab OR methoblastin:ti,ab OR methohexate:ti,ab OR methotrate:ti,ab OR methotrexat:ti,ab OR methotrexato:ti,ab OR methoxtrexate:ti,ab OR methrotrexate:ti,ab OR methylaminopterin:ti,ab OR methylaminopterin:ti,ab OR meticol:ti,ab OR metoject:ti,ab OR metothrexate:ti,ab OR metotrexat:ti,ab OR metotrexate:ti,ab OR metotrexin:ti,ab OR metrex:ti,ab OR mexate:ti,ab OR 'mexate-aq':ti,ab OR 'mpi 5004':ti,ab OR mpi5004:ti,ab OR mtx:ti,ab OR neotrexate:ti,ab OR nordimet:ti,ab OR novatrex:ti,ab OR 'nsc 740':ti,ab OR nsc740:ti,ab OR otrexup:ti,ab OR rasuvo:ti,ab OR reumatrex:ti,ab OR rheumatrex:ti,ab OR texate:ti,ab OR 'texate-t':ti,ab OR texorate:ti,ab OR trexall:ti,ab OR xaken:ti,ab OR zexate:ti,ab OR methotrexate:ti,ab OR 'leflunomide'/exp OR arabloc:ti,ab OR arava:ti,ab OR 'hwa 486':ti,ab OR hwa486:ti,ab OR leflunomide:ti,ab OR repso:ti,ab OR 'rs 34821':ti,ab OR rs34821:ti,ab OR 'su 101':ti,ab OR su101:ti,ab OR 'azathioprine'/exp OR arathioprin:ti,ab OR arathioprine:ti,ab OR 'aza-q':ti,ab OR azafalk:ti,ab OR azahexal:ti,ab OR azamedac:ti,ab OR azamun:ti,ab OR azamune:ti,ab OR azanin:ti,ab OR azapin:ti,ab OR azapress:ti,ab OR azaprine:ti,ab OR azarex:ti,ab OR azasan:ti,ab OR azathiodura:ti,ab OR azathiopine:ti,ab OR azathioprim:ti,ab OR azathioprin:ti,ab OR 'azathioprine sodium':ti,ab OR azathiopurine:ti,ab OR azathropsin:ti,ab OR azatioprina:ti,ab OR azatox:ti,ab OR azatrimem:ti,ab OR azopi:ti,ab OR azoran:ti,ab OR azothioprin:ti,ab OR azothioprine:ti,ab OR 'bw 57 322':ti,ab OR 'bw 57-322':ti,ab OR 'bw 57322':ti,ab OR bw57322:ti,ab OR colinsan:ti,ab OR immuran:ti,ab OR immurel:ti,ab OR immuthera:ti,ab OR imunen:ti,ab OR imuprin:ti,ab OR imuran:ti,ab OR imurane:ti,ab OR

imurek:ti,ab OR imurel:ti,ab OR imuren:ti,ab OR 'nsc 39084':ti,ab OR nsc39084:ti,ab OR thioazepri:ti,ab OR thioprine:ti,ab OR transimune:ti,ab OR zytrim:ti,ab OR azathioprine:ti,ab OR (('mercaptopurine'/exp OR 'mercaptopurine':ti,ab OR '6 mercapto purine':ti,ab OR '6 mercaptopurin':ti,ab OR '6 mercaptopurine':ti,ab OR '6 mercaptopurine monohydrate':ti,ab OR '6 mp':ti,ab OR '6 purinethiol':ti,ab OR 6) AND 'purinethiol hydrate':ti,ab) OR '6 thiohypoxanthine':ti,ab OR '6 thiopurine':ti,ab OR '6-mercaptopurine':ti,ab OR classen:ti,ab OR empurine:ti,ab OR ismipur:ti,ab OR leukerin:ti,ab OR leupurin:ti,ab OR leupurine:ti,ab OR loulla:ti,ab OR mercaleukin:ti,ab OR mercaptopurin:ti,ab OR mercaptopurina:ti,ab OR mercapurene:ti,ab OR mern:ti,ab OR mycaptine:ti,ab OR 'nsc 755':ti,ab OR nsc755:ti,ab OR 'puri nethol':ti,ab OR 'puri-nethol':ti,ab OR 'purine 6 thiol':ti,ab OR purinethiol:ti,ab OR purinethol:ti,ab OR purixan:ti,ab OR thiohypoxanthine:ti,ab OR thiopurine:ti,ab OR xaluprine:ti,ab OR 'mycophenolate mofetil'/exp OR 'cell cept':ti,ab OR cellcept:ti,ab OR cellmune:ti,ab OR cellsept:ti,ab OR munoloc:ti,ab OR myclausen:ti,ab OR 'mycophenolate mofetil':ti,ab OR 'mycophenolic acid':ti,ab OR myfenax:ti,ab OR 'rs 61443':ti,ab OR 'rs 61443 190':ti,ab OR rs61443:ti,ab OR 'rs61443 190':ti,ab OR 'cyclosporin'/exp OR cipol:ti,ab OR 'cipol-n':ti,ab OR cyclosporine:ti,ab OR deximune:ti,ab OR implanta:ti,ab OR imusporin:ti,ab OR cyclosporin:ti,ab OR 'tacrolimus'/exp OR 'tacrolimus':ti,ab OR advagraf:ti,ab OR astagraf:ti,ab OR envarsus:ti,ab OR 'fk 506':ti,ab OR 'fk-506':ti,ab OR fk506:ti,ab OR 'fr 900506':ti,ab OR fr900506:ti,ab OR fujimycin:ti,ab OR hecoria:ti,ab OR modigraf:ti,ab OR 'mustopic oint':ti,ab OR prograf:ti,ab OR prograft:ti,ab OR protopic:ti,ab OR protopy:ti,ab OR tsukubaenolide:ti,ab OR 'cyclophosphamide'/exp OR alkyroxan:ti,ab OR 'b 518':ti,ab OR b518:ti,ab OR 'b518 asta':ti,ab OR carloxan:ti,ab OR ciclofosfamida:ti,ab OR ciclolen:ti,ab OR ciclofal:ti,ab OR clafen:ti,ab OR 'cyclo-cell':ti,ab OR cycloblastin:ti,ab OR cycloblastine:ti,ab OR 'cyclofos amide':ti,ab OR ciclofosamid:ti,ab OR ciclofosfamida:ti,ab OR cyclophar:ti,ab OR cyclophosphamid:ti,ab OR cyclophosphamide:ti,ab OR cyclophosphamides:ti,ab OR cyclophosphan:ti,ab OR cyclophosphane:ti,ab OR cyclostin:ti,ab OR 'cyclostin n':ti,ab OR cycloxan:ti,ab OR cyphos:ti,ab OR cytophosphan:ti,ab OR cytophosphane:ti,ab OR cytoxan:ti,ab OR 'endocyclo phosphate':ti,ab OR endoxan:ti,ab OR 'endoxan-asta':ti,ab OR endoxana:ti,ab OR enduxan:ti,ab OR genoxal:ti,ab OR ledoxan:ti,ab OR ledoxina:ti,ab OR 'lyophilized cytoxan':ti,ab OR mitoxan:ti,ab OR neosan:ti,ab OR neosar:ti,ab OR noristan:ti,ab OR 'nsc 26271':ti,ab OR 'nsc 2671':ti,ab OR procytox:ti,ab OR procytoxide:ti,ab OR semdoxan:ti,ab OR sendoxan:ti,ab OR syklofosamid:ti,ab OR 'thalidomide'/exp OR thalidomide:ti,ab OR contergan:ti,ab OR distaval:ti,ab OR isomin:ti,ab OR 'k 17':ti,ab OR kedavon:ti,ab OR kevadon:ti,ab OR neurosedin:ti,ab OR neurosedyne:ti,ab OR 'nsc 66847':ti,ab OR sedalis:ti,ab OR 'shin naito':ti,ab OR softenon:ti,ab OR synovir:ti,ab OR talimol:ti,ab OR talizer:ti,ab OR telagan:ti,ab OR telargan:ti,ab OR thado:ti,ab OR thalidomid:ti,ab OR thalimodide:ti,ab OR thalix:ti,ab OR thalomid:ti,ab OR 'lenalidomide'/exp OR 'cc 5013':ti,ab OR cc5013:ti,ab OR 'cdc 501':ti,ab OR 'cdc 5013':ti,ab OR cdc501:ti,ab OR cdc5013:ti,ab OR 'enmd 0997':ti,ab OR enmd0997:ti,ab OR 'imid 3':ti,ab OR imid3:ti,ab OR revimid:ti,ab OR revlimid:ti,ab OR lenalidomide:ti,ab OR 'apremilast'/exp OR 'apremilast':ti,ab OR otezla:ti,ab OR 'tofacitinib'/exp OR tofacitinib:ti,ab OR 'cc 10004':ti,ab OR 'cc10004':ti,ab OR 'cp 690 550':ti,ab OR 'cp 690550':ti,ab OR 'cp 690550 10':ti,ab OR 'cp 690550-10':ti,ab OR 'cp690 550':ti,ab OR cp690550:ti,ab OR 'cp690550-10':ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR xeljanz:ti,ab OR 'xeljanz xr':ti,ab OR baracitinib:ti,ab OR 'ustekinumab'/exp OR 'cnto 1275':ti,ab OR cnto1275:ti,ab OR stelara:ti,ab OR ustekinumab:ti,ab OR 'tocilizumab'/exp OR 'tocilizumab':ti,ab OR actemra:ti,ab OR atlizumab:ti,ab OR 'r 1569':ti,ab OR r1569:ti,ab OR roactemra:ti,ab OR 'rituximab'/exp OR 'rituximab':ti,ab OR 'abatacept'/exp OR abatacept:ti,ab OR 'bms 188667':ti,ab OR bms188667:ti,ab OR 'ctla4 ig':ti,ab OR 'ctla4 immunoglobulin':ti,ab OR 'ctla4 immunoglobulin g':ti,ab OR ctla4ig:ti,ab OR orenicia:ti,ab OR 'secukinumab'/exp OR secukinumab:ti,ab OR 'ain 457':ti,ab OR ain457:ti,ab OR cosentyx:ti,ab OR 'golimumab'/exp OR 'golimumab':ti,ab OR 'cnto 148':ti,ab OR cnto148:ti,ab OR simponi:ti,ab OR 'anakinra'/exp OR 'anakinra':ti,ab OR kineret:ti,ab OR 'recombinant interleukin 1 receptor antagonist':ti,ab OR 'recombinant interleukin 1 receptor blocker':ti,ab OR 'recombinant interleukin 1 receptor blocking agent':ti,ab OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab':ti,ab,de OR 'cdp 870':ti,ab OR cdp870:ti,ab OR cimzia:ti,ab OR 'pegylated tumor necrosis factor alpha antibody fab fragment':ti,ab OR 'pegylated tumour necrosis factor alpha antibody fab fragment':ti,ab OR 'pha 738144':ti,ab OR pha738144:ti,ab OR 'belimumab'/exp OR 'belimumab':ti,ab OR benlysta:ti,ab OR 'lymphostat b':ti,ab OR ((adalimumab:ti,ab,de OR bleselumab:ti,ab,de OR denosumab:ti,ab,de OR efizonerimod) AND alfa:ti,ab,de) OR etanercept:ti,ab,de OR infliximab:ti,ab,de OR pegilodecakin:ti,ab,de OR remtolumab:ti,ab,de OR selicrelumab:ti,ab,de OR tavolixizumab:ti,ab,de OR tibulizumab:ti,ab,de OR 'low

molecular weight heparin'/exp OR 'low molecular weight heparin':ti,ab OR 'bm 2123':ti,ab OR bm2123:ti,ab OR choay:ti,ab OR 'depolymerized heparin':ti,ab OR 'ebpm 1':ti,ab OR 'ebpm 2':ti,ab OR 'ebpm 3':ti,ab OR ebpm1:ti,ab OR ebpm2:ti,ab OR ebpm3:ti,ab OR 'ff 1034':ti,ab OR ff1034:ti,ab OR 'fr 860':ti,ab OR fr860:ti,ab OR 'gag 869':ti,ab OR 'heparin lmw 2133':ti,ab OR 'low molecular heparin':ti,ab OR 'nm heparin':ti,ab OR 'pk 007':ti,ab OR 'sandoz 5100':ti,ab OR 'sandoz 6700':ti,ab OR traxyparine:ti,ab OR adomiparin:ti,ab,de OR antixarin:ti,ab,de OR ardeparin:ti,ab,de OR bemiparin:ti,ab,de OR certoparin:ti,ab,de OR 'cy 222':ti,ab,de OR dalteparin:ti,ab,de OR danaparoid:ti,ab,de OR deligoparin:ti,ab,de OR embolex:ti,ab,de OR enoxaparin:ti,ab,de OR fondaparinux:ti,ab,de OR idrabiotaparin:ti,ab,de OR idraparin:ti,ab,de OR 'livaraparin calcium':ti,ab,de OR minolteparin:ti,ab,de OR nadroparin:ti,ab,de OR necuparanib:ti,ab,de OR parnaparin:ti,ab,de OR 'rd 11885':ti,ab,de OR reviparin:ti,ab,de OR semuloparin:ti,ab,de OR sevuparin:ti,ab,de OR tedelparin:ti,ab,de OR tinzaparin:ti,ab,de OR 'antibody protein':ti,ab,de OR endobulin:ti,ab,de OR 'flebogamma liquida':ti,ab,de OR gamastan:ti,ab,de OR 'gamimmune n':ti,ab,de OR gamimmune:ti,ab,de OR 'gamma globulin':ti,ab,de OR 'gamma globulins':ti,ab,de OR 'gamma immunoglobulin':ti,ab,de OR 'gamma-globulins':ti,ab,de OR gammagee:ti,ab,de OR gammaglobulin:ti,ab,de OR gammaglobuline:ti,ab,de OR gammar:ti,ab,de OR gammimmune:ti,ab,de OR gamulin:ti,ab,de OR globuman:ti,ab,de OR 'glovenin i':ti,ab,de OR igam:ti,ab,de OR igc:ti,ab,de OR 'immune gamma globulin':ti,ab,de OR 'immune globin':ti,ab,de OR 'immune globulin':ti,ab,de OR 'immune globuline':ti,ab,de OR 'immune globulins':ti,ab,de OR 'immune serum globulin':ti,ab,de OR immuno:ti,ab,de OR immunogammaglobulin:ti,ab,de OR immunoglobulin:ti,ab,de OR immunoglobulins:ti,ab,de OR immunoprotein:ti,ab,de OR immunoproteins:ti,ab,de OR 'intraglobin f':ti,ab,de OR isiven:ti,ab,de OR iveegam:ti,ab,de OR ivega:ti,ab,de OR ivig:ti,ab,de OR panglobulin:ti,ab,de OR sandoglobulin:ti,ab,de OR tegelin:ti,ab,de OR tegeline:ti,ab,de OR veinoglobulin:ti,ab,de OR venoglobulin:ti,ab,de OR 'venoglobulin-i':ti,ab,de OR 'cd79 antigen':ti,ab OR 'cd79a antigen':ti,ab OR 'cd79b antigen':ti,ab OR cryoglobulin:ti,ab OR 'gamma venin':ti,ab OR 'hyperimmune globulin':ti,ab OR 'nephritic factor':ti,ab OR 'oligoclonal band':ti,ab OR paraprotein:ti,ab OR 'rheumatoid factor':ti,ab OR 'celecoxib'/exp OR aclarex:ti,ab OR artilog:ti,ab OR artroxil:ti,ab OR caditar:ti,ab OR celcox:ti,ab OR celebra:ti,ab OR celebreks:ti,ab OR celebex:ti,ab OR celecox:ti,ab OR celeb:ti,ab OR celora:ti,ab OR coxel:ti,ab OR coxid:ti,ab OR dilox:ti,ab OR eliflam:ti,ab OR lexfin:ti,ab OR onsenal:ti,ab OR 'sc 58635':ti,ab OR sc58635:ti,ab OR solexa:ti,ab OR 'ym 177':ti,ab OR ym177:ti,ab OR zycel:ti,ab OR celecoxib:ti,ab OR 'cyclooxygenase 2 inhibitor'/exp OR 'cyclooxygenase 2 inhibitor':ti,ab OR 'cox 2 inhibitor':ti,ab OR 'cox 2 specific inhibitor':ti,ab OR 'cox 2 specific inhibitors':ti,ab OR 'cox-2 inhibitor':ti,ab OR 'cox-2 specific inhibitor':ti,ab OR 'cox-2 specific inhibitors':ti,ab OR 'cox2 inhibitor':ti,ab OR 'cox2 specific inhibitor':ti,ab OR coxib:ti,ab OR coxibs:ti,ab OR 'cyclooxygenase 2 inhibitors':ti,ab OR indanone:ti,ab,de OR apricoxib:ti,ab,de OR bardoxolone:ti,ab,de OR celecoxib:ti,ab,de OR cimicoxib:ti,ab,de OR darbufelone:ti,ab,de OR deracoxib:ti,ab,de OR etoricoxib:ti,ab,de OR firocoxib:ti,ab,de OR flosulide:ti,ab,de OR 'gw 406381':ti,ab,de OR iguratimod:ti,ab,de OR lumiracoxib:ti,ab,de OR mavacoxib:ti,ab,de OR meloxicam:ti,ab,de OR nimesulide:ti,ab,de OR parecoxib:ti,ab,de OR polmacoxib:ti,ab,de OR robenacoxib:ti,ab,de OR rofecoxib:ti,ab,de OR tilmacoxib:ti,ab,de OR valdecoxib:ti,ab,de OR vedaprofen:ti,ab,de OR 'antimalarial agent'/exp OR 'antimalarial agent':ti,ab OR 'anti malaria drug':ti,ab OR 'antimalaria agent':ti,ab OR 'antimalaria drug':ti,ab OR antimalarial:ti,ab OR antimalarials:ti,ab OR 'antipaludean agent':ti,ab OR 'antiplasmodic agent':ti,ab OR (('albitiazolium bromide':ti,ab,de OR amodiaquine:ti,ab,de OR amopyroquine:ti,ab,de OR apicidin:ti,ab,de OR arteether:ti,ab,de OR artefenomel:ti,ab,de OR arteflene:ti,ab,de OR artelinic) AND acid:ti,ab,de) OR artemether:ti,ab,de OR 'artemisinic acid':ti,ab,de OR artemisinin:ti,ab,de OR artemisone:ti,ab,de OR arterolane:ti,ab,de OR artesunate:ti,ab,de OR atovaquone:ti,ab,de OR benflumetol:ti,ab,de OR bulaquine:ti,ab,de OR chloroquine:ti,ab,de OR chlorproguanil:ti,ab,de OR cinchonidine:ti,ab,de OR cinchonine:ti,ab,de OR cipargamin:ti,ab,de OR collagenan:ti,ab,de OR cycloguanil:ti,ab,de OR dabequine:ti,ab,de OR debutylhalofantrine:ti,ab,de OR deethylamodiaquine:ti,ab,de OR deethylchloroquine:ti,ab,de OR deoxoartemisinin:ti,ab,de OR dideethylchloroquine:ti,ab,de OR dihydroartemisinin:ti,ab,de OR enpiroline:ti,ab,de OR fansimef:ti,ab,de OR ferroquine:ti,ab,de OR floxacrine:ti,ab,de OR gedunin:ti,ab,de OR girolline:ti,ab,de OR halofantrine:ti,ab,de OR hydroxychloroquine:ti,ab,de OR hydroxypiperaquine:ti,ab,de OR isopentaquine:ti,ab,de OR lapachol:ti,ab,de OR mefloquine:ti,ab,de OR menoctone:ti,ab,de OR mepacrine:ti,ab,de OR metakelfin:ti,ab,de OR pamaquine:ti,ab,de OR pentaquine:ti,ab,de OR phaeanthin:ti,ab,de OR piperaquine:ti,ab,de OR

primaquine:ti,ab,de OR proguanil:ti,ab,de OR pyrimethamine:ti,ab,de OR pyronaridine:ti,ab,de OR quinimax:ti,ab,de OR quinine:ti,ab,de OR sontoquine:ti,ab,de OR tafenoquine:ti,ab,de OR tebuquine:ti,ab,de OR tilbroquinol:ti,ab,de OR tiliquinol:ti,ab,de OR 'colchicine'/exp OR 'colchicine':ti,ab OR 'aqua colchin':ti,ab OR colchichine:ti,ab OR colchicin:ti,ab OR 'colchicum-dispert':ti,ab OR colchily:ti,ab OR colchimedio:ti,ab OR colchiquim:ti,ab OR colchisol:ti,ab OR colchysat:ti,ab OR colcine:ti,ab OR colcrys:ti,ab OR colgout:ti,ab OR goutichine:ti,ab OR goutnil:ti,ab OR kolkicin:ti,ab OR mitigare:ti,ab OR 'nsc 757':ti,ab OR 'antithrombocytic agent'/exp OR 'antithrombocytic agent':ti,ab OR antiplatelet*:ti,ab OR 'platelet aggregation inhibitor':ti,ab OR 'platelet aggregation inhibitors':ti,ab OR 'platelet inhibitor':ti,ab OR 'platelet inhibitors':ti,ab OR 'thrombocyte aggregation inhibiting agent':ti,ab OR 'thrombocyte aggregation inhibitor':ti,ab OR (('acetylsalicylic acid':ti,ab,de OR 'magnesium carbonate':ti,ab,de OR 'ascorbic acid plus prednisone':ti,ab,de OR 'isothipendyl plus phenacetin plus phenylephrine:ti,ab,de or codeine phosphate':ti,ab,de OR ajoene:ti,ab,de OR aloxiprin:ti,ab,de OR 'alprostadiil alfadex':ti,ab,de OR anagrelide:ti,ab,de OR ancrod:ti,ab,de OR applaggin:ti,ab,de OR aprosulate:ti,ab,de OR aspalatone:ti,ab,de OR ataprost:ti,ab,de OR atopaxar:ti,ab,de OR beraprost:ti,ab,de OR 'buflomedil pyridoxal phosphate':ti,ab,de OR cangrelor:ti,ab,de OR cicaprost:ti,ab,de OR cilostazol:ti,ab,de OR ciprostone:ti,ab,de OR clopidogrel:ti,ab,de OR cryptolepine:ti,ab,de OR 'd 003':ti,ab,de OR dazoxiben:ti,ab,de OR dehydrocilostazol:ti,ab,de OR dermatan:ti,ab,de OR dermatan) AND sulfate:ti,ab,de OR 'dextran 40':ti,ab,de OR dipyridamole:ti,ab,de OR elinogrel:ti,ab,de OR enfenamic) AND acid:ti,ab,de) OR esuberaprost:ti,ab,de OR 'fibrinogen receptor antagonist':ti,ab,de OR 'heparan sulfate':ti,ab,de OR ifetroban:ti,ab,de OR iloprost:ti,ab,de OR imolamine:ti,ab,de OR indobufen:ti,ab,de OR isbogrel:ti,ab,de OR itazigrel:ti,ab,de OR linotroban:ti,ab,de OR lixazinone:ti,ab,de OR mipitroban:ti,ab,de OR nafazatom:ti,ab,de OR naxaprostene:ti,ab,de OR octimibate:ti,ab,de OR oxagrelate:ti,ab,de OR pamicogrel:ti,ab,de OR 'pentosan polysulfate':ti,ab,de OR pentoxifylline:ti,ab,de OR picotamide:ti,ab,de OR piracetam:ti,ab,de OR plafibrade:ti,ab,de OR prasugrel:ti,ab,de OR prostacyclin:ti,ab,de OR rafigrelide:ti,ab,de OR regrelor:ti,ab,de OR samixogrel:ti,ab,de OR sarpogrelate:ti,ab,de OR satigrel:ti,ab,de OR 'sc 38249':ti,ab,de OR sulfinyprazone:ti,ab,de OR taprostene:ti,ab,de OR temanogrel:ti,ab,de OR terbogrel:ti,ab,de OR terutroban:ti,ab,de OR 'thrombin receptor antagonist':ti,ab,de OR ticagrelor:ti,ab,de OR ticlopidine:ti,ab,de OR triflusal:ti,ab,de OR trombodipine:ti,ab,de OR 'warfarin'/exp OR 'warfarin':ti,ab OR acetonylbenzylhydroxycoumarin:ti,ab OR adoisine:ti,ab OR aldocumar:ti,ab OR 'alpha acetonylbenzyl 4 hydroxycoumarin dimethylaminoethanol':ti,ab OR 'antrombin k':ti,ab OR athrombin:ti,ab OR 'athrombin k':ti,ab OR 'athrombin-k':ti,ab OR 'athrombine k':ti,ab OR athrombinek:ti,ab OR befarin:ti,ab OR carfin:ti,ab OR circuvit:ti,ab OR 'compound 42':ti,ab OR coumadan:ti,ab OR coumadin:ti,ab OR coumadine:ti,ab OR coumafene:ti,ab OR coumaphene:ti,ab OR dagonal:ti,ab OR farin:ti,ab OR jantoven:ti,ab OR kumatox:ti,ab OR maforan:ti,ab OR marevan:ti,ab OR orfarin:ti,ab OR panwarfarin:ti,ab OR panwarfin:ti,ab OR prothromadin:ti,ab OR 'simarc-2':ti,ab OR 'sodium warfarinum':ti,ab OR sofarin:ti,ab OR tintorane:ti,ab OR uniwarfin:ti,ab OR wafarin:ti,ab OR waran:ti,ab OR 'warf compound 42':ti,ab OR warfar:ti,ab OR warfarine:ti,ab OR 'warfarinum sodium':ti,ab OR 'warfil 5':ti,ab OR warfilone:ti,ab OR warnerin:ti,ab OR 'heparin'/exp OR 'heparin':ti,ab OR 'ammonium heparinate':ti,ab OR beparine:ti,ab OR clarin:ti,ab OR contusol:ti,ab OR disebrin:ti,ab OR eleparon:ti,ab OR elheparin:ti,ab OR elheparon:ti,ab OR epiheparin:ti,ab OR 'gag 98':ti,ab OR helberina:ti,ab OR 'hep lock':ti,ab OR 'hep-lock':ti,ab OR 'hep-pak cvc':ti,ab OR hepaflex:ti,ab OR hepalean:ti,ab OR heparina:ti,ab OR 'heparinate sodium':ti,ab OR heparine:ti,ab OR 'heparinic acid':ti,ab OR 'heparitin monosulfate':ti,ab OR 'heparitin monosulphate':ti,ab OR hepcon:ti,ab OR 'hepflush-10':ti,ab OR hepsal:ti,ab OR inhepar:ti,ab OR inviclot:ti,ab OR 'lipo hepin':ti,ab OR 'lipo-hepin':ti,ab OR lipohepin:ti,ab OR liquaemin:ti,ab OR liquemin:ti,ab OR liquemine:ti,ab OR menaven:ti,ab OR monoparin:ti,ab OR 'mucoitin polysulfate':ti,ab OR 'mucoitin polysulfate ester':ti,ab OR 'mucoitin polysulphate':ti,ab OR 'mucoitin polysulphate ester':ti,ab OR 'mucoitin sodium polysulfate':ti,ab OR 'mucoitin sodium polysulphate':ti,ab OR multiparin:ti,ab OR nevparin:ti,ab OR noparin:ti,ab OR panheparin:ti,ab OR panhepin:ti,ab OR panheprin:ti,ab OR parinix:ti,ab OR praecivenin:ti,ab OR pularin:ti,ab OR thrombareduct:ti,ab OR 'thrombo vetren':ti,ab OR thromboliquin:ti,ab OR thromboliquine:ti,ab OR thrombophlogat:ti,ab OR thrombophob:ti,ab OR thromboreduct:ti,ab OR thrombosamine:ti,ab OR 'thrombosamine heparine':ti,ab OR uniparin:ti,ab OR vetren:ti,ab OR vister:ti,ab OR 'rivaroxaban'/exp OR 'rivaroxaban':ti,ab OR 'bay 59 7939':ti,ab OR 'bay 59-7939':ti,ab OR 'bay 597939':ti,ab OR 'bay59 7939':ti,ab OR 'bay59-7939':ti,ab OR bay597939:ti,ab OR xarelto:ti,ab OR 'dabigatran'/exp OR 'dabigatran':ti,ab OR 'bibr

953':ti,ab OR bibr953:ti,ab OR 'apixaban'/exp OR 'apixaban':ti,ab OR 'bms 562247':ti,ab OR 'bms 562247 01':ti,ab OR 'bms 562247-01':ti,ab OR bms562247:ti,ab OR 'bms562247 01':ti,ab OR 'bms562247-01':ti,ab OR eliques:ti,ab OR eliquis:ti,ab OR 'edoxaban'/exp OR 'edoxaban':ti,ab OR 'du 176':ti,ab OR 'du 176b':ti,ab OR du176:ti,ab OR du176b:ti,ab OR lixiana:ti,ab OR roteas:ti,ab OR savaysa:ti,ab) AND ('pregnancy'/exp OR pregnanc*:ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR childbearing:ti,ab OR gestation:ti,ab OR 'prepregnancy care'/exp OR prepregnan*:ti,ab OR 'preconception care':ti,ab OR 'pregnancy planning'/exp OR 'pregnancy planning':ti,ab OR 'family planning'/exp OR 'family planning':ti,ab OR 'preconception'/exp OR 'preconception':ti,ab OR 'preconception counseling'/exp) AND ('maternal outcome'/exp OR 'pregnancy outcome'/exp OR 'maternal outcome':ti,ab OR 'maternal outcomes':ti,ab OR 'pregnancy outcome':ti,ab OR 'pregnancy outcomes':ti,ab OR 'obstetric outcome':ti,ab OR 'obstetric outcomes':ti,ab OR 'newborn outcome':ti,ab OR 'newborn outcomes' OR 'birth outcome':ti,ab OR 'birth outcomes':ti,ab OR 'neonatal outcome'/exp OR 'neonatal outcome':ti,ab OR 'pregnancy loss'/exp OR 'pregnancy loss':ti,ab OR 'spontaneous abortion'/exp OR 'spontaneous abortion':ti,ab OR miscarriage*:ti,ab OR 'stillbirth'/exp OR 'stillborn':ti,ab OR 'stillbirth':ti,ab OR 'congenital malformation'/exp OR 'congenital malformation':ti,ab OR 'birth defect':ti,ab OR 'congenital anomaly':ti,ab OR 'congenital deformity':ti,ab OR 'development anomaly':ti,ab OR ((defect*:ti,ab,de OR malformation*:ti,ab,de OR deformity:ti,ab,de) AND (congenital:ti,ab,de OR birth:ti,ab,de)) OR 'maternal hypertension'/exp OR 'gestational hypertension':ti,ab OR 'hypertension in pregnancy':ti,ab OR 'pregnancy hypertension':ti,ab OR 'pregnancy induced hypertension':ti,ab OR 'maternal hypertension':ti,ab OR 'eclampsia and preeclampsia'/exp OR 'eclampsia'/exp OR 'preeclampsia'/exp OR 'pre eclampsia':ti,ab OR 'preeclampsia':ti,ab OR 'pre-eclamptic toxemia':ti,ab OR 'pre-eclamptic toxemia':ti,ab OR 'pre eclampsia':ti,ab OR 'preclamptic toxemia':ti,ab OR 'preclamptic toxemia':ti,ab OR 'premature labor'/exp OR 'preterm birth':ti,ab OR 'pre-term birth':ti,ab OR 'pre term birth':ti,ab OR 'premature delivery':ti,ab OR 'premature labour':ti,ab OR 'preterm delivery':ti,ab OR 'preterm labor':ti,ab OR 'preterm labour':ti,ab OR 'premature birth':ti,ab OR 'prematurity'/exp OR 'pre-mature infant':ti,ab OR 'pre-term baby':ti,ab OR 'pre-term child':ti,ab OR 'pre-term infant':ti,ab OR 'pre-term neonate':ti,ab OR 'pre-term newborn':ti,ab OR premature:ti,ab OR prematuritas:ti,ab OR 'preterm baby':ti,ab OR 'preterm child':ti,ab OR 'preterm infant':ti,ab OR 'preterm neonate':ti,ab OR 'preterm newborn':ti,ab OR prematurity:ti,ab OR 'labor induction'/exp OR 'delivery induction':ti,ab OR 'induced labor':ti,ab OR 'induced labour':ti,ab OR 'labor acceleration':ti,ab OR 'labor inducing':ti,ab OR 'labour acceleration':ti,ab OR 'labour inducing':ti,ab OR 'labour induction':ti,ab OR 'parturition induction':ti,ab OR 'premature labor induction':ti,ab OR 'premature labour induction':ti,ab OR 'stimulated labor':ti,ab OR 'stimulated labour':ti,ab OR 'labor induction':ti,ab OR 'premature fetus membrane rupture'/exp OR 'premature fetus membrane rupture':ti,ab OR 'premature amnion rupture':ti,ab OR 'premature membrane rupture':ti,ab OR 'premature rupture membrane':ti,ab OR 'premature ruptured membrane':ti,ab OR 'small for date infant'/exp OR 'sga infant':ti,ab OR 'sga neonate':ti,ab OR 'sga newborn':ti,ab OR 'small for age infant':ti,ab OR 'small for date baby':ti,ab OR 'small for gestational age':ti,ab OR 'immune deficiency'/exp OR 'immune defect':ti,ab OR 'immune deficit':ti,ab OR 'immune depression':ti,ab OR 'immune incompetence':ti,ab OR 'immune response depression':ti,ab OR 'immunity deficiency':ti,ab OR 'immuno deficiency':ti,ab OR immunodepression:ti,ab OR 'immunologic deficiency':ti,ab OR 'immunological deficiency':ti,ab OR immunodeficiency:ti,ab OR 'immune deficiency':ti,ab OR immunosuppression:ti,ab OR 'immunocompromised patient':ti,ab OR (('adverse vaccine reaction':ti,ab OR 'adverse vaccine reactions':ti,ab OR (('vaccination'/exp OR 'bcg':ti,ab,de OR 'revaccination':ti,ab) AND (reaction*:ti,ab OR adverse:ti,ab,de)) OR (('bcg vaccine'/exp OR 'aeras 402':ti,ab OR aeras402:ti,ab OR 'vaccine':ti,ab) AND 'bacille calmette guerin':ti,ab OR 'bacillus calmette guerin':ti,ab OR calgevax:ti,ab OR 'calmette guerin bacille':ti,ab OR 'eurocrine 13':ti,ab OR immucyst:ti,ab OR monovax:ti,ab OR 'mva 85a':ti,ab OR mva85a:ti,ab OR mycobax:ti,ab OR 'onco tice':ti,ab OR oncotice:ti,ab OR pacis:ti,ab OR pastimmun:ti,ab OR 'theracys intravesical':ti,ab OR ticebcg:ti,ab) AND (adverse*:ti,ab OR reaction*:ti,ab))) AND (neonat*:ti,ab,de OR newborn*:ti,ab,de OR infan*:ti,ab,de OR baby:ti,ab OR babies:ti,ab)) OR ('delayed effect':ti,ab AND (offspring:ti,ab,de OR progeny:ti,ab,de)) OR 'prenatal exposure'/exp OR 'prenatal exposure':ti,ab OR 'fetus exposure':ti,ab OR 'prenatal environment':ti,ab OR 'fetal exposure':ti,ab OR 'foetal exposure':ti,ab OR 'foetus exposure':ti,ab OR 'disease exacerbation'/exp OR 'disease exacerbation':ti,ab OR flare:ti,ab OR 'disease aggravation':ti,ab OR (('autoimmune disease'/exp OR 'autoimmune disease':ti,ab OR 'auto immune disease':ti,ab OR 'auto immunologic disease':ti,ab OR 'auto-immune disorder':ti,ab OR 'auto-immune

disorders':ti,ab OR 'autoaggressive disease':ti,ab OR 'autoantibody disease':ti,ab OR 'autoimmune diseases':ti,ab OR 'autoimmune disorder':ti,ab OR 'autoimmune disorders':ti,ab OR 'autoimmune disturbance':ti,ab OR 'autoimmune pathology':ti,ab OR 'autoimmuno disease':ti,ab OR 'autoimmunologic disease':ti,ab OR 'rheumatic disease'/exp OR 'rheumatic disease':ti,ab) AND (offspring:ti,ab OR progeny:ti,ab,de)) OR (('neurocognitive impairment'/exp OR 'disorders of higher cerebral function'/exp OR 'neurocognitive disease':ti,ab OR 'neurocognitive disorder':ti,ab OR 'neurocognitive disorders':ti,ab OR 'neurocognitive impairment':ti,ab) AND (offspring:ti,ab OR progeny:ti,ab,de)) OR 'cesarean section'/exp OR 'caesarean birth':ti,ab OR 'caesarean section':ti,ab OR 'caesarian birth':ti,ab OR 'caesarian section':ti,ab OR 'cesarean delivery':ti,ab OR 'cesarian section':ti,ab OR fetectomy:ti,ab OR 'sectio caesarea':ti,ab OR 'c-section':ti,ab OR 'cesarean section':ti,ab OR 'end stage renal disease'/exp OR 'end stage renal disease':ti,ab OR esrd:ti,ab OR 'end stage kidney disease':ti,ab OR 'end stage kidney failure':ti,ab OR 'end stage renal dysfunction':ti,ab OR 'end stage renal failure':ti,ab OR 'end stage renal impairment':ti,ab OR 'end stage renal insufficiency':ti,ab OR 'end-stage kidney disease':ti,ab OR 'endstage kidney failure':ti,ab OR 'end-stage renal disease':ti,ab OR 'stage 5 kidney disease':ti,ab OR 'stage 5 renal disease':ti,ab OR 'kidney failure'/exp OR 'acute kidney tubule necrosis'/exp OR 'anuria'/exp OR 'cardiorenal syndrome'/exp OR 'kidney failure':ti,ab OR 'frasier syndrome'/exp OR 'kidney cortex necrosis'/exp OR 'kidney tubule necrosis'/exp OR 'renal impairment':ti,ab,de OR 'oliguria'/exp OR 'uremia'/exp OR azotaemia:ti,ab OR azotemia:ti,ab OR hyperazotemia:ti,ab OR hyperuraemia:ti,ab OR hyperuremia:ti,ab OR uraemia:ti,ab OR 'uraemic serum':ti,ab OR 'uraemic syndrome':ti,ab OR 'uremic serum':ti,ab OR 'uremic syndrome':ti,ab OR 'renal insufficiency':ti,ab OR 'kidney insufficiency':ti,ab OR 'hypertension'/exp OR hypertensi*:ti,ab OR 'high blood pressure':ti,ab OR 'pulmonary hypertension'/exp OR 'pulmonary hypertension':ti,ab,de OR 'cor pulmonale':ti,ab OR 'eisenmenger complex':ti,ab OR 'portopulmonary hypertension':ti,ab OR 'pulmonary capillary hemangiomas':ti,ab OR 'pulmonary vascular obstructive disease':ti,ab OR 'pulmonary veno-occlusive disease':ti,ab OR 'lung venoocclusive disease':ti,ab OR 'pulmonary veno occlusive disease':ti,ab OR 'pulmonary venoocclusive disease':ti,ab OR 'lung disease'/exp OR 'lung disease':ti,ab OR 'pulmonary disease':ti,ab OR 'shrinking lung syndrome'/exp OR 'shrinking lung':ti,ab OR (((atelectasis:ti,ab OR 'middle lung lobe syndrome':ti,ab OR 'goodpasture syndrome':ti,ab OR bronchiolitis:ti,ab OR 'chronic granulomatous disease':ti,ab OR 'ciliary dyskinesia':ti,ab OR 'antisynthetase syndrome':ti,ab OR berylliosis:ti,ab OR 'fibrosing alveolitis':ti,ab) AND pneumonia:ti,ab OR pneumoconiosis:ti,ab OR 'wegener granulomatosis':ti,ab OR 'lung alveolitis':ti,ab OR 'fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'lung alveolus proteinosis':ti,ab OR 'lung burden':ti,ab OR 'lung calcification':ti,ab OR 'lung cavitation':ti,ab OR 'lung cavity':ti,ab OR 'lung coin lesion':ti,ab OR 'lung complication':ti,ab OR lung) AND congestion:ti,ab) OR 'lung contusion':ti,ab OR 'lung deposit':ti,ab OR 'lung edema':ti,ab OR 'lung embolism':ti,ab OR 'lung emphysema':ti,ab OR 'hypertranslucent lung':ti,ab OR 'lung bulla':ti,ab OR 'lung cyst':ti,ab OR 'lung fibrosis':ti,ab OR anthracosis:ti,ab OR berylliosis:ti,ab OR 'fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'lung hemosiderosis':ti,ab OR pneumoconiosis:ti,ab OR silicosis:ti,ab OR 'lung hemorrhage':ti,ab OR 'lung infarction':ti,ab OR 'lung infection':ti,ab OR 'lung abscess':ti,ab OR 'lung hydatid cyst':ti,ab OR 'lung mycosis':ti,ab OR 'lung tuberculosis':ti,ab OR 'miliary tuberculosis':ti,ab OR paragonimiasis:ti,ab OR 'lung injury':ti,ab OR 'lung insufficiency':ti,ab OR 'lung lesion':ti,ab OR 'lung nodule':ti,ab OR 'lung sequestration':ti,ab OR 'lung toxicity':ti,ab OR 'lung tumor':ti,ab OR lymphangiomyomatosis:ti,ab OR 'pulmonary nodules':ti,ab OR 'noncardiogenic lung edema':ti,ab OR pneumatocele:ti,ab OR 'pulmonary vascular disease':ti,ab OR 'pulmonary arteriovenous fistula':ti,ab OR 'pulmonary artery aneurysm':ti,ab OR 'pulmonary artery occlusion':ti,ab OR 'pulmonary artery stenosis':ti,ab OR 'pulmonary vasculitis':ti,ab OR 'pulmonary vein stenosis':ti,ab OR 'respiratory distress syndrome':ti,ab OR 'hyaline membrane disease':ti,ab OR 'small airway disease':ti,ab OR 'interstitial fibrosis':ti,ab OR 'chronic interstitial pneumonia':ti,ab OR 'interstitial lung fibrosis':ti,ab OR 'diffuse interstitial pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'diffuse lung fibrosis':ti,ab OR 'diffuse pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'hamman rich disease':ti,ab OR 'hamman rich syndrome':ti,ab OR 'idiopathic fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'idiopathic lung fibrosis':ti,ab OR 'idiopathic pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'interstitial pulmonary fibrosis':ti,ab OR 'lung alveolar fibrosis':ti,ab OR 'lung fibrosing alveolitis':ti,ab OR 'lung interstitial fibrosis':ti,ab OR 'pulmonary interstitial fibrosis':ti,ab OR 'restrictive lung disease'/exp OR 'restrictive lung disease':ti,ab OR 'libman sacks disease'/exp OR 'libman sacks endocarditis'/exp OR 'libman sacks':ti,ab OR 'valvular heart disease'/exp OR 'aortic valve disease':ti,ab OR 'aortic regurgitation':ti,ab OR 'aortic valve prolapse':ti,ab OR 'aortic valve stenosis':ti,ab OR 'bicuspid

aortic valve':ti,ab OR 'subvalvular aortic stenosis':ti,ab OR 'supravalvular aortic stenosis':ti,ab OR 'valve disease':ti,ab OR 'valvular disease':ti,ab OR 'mitral valve disease'/exp OR 'mitral valve atresia':ti,ab OR 'mitral valve prolapse':ti,ab OR 'mitral valve regurgitation':ti,ab OR 'mitral valve stenosis':ti,ab OR 'paravalvular leak':ti,ab OR 'pulmonary valve disease':ti,ab OR 'leopard syndrome':ti,ab OR 'pulmonary subvalvular stenosis':ti,ab OR 'pulmonary valve atresia':ti,ab OR 'pulmonary valve insufficiency':ti,ab OR 'pulmonary valve stenosis':ti,ab OR 'tricuspid valve disease':ti,ab OR 'tricuspid valve atresia':ti,ab OR 'tricuspid valve regurgitation':ti,ab OR 'tricuspid valve stenosis':ti,ab OR 'valvular heart disease':ti,ab OR 'cardiovascular disease'/exp OR 'angiocardopathy':ti,ab OR 'angiocardiovascular disease':ti,ab OR 'cardiovascular complication':ti,ab OR 'cardiovascular diseases':ti,ab OR 'cardiovascular disorder':ti,ab OR 'cardiovascular disturbance':ti,ab OR 'cardiovascular lesion':ti,ab OR 'cardiovascular syndrome':ti,ab OR 'cardiovascular vegetative disorder':ti,ab OR 'adverse cardiovascular event':ti,ab OR 'cardiovascular disease':ti,ab OR 'cardiac disease':ti,ab OR 'cardiomyopathy'/exp OR 'cardiomyopathies':ti,ab OR 'heart myopathy':ti,ab OR 'myocardopathy':ti,ab OR 'myocardial disease':ti,ab OR 'cardiomyopath*':ti,ab OR 'barth syndrome':ti,ab OR 'keshan disease':ti,ab OR 'heart amyloidosis':ti,ab OR 'heart right ventricle dysplasia':ti,ab OR 'danon disease':ti,ab OR 'kearns sayre syndrome':ti,ab OR 'ventricular noncompaction':ti,ab OR ('coronary artery disease'/exp AND 'coronary artery disease':ti,ab) OR 'coronary disease':ti,ab OR 'acute coronary syndrome':ti,ab OR 'coronary artery aneurysm':ti,ab OR 'coronary artery anomaly':ti,ab OR 'bland white garland syndrome':ti,ab OR 'coronary artery ectasia':ti,ab OR 'coronary artery fistula':ti,ab OR 'coronary artery atherosclerosis':ti,ab OR 'coronary artery constriction':ti,ab OR 'coronary artery spasm':ti,ab OR 'coronary artery dissection':ti,ab OR 'coronary artery obstruction':ti,ab OR 'coronary artery occlusion':ti,ab OR 'coronary artery perforation':ti,ab OR 'coronary artery thrombosis':ti,ab OR 'coronary bifurcation lesion':ti,ab OR 'coronary subclavian steal syndrome':ti,ab OR 'kounis syndrome':ti,ab OR 'no reflow phenomenon':ti,ab OR 'diffuse brain disease':ti,ab OR 'dementia'/exp OR 'dementia*':ti,ab OR 'frontotemporal lobar degeneration':ti,ab OR 'ftld':ti,ab OR 'pick complex':ti,ab OR 'alzheimer*':ti,ab OR 'cadasil':ti,ab OR 'lewy body disease':ti,ab OR 'diffuse neurofibrillary tangles with calcification':ti,ab OR 'progressive aphasia':ti,ab OR 'huntington chorea':ti,ab OR 'kluver bucy syndrome':ti,ab OR 'mental deterioration':ti,ab OR 'neuronal ceroid lipofuscinosis':ti,ab OR 'chronic wasting disease':ti,ab OR 'gerstmann straussler scheinker syndrome':ti,ab OR 'rett syndrome':ti,ab OR 'senility':ti,ab OR 'tauopathy':ti,ab OR 'psychosis'/exp OR 'psychos*':ti,ab,de OR 'encephalopschychosis':ti,ab,de OR 'psychotic':ti,ab,de OR 'psychoticism':ti,ab OR 'schizophrenia':ti,ab,de OR (('bone necrosis'/exp OR 'bone necrosis':ti,ab OR 'osteonecrosis':ti,ab) AND ('hip':ti,ab,de OR 'hips':ti,ab OR 'coxa':ti,ab)) OR (('antiphospholipid syndrome'/exp OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'hughes syndrome':ti,ab) AND ('heart infarction'/exp OR 'heart infarction':ti,ab OR 'myocardial infarction':ti,ab,de OR 'dressler syndrome':ti,ab OR 'heart atrium infarction':ti,ab OR 'heart muscle necrosis':ti,ab OR 'heart ventricle infarction'/exp OR 'heart left ventricle infarction':ti,ab OR 'heart right ventricle infarction':ti,ab OR 'cerebrovascular accident'/exp OR 'cerebrovascular accident':ti,ab OR 'cva':ti,ab OR 'stroke*':ti,ab,de OR 'acute cerebrovascular lesion':ti,ab OR 'acute focal cerebral vasculopathy':ti,ab OR 'apoplexia':ti,ab OR 'apoplexy':ti,ab OR 'brain accident':ti,ab OR 'brain attack':ti,ab OR 'brain blood flow disturbance':ti,ab OR 'brain insult':ti,ab OR 'brain insultus':ti,ab OR 'brain ischaemic attack':ti,ab OR 'brain ischemic attack':ti,ab OR 'brain vascular accident':ti,ab OR 'cerebral insult':ti,ab OR 'cerebral vascular accident':ti,ab OR 'cerebral vascular insufficiency':ti,ab OR 'cerebro vascular accident':ti,ab OR 'cerebrovascular arrest':ti,ab OR 'cerebrovascular failure':ti,ab OR 'cerebrovascular injury':ti,ab OR 'cerebrovascular insufficiency':ti,ab OR 'cerebrovascular insult':ti,ab OR 'cerebrum vascular accident':ti,ab OR 'ischaemic cerebral attack':ti,ab OR 'ischaemic seizure':ti,ab OR 'ischemic cerebral attack':ti,ab OR 'ischemic seizure':ti,ab)) OR 'arthropathy'/exp OR 'arthropath*':ti,ab OR 'joint deformity':ti,ab OR 'joint deformities':ti,ab OR 'arthronosis':ti,ab OR 'arthropathia':ti,ab OR 'articular defect':ti,ab OR 'articular disorder':ti,ab OR 'intraarticular articular defect':ti,ab OR 'joint disease':ti,ab OR 'joint diseases':ti,ab OR 'joint disorder':ti,ab OR (('cervical spine'/exp OR 'cervical vertebra'/exp OR 'cervical vertebra':ti,ab,de OR 'cervical spine':ti,ab OR 'c1':ti,ab OR 'c2':ti,ab OR 'hip'/de OR 'hip':ti,ab OR 'hips':ti,ab OR 'articulatio coxae':ti,ab OR 'coxae':ti,ab) AND ('deform*':ti,ab,de OR 'malform*':ti,ab,de)) OR 'skin disease'/exp OR 'skin disease':ti,ab OR 'cutaneous disease':ti,ab OR 'dermal disease':ti,ab OR 'dermal disorder':ti,ab OR 'dermatopathology':ti,ab OR 'dermatopathy':ti,ab OR 'dermatosis':ti,ab OR 'dermatopathy':ti,ab OR 'dermatoses':ti,ab OR 'skin and connective tissue diseases':ti,ab OR 'skin diseases':ti,ab OR 'skin disorder':ti,ab OR 'muscle weakness'/exp OR 'muscle palsy':ti,ab OR 'muscle

paralysis':ti,ab OR 'muscular palsy':ti,ab OR 'muscular paralysis':ti,ab OR myoparalysis:ti,ab OR myoplegia:ti,ab OR 'neuromuscular paralysis':ti,ab OR neuroparalysis:ti,ab OR 'muscle weakness':ti,ab OR (('breathing muscle'/exp OR 'airway muscle':ti,ab OR 'respiration muscle':ti,ab OR 'respiratory muscle':ti,ab OR 'respiratory muscles':ti,ab OR 'breathing muscle':ti,ab) AND (weakness:ti,ab,de OR palsy:ti,ab,de OR palsies:ti,ab)) OR (('swallowing'/exp OR swallowing:ti,ab OR deglutition:ti,ab OR swallow:ti,ab) AND (weakness:ti,ab,de OR palsy:ti,ab,de OR palsies:ti,ab)) OR 'dysphagia'/exp OR dysphagia:ti,ab OR aphagopraxia:ti,ab OR 'deglutition disorder':ti,ab OR 'deglutition disorders':ti,ab OR dysphagias:ti,ab OR 'swallowing disorder':ti,ab OR 'aneurysm'/exp OR aneurysm*:ti,ab,de OR aneurism:ti,ab OR 'vascular stenosis'/exp OR 'vascular stenosis':ti,ab OR 'aortic arch syndrome'/exp OR 'anonymous artery occlusion':ti,ab OR 'aorta arch syndrome':ti,ab OR 'aortic arch syndromes':ti,ab OR 'arteritis brachiocephalica':ti,ab OR 'brachiocephalic arteritis':ti,ab OR 'brachiocephalic artery occlusion':ti,ab OR 'brachiocephalic ischaemia':ti,ab OR 'brachiocephalic ischemia':ti,ab OR 'brachiocephalic trunk occlusion':ti,ab OR 'brachiocephalic vascular occlusion':ti,ab OR 'innominate arterial ligation':ti,ab OR 'innominate artery ligation':ti,ab OR 'innominate artery occlusion':ti,ab OR 'martorell syndrome':ti,ab OR 'pulseless disease':ti,ab OR 'reversed coarctation':ti,ab OR takayasu*:ti,ab OR 'aortic arch syndrome':ti,ab OR 'neuropathy'/exp OR neuropath*:ti,ab,de OR axonopathy:ti,ab OR 'nerve disease':ti,ab OR 'nerve dystrophy':ti,ab OR neurodystrophy:ti,ab OR 'maternal morbidity'/exp OR 'maternal morbidity':ti,ab OR 'maternal mortality'/exp OR 'maternal mortality':ti,ab OR 'mother mortality':ti,ab OR 'multiple organ failure'/exp OR 'organ failure':ti,ab OR mods:ti,ab OR 'multi-organ disease':ti,ab OR 'multi-organ dysfunction':ti,ab OR 'multiorgan failure':ti,ab OR 'multiple organ disease':ti,ab OR 'multiple organ dysfunction':ti,ab OR (((('infection'/exp OR infection* OR autoinfection OR infectious OR infectivity) AND infected:ti,ab OR infects:ti,ab OR infect:ti,ab OR abscess*:ti,ab,de) AND (maternal:ti,ab,de OR mother*:ti,ab,de)))

PICO 9

('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematoses visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematoses disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematoses':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosis':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjoegren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjoegren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjoegren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR

scleroderma:ti,ab,de OR morphoea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp) AND (('prednisone'/exp OR prednison*:ti,ab OR ancortone:ti,ab OR 'apo-prednisone':ti,ab OR biocortone:ti,ab OR colisone:ti,ab OR cortan:ti,ab OR cortidelt:ti,ab OR cortiprex:ti,ab OR cutason:ti,ab OR dacorten:ti,ab OR de) AND cortisyl:ti,ab OR decortancyl:ti,ab OR decortin:ti,ab OR decortine:ti,ab OR decortisyl:ti,ab OR dehydrocortisone:ti,ab OR dekortin:ti,ab OR delitisione:ti,ab OR 'dellacort a':ti,ab OR 'delta cortelan':ti,ab OR 'delta cortisone':ti,ab OR 'delta dome':ti,ab OR 'delta e':ti,ab OR 'delta prenovis':ti,ab OR 'delta-dome':ti,ab OR deltacorten:ti,ab OR deltacortene:ti,ab OR deltacortisone:ti,ab OR deltacortone:ti,ab OR deltasone:ti,ab OR deltison:ti,ab OR deltisona:ti,ab OR deltra:ti,ab OR 'di adreson':ti,ab OR 'di-adreson':ti,ab OR diadreson:ti,ab OR drazone:ti,ab OR encorton:ti,ab OR encortone:ti,ab OR enkorton:ti,ab OR fernisone:ti,ab OR hostacortin:ti,ab OR insone:ti,ab OR 'liquid pred':ti,ab OR lodotra:ti,ab OR 'me-korti':ti,ab OR meprison:ti,ab OR metacortandracin:ti,ab OR meticorten:ti,ab OR meticortine:ti,ab OR nisona:ti,ab OR 'nsc 10023':ti,ab OR nsc10023:ti,ab OR orasone:ti,ab OR orisane:ti,ab OR panafcort:ti,ab OR paracort:ti,ab OR pehacort:ti,ab OR precort:ti,ab OR precortal:ti,ab OR 'prednicen-m':ti,ab OR prednicorm:ti,ab OR prednicot:ti,ab OR prednidib:ti,ab OR prednison:ti,ab OR prednitone:ti,ab OR pronison:ti,ab OR pronisone:ti,ab OR pronizone:ti,ab OR pulmison:ti,ab OR rayos:ti,ab OR rectodelt:ti,ab OR servisone:ti,ab OR steerometz:ti,ab OR sterapred:ti,ab OR ultracorten:ti,ab OR urtilone:ti,ab OR winpred:ti,ab OR 'methylprednisolone'/exp OR 'methylprednisolone':ti,ab OR 'adlone-40':ti,ab OR 'adlone-80':ti,ab OR 'dep medalone 80':ti,ab OR depmedalone:ti,ab OR 'depoject-80':ti,ab OR depopred:ti,ab OR esametone:ti,ab OR firmacort:ti,ab OR 'med-jec-40':ti,ab OR medixon:ti,ab OR mednin:ti,ab OR 'medralone 80':ti,ab OR medrate:ti,ab OR medrol:ti,ab OR medrone:ti,ab OR meprednisolone:ti,ab OR meprelon:ti,ab OR mesopren:ti,ab OR 'methacort 40':ti,ab OR 'methacort 80':ti,ab OR 'methyl prednisolone':ti,ab OR methylcotol:ti,ab OR methylcotolone:ti,ab OR 'methylpred dp':ti,ab OR methylsterolone:ti,ab OR metidrol:ti,ab OR metrisone:ti,ab OR metycortin:ti,ab OR metypred:ti,ab OR metypresol:ti,ab OR neomedrone:ti,ab OR 'nsc 19987':ti,ab OR 'nsc19987':ti,ab OR prednol:ti,ab OR solomet:ti,ab OR 'solu decortin':ti,ab OR urbason:ti,ab OR 'pulse steroid':ti,ab OR 'pulse steroids':ti,ab OR (((acorspray:ti,ab OR aerox:ti,ab OR allercort:ti,ab OR aquacort:ti,ab OR 'b cort':ti,ab OR 'bebe cream':ti,ab OR bidien:ti,ab OR budecol:ti,ab OR budecort:ti,ab OR budefat:ti,ab OR budeflam:ti,ab OR budelin:ti,ab OR 'budenase aq':ti,ab OR 'budeno':ti,ab OR 'budenofalk':ti,ab OR budenoside:ti,ab OR budes:ti,ab OR budeson:ti,ab OR 'budesonide easyhaler':ti,ab OR budiair:ti,ab OR 'budicort respules':ti,ab OR 'budo-san':ti,ab OR budon:ti,ab OR budosan:ti,ab OR bunase:ti,ab OR buparid:ti,ab OR butacort:ti,ab OR clebudan:ti,ab OR coramen:ti,ab OR cortiment:ti,ab OR cortimentmmx:ti,ab OR cycortide:ti,ab OR 'desona nasal':ti,ab OR desonix:ti,ab OR dexbudesonide:ti,ab OR duasma:ti,ab OR eltair:ti,ab OR entocir:ti,ab OR entocort:ti,ab OR esonide:ti,ab OR 'giona easyhaler':ti,ab OR inflammid:ti,ab OR inflanaze:ti,ab OR intesticort:ti,ab OR intestifalk:ti,ab OR larbex:ti,ab OR 'map 0010':ti,ab OR map0010:ti,ab OR miflo:ti,ab OR miflonid:ti,ab OR miflonide:ti,ab OR miflonil:ti,ab OR mikicort:ti,ab OR nebbud:ti,ab OR 'neo-rinactive':ti,ab OR novopulmon:ti,ab OR numark:ti,ab OR olfex:ti,ab OR preferid:ti,ab OR pulmaxan:ti,ab OR 'pulmicon') AND pulmicort:ti,ab OR pulmoliseflam:ti,ab OR pulmotide:ti,ab OR respicort:ti,ab OR rhinocort:ti,ab OR ribujet:ti,ab OR ribuspir:ti,ab OR ribuvent:ti,ab OR 's 1320':ti,ab OR s1320:ti,ab OR spirocort:ti,ab OR spirocort) AND turbuhaler:ti,ab) OR 'tafen nasal':ti,ab OR uceris:ti,ab OR 'budesonide'/exp OR 'budesonide':ti,ab OR acticort:ti,ab OR 'aeroseb hc':ti,ab OR 'aeroseb-hc':ti,ab OR 'ala-cort':ti,ab OR 'alascalp':ti,ab OR alfacort:ti,ab OR algicortis:ti,ab OR 'alpha derm':ti,ab OR alphaderm:ti,ab OR 'anucort-hc':ti,ab OR 'anumed-hc':ti,ab OR 'anutone-hc':ti,ab OR 'aquanil hc':ti,ab OR 'balneol-hc':ti,ab OR 'barseb hc':ti,ab OR 'beta-hc':ti,ab OR biacort:ti,ab OR cetacort:ti,ab OR cobadex:ti,ab OR colocort:ti,ab OR 'compound f':ti,ab OR 'cordicare lotion':ti,ab OR coripen:ti,ab OR 'cort dome':ti,ab OR 'cortdome':ti,ab OR cortef:ti,ab OR cortenema:ti,ab OR cortibel:ti,ab OR corticorenol:ti,ab OR cortifan:ti,ab OR cortiphate:ti,ab OR cortisol:ti,ab OR cortisole:ti,ab OR cortispray:ti,ab OR cortoderm:ti,ab OR cortril:ti,ab OR cotacort:ti,ab OR covocort:ti,ab OR 'cremicort-h':ti,ab OR cutaderm:ti,ab OR 'derm-aid cream':ti,ab OR 'dermacrin hc lotion':ti,ab OR dermaid:ti,ab OR dermocare:ti,ab OR dermocortal:ti,ab OR dermolate:ti,ab OR dioderm:ti,ab OR eczacort:ti,ab OR 'ef cortelan':ti,ab OR efcortelan:ti,ab OR egocort:ti,ab OR eksalb:ti,ab OR eldecort:ti,ab OR 'emo-cort':ti,ab OR epicort:ti,ab OR ficortril:ti,ab OR filocot:ti,ab OR flexicort:ti,ab OR 'gly-cort':ti,ab OR glycort:ti,ab OR 'h-cort':ti,ab OR 'hc no. 1':ti,ab OR 'hc no. 4':ti,ab OR hebcort:ti,ab OR 'hemril-30':ti,ab OR

'hemril-hc uniserts':ti,ab OR 'hi-cor':ti,ab OR hidrotisona:ti,ab OR hycor:ti,ab OR hycort:ti,ab OR hydracort:ti,ab OR hydrasson:ti,ab OR 'hydro ricortex':ti,ab OR 'hydro-rx':ti,ab OR hydrocort:ti,ab OR hydrocorticosteroid:ti,ab OR hydrocortisate:ti,ab OR hydrocortison:ti,ab OR hydrocortisonum:ti,ab OR hydrocortisyl:ti,ab OR hydrocortone:ti,ab OR hydrogalen:ti,ab OR hydrokort:ti,ab OR hydrokortison:ti,ab OR hydrotopic:ti,ab OR hysone:ti,ab OR hytisone:ti,ab OR hytone:ti,ab OR 'incortin h':ti,ab OR 'instacort 10':ti,ab OR kyypakkaus:ti,ab OR 'lacticare hc':ti,ab OR 'lacticare-hc':ti,ab OR 'lemnis fatty cream hc':ti,ab OR lenirit:ti,ab OR 'medihaler cort':ti,ab OR 'medihaler duo':ti,ab OR medrocil:ti,ab OR mildison:ti,ab OR 'mildison-fatty':ti,ab OR 'mitocortyl demangeaisons':ti,ab OR munitren:ti,ab OR 'nogenic hc':ti,ab OR novohydrocort:ti,ab OR 'nsc 10483':ti,ab OR 'nsc 741':ti,ab OR nsc10483:ti,ab OR nutracort:ti,ab OR optef:ti,ab OR 'otosone f':ti,ab OR penecort:ti,ab OR plenadren:ti,ab OR prepcort:ti,ab OR 'prevex hc':ti,ab OR 'pro cort':ti,ab OR procort:ti,ab OR proctocort:ti,ab OR 'proctosert hc':ti,ab OR 'proctosol-hc':ti,ab OR proctosone:ti,ab OR procutan:ti,ab OR 'rectasol-hc':ti,ab OR rectocort:ti,ab OR rederm:ti,ab OR sanatison:ti,ab OR 'scalp-aid':ti,ab OR schericur:ti,ab OR 'scherosone f':ti,ab OR 'sistral hydrocort':ti,ab OR skincalm:ti,ab OR 'stie-cort':ti,ab OR 'substance m':ti,ab OR synacort:ti,ab OR texacort:ti,ab OR 'triburon-hc':ti,ab OR unicort:ti,ab OR vasocort:ti,ab OR 'hydrocortisone'/exp OR 'hydrocortisone':ti,ab OR rhinocort:ti,ab OR 'prednisolone'/exp OR 'prednisolone':ti,ab OR ((adelcort:ti,ab OR antisolon:ti,ab OR antisolone:ti,ab OR aprednislon:ti,ab OR aprednislone:ti,ab OR benisolon:ti,ab OR benisolone:ti,ab OR berisolon:ti,ab OR berisolone:ti,ab OR caberdelta:ti,ab OR capsoid:ti,ab OR co) AND hydeltra:ti,ab) OR codelcortone:ti,ab OR compresolon:ti,ab OR cortadeltona:ti,ab OR cortadeltone:ti,ab OR cortalone:ti,ab OR cortelinter:ti,ab OR cortisolone:ti,ab OR cotolone:ti,ab OR dacortin:ti,ab OR dacrotin:ti,ab OR decaprednil:ti,ab OR 'decortin h':ti,ab OR decortril:ti,ab OR 'dehydro cortex':ti,ab OR 'dehydro hydrocortison':ti,ab OR dehydrocortex:ti,ab OR dehydrocortisol:ti,ab OR dehydrocortisole:ti,ab OR dehydrohydrocortison:ti,ab OR dehydrohydrocortisone:ti,ab OR delcortol:ti,ab OR 'delta cortef':ti,ab OR 'delta cortril':ti,ab OR 'delta ef cortelan':ti,ab OR 'delta f':ti,ab OR 'delta hycortol':ti,ab OR 'delta hydrocortison':ti,ab OR 'delta ophticor':ti,ab OR 'delta stab':ti,ab OR 'delta-cortef':ti,ab OR 'delta1 dehydrocortisol':ti,ab OR 'delta1 dehydrohydrocortisone':ti,ab OR deltacortef:ti,ab OR deltacortenolo:ti,ab OR deltacortil:ti,ab OR deltacortoil:ti,ab OR deltacortril:ti,ab OR deltaderm:ti,ab OR deltaglycortril:ti,ab OR deltaglycortol:ti,ab OR deltaglycortison:ti,ab OR deltaglycortisone:ti,ab OR deltaophticor:ti,ab OR deltasolone:ti,ab OR deltastab:ti,ab OR deltidrosol:ti,ab OR deltilisilone:ti,ab OR deltilislon:ti,ab OR deltilisone:ti,ab OR deltolasson:ti,ab OR deltolassone:ti,ab OR deltosona:ti,ab OR deltosone:ti,ab OR 'depo-predate':ti,ab OR dermosolon:ti,ab OR dhasolone:ti,ab OR 'di adreson f':ti,ab OR 'di adresone f':ti,ab OR 'di-adreson-f':ti,ab OR 'diadreson f':ti,ab OR 'diadresone f':ti,ab OR dicortol:ti,ab OR domucortone:ti,ab OR encortelon:ti,ab OR encortelone:ti,ab OR encortolon:ti,ab OR equisolon:ti,ab OR 'fernisolone-p':ti,ab OR glistelone:ti,ab OR hefasolon:ti,ab OR 'hostacortin h':ti,ab OR hydeltra:ti,ab OR hydeltrone:ti,ab OR hydrelta:ti,ab OR hydrocortancyl:ti,ab OR hydrocortidelt:ti,ab OR hydrodeltalone:ti,ab OR hydrodeltisone:ti,ab OR hydroretrocortin:ti,ab OR hydroretrocortine:ti,ab OR inflanefran:ti,ab OR insolone:ti,ab OR 'keteocort h':ti,ab OR 'key-pred':ti,ab OR 'key-pred sp':ti,ab OR lenisolone:ti,ab OR leocortol:ti,ab OR liquipred:ti,ab OR 'lygal kopftinktur n':ti,ab OR mediasolone:ti,ab OR meprisolon:ti,ab OR meprisolone:ti,ab OR metacortalon:ti,ab OR metacortalone:ti,ab OR metacortandralon:ti,ab OR metacortandralone:ti,ab OR metacortelone:ti,ab OR 'meti derm':ti,ab OR 'meti-derm':ti,ab OR meticortelone:ti,ab OR metiderm:ti,ab OR morlone:ti,ab OR mydraped:ti,ab OR 'neo delta':ti,ab OR nisolon:ti,ab OR nisolone:ti,ab OR 'nsc 9120':ti,ab OR nsc9120:ti,ab OR opredsone:ti,ab OR panafcortelone:ti,ab OR panafcortolone:ti,ab OR panafort:ti,ab OR paracortol:ti,ab OR phlogex:ti,ab OR 'pre cortisyl':ti,ab OR preconin:ti,ab OR precortalon:ti,ab OR precortancyl:ti,ab OR precortisyl:ti,ab OR 'pred-ject-50':ti,ab OR 'predacort 50':ti,ab OR 'predaject-50':ti,ab OR 'predalone 50':ti,ab OR predartrina:ti,ab OR predartrine:ti,ab OR 'predate-50':ti,ab OR predetilone:ti,ab OR predisole:ti,ab OR predisyr:ti,ab OR 'predne dome':ti,ab OR prednecort:ti,ab OR prednedome:ti,ab OR prednelan:ti,ab OR 'predni coelin':ti,ab OR 'predni h tablinen':ti,ab OR 'predni-helvacort':ti,ab OR prednicoelin:ti,ab OR prednicort:ti,ab OR prednicortelone:ti,ab OR 'prednifor drops':ti,ab OR predniment:ti,ab OR predniretard:ti,ab OR prednis:ti,ab OR prednisil:ti,ab OR prednisolon:ti,ab OR prednisolona:ti,ab OR prednivet:ti,ab OR prednorsolon:ti,ab OR prednorsolone:ti,ab OR predonine:ti,ab OR predorgasolona:ti,ab OR predorgasolone:ti,ab OR prelon:ti,ab OR prelone:ti,ab OR prenilone:ti,ab OR prenin:ti,ab OR prenilone:ti,ab OR preventan:ti,ab OR prezolon:ti,ab OR rubycort:ti,ab OR scherisolon:ti,ab OR scherisolona:ti,ab OR

serilone:ti,ab OR solondo:ti,ab OR solone:ti,ab OR solupren:ti,ab OR soluprene:ti,ab OR spiricort:ti,ab OR spolutane:ti,ab OR sterane:ti,ab OR sterolone:ti,ab OR supercortisol:ti,ab OR supercortizol:ti,ab OR taracortelone:ti,ab OR walesolone:ti,ab OR wysolone:ti,ab OR 'alclometasone dipropionate'/exp OR 'alclometasone dipropionate':ti,ab OR acloderm:ti,ab OR aclovene:ti,ab OR 'alclomethasone dipropionate':ti,ab OR alcrovan:ti,ab OR alderm:ti,ab OR almeta:ti,ab OR delonal:ti,ab OR demiderm:ti,ab OR doremi:ti,ab OR legederm:ti,ab OR logoderm:ti,ab OR lomesone:ti,ab OR miloderme:ti,ab OR modraderm:ti,ab OR modrasone:ti,ab OR perderm:ti,ab OR 's 3460':ti,ab OR s3460:ti,ab OR 'sch 22219':ti,ab OR sch22219:ti,ab OR vaderm:ti,ab OR 'mometasone furoate'/exp OR 'mometasone furoate':ti,ab OR 'allermax aqueous':ti,ab OR asmanex:ti,ab OR 'asmanex hfa':ti,ab OR 'asmanex twisthaler':ti,ab OR dermotasone:ti,ab OR dermovel:ti,ab OR ecural:ti,ab OR elica:ti,ab OR elocom:ti,ab OR elocon:ti,ab OR elocyn:ti,ab OR elomet:ti,ab OR eloson:ti,ab OR flumeta:ti,ab OR mefurosan:ti,ab OR metaspray:ti,ab OR momate:ti,ab OR mometasone:ti,ab OR 'mometasone 17 furoate':ti,ab OR 'mometasone furoate monohydrate':ti,ab OR monovel:ti,ab OR morecort:ti,ab OR motaderm:ti,ab OR nasonex:ti,ab OR 'novasone cream':ti,ab OR 'novasone lotion':ti,ab OR 'novasone ointment':ti,ab OR rinelon:ti,ab OR rivelon:ti,ab OR 'sch 32088':ti,ab OR sch32088:ti,ab OR uniclar:ti,ab) AND ('pregnancy'/exp OR pregnanc*:ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR childbearing:ti,ab OR gestation:ti,ab OR 'pregnancy care'/exp OR prepregnan*:ti,ab OR 'preconception care':ti,ab OR 'pregnancy planning'/exp OR 'pregnancy planning':ti,ab OR 'family planning'/exp OR 'family planning':ti,ab OR 'preconception'/exp OR 'preconception':ti,ab OR 'preconception counseling'/exp)

PICO 10

('breastfeeding'/exp OR 'breastfeeding':ti,ab OR 'breast feeding':ti,ab OR 'lactation'/exp OR 'lactation':ti,ab OR 'breast milk'/exp OR 'breast milk':ti,ab OR 'breast fed infant':ti,ab OR 'human milk':ti,ab OR 'maternal milk':ti,ab OR 'mother milk':ti,ab OR 'woman milk':ti,ab) AND (('nonsteroid antiinflammatory agent'/de OR 'nonsteroid antiinflammatory agent':ti,ab OR nsaid*:ti,ab) AND pr AND 'non steroid antiinflammatory agent':ti,ab OR 'non steroid antiinflammatory drug':ti,ab OR 'non steroidal anti inflammatory agent':ti,ab OR 'non steroidal anti inflammatory drug':ti,ab OR 'non steroidal antiinflammatory agent':ti,ab OR 'non steroidal antiinflammatory drug':ti,ab OR 'nonsteroid antiinflammatory drug':ti,ab OR 'nonsteroid antirheumatic agent':ti,ab OR 'nonsteroidal anti inflammatory drug':ti,ab OR 'nonsteroidal anti inflammatory drugs':ti,ab OR 'nonsteroidal anti-inflammatory drugs':ti,ab OR 'nonsteroidal antiinflammatory agent':ti,ab OR 'nonsteroidal antiinflammatory drug':ti,ab OR 'diclofenac plus misoprostol'/exp OR arthotec:ti,ab OR arthrotec:ti,ab OR artotec:ti,ab OR artrotec:ti,ab OR 'diclofenac misoprostol':ti,ab OR 'diclofenac sodium plus misoprostol':ti,ab OR 'diclofenac-misoprostol':ti,ab OR 'diclofenac/misoprostol':ti,ab OR 'misoprostol diclofenac':ti,ab OR 'misoprostol plus diclofenac':ti,ab OR 'misoprostol plus diclofenac sodium':ti,ab OR 'misoprostol-diclofenac':ti,ab OR 'misoprostol/diclofenac':ti,ab OR 'diclofenac plus misoprostol':ti,ab OR 'acetylsalicylic acid'/exp OR acenterine:ti,ab OR acesal:ti,ab OR acetan:ti,ab OR acetard:ti,ab OR aceticil:ti,ab OR aceticyl:ti,ab OR acetilum:ti,ab OR acetonyl:ti,ab OR acetophen:ti,ab OR acetosal:ti,ab OR 'acetosalicylic acid':ti,ab OR acetosalin:ti,ab OR acetosalum:ti,ab OR 'acetyl salicylate':ti,ab OR 'acetyl salicylic acid':ti,ab OR 'acetylic salicylic acid':ti,ab OR acetylin:ti,ab OR acetylo:ti,ab OR 'acetylo salicylic acid':ti,ab OR acetylon:ti,ab OR 'acetylosalicylic acid':ti,ab OR acetylsal:ti,ab OR 'acetylsalicyclic acid':ti,ab OR acetylsalicyl:ti,ab OR acetylsalicylate:ti,ab OR 'acetylsalicyc acid':ti,ab OR 'acetylsalicyclic acid':ti,ab OR acetysal:ti,ab OR acidulatum:ti,ab OR 'acidum acetyl salicylicum':ti,ab OR 'acidum acetylosalicylicum':ti,ab OR 'acidum acetylsalicylicum':ti,ab OR actorin:ti,ab OR acylpyrin:ti,ab OR acylpyrine:ti,ab OR acytosal:ti,ab OR adiro:ti,ab OR alabukun:ti,ab OR alasil:ti,ab OR 'albyl e':ti,ab OR 'albyl minor':ti,ab OR 'albyl-e':ti,ab OR alkaspirin:ti,ab OR anasprin:ti,ab OR andol:ti,ab OR anopyrin:ti,ab OR ansin:ti,ab OR anthrom:ti,ab OR aptor:ti,ab OR arthralgyl:ti,ab OR asaetta:ti,ab OR asaflow:ti,ab OR asaphen:ti,ab OR asapor:ti,ab OR asatard:ti,ab OR asawin:ti,ab OR aspec:ti,ab OR 'aspec-ec':ti,ab OR aspent:ti,ab OR aspergum:ti,ab OR aspex:ti,ab OR aspilet:ti,ab OR aspirem:ti,ab OR aspirgran:ti,ab OR aspiricor:ti,ab OR aspirin:ti,ab OR aspirina:ti,ab OR aspirine:ti,ab OR aspirinine:ti,ab OR aspirisucre:ti,ab OR aspisol:ti,ab OR 'aspo cid':ti,ab OR aspro:ti,ab OR asproflash:ti,ab OR asrina:ti,ab OR asrivo:ti,ab OR asta:ti,ab OR asteric:ti,ab OR astrix:ti,ab OR bamyl:ti,ab OR bayaspirina:ti,ab OR bebesan:ti,ab OR biprin:ti,ab OR bokey:ti,ab OR boxazin:ti,ab OR breoprin:ti,ab OR bufferincafenol:ti,ab OR caprin:ti,ab OR cardioasa:ti,ab OR cardioasae:ti,ab OR cardioaspirina:ti,ab OR cartia:ti,ab OR caspirin:ti,ab OR catalgine:ti,ab OR catalgix:ti,ab OR cemerit:ti,ab OR

cemirit:ti,ab OR claradin:ti,ab OR claragine:ti,ab OR colfarit:ti,ab OR comoprin:ti,ab OR contrheuma:ti,ab OR darosal:ti,ab OR dispirin:ti,ab OR dolean:ti,ab OR durlaza:ti,ab OR dusil:ti,ab OR easprin:ti,ab OR ecasil:ti,ab OR ecosprin:ti,ab OR ecotrin:ti,ab OR egalgi:ti,ab OR emocin:ti,ab OR empirin:ti,ab OR encaprin:ti,ab OR 'encine em':ti,ab OR endosprin:ti,ab OR entaprin:ti,ab OR entericin:ti,ab OR enteroprin:ti,ab OR enterosarine:ti,ab OR enterospirine:ti,ab OR entrophen:ti,ab OR eskotrin:ti,ab OR euthermine:ti,ab OR extren:ti,ab OR flamasacard:ti,ab OR genasprin:ti,ab OR globentyl:ti,ab OR godamed:ti,ab OR gotosan:ti,ab OR helicon:ti,ab OR 'herz ass':ti,ab OR hjertemagnyl:ti,ab OR idotyl:ti,ab OR 'infatabs a':ti,ab OR istopirin:ti,ab OR istopyrine:ti,ab OR ivepirine:ti,ab OR juvepirine:ti,ab OR keypo:ti,ab OR kilios:ti,ab OR kinderaspirin:ti,ab OR 'magnecyl brus':ti,ab OR 'magnyl dak':ti,ab OR 'mcn r 358':ti,ab OR measurin:ti,ab OR mejoral:ti,ab OR melabon:ti,ab OR micristin:ti,ab OR micropyryn:ti,ab OR migrasaa:ti,ab OR mikristin:ti,ab OR miniasal:ti,ab OR mycristin:ti,ab OR naspro:ti,ab OR novasen:ti,ab OR 'nu seal':ti,ab OR 'nu-seals':ti,ab OR nuseals:ti,ab OR 'ortho acetoxibenzoate':ti,ab OR 'ortho acetyloxybenzoate':ti,ab OR ostoprin:ti,ab OR pancemol:ti,ab OR paracin:ti,ab OR paynocil:ti,ab OR pengo:ti,ab OR 'platet 300 clear tab':ti,ab OR plewin:ti,ab OR polopiryra:ti,ab OR premaspin:ti,ab OR primaspan:ti,ab OR proprin:ti,ab OR pyronoval:ti,ab OR reumyl:ti,ab OR rhodine:ti,ab OR rhonal:ti,ab OR ronal:ti,ab OR salacetin:ti,ab OR salacetogen:ti,ab OR saletin:ti,ab OR salisalido:ti,ab OR salospir:ti,ab OR sargepirine:ti,ab OR sedergine:ti,ab OR soldral:ti,ab OR solpyron:ti,ab OR solucetyl:ti,ab OR solupsa:ti,ab OR spren:ti,ab OR 'super tru':ti,ab OR tapal:ti,ab OR temagin:ti,ab OR tevapirin:ti,ab OR 'th 2152':ti,ab OR 'thrombo-aspillets':ti,ab OR 'toldex retard':ti,ab OR treupahlin:ti,ab OR treuphalin:ti,ab OR tromalyt:ti,ab OR tromcor:ti,ab OR turivital:ti,ab OR verin:ti,ab OR vitalink:ti,ab OR zorprin:ti,ab OR 'acetylsalicylic acid':ti,ab OR (('diclofenac'/exp OR diclofenac:ti,ab OR abdiflam:ti,ab OR abitren:ti,ab OR acuflam:ti,ab OR akis:ti,ab OR algipatch:ti,ab OR algistick:ti,ab OR algopain) AND eze:ti,ab OR algoplast:ti,ab OR allvoran:ti,ab OR almiral:ti,ab OR alonpin:ti,ab OR antalcalm:ti,ab OR 'apodiclofenac ec':ti,ab OR arcanafenac:ti,ab OR arthrifen:ti,ab OR artren:ti,ab OR artrenac:ti,ab OR artrites:ti,ab OR assaren:ti,ab OR athrofen:ti,ab OR 'berafen gel':ti,ab OR berifen:ti,ab OR betaren:ti,ab OR bolabomin:ti,ab OR calozan:ti,ab OR catanac:ti,ab OR catas:ti,ab OR cencenag:ti,ab OR 'clofar':ti,ab OR clofec:ti,ab OR clofen:ti,ab OR clonac:ti,ab OR clonaren:ti,ab OR clonodifen:ti,ab OR cordralan:ti,ab OR curinfram:ti,ab OR declophen:ti,ab OR decrol:ti,ab OR 'deflam-k':ti,ab OR deflamat:ti,ab OR delphinac:ti,ab OR denaclof:ti,ab OR depain:ti,ab OR diceus:ti,ab OR dicipan:ti,ab OR diclac:ti,ab OR diclax:ti,ab OR diclo:ti,ab OR 'diclo-basan':ti,ab OR diclobasan:ti,ab OR diclobene:ti,ab OR diclod:ti,ab OR diclodent:ti,ab OR diclodoc:ti,ab OR diclodolor:ti,ab OR diclofen:ti,ab OR diclofen) AND cremogel:ti,ab) OR dicloflam:ti,ab OR diclohexal:ti,ab OR dicloin:ti,ab OR diclomax:ti,ab OR diclomol:ti,ab OR diclon:ti,ab OR diclopax:ti,ab OR 'diclophenac sodium':ti,ab OR diclopuren:ti,ab OR dicloral:ti,ab OR diclorecep:ti,ab OR dicloren:ti,ab OR dicloreum:ti,ab OR 'diclosan sr':ti,ab OR diclosian:ti,ab OR diclotec:ti,ab OR diclowal:ti,ab OR dicsnal:ti,ab OR difen:ti,ab OR difena:ti,ab OR difenac:ti,ab OR 'difenol gel':ti,ab OR 'difnal k':ti,ab OR dioxaflex:ti,ab OR divoltar:ti,ab OR dixol:ti,ab OR doflastad:ti,ab OR doflex:ti,ab OR dolaren:ti,ab OR 'dolflam-retard':ti,ab OR 'dolo voltaren':ti,ab OR doloflam:ti,ab OR dolotren:ti,ab OR doragon:ti,ab OR dosanac:ti,ab OR duravolten:ti,ab OR 'dycon sr':ti,ab OR dyloject:ti,ab OR ecofenac:ti,ab OR econac:ti,ab OR efekton:ti,ab OR eflagen:ti,ab OR epifenac:ti,ab OR eslofen:ti,ab OR evadol:ti,ab OR evinopon:ti,ab OR feloran:ti,ab OR fenac:ti,ab OR fenadium:ti,ab OR fenaspec:ti,ab OR flameril:ti,ab OR flexagen:ti,ab OR flogofenac:ti,ab OR 'flogosin d':ti,ab OR flogozan:ti,ab OR 'fortfen sr':ti,ab OR freejex:ti,ab OR 'gp 45840':ti,ab OR grofenac:ti,ab OR hizemin:ti,ab OR imflac:ti,ab OR 'inac gel':ti,ab OR indicam:ti,ab OR inflamac:ti,ab OR inflanac:ti,ab OR 'isv 205':ti,ab OR isv205:ti,ab OR 'jonac gel':ti,ab OR kadiflam:ti,ab OR kinespir:ti,ab OR 'klofen l':ti,ab OR klotaren:ti,ab OR kriplex:ti,ab OR lesflam:ti,ab OR leviogel:ti,ab OR lifenac:ti,ab OR lofenac:ti,ab OR lotirac:ti,ab OR magluphen:ti,ab OR merflam:ti,ab OR modifenac:ti,ab OR monoflam:ti,ab OR motifene:ti,ab OR naboal:ti,ab OR 'nac gel':ti,ab OR naclof:ti,ab OR nacoflar:ti,ab OR nadifen:ti,ab OR novapirina:ti,ab OR 'novo-difenac':ti,ab OR novolten:ti,ab OR ofenac:ti,ab OR olfen:ti,ab OR 'olfen-75 sr':ti,ab OR optanac:ti,ab OR orthophen:ti,ab OR osteoflam:ti,ab OR painstop:ti,ab OR panamor:ti,ab OR pennsaid:ti,ab OR profenac:ti,ab OR 'relaxyl gel':ti,ab OR remethan:ti,ab OR 'renvol emulgel':ti,ab OR rewodina:ti,ab OR rheufenac:ti,ab OR rheumafen:ti,ab OR rheumatac:ti,ab OR rhewlin:ti,ab OR rhumalgan:ti,ab OR rolectin:ti,ab OR sailib:ti,ab OR savismin:ti,ab OR sefnac:ti,ab OR slofenac:ti,ab OR solaraze:ti,ab OR sopenoderm:ti,ab OR soproxen:ti,ab OR spraymik:ti,ab OR 'sr 318t':ti,ab OR staren:ti,ab OR 'sting gel':ti,ab OR tabiflex:ti,ab OR 'tigen plaster':ti,ab OR toraren:ti,ab OR traulen:ti,ab OR

tsudohmin:ti,ab OR uniclonax:ti,ab OR uniren:ti,ab OR valentac:ti,ab OR vartelon:ti,ab OR veral:ti,ab OR voldal:ti,ab OR voldic:ti,ab OR volero:ti,ab OR volfenac:ti,ab OR 'volna-k':ti,ab OR volsaid:ti,ab OR volta:ti,ab OR 'voltadex emulgel':ti,ab OR voltadvance:ti,ab OR voltalen:ti,ab OR 'voltalen emulgel':ti,ab OR voltalgan:ti,ab OR voltaren:ti,ab OR 'voltaren-xr':ti,ab OR voltarene:ti,ab OR voltarenspe:ti,ab OR voltarol:ti,ab OR voltine:ti,ab OR voltral:ti,ab OR voltrix:ti,ab OR 'voren emulgel':ti,ab OR votalen:ti,ab OR voveran:ti,ab OR vurdon:ti,ab OR wergyl:ti,ab OR xenid:ti,ab OR yuren:ti,ab OR zolterol:ti,ab OR zorvolex:ti,ab OR 'etodolac'/exp OR etodolac:ti,ab OR 'ay 24236':ti,ab OR ay24236:ti,ab OR ecridoxan:ti,ab OR edolan:ti,ab OR entrang:ti,ab OR etodin:ti,ab OR 'etodolic acid':ti,ab OR etonox:ti,ab OR etopan:ti,ab OR hypen:ti,ab OR iodine:ti,ab OR lonene:ti,ab OR lonine:ti,ab OR osteluc:ti,ab OR ramodar:ti,ab OR 'sdx 101':ti,ab OR sdx101:ti,ab OR tedolan:ti,ab OR toselac:ti,ab OR ultradol:ti,ab OR zedolac:ti,ab OR 'ibuprofen'/exp OR ibuprofen:ti,ab OR (('adex 200':ti,ab OR advil:ti,ab OR afebril:ti,ab OR aktren:ti,ab OR algifor:ti,ab OR algofen:ti,ab OR algoflex:ti,ab OR allipen:ti,ab OR 'am-fam 400':ti,ab OR anadvil:ti,ab OR analgyl:ti,ab OR anbifen:ti,ab OR anco:ti,ab OR andran:ti,ab OR anflagen:ti,ab OR antarene:ti,ab OR antinflam:ti,ab OR 'apo-ibuprofen':ti,ab OR 'atril 300':ti,ab OR attritin:ti,ab OR balkaprofen:ti,ab OR bestafen:ti,ab OR betaprofen:ti,ab OR bifen:ti,ab OR bluton:ti,ab OR brufanic:ti,ab OR brufen:ti,ab OR brufort:ti,ab OR brugesic:ti,ab OR brumed:ti,ab OR buburone:ti,ab OR bufect:ti,ab) AND bufohexal:ti,ab) OR bupogesic:ti,ab OR burana:ti,ab OR butacortelone:ti,ab OR caldolor:ti,ab OR 'cap-profen':ti,ab OR cenbufen:ti,ab OR combiflam:ti,ab OR contraneural:ti,ab OR cuprofen:ti,ab OR 'dc 7034':ti,ab OR dc7034:ti,ab OR 'dg 7034':ti,ab OR dg7034:ti,ab OR dibufen:ti,ab OR 'diffutab sr 600':ti,ab OR 'dolan fp':ti,ab OR dolgit:ti,ab OR dolocyl:ti,ab OR dolodolgit:ti,ab OR 'dolofen-f':ti,ab OR dolomax:ti,ab OR dolormin:ti,ab OR dolval:ti,ab OR 'donjust b':ti,ab OR dorival:ti,ab OR druisel:ti,ab OR easifon:ti,ab OR ecoprofen:ti,ab OR emflam:ti,ab OR 'emflam-200':ti,ab OR epobron:ti,ab OR exidol:ti,ab OR expanfen:ti,ab OR febratic:ti,ab OR febryn:ti,ab OR femapirin:ti,ab OR fenalgic:ti,ab OR fenbid:ti,ab OR flamicon:ti,ab OR 'gyno-neuralgin':ti,ab OR 'h-loniten':ti,ab OR halprin:ti,ab OR haltran:ti,ab OR 'ib-100':ti,ab OR ibofen:ti,ab OR ibosure:ti,ab OR ibu:ti,ab OR 'ibu slow':ti,ab OR 'ibu-4':ti,ab OR 'ibu-6':ti,ab OR 'ibu-8':ti,ab OR 'ibuslow':ti,ab OR 'ibutab':ti,ab OR ibuberl:ti,ab OR ibudak:ti,ab OR ibufen:ti,ab OR ibuflam:ti,ab OR ibufug:ti,ab OR ibugel:ti,ab OR ibugesic:ti,ab OR ibulgan:ti,ab OR ibuloid:ti,ab OR ibumetin:ti,ab OR ibupen:ti,ab OR ibupirac:ti,ab OR ibuprin:ti,ab OR ibuprocin:ti,ab OR iburon:ti,ab OR ibusal:ti,ab OR ibustar:ti,ab OR ibusynth:ti,ab OR ibutop:ti,ab OR 'idyl sr':ti,ab OR infibu:ti,ab OR ipren:ti,ab OR irfen:ti,ab OR junifen:ti,ab OR kontraneural:ti,ab OR lamidon:ti,ab OR librofem:ti,ab OR lidifen:ti,ab OR liptan:ti,ab OR lopane:ti,ab OR malafene:ti,ab OR maxagesic:ti,ab OR 'mcn r 1451':ti,ab OR medicol:ti,ab OR medipren:ti,ab OR mediprin:ti,ab OR mensoton:ti,ab OR midol:ti,ab OR motrin:ti,ab OR mynosedin:ti,ab OR 'nagifen-d':ti,ab OR napacetin:ti,ab OR neobrufen:ti,ab OR nerofen:ti,ab OR neutropain:ti,ab OR nobfelon:ti,ab OR nobgen:ti,ab OR 'norflam-t':ti,ab OR noritis:ti,ab OR norton:ti,ab OR novogent:ti,ab OR novoprofen:ti,ab OR nugin:ti,ab OR nuprin:ti,ab OR nureflex:ti,ab OR nurofen:ti,ab OR optifen:ti,ab OR opturem:ti,ab OR ostarin:ti,ab OR ostofen:ti,ab OR paduden:ti,ab OR panafen:ti,ab OR pedea:ti,ab OR perofen:ti,ab OR proartinal:ti,ab OR profen:ti,ab OR profeno:ti,ab OR proflex:ti,ab OR proris:ti,ab OR provon:ti,ab OR quadrax:ti,ab OR rafen:ti,ab OR ranofen:ti,ab OR rebugen:ti,ab OR renidon:ti,ab OR reuvol:ti,ab OR rhelafen:ti,ab OR roidenin:ti,ab OR rufen:ti,ab OR rupan:ti,ab OR schufen:ti,ab OR seclodin:ti,ab OR 'solufen lidose':ti,ab OR spedifen:ti,ab OR spifen:ti,ab OR syntofene:ti,ab OR 'tabprofen':ti,ab OR tabalon:ti,ab OR taskine:ti,ab OR tatanal:ti,ab OR tofen:ti,ab OR trendar:ti,ab OR umafen:ti,ab OR unipro:ti,ab OR upfen:ti,ab OR uprofen:ti,ab OR urem:ti,ab OR zofen:ti,ab OR 'indometacin'/exp OR algiflam:ti,ab OR algometacin:ti,ab OR amuno:ti,ab OR 'antalgin dialicels':ti,ab OR 'apo-indomethacin':ti,ab OR areumatin:ti,ab OR argilex:ti,ab OR arthrexin:ti,ab OR articulen:ti,ab OR artracin:ti,ab OR 'artrilona s':ti,ab OR artrinovo:ti,ab OR artrocid:ti,ab OR asimet:ti,ab OR benocid:ti,ab OR betacin:ti,ab OR bonidon:ti,ab OR boutycin:ti,ab OR catlep:ti,ab OR 'chrono indocid':ti,ab OR 'chrono-indocid':ti,ab OR chronoindocid:ti,ab OR confortid:ti,ab OR docin:ti,ab OR dolazal:ti,ab OR dolazol:ti,ab OR dolcidium:ti,ab OR dometin:ti,ab OR durametacin:ti,ab OR 'elmego spray':ti,ab OR elmetacin:ti,ab OR endometacin:ti,ab OR flamaret:ti,ab OR 'flexin continuus':ti,ab OR grindocin:ti,ab OR helvecin:ti,ab OR idicin:ti,ab OR 'im-75':ti,ab OR imbrilon:ti,ab OR imet:ti,ab OR inacid:ti,ab OR indacin:ti,ab OR indalgin:ti,ab OR inderapollon:ti,ab OR indicin:ti,ab OR 'indo phlogont':ti,ab OR 'indo-lemmon':ti,ab OR 'indophlogont':ti,ab OR 'indo-tablinen':ti,ab OR indocap:ti,ab OR indocid:ti,ab OR 'indocid-r':ti,ab OR indocin:ti,ab OR indocolir:ti,ab OR indocollyre:ti,ab OR indogesic:ti,ab OR indolag:ti,ab

OR indolemmon:ti,ab OR indomecin:ti,ab OR indomed:ti,ab OR indomee:ti,ab OR indomelan:ti,ab OR indomelol:ti,ab OR 'indomet retard':ti,ab OR indometacin:ti,ab OR indometacine:ti,ab OR indomethacin:ti,ab OR indomethacine:ti,ab OR indomethacinum:ti,ab OR indomethegan:ti,ab OR 'indometicina mckesson':ti,ab OR indometin:ti,ab OR indomexum:ti,ab OR indomin:ti,ab OR indono:ti,ab OR indoptic:ti,ab OR indoptol:ti,ab OR indorektal:ti,ab OR indorem:ti,ab OR indos:ti,ab OR indosan:ti,ab OR indosima:ti,ab OR indosmos:ti,ab OR indotard:ti,ab OR indovis:ti,ab OR indoxen:ti,ab OR indoy:ti,ab OR indren:ti,ab OR indrenin:ti,ab OR indylon:ti,ab OR inflazon:ti,ab OR inmetsin:ti,ab OR inteban:ti,ab OR lauzit:ti,ab OR luiflex:ti,ab OR malival:ti,ab OR 'mcn r 1166':ti,ab OR 'mcn r1166':ti,ab OR metacen:ti,ab OR methacin:ti,ab OR methindol:ti,ab OR methindole:ti,ab OR methocaps:ti,ab OR metindol:ti,ab OR mezolin:ti,ab OR miometacen:ti,ab OR 'mk 615':ti,ab OR mk615:ti,ab OR mobilan:ti,ab OR novomethacin:ti,ab OR osmogit:ti,ab OR osmosin:ti,ab OR reumacid:ti,ab OR reusin:ti,ab OR rheumacid:ti,ab OR rheumacin:ti,ab OR salinac:ti,ab OR servimeta:ti,ab OR sidocin:ti,ab OR tannex:ti,ab OR taye:ti,ab OR tivorbex:ti,ab OR 'vi-gel':ti,ab OR vonum:ti,ab OR (('ketoprofen'/exp OR ketoprofen:ti,ab OR alreumat:ti,ab OR alrhemun:ti,ab OR alrheumat:ti,ab OR alrheumin:ti,ab OR alrheumon:ti,ab OR alrhumat:ti,ab OR aneol:ti,ab OR anzema:ti,ab OR 'apo-keto':ti,ab OR arcental:ti,ab OR begsan:ti,ab OR 'bi-profenid':ti,ab OR 'bi-rofenid':ti,ab OR biprofenid:ti,ab OR capisten:ti,ab OR cetoprofen:ti,ab OR diractin:ti,ab OR dolofar:ti,ab OR drastirel:ti,ab OR efiken:ti,ab OR epatec:ti,ab OR fastum:ti,ab OR fetik:ti,ab OR floramil:ti,ab OR gabrilen:ti,ab OR 'gesicpad k':ti,ab OR helenil:ti,ab OR ibifen:ti,ab OR jomezal:ti,ab OR kaltrofen:ti,ab OR kebanon:ti,ab OR keduril:ti,ab OR kefen:ti,ab OR kehancer:ti,ab OR kenhancer:ti,ab OR 'kenofen gel':ti,ab OR keotsan:ti,ab OR keplat:ti,ab OR keprofen:ti,ab OR ketadom:ti,ab OR ketin:ti,ab OR 'keto film':ti,ab OR ketofarm:ti,ab OR ketofen:ti,ab OR ketoflam:ti,ab OR ketolgin:ti,ab OR ketomex:ti,ab OR ketonal:ti,ab OR ketoprofene:ti,ab OR ketores:ti,ab OR ketorin:ti,ab OR ketosolan:ti,ab OR ketospray:ti,ab OR ketum:ti,ab OR knavon:ti,ab OR 'kpl 202':ti,ab OR liotondol:ti,ab OR lisactiv) AND gola:ti,ab OR mohrus:ti,ab OR naxal:ti,ab OR 'novo-keto-ec':ti,ab OR 'opokan keto':ti,ab OR orochet:ti,ab OR orucote:ti,ab OR orudis:ti,ab) AND 'orudis r-pr':ti,ab) OR oruvail:ti,ab OR oscorel:ti,ab OR ovurila:ti,ab OR oxoprofene:ti,ab OR phardol:ti,ab OR profecom:ti,ab OR profenid:ti,ab OR profika:ti,ab OR prontoflex:ti,ab OR profoten:ti,ab OR 'provail cr':ti,ab OR rematof:ti,ab OR rhetoflam:ti,ab OR 'rheuna pap':ti,ab OR rofenid:ti,ab OR rofixdol:ti,ab OR 'rp 19583':ti,ab OR siduro:ti,ab OR spondylon:ti,ab OR tiloket:ti,ab OR toprec:ti,ab OR treosin:ti,ab OR yerasel:ti,ab OR 'meloxicam'/exp OR meloxicam:ti,ab OR acticam:ti,ab OR aflamid:ti,ab OR artrilox:ti,ab OR contacera:ti,ab OR dormelox:ti,ab OR ecax:ti,ab OR emdocam:ti,ab OR exel:ti,ab OR flexicam:ti,ab OR flodin:ti,ab OR hexaphlogin:ti,ab OR inflacam:ti,ab OR loxibest:ti,ab OR loxicam:ti,ab OR loxicom:ti,ab OR masflex:ti,ab OR mecox:ti,ab OR 'mel-od':ti,ab OR melcox:ti,ab OR melicam:ti,ab OR melocam:ti,ab OR melocox:ti,ab OR melosolute:ti,ab OR melosteral:ti,ab OR melosus:ti,ab OR melovem:ti,ab OR melox:ti,ab OR meloxidolor:ti,ab OR meloxidyl:ti,ab OR meloxin:ti,ab OR meloxivet:ti,ab OR meloxoral:ti,ab OR merapiran:ti,ab OR mesoxicam:ti,ab OR metacam:ti,ab OR mevamox:ti,ab OR mexpharm:ti,ab OR miloxam:ti,ab OR mobec:ti,ab OR mobic:ti,ab OR mobicox:ti,ab OR mopik:ti,ab OR movalis:ti,ab OR movatec:ti,ab OR 'movicox':ti,ab OR movicox:ti,ab OR mowin:ti,ab OR muvera:ti,ab OR ostelox:ti,ab OR parocin:ti,ab OR rafree:ti,ab OR recocam:ti,ab OR revitacam:ti,ab OR rheumocam:ti,ab OR rumonal:ti,ab OR vivlodex:ti,ab OR 'nabumetone'/exp OR nabumetone:ti,ab OR aflex:ti,ab OR anfer:ti,ab OR arthaxan:ti,ab OR balmox:ti,ab OR 'brl 14777':ti,ab OR brl14777:ti,ab OR bumetone:ti,ab OR consolan:ti,ab OR diosmal:ti,ab OR goflex:ti,ab OR labuton:ti,ab OR listran:ti,ab OR mebutan:ti,ab OR nabentac:ti,ab OR nabone:ti,ab OR nabonet:ti,ab OR nabuco:ti,ab OR nabucoc:ti,ab OR nabuflam:ti,ab OR nabumeton:ti,ab OR naburen:ti,ab OR nabuser:ti,ab OR nadorex:ti,ab OR naflex:ti,ab OR nametone:ti,ab OR 'no-ton':ti,ab OR prodac:ti,ab OR relafen:ti,ab OR relif:ti,ab OR relifen:ti,ab OR relifex:ti,ab OR reliflex:ti,ab OR relisan:ti,ab OR relitone:ti,ab OR subuton:ti,ab OR tanleeg:ti,ab OR tontec:ti,ab OR unimetone:ti,ab OR 'naproxen'/exp OR naproxen:ti,ab OR acusprain:ti,ab OR aflamax:ti,ab OR aflaxen:ti,ab OR agilex:ti,ab OR agilxen:ti,ab OR aleve:ti,ab OR alpoxen:ti,ab OR alpron:ti,ab OR anaprox:ti,ab OR 'anaprox - ds':ti,ab OR anexopen:ti,ab OR 'apo-naproxen':ti,ab OR apranax:ti,ab OR apraxin:ti,ab OR apronax:ti,ab OR artagen:ti,ab OR artron:ti,ab OR artroxen:ti,ab OR 'axer alfa':ti,ab OR babel:ti,ab OR bipronyl:ti,ab OR bonyl:ti,ab OR congec:ti,ab OR crysanal:ti,ab OR daflofen:ti,ab OR daprox:ti,ab OR 'daprox entero':ti,ab OR deflamox:ti,ab OR diferbest:ti,ab OR diocodal:ti,ab OR dysmenalgit:ti,ab OR equiproxen:ti,ab OR femex:ti,ab OR flanax:ti,ab OR floginax:ti,ab OR flonax:ti,ab OR floxene:ti,ab OR fuxen:ti,ab OR gibixen:ti,ab OR headlon:ti,ab OR iraxen:ti,ab OR laraflex:ti,ab OR

lefaine:ti,ab OR leniartil:ti,ab OR licorax:ti,ab OR methoxypropiocin:ti,ab OR nafasol:ti,ab OR naixan:ti,ab OR napolon:ti,ab OR naposin:ti,ab OR naprelan:ti,ab OR napren:ti,ab OR naprium:ti,ab OR naprius:ti,ab OR naproflam:ti,ab OR naprogesic:ti,ab OR naprong:ti,ab OR naprontag:ti,ab OR naprorex:ti,ab OR naprosyn:ti,ab OR naprosyne:ti,ab OR naprovite:ti,ab OR naproxi:ti,ab OR naproxyn:ti,ab OR naprozyne:ti,ab OR naprux:ti,ab OR napxen:ti,ab OR narma:ti,ab OR narocin:ti,ab OR narox:ti,ab OR 'narox e':ti,ab OR naxen:ti,ab OR 'naxen-f cr':ti,ab OR naxopren:ti,ab OR naxyn:ti,ab OR neprossin:ti,ab OR norswel:ti,ab OR 'novo-naprox':ti,ab OR novonaprox:ti,ab OR novuran:ti,ab OR nuprafem:ti,ab OR nycopren:ti,ab OR pactens:ti,ab OR prexan:ti,ab OR priaxen:ti,ab OR primeral:ti,ab OR prodilor:ti,ab OR pronaxen:ti,ab OR proxen:ti,ab OR proxidol:ti,ab OR rahsen:ti,ab OR 'rs 3540':ti,ab OR 'rs 3650':ti,ab OR rs3540:ti,ab OR rs3650:ti,ab OR sanomed:ti,ab OR saritilron:ti,ab OR seladin:ti,ab OR shiprosyn:ti,ab OR sutolin:ti,ab OR synaprosyn:ti,ab OR synflex:ti,ab OR tohexen:ti,ab OR 'u-ritis':ti,ab OR uniflam:ti,ab OR velsay:ti,ab OR veradol:ti,ab OR vinsen:ti,ab OR wintrex:ti,ab OR xenar:ti,ab OR xenobid:ti,ab OR (('piroxicam'/exp OR piroxicam:ti,ab OR alganpar:ti,ab OR antiflog:ti,ab OR 'apo-piroxicam':ti,ab OR apopiroxicam:ti,ab OR arpyrox:ti,ab OR artilase:ti,ab OR artroxicam:ti,ab OR atidem:ti,ab OR baxo:ti,ab OR benoxicam:ti,ab OR brexic:ti,ab OR brexodin:ti,ab OR camrox:ti,ab OR 'candyl-d':ti,ab OR capxidin:ti,ab OR 'citoken t':ti,ab OR 'cp 16171':ti,ab OR cp16171:ti,ab OR dacam:ti,ab OR desinflam:ti,ab OR dixonal:ti,ab OR dolexan:ti,ab OR dolonex:ti,ab OR erazon:ti,ab OR exipan:ti,ab OR facicam:ti,ab OR felcicam:ti,ab OR felden:ti,ab OR feldene:ti,ab OR felrox:ti,ab OR felxicam:ti,ab OR 'flamic gel':ti,ab OR flaxine:ti,ab OR flexirox:ti,ab OR floglugen:ti,ab OR flogobene:ti,ab OR flogosan:ti,ab OR fulden:ti,ab OR hotemin:ti,ab OR infeld:ti,ab OR inflamene:ti,ab OR konshien:ti,ab OR kydoflam:ti,ab OR larapam:ti,ab OR leciva:ti,ab OR macroxam:ti,ab OR mobilis:ti,ab OR 'movon gel':ti,ab OR 'movon-20':ti,ab OR moxicam:ti,ab OR novopirocam:ti,ab OR 'nu-pirox':ti,ab OR osteral:ti,ab OR parixam:ti,ab OR pirdalene:ti,ab OR piram:ti,ab OR 'piram-d':ti,ab OR pirax:ti,ab OR pirkam:ti,ab OR pirocutan:ti,ab OR pirocutan) AND gel:ti,ab) OR piroftal:ti,ab OR 'pirohexal d':ti,ab OR pirom:ti,ab OR pirox:ti,ab OR piroxan:ti,ab OR piroxedol:ti,ab OR piroxene:ti,ab OR piroxim:ti,ab OR piroxton:ti,ab OR pixicam:ti,ab OR posidene:ti,ab OR priorheum:ti,ab OR proxalyoc:ti,ab OR proxicam:ti,ab OR pyrocaps:ti,ab OR pyroxy:ti,ab OR raxicam:ti,ab OR rexicam:ti,ab OR rheugesic:ti,ab OR riacen:ti,ab OR rosic:ti,ab OR rosiden:ti,ab OR rosig:ti,ab OR 'rosig-d':ti,ab OR roxal:ti,ab OR roxicam:ti,ab OR roxium:ti,ab OR ruvamed:ti,ab OR scandene:ti,ab OR sefdene:ti,ab OR sinalgico:ti,ab OR sofden:ti,ab OR sotilen:ti,ab OR stopen:ti,ab OR tropidene:ti,ab OR unicom:ti,ab OR vidapirocam:ti,ab OR xicalom:ti,ab OR xicam:ti,ab OR xycam:ti,ab OR zitumex:ti,ab OR zunden:ti,ab OR 'sulindac sulfide'/exp OR 'sulindac sulfide':ti,ab OR 'tolmetin'/exp OR tolmetin:ti,ab OR 'mcn 2559':ti,ab OR 'mcn 2559 21 98':ti,ab OR midocil:ti,ab OR reutol:ti,ab OR tolectin:ti,ab OR tolmetine:ti,ab OR (('salazosulfapyridine'/exp OR 'salazosulfapyridine':ti,ab OR 'azlufidine en - tabs':ti,ab OR azopyrin:ti,ab OR azopyrine:ti,ab OR azosulfidine:ti,ab OR azulfide:ti,ab OR azulfidina:ti,ab OR azulfidine:ti,ab OR azulfidine) AND 'en tabs':ti,ab) OR azulfin:ti,ab OR benzosulfa:ti,ab OR 'colo pleon':ti,ab OR 'colo-pleon':ti,ab OR colopleon:ti,ab OR disalazin:ti,ab OR gastropyrin:ti,ab OR 'pleon ra':ti,ab OR 'pyralin en':ti,ab OR rorasul:ti,ab OR rosulfant:ti,ab OR 's.a.s.-500':ti,ab OR salazine:ti,ab OR 'salazo sulfapyridine':ti,ab OR salazodin:ti,ab OR salazopirina:ti,ab OR salazopyridin:ti,ab OR salazopyridine:ti,ab OR salazopyrin:ti,ab OR 'salazopyrin entabs':ti,ab OR 'salazopyrin-en':ti,ab OR salazopyrina:ti,ab OR salazopyrine:ti,ab OR 'salazosulfa pyridine':ti,ab OR salazosulfpyridine:ti,ab OR 'salicyl azo sulfapyridine':ti,ab OR salicylazosulfapyridin:ti,ab OR salicylazosulfapyridine:ti,ab OR salisulf:ti,ab OR salopyr:ti,ab OR saridine:ti,ab OR 'sas 500':ti,ab OR sulcolon:ti,ab OR sulfasalazine:ti,ab OR sulfasalazine:ti,ab OR sulfosalazine:ti,ab OR sulphasalazine:ti,ab OR zopyrin:ti,ab OR (('methotrexate'/exp OR 'a methopterin':ti,ab OR abitrexate:ti,ab OR amethopterin:ti,ab OR amethopterin:ti,ab OR ametopterin:ti,ab OR antifolan:ti,ab OR biotrexate:ti,ab OR canceren:ti,ab OR 'cl 14377':ti,ab OR cl14377:ti,ab OR emtexate:ti,ab OR emthexat:ti,ab OR emthexate:ti,ab OR emtrexate:ti,ab OR enthexate:ti,ab OR farmitrexat:ti,ab OR farmitrexate:ti,ab OR farmotrex:ti,ab OR folex:ti,ab OR ifamet:ti,ab OR imeth:ti,ab OR intradose) AND mtx:ti,ab) OR jylamvo:ti,ab OR lantarel:ti,ab OR ledertrexate:ti,ab OR maxtrex:ti,ab OR metex:ti,ab OR methoblastin:ti,ab OR methohexate:ti,ab OR methotrate:ti,ab OR methotrexat:ti,ab OR methotrexato:ti,ab OR methoxtrexate:ti,ab OR methrotrexate:ti,ab OR methylaminopterin:ti,ab OR methylaminopterin:ti,ab OR meticol:ti,ab OR metoject:ti,ab OR metothrexate:ti,ab OR metotrexat:ti,ab OR metotrexate:ti,ab OR metotrexin:ti,ab OR metrex:ti,ab OR mexate:ti,ab OR 'mexate-aq':ti,ab OR 'mpi 5004':ti,ab OR mpi5004:ti,ab OR mtx:ti,ab OR neotrexate:ti,ab OR

nordimet:ti,ab OR novatrex:ti,ab OR 'nsc 740':ti,ab OR nsc740:ti,ab OR otrexup:ti,ab OR rasuvo:ti,ab OR reumatrex:ti,ab OR rheumatrex:ti,ab OR texate:ti,ab OR 'texate-t':ti,ab OR texorate:ti,ab OR trexall:ti,ab OR xaken:ti,ab OR zexate:ti,ab OR methotrexate:ti,ab OR 'leflunomide'/exp OR arabloc:ti,ab OR arava:ti,ab OR 'hwa 486':ti,ab OR hwa486:ti,ab OR leflunomide:ti,ab OR repso:ti,ab OR 'rs 34821':ti,ab OR rs34821:ti,ab OR 'su 101':ti,ab OR su101:ti,ab OR 'azathioprine'/exp OR arathioprin:ti,ab OR arathioprine:ti,ab OR 'aza-q':ti,ab OR azafalk:ti,ab OR azahexal:ti,ab OR azamedac:ti,ab OR azamun:ti,ab OR azamune:ti,ab OR azanin:ti,ab OR azapin:ti,ab OR azapress:ti,ab OR azaprine:ti,ab OR azarex:ti,ab OR azasan:ti,ab OR azathiodura:ti,ab OR azathiopine:ti,ab OR azathioprim:ti,ab OR azathioprin:ti,ab OR 'azathioprine sodium':ti,ab OR azathiopurine:ti,ab OR azathropsin:ti,ab OR azatioprina:ti,ab OR azatox:ti,ab OR azatrim:ti,ab OR azopi:ti,ab OR azoran:ti,ab OR azothioprin:ti,ab OR azothioprine:ti,ab OR 'bw 57 322':ti,ab OR 'bw 57-322':ti,ab OR 'bw 57322':ti,ab OR 'bw57-322':ti,ab OR bw57322:ti,ab OR colinsan:ti,ab OR immuran:ti,ab OR immurel:ti,ab OR immuthera:ti,ab OR imunen:ti,ab OR imuprin:ti,ab OR imuran:ti,ab OR imurane:ti,ab OR imurek:ti,ab OR imurel:ti,ab OR imuren:ti,ab OR 'nsc 39084':ti,ab OR nsc39084:ti,ab OR thioazepine:ti,ab OR thioprine:ti,ab OR transimune:ti,ab OR zytrim:ti,ab OR azathioprine:ti,ab OR (('mercaptopurine'/exp OR 'mercaptopurine':ti,ab OR '6 mercapto purine':ti,ab OR '6 mercaptopurin':ti,ab OR '6 mercaptopurine':ti,ab OR '6 mercaptopurine monohydrate':ti,ab OR '6 mp':ti,ab OR '6 purinethiol':ti,ab OR 6) AND 'purinethiol hydrate':ti,ab) OR '6 thiohypoxanthine':ti,ab OR '6 thiopurine':ti,ab OR '6-mercaptopurine':ti,ab OR classen:ti,ab OR empurine:ti,ab OR ismipur:ti,ab OR leukerin:ti,ab OR leupurin:ti,ab OR leupurine:ti,ab OR loulla:ti,ab OR mercaleukin:ti,ab OR mercaptopurin:ti,ab OR mercaptopurina:ti,ab OR mercapurene:ti,ab OR mern:ti,ab OR mycaptine:ti,ab OR 'nsc 755':ti,ab OR nsc755:ti,ab OR 'puri nethol':ti,ab OR 'puri-nethol':ti,ab OR 'purine 6 thiol':ti,ab OR purinethiol:ti,ab OR purinethol:ti,ab OR purixan:ti,ab OR thiohypoxanthine:ti,ab OR thiopurine:ti,ab OR xaluprine:ti,ab OR 'mycophenolate mofetil'/exp OR 'cell cept':ti,ab OR cellcept:ti,ab OR cellmune:ti,ab OR cellsept:ti,ab OR munoloc:ti,ab OR myclausen:ti,ab OR 'mycophenolate mofetil':ti,ab OR 'mycophenolic acid':ti,ab OR myfenax:ti,ab OR 'rs 61443':ti,ab OR 'rs 61443 190':ti,ab OR rs61443:ti,ab OR 'rs61443 190':ti,ab OR 'cyclosporin'/exp OR cipol:ti,ab OR 'cipol-n':ti,ab OR cyclosporine:ti,ab OR deximune:ti,ab OR implanta:ti,ab OR imusporin:ti,ab OR cyclosporin:ti,ab OR 'tacrolimus'/exp OR 'tacrolimus':ti,ab OR advagraf:ti,ab OR astagraf:ti,ab OR envarsus:ti,ab OR 'fk 506':ti,ab OR 'fk-506':ti,ab OR fk506:ti,ab OR 'fr 900506':ti,ab OR fr900506:ti,ab OR fujimycin:ti,ab OR hecoria:ti,ab OR modigraf:ti,ab OR 'mustopic oint':ti,ab OR prograf:ti,ab OR prograft:ti,ab OR protopic:ti,ab OR protopy:ti,ab OR tsukubaenolide:ti,ab OR 'cyclophosphamide'/exp OR alkyroxan:ti,ab OR 'b 518':ti,ab OR b518:ti,ab OR 'b518 asta':ti,ab OR carloxan:ti,ab OR ciclofosfamida:ti,ab OR ciclolen:ti,ab OR ciclofal:ti,ab OR clafen:ti,ab OR 'cyclo-cell':ti,ab OR cycloblastin:ti,ab OR cycloblastine:ti,ab OR 'cyclofos amide':ti,ab OR ciclofosamid:ti,ab OR ciclofosamide:ti,ab OR cyclophar:ti,ab OR cyclophosphamid:ti,ab OR cyclophosphamide:ti,ab OR cyclophosphamides:ti,ab OR cyclophosphan:ti,ab OR cyclophosphane:ti,ab OR cyclostin:ti,ab OR 'cyclostin n':ti,ab OR cycloxan:ti,ab OR cyphos:ti,ab OR cytophosphan:ti,ab OR cytophosphane:ti,ab OR cytoxan:ti,ab OR 'endocyclo phosphate':ti,ab OR endoxan:ti,ab OR 'endoxan-asta':ti,ab OR endoxana:ti,ab OR enduxan:ti,ab OR genoxal:ti,ab OR ledoxan:ti,ab OR ledoxina:ti,ab OR 'lyophilized cytoxan':ti,ab OR mitoxan:ti,ab OR neosan:ti,ab OR neosar:ti,ab OR noristan:ti,ab OR 'nsc 26271':ti,ab OR 'nsc 2671':ti,ab OR procytox:ti,ab OR procytoxide:ti,ab OR semdoxan:ti,ab OR sendoxan:ti,ab OR syklofosamid:ti,ab OR 'thalidomide'/exp OR thalidomide:ti,ab OR contergan:ti,ab OR distaval:ti,ab OR isomin:ti,ab OR 'k 17':ti,ab OR kedavon:ti,ab OR kevadon:ti,ab OR neurosedin:ti,ab OR neurosedyne:ti,ab OR 'nsc 66847':ti,ab OR sedalis:ti,ab OR 'shin naito':ti,ab OR softenon:ti,ab OR synovir:ti,ab OR talimol:ti,ab OR talizer:ti,ab OR telagan:ti,ab OR telargan:ti,ab OR thado:ti,ab OR thalidomid:ti,ab OR thalimodide:ti,ab OR thalix:ti,ab OR thalomid:ti,ab OR 'lenalidomide'/exp OR 'cc 5013':ti,ab OR cc5013:ti,ab OR 'cdc 501':ti,ab OR 'cdc 5013':ti,ab OR cdc501:ti,ab OR cdc5013:ti,ab OR 'enmd 0997':ti,ab OR enmd0997:ti,ab OR 'imid 3':ti,ab OR imid3:ti,ab OR revimid:ti,ab OR revlimid:ti,ab OR lenalidomide:ti,ab OR 'apremilast'/exp OR 'apremilast':ti,ab OR otezla:ti,ab OR 'tofacitinib'/exp OR tofacitinib:ti,ab OR 'cc 10004':ti,ab OR 'cc10004':ti,ab OR 'cp 690 550':ti,ab OR 'cp 690550':ti,ab OR 'cp 690550 10':ti,ab OR 'cp 690550-10':ti,ab OR 'cp690 550':ti,ab OR cp690550:ti,ab OR 'cp690550-10':ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR xeljanz:ti,ab OR 'xeljanz xr':ti,ab OR baracitinib:ti,ab OR 'ustekinumab'/exp OR 'cnto 1275':ti,ab OR cnto1275:ti,ab OR stelara:ti,ab OR ustekinumab:ti,ab OR 'tocilizumab'/exp OR 'tocilizumab':ti,ab OR actemra:ti,ab OR atlizumab:ti,ab OR 'r 1569':ti,ab OR r1569:ti,ab OR roactemra:ti,ab OR 'rituximab'/exp OR 'rituximab':ti,ab OR 'abatacept'/exp OR abatacept:ti,ab OR 'bms

188667':ti,ab OR bms188667:ti,ab OR 'ctla4 ig':ti,ab OR 'ctla4 immunoglobulin':ti,ab OR 'ctla4 immunoglobulin g':ti,ab OR ctla4ig:ti,ab OR orenca:ti,ab OR 'secukinumab'/exp OR secukinumab:ti,ab OR 'ain 457':ti,ab OR ain457:ti,ab OR cosentyx:ti,ab OR 'golimumab'/exp OR 'golimumab':ti,ab OR 'cnto 148':ti,ab OR cnto148:ti,ab OR simponi:ti,ab OR 'anakinra'/exp OR 'anakinra':ti,ab OR kineret:ti,ab OR 'recombinant interleukin 1 receptor antagonist':ti,ab OR 'recombinant interleukin 1 receptor blocker':ti,ab OR 'recombinant interleukin 1 receptor blocking agent':ti,ab OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab':ti,ab,de OR 'cdp 870':ti,ab OR cdp870:ti,ab OR cimzia:ti,ab OR 'pegylated tumor necrosis factor alpha antibody fab fragment':ti,ab OR 'pegylated tumour necrosis factor alpha antibody fab fragment':ti,ab OR 'pha 738144':ti,ab OR pha738144:ti,ab OR 'belimumab'/exp OR 'belimumab':ti,ab OR benlysta:ti,ab OR 'lymphostat b':ti,ab OR ((adalimumab:ti,ab,de OR bleselumab:ti,ab,de OR denosumab:ti,ab,de OR efizonerimod) AND alfa:ti,ab,de) OR etanercept:ti,ab,de OR infliximab:ti,ab,de OR pegiloddecakin:ti,ab,de OR remtolumab:ti,ab,de OR selicrelumab:ti,ab,de OR tavolixizumab:ti,ab,de OR tibulizumab:ti,ab,de OR 'low molecular weight heparin'/exp OR 'low molecular weight heparin':ti,ab OR 'bm 2123':ti,ab OR bm2123:ti,ab OR choay:ti,ab OR 'depolymerized heparin':ti,ab OR 'ebpm 1':ti,ab OR 'ebpm 2':ti,ab OR 'ebpm 3':ti,ab OR ebpm1:ti,ab OR ebpm2:ti,ab OR ebpm3:ti,ab OR 'ff 1034':ti,ab OR ff1034:ti,ab OR 'fr 860':ti,ab OR fr860:ti,ab OR 'gag 869':ti,ab OR 'heparin lmw 2133':ti,ab OR 'low molecular heparin':ti,ab OR 'nm heparin':ti,ab OR 'pk 007':ti,ab OR 'sandoz 5100':ti,ab OR 'sandoz 6700':ti,ab OR traxyparine:ti,ab OR adomiparin:ti,ab,de OR antixarin:ti,ab,de OR ardeparin:ti,ab,de OR bemiparin:ti,ab,de OR certoparin:ti,ab,de OR 'cy 222':ti,ab,de OR dalteparin:ti,ab,de OR danaparoid:ti,ab,de OR deligoparin:ti,ab,de OR embolex:ti,ab,de OR enoxaparin:ti,ab,de OR fondaparinux:ti,ab,de OR idrabiotaparin:ti,ab,de OR idraparin:ti,ab,de OR 'livaraparin calcium':ti,ab,de OR minolteparin:ti,ab,de OR nadroparin:ti,ab,de OR necuparanib:ti,ab,de OR parnaparin:ti,ab,de OR 'rd 11885':ti,ab,de OR reviparin:ti,ab,de OR semuloparin:ti,ab,de OR sevuparin:ti,ab,de OR tedelparin:ti,ab,de OR tinzaparin:ti,ab,de OR 'antibody protein':ti,ab,de OR endobulin:ti,ab,de OR 'flebogamma liquida':ti,ab,de OR gamastan:ti,ab,de OR 'gamimmune n':ti,ab,de OR gamimmune:ti,ab,de OR 'gamma globulin':ti,ab,de OR 'gamma globulins':ti,ab,de OR 'gamma immunoglobulin':ti,ab,de OR 'gamma-globulins':ti,ab,de OR gammagee:ti,ab,de OR gammaglobulin:ti,ab,de OR gammaglobuline:ti,ab,de OR gammar:ti,ab,de OR gammimmune:ti,ab,de OR gamulin:ti,ab,de OR globuman:ti,ab,de OR 'glovenin i':ti,ab,de OR igam:ti,ab,de OR igc:ti,ab,de OR 'immune gamma globulin':ti,ab,de OR 'immune globin':ti,ab,de OR 'immune globulin':ti,ab,de OR 'immune globuline':ti,ab,de OR 'immune globulins':ti,ab,de OR 'immune serum globulin':ti,ab,de OR immuno:ti,ab,de OR immunogammaglobulin:ti,ab,de OR immunogloblin:ti,ab,de OR immunoglobulins:ti,ab,de OR immunoprotein:ti,ab,de OR immunoproteins:ti,ab,de OR 'intraglobin f':ti,ab,de OR isiven:ti,ab,de OR iveegam:ti,ab,de OR ivega:ti,ab,de OR ivig:ti,ab,de OR panglobulin:ti,ab,de OR sandogloblin:ti,ab,de OR tegelin:ti,ab,de OR tegeline:ti,ab,de OR veinoglobulin:ti,ab,de OR venoglobulin:ti,ab,de OR 'venoglobulin-i':ti,ab,de OR 'cd79 antigen':ti,ab OR 'cd79a antigen':ti,ab OR 'cd79b antigen':ti,ab OR cryoglobulin:ti,ab OR 'gamma venin':ti,ab OR 'hyperimmune globulin':ti,ab OR 'nephritic factor':ti,ab OR 'oligoclonal band':ti,ab OR paraprotein:ti,ab OR 'rheumatoid factor':ti,ab OR 'celecoxib'/exp OR aclarex:ti,ab OR artilog:ti,ab OR artroxil:ti,ab OR caditar:ti,ab OR celcox:ti,ab OR celebra:ti,ab OR celebreks:ti,ab OR celebex:ti,ab OR celecox:ti,ab OR celib:ti,ab OR celora:ti,ab OR coxel:ti,ab OR coxid:ti,ab OR dilox:ti,ab OR eliflam:ti,ab OR lexfin:ti,ab OR onsenal:ti,ab OR 'sc 58635':ti,ab OR sc58635:ti,ab OR solexa:ti,ab OR 'ym 177':ti,ab OR ym177:ti,ab OR zysel:ti,ab OR celecoxib:ti,ab OR 'cyclooxygenase 2 inhibitor'/exp OR 'cyclooxygenase 2 inhibitor':ti,ab OR 'cox 2 inhibitor':ti,ab OR 'cox 2 specific inhibitor':ti,ab OR 'cox 2 specific inhibitors':ti,ab OR 'cox-2 inhibitor':ti,ab OR 'cox-2 specific inhibitor':ti,ab OR 'cox-2 specific inhibitors':ti,ab OR 'cox2 inhibitor':ti,ab OR 'cox2 specific inhibitor':ti,ab OR coxib:ti,ab OR coxibs:ti,ab OR 'cyclooxygenase 2 inhibitors':ti,ab OR indanone:ti,ab,de OR apricoxib:ti,ab,de OR bardoxolone:ti,ab,de OR celecoxib:ti,ab,de OR cimicoxib:ti,ab,de OR darbufelone:ti,ab,de OR deracoxib:ti,ab,de OR etoricoxib:ti,ab,de OR firocoxib:ti,ab,de OR flosulide:ti,ab,de OR 'gw 406381':ti,ab,de OR iguratimod:ti,ab,de OR lumiracoxib:ti,ab,de OR mavacoxib:ti,ab,de OR meloxicam:ti,ab,de OR nimesulide:ti,ab,de OR parecoxib:ti,ab,de OR polmacoxib:ti,ab,de OR robenacoxib:ti,ab,de OR rofecoxib:ti,ab,de OR tilmacoxib:ti,ab,de OR valdecoxib:ti,ab,de OR vedaprofen:ti,ab,de OR 'antimalarial agent'/exp OR 'antimalarial agent':ti,ab OR 'anti malaria drug':ti,ab OR 'antimalaria agent':ti,ab OR 'antimalaria drug':ti,ab OR antimalarial:ti,ab OR antimalarials:ti,ab OR 'antipaludean agent':ti,ab OR 'antiplasmodic agent':ti,ab OR ((albitiazolium bromide':ti,ab,de OR amodiaquine:ti,ab,de OR amopyroquine:ti,ab,de OR

apicidin:ti,ab,de OR arteether:ti,ab,de OR artefenomel:ti,ab,de OR arteflene:ti,ab,de OR artelinic) AND acid:ti,ab,de) OR artemether:ti,ab,de OR 'artemisinic acid':ti,ab,de OR artemisinin:ti,ab,de OR artemisone:ti,ab,de OR arterolane:ti,ab,de OR artesunate:ti,ab,de OR atovaquone:ti,ab,de OR benflumetol:ti,ab,de OR bulaquine:ti,ab,de OR chloroquine:ti,ab,de OR chlorproguanil:ti,ab,de OR cinchonidine:ti,ab,de OR cinchonine:ti,ab,de OR cipargamin:ti,ab,de OR collagenan:ti,ab,de OR cycloguanil:ti,ab,de OR dabequine:ti,ab,de OR debutylhalofantrine:ti,ab,de OR deethylamodiaquine:ti,ab,de OR deethylchloroquine:ti,ab,de OR deoxoartemisinin:ti,ab,de OR dideethylchloroquine:ti,ab,de OR dihydroartemisinin:ti,ab,de OR enpiroline:ti,ab,de OR fansimef:ti,ab,de OR ferroquine:ti,ab,de OR floxacrine:ti,ab,de OR gedunin:ti,ab,de OR girolline:ti,ab,de OR halofantrine:ti,ab,de OR hydroxychloroquine:ti,ab,de OR hydroxypiperaquine:ti,ab,de OR isopentaquine:ti,ab,de OR lapachol:ti,ab,de OR mefloquine:ti,ab,de OR menoctone:ti,ab,de OR mepacrine:ti,ab,de OR metakelfin:ti,ab,de OR pamaquine:ti,ab,de OR pentaquine:ti,ab,de OR phaeanthin:ti,ab,de OR piperaquine:ti,ab,de OR primaquine:ti,ab,de OR proguanil:ti,ab,de OR pyrimethamine:ti,ab,de OR pyronaridine:ti,ab,de OR quinimax:ti,ab,de OR quinine:ti,ab,de OR sontoquine:ti,ab,de OR tafenoquine:ti,ab,de OR tebuquine:ti,ab,de OR tilbroquinol:ti,ab,de OR tiliquinol:ti,ab,de OR 'colchicine'/exp OR 'colchicine':ti,ab OR 'aqua colchin':ti,ab OR colchichine:ti,ab OR colchicin:ti,ab OR 'colchicum-dispert':ti,ab OR colchily:ti,ab OR colchimedio:ti,ab OR colchiquim:ti,ab OR colchisol:ti,ab OR colchysat:ti,ab OR colcine:ti,ab OR colcrys:ti,ab OR colgout:ti,ab OR goutichine:ti,ab OR goutnil:ti,ab OR kolkicin:ti,ab OR mitigare:ti,ab OR 'nsc 757':ti,ab OR 'antithrombocytic agent'/exp OR 'antithrombocytic agent':ti,ab OR antiplatelet*:ti,ab OR 'platelet aggregation inhibitor':ti,ab OR 'platelet aggregation inhibitors':ti,ab OR 'platelet inhibitor':ti,ab OR 'platelet inhibitors':ti,ab OR 'thrombocyte aggregation inhibiting agent':ti,ab OR 'thrombocyte aggregation inhibitor':ti,ab OR (('acetylsalicylic acid':ti,ab,de OR 'magnesium carbonate':ti,ab,de OR 'ascorbic acid plus prednisone':ti,ab,de OR 'isothipendyl plus phenacetin plus phenylephrine:ti,ab,de or codeine phosphate':ti,ab,de OR ajoene:ti,ab,de OR aloxiprin:ti,ab,de OR 'alprostadil alfadex':ti,ab,de OR anagrelide:ti,ab,de OR ancrod:ti,ab,de OR applaggin:ti,ab,de OR aprosulate:ti,ab,de OR aspalatone:ti,ab,de OR ataprost:ti,ab,de OR atopaxar:ti,ab,de OR beraprost:ti,ab,de OR 'buflomedil pyridoxal phosphate':ti,ab,de OR cangrelor:ti,ab,de OR cicaprost:ti,ab,de OR cilostazol:ti,ab,de OR ciprostone:ti,ab,de OR clopidogrel:ti,ab,de OR cryptolepine:ti,ab,de OR 'd 003':ti,ab,de OR dazoxiben:ti,ab,de OR dehydrocilostazol:ti,ab,de OR dermatan:ti,ab,de OR dermatan) AND sulfate:ti,ab,de OR 'dextran 40':ti,ab,de OR dipyridamole:ti,ab,de OR elinogrel:ti,ab,de OR enfenamic) AND acid:ti,ab,de) OR esuberaprost:ti,ab,de OR 'fibrinogen receptor antagonist':ti,ab,de OR 'heparan sulfate':ti,ab,de OR ifetroban:ti,ab,de OR iloprost:ti,ab,de OR imolamine:ti,ab,de OR indobufen:ti,ab,de OR isbogrel:ti,ab,de OR itazigrel:ti,ab,de OR linotroban:ti,ab,de OR lixazinone:ti,ab,de OR mipitroban:ti,ab,de OR nafazatrom:ti,ab,de OR naxaprostene:ti,ab,de OR octimibate:ti,ab,de OR oxagrelate:ti,ab,de OR pamicogrel:ti,ab,de OR 'pentosan polysulfate':ti,ab,de OR pentoxifylline:ti,ab,de OR picotamide:ti,ab,de OR piracetam:ti,ab,de OR plafibrade:ti,ab,de OR prasugrel:ti,ab,de OR prostacyclin:ti,ab,de OR rafigrelide:ti,ab,de OR regrelor:ti,ab,de OR samixogrel:ti,ab,de OR sarpogrelate:ti,ab,de OR satigrel:ti,ab,de OR 'sc 38249':ti,ab,de OR sulfinyprazone:ti,ab,de OR taprostene:ti,ab,de OR temanogrel:ti,ab,de OR terbogrel:ti,ab,de OR terutroban:ti,ab,de OR 'thrombin receptor antagonist':ti,ab,de OR ticagrelor:ti,ab,de OR ticlopidine:ti,ab,de OR triflusal:ti,ab,de OR trombodipine:ti,ab,de OR 'warfarin'/exp OR 'warfarin':ti,ab OR acetonylbenzylhydroxycoumarin:ti,ab OR adoisine:ti,ab OR aldocumar:ti,ab OR 'alpha acetonylbenzyl 4 hydroxycoumarin dimethylaminoethanol':ti,ab OR 'antrombin k':ti,ab OR athrombin:ti,ab OR 'athrombin k':ti,ab OR 'athrombin-k':ti,ab OR 'athrombine k':ti,ab OR athrombinek:ti,ab OR befarin:ti,ab OR carfin:ti,ab OR circuvit:ti,ab OR 'compound 42':ti,ab OR coumadan:ti,ab OR coumadin:ti,ab OR coumadine:ti,ab OR coumafene:ti,ab OR coumaphene:ti,ab OR dagonal:ti,ab OR farin:ti,ab OR jantoven:ti,ab OR kumatox:ti,ab OR maforan:ti,ab OR marevan:ti,ab OR orfarin:ti,ab OR panwarfarin:ti,ab OR panwarfin:ti,ab OR prothromadin:ti,ab OR 'simarc-2':ti,ab OR 'sodium warfarinum':ti,ab OR sofarin:ti,ab OR tintorane:ti,ab OR uniwarfin:ti,ab OR wafarin:ti,ab OR waran:ti,ab OR 'warf compound 42':ti,ab OR warfar:ti,ab OR warfarine:ti,ab OR 'warfarinum sodium':ti,ab OR 'warfil 5':ti,ab OR warfilone:ti,ab OR warnerin:ti,ab OR 'heparin'/exp OR 'heparin':ti,ab OR 'ammonium heparinate':ti,ab OR beparine:ti,ab OR clarin:ti,ab OR contusol:ti,ab OR disebrin:ti,ab OR eleparon:ti,ab OR elheparin:ti,ab OR elheparon:ti,ab OR epiheparin:ti,ab OR 'gag 98':ti,ab OR helberina:ti,ab OR 'hep lock':ti,ab OR 'hep-lock':ti,ab OR 'hep-pak cvc':ti,ab OR hepaflex:ti,ab OR hepalean:ti,ab OR heparina:ti,ab OR 'heparinate sodium':ti,ab OR heparine:ti,ab OR

'heparinic acid':ti,ab OR 'heparitin monosulfate':ti,ab OR 'heparitin monosulphate':ti,ab OR hepcon:ti,ab OR 'hepflush-10':ti,ab OR hepsal:ti,ab OR inhepar:ti,ab OR inviclot:ti,ab OR 'lipo hepin':ti,ab OR 'lipo-hepin':ti,ab OR lipohepin:ti,ab OR liquaemin:ti,ab OR liquemin:ti,ab OR liquemine:ti,ab OR menaven:ti,ab OR monoparin:ti,ab OR 'mucoitin polysulfate':ti,ab OR 'mucoitin polysulfate ester':ti,ab OR 'mucoitin polysulphate':ti,ab OR 'mucoitin polysulphate ester':ti,ab OR 'mucoitin sodium polysulfate':ti,ab OR 'mucoitin sodium polysulphate':ti,ab OR multiparin:ti,ab OR nevparin:ti,ab OR noparin:ti,ab OR panheparin:ti,ab OR panhepin:ti,ab OR panheprin:ti,ab OR parinix:ti,ab OR praecivenin:ti,ab OR pularin:ti,ab OR thrombareduct:ti,ab OR 'thrombo vetren':ti,ab OR thromboliquin:ti,ab OR thromboliquine:ti,ab OR thrombophlogat:ti,ab OR thrombophob:ti,ab OR thromboreduct:ti,ab OR thrombosamine:ti,ab OR 'thrombosamine heparine':ti,ab OR uniparin:ti,ab OR vetren:ti,ab OR vister:ti,ab OR 'rivaroxaban'/exp OR 'rivaroxaban':ti,ab OR 'bay 59 7939':ti,ab OR 'bay 59-7939':ti,ab OR 'bay 597939':ti,ab OR 'bay59 7939':ti,ab OR 'bay59-7939':ti,ab OR bay597939:ti,ab OR xarelto:ti,ab OR 'dabigatran'/exp OR 'dabigatran':ti,ab OR 'bibr 953':ti,ab OR bibr953:ti,ab OR 'apixaban'/exp OR 'apixaban':ti,ab OR 'bms 562247':ti,ab OR 'bms 562247 01':ti,ab OR 'bms 562247-01':ti,ab OR bms562247:ti,ab OR 'bms562247 01':ti,ab OR 'bms562247-01':ti,ab OR eliques:ti,ab OR eliquis:ti,ab OR 'edoxaban'/exp OR 'edoxaban':ti,ab OR 'du 176':ti,ab OR 'du 176b':ti,ab OR du176:ti,ab OR du176b:ti,ab OR lixiana:ti,ab OR roteas:ti,ab OR savaysa:ti,ab) AND ('rheumatoid arthritis'/de OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab OR 'juvenile idiopathic arthritis':ti,ab OR jia:ti,ab OR 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis':ti,ab OR 'alibert bazin disease':ti,ab OR 'arthritis psoriatica':ti,ab OR 'arthropathic psoriasis':ti,ab OR 'psoriasis arthropathica':ti,ab OR 'psoriasis pustulosa arthropathica':ti,ab OR 'psoriatic arthropathy':ti,ab OR 'psoriatic polyarthritis':ti,ab OR 'psoriatic rheumatism':ti,ab OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'ankylating spondylitis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylopoietic spondylitis':ti,ab OR 'ankylosing spine':ti,ab OR 'ankylosing spondilitis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthritis':ti,ab OR 'ankylosing spondylarthrosis':ti,ab OR 'ankylosis spondylitis':ti,ab OR 'ankylotic spondylitis':ti,ab OR 'bechterew disease':ti,ab OR 'bekhterev disease':ti,ab OR 'morbus bechterew':ti,ab OR 'spinal ankylosis':ti,ab OR 'spine ankylosis':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylarthritis ankylosans':ti,ab OR 'spondylarthrosis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondylitis ankylopoietica':ti,ab OR 'spondyloarthritis ankylopoietica':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'inflammatory arthritis':ti,ab OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropath*:ti,ab OR spondylarthropath*:ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematoses visceralis':ti,ab OR lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematoses disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematoses':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosis':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'sjoegren syndrome'/exp OR 'dacryosialoadenopathia atrophicans':ti,ab OR 'mikulicz radecki syndrome':ti,ab OR 'mucoserous dyssecretosis':ti,ab OR 'mukilicz radecki syndrome':ti,ab OR 'oculobuccopharyngeal dryness':ti,ab OR 'rheumatic sialosis':ti,ab OR 'sicca syndrome':ti,ab OR 'sjoegren disease':ti,ab OR 'sjogren disease':ti,ab OR 'sjogren syndrome':ti,ab OR 'sjoegren syndrome':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease'/exp OR mctd:ti,ab OR 'mixed collagen disease':ti,ab OR 'mixed connective tissue disorder':ti,ab OR 'mixed connective tissue disease':ti,ab OR 'undifferentiated connective tissue disease'/exp OR 'undifferentiated connective tissue disease':ti,ab OR uctd:ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome'/exp OR 'hughes syndrome':ti,ab OR 'antiphospholipid syndrome':ti,ab OR 'myositis'/de OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis':ti,ab OR 'juvenile dermatomyositis':ti,ab OR myositis:ti,ab OR polymyositis:ti,ab OR 'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis':ti,ab OR 'systemic vasculitides':ti,ab OR 'scleroderma'/exp OR 'morphea':ti,ab OR scleroderma:ti,ab,de OR morphoea:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [english]/lim NOT ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) NOT ('case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp)

PICO 11

('hormone substitution'/exp OR 'estrogen therapy'/exp OR 'estrogen therapy':ti,ab OR 'hormone substitution':ti,ab OR 'hormone replacement':ti,ab OR hrt:ti,ab) AND ('systemic lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'disseminated lupus':ti,ab OR 'erythematoses visceralis':ti,ab OR

lupovisceritis:ti,ab OR 'lupus erythematodes disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus disseminatus':ti,ab OR 'lupus erythematosus visceralis':ti,ab OR 'libman sacks disease':ti,ab OR 'systemic lupus erythematodes':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab OR 'systemic lupus erythematosus':ti,ab) AND ('disease exacerbation'/exp OR 'disease exacerbation':ti,ab OR flare:ti,ab OR flares:ti,ab OR 'disease aggravation':ti,ab)

PICO 12

('thrombosis'/exp OR thrombos*:ti,ab OR atherothrombosis:ti,ab OR rethrombosis:ti,ab OR sclerothrombosis:ti,ab OR 'thromboobliterative disease':ti,ab OR 'thromboocclusive disease':ti,ab OR thrombotic:ti,ab OR 'blood clot':ti,ab OR 'blood clots':ti,ab OR dvt:ti,ab OR emboli*:ti,ab OR thrombus:ti,ab) AND ('low drug dose'/exp OR 'low dose':ti,ab OR 'low dosage':ti,ab OR 'low drug dosage':ti,ab OR 'low drug dose':ti,ab OR '81 milligram':ti,ab OR '81 mg':ti,ab) AND ('acetylsalicylic acid'/exp OR acenterine:ti,ab OR acesal:ti,ab OR acetan:ti,ab OR acetard:ti,ab OR aceticil:ti,ab OR acetyl:ti,ab OR acetilum:ti,ab OR acetonyl:ti,ab OR acetophen:ti,ab OR acetosal:ti,ab OR 'acetosalicylic acid':ti,ab OR acetosalin:ti,ab OR acetosalum:ti,ab OR 'acetyl salicylate':ti,ab OR 'acetyl salicylic acid':ti,ab OR 'acetylic salicylic acid':ti,ab OR acetylin:ti,ab OR acetylo:ti,ab OR 'acetylo salicylic acid':ti,ab OR acetylon:ti,ab OR 'acetylosalicylic acid':ti,ab OR acetylsal:ti,ab OR 'acetylsalicylic acid':ti,ab OR acetylsalicyl:ti,ab OR acetylsalicylate:ti,ab OR 'acetylsalicycic acid':ti,ab OR 'acetylsalicylic acid':ti,ab OR acetysal:ti,ab OR acidulatum:ti,ab OR 'acidum acetyl salicylicum':ti,ab OR 'acidum acetylosalicylicum':ti,ab OR 'acidum acetylsalicylicum':ti,ab OR actorin:ti,ab OR acylpyrin:ti,ab OR acylpyrine:ti,ab OR acytosal:ti,ab OR adiro:ti,ab OR alabukun:ti,ab OR alasil:ti,ab OR 'albyl e':ti,ab OR 'albyl minor':ti,ab OR 'albyl-e':ti,ab OR alkaspirin:ti,ab OR anasprin:ti,ab OR andol:ti,ab OR anopyrin:ti,ab OR ansin:ti,ab OR anthrom:ti,ab OR aptor:ti,ab OR arthralgyl:ti,ab OR asaetta:ti,ab OR asaflow:ti,ab OR asaphen:ti,ab OR asapor:ti,ab OR asatard:ti,ab OR asawin:ti,ab OR aspec:ti,ab OR 'aspec-ec':ti,ab OR aspent:ti,ab OR aspergum:ti,ab OR aspex:ti,ab OR aspilets:ti,ab OR aspirem:ti,ab OR aspirgran:ti,ab OR aspiricor:ti,ab OR aspirin:ti,ab OR aspirina:ti,ab OR aspirine:ti,ab OR aspirinine:ti,ab OR aspirisucre:ti,ab OR aspisol:ti,ab OR 'aspo cid':ti,ab OR aspro:ti,ab OR asproflash:ti,ab OR asrina:ti,ab OR asrivo:ti,ab OR asta:ti,ab OR asteric:ti,ab OR atrix:ti,ab OR bamyl:ti,ab OR bayaspirina:ti,ab OR bebesan:ti,ab OR biprin:ti,ab OR bokey:ti,ab OR boxazin:ti,ab OR breoprin:ti,ab OR bufferincafenol:ti,ab OR caprin:ti,ab OR cardioasa:ti,ab OR cardioasae:ti,ab OR cardioaspirina:ti,ab OR cartia:ti,ab OR caspirin:ti,ab OR catalgine:ti,ab OR catalgix:ti,ab OR cemerit:ti,ab OR cemirit:ti,ab OR claradin:ti,ab OR claragine:ti,ab OR colfarit:ti,ab OR comoprin:ti,ab OR contrheuma:ti,ab OR darosal:ti,ab OR dispirin:ti,ab OR dolean:ti,ab OR durlaza:ti,ab OR dusil:ti,ab OR easprin:ti,ab OR ecasil:ti,ab OR ecosprin:ti,ab OR ecotrin:ti,ab OR egalgic:ti,ab OR emocin:ti,ab OR empirin:ti,ab OR encaprin:ti,ab OR 'encine em':ti,ab OR endosprin:ti,ab OR entaprin:ti,ab OR entericin:ti,ab OR enteroprin:ti,ab OR enterosarine:ti,ab OR enterospirine:ti,ab OR entrophen:ti,ab OR eskotrin:ti,ab OR euthermine:ti,ab OR extren:ti,ab OR flamasacard:ti,ab OR genasprin:ti,ab OR globentyl:ti,ab OR godamed:ti,ab OR gotosan:ti,ab OR helicon:ti,ab OR 'herz ass':ti,ab OR hjertemagnyl:ti,ab OR idotyl:ti,ab OR 'infatabs a':ti,ab OR istopirin:ti,ab OR istopyrine:ti,ab OR ivepirine:ti,ab OR juvepirine:ti,ab OR keypo:ti,ab OR kilios:ti,ab OR kinderaspirin:ti,ab OR 'magnecyl brus':ti,ab OR 'magnyl dak':ti,ab OR 'mcn r 358':ti,ab OR measurin:ti,ab OR mejoral:ti,ab OR melabon:ti,ab OR micristin:ti,ab OR micropyrin:ti,ab OR migrasaa:ti,ab OR mikristin:ti,ab OR miniasal:ti,ab OR mycristin:ti,ab OR naspro:ti,ab OR novasen:ti,ab OR 'nu seal':ti,ab OR 'nuseals':ti,ab OR nuseals:ti,ab OR 'ortho acetoxybenzoate':ti,ab OR 'ortho acetyloxybenzoate':ti,ab OR ostoprin:ti,ab OR pancemol:ti,ab OR paracin:ti,ab OR paynocil:ti,ab OR pengo:ti,ab OR 'platet 300 cleartab':ti,ab OR plewin:ti,ab OR polopiryna:ti,ab OR premaspin:ti,ab OR primaspan:ti,ab OR proprin:ti,ab OR pyronoval:ti,ab OR reumyl:ti,ab OR rhodine:ti,ab OR rhonal:ti,ab OR ronal:ti,ab OR salacetin:ti,ab OR salacetogen:ti,ab OR saletin:ti,ab OR salisalido:ti,ab OR salospir:ti,ab OR sargepirine:ti,ab OR sedergine:ti,ab OR soldral:ti,ab OR solpyron:ti,ab OR solucetyl:ti,ab OR solupsa:ti,ab OR spren:ti,ab OR 'super tru':ti,ab OR tapal:ti,ab OR temagin:ti,ab OR tevapirin:ti,ab OR 'th 2152':ti,ab OR 'thrombo-aspilets':ti,ab OR 'toldex retard':ti,ab OR treupahlin:ti,ab OR treuphalin:ti,ab OR tromalyt:ti,ab OR tromcor:ti,ab OR turivital:ti,ab OR verin:ti,ab OR vitalink:ti,ab OR zorprin:ti,ab OR 'acetylsalicylic acid':ti,ab) AND ('phospholipid antibody'/exp OR 'antiphospholipid antibodies':ti,ab OR 'antiphospholipid antibody':ti,ab OR 'phospholipid antiserum':ti,ab OR apl:ti,ab OR 'ob-aps':ti,ab OR 'ob aps':ti,ab) AND ('pregnancy'/exp OR pregnanc*:ti,ab,de OR 'child bearing':ti,ab OR

childbearing:ti,ab OR gestation:ti,ab OR 'postmenopause'/exp OR 'postmenopause':ti,ab OR 'menopause'/exp OR menopaus*:ti,ab OR postmenopaus*:ti,ab OR 'post menopause':ti,ab OR 'post menopausal':ti,ab)

3) Cochrane via cochranelibrary.com

ID Search

#1 [mh "Juvenile Arthritis"]

#2 [mh Dermatomyositis]

#3 [mh Polymyositis]

#4 [mh "Ankylosing Spondylitis"]

#5 [mh "Psoriatic Arthritis"]

#6 [mh "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis"]

#7 [mh "Systemic Vasculitis"]

#8 [mh "Antiphospholipid Syndrome"]

#9 [mh "Localized Scleroderma"]

#10 [mh "Systemic Scleroderma"]

#11 [mh "Mixed Connective Tissue Disease"]

#12 [mh "Central Nervous System Lupus Vasculitis"]

#13 [mh "Systemic Lupus Erythematosus"]

#14 [mh "Cutaneous Lupus Erythematosus"]

#15 [mh "Juvenile Arthritis"]

#16 [mh "Rheumatoid Arthritis"]

#17 [mh "Sjogren's Syndrome"]

#18 [mh ^"Rheumatic Diseases"]

#19 [mh ^Myositis]

#20 [mh ^Spondylarthropathies]

#21 [mh ^Arthritis]

#22 [mh ^"Connective Tissue Diseases"]

#23 (JIA or SJIA or SOJIA or UCTD or UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE or juvenile onset rheumatoid or Bechterew* or Marie Strumpell disease or DERMATOMYOSIT* or DERMATOPOLYMYOSIT* or POLYMYOSITIS* or POLYMYOSITI* or MYOSITI* or INFLAMMATORY MUSCLE DISEASE* or INFLAMMATORY MYOPATH* or PROLIFERATIVE MYOSITIDES or INFECTIOUS MYOSITIDES or FOCAL MYOSITIDES or SPONDYLOARTHRITIS ANKYLOPOIETICA or ANKYLOSING SPONDYLARTHRI* or ANKYLOSING SPONDYLITIS or SPONDYLARTHRI* ANKYLOPOIETICA or RHEUMATOID SPONDYLITIS or SPONDYLITIS ANKYLOPOIETICA or ANKYLOSING SPONDYLOARTHRI* or SPONDYLARTHROPATH* or MARIE-STRUMPELL SPONDYLITIS or MARIE STRUMPELL SPONDYLITIS or SPONDYLOARTHROPATH* or BECHTEREW SYNDROME* or SPONDYLARTHROPATH* or ARTHRITIC PSORIASIS or PSORIATIC ARTHRITIS or PSORIASIS ARTHROPATH* or PSORIATIC ARTHROPATH* or ARTHRITIDES or POLYARTHRI* or RHEUMATOID VASCULIT* or POLYARTERITIS NODOSA or PERIARTERITIS NODOSA or NECROTIZING ARTERIT* or ESSENTIAL POLYARTERIT* or MICROSCOPIC POLYANGIIT* or WEGENER GRANULOMATOS* or WEGENER'S GRANULOMATOS* or CHURG STRAUSS SYNDROME* or ALLERGIC GRANULOMATOUS ANGIIT* or CHURG-STRAUSS VASCULIT* or ALLERGIC GRANULOMATOS* or EOSINOPHILIC GRANULOMATOUS VASCULIT* or ALLERGIC ANGIIT* or GRANULOMATOUS ALLERGIC ANGIITIDES or ANTI NEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY ASSOCIATED VASCULITIS or ANCAASSOCIATED VASCULIT* or ANCA ASSOCIATED VASCULIT* or PAUCI-IMMUNE VASCULIT* or PAUCI IMMUNE VASCULIT* or SYSTEMIC VASCULITIS or SYSTEMIC VASCULITIDES or

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME* or HUGHES SYNDROME* or ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME* or ANTI-PHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME or ANTI PHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME or ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME or ANTI PHOSPHOLIPID SYNDROME or CRST SYNDROME* or CALCINOSIS RAYNAUD PHENOMENON SCLERODACTYLY TELANGIECTASIA or LIMITED SCLERODERMA or LIMITED SYSTEMIC SCLERODERMA* or CREST SYNDROME* or PROGRESSIVE SCLERODERMA or DIFFUSE SCLERODERMA or DIFFUSE CUTANEOUS SYSTEMIC SCLEROSIS or SUDDEN ONSET SCLERODERMA* or DIFFUSE SYSTEMIC SCLEROS* or PROGRESSIVE SYSTEMIC SCLEROSIS or LOCALIZED SCLERODERMA or LOCALISED SCLERODERMA or CIRCUMSCRIBED SCLERODERMA or DERMATOSCLEROSIS or MORPHEA* or LINEAR SCLERODERMA or FRONTAL LINEAR SCLERODERMA EN COUP DE SABRE or SYSTEMIC SCLEROSIS or SYSTEMIC SCLERODERMA or MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE* or SHARP SYNDROME* or MCTD or CENTRAL NERVOUS SYSTEM LUPUS or CENTRAL NERVOUS SYSTEM SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS or NEUROPSYCHIATRIC SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS or LUPUS MENINGOENCEPHALIT* or LUPUS GLOMERULONEPHRITIS or LUPUS NEPHRITIDES or LUPUS GLOMERULONEPHRITIDES or SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS or LUPUS ERYTHEMATOSUS DISSEMINATUS or LIBMANSACKS DISEASE* or LIBMAN SACKS DISEASE* or LUPUS NEPHRITIS or LUPUS PANNICULITIS or LUPUS PANNICULITIDES or LUPUS ERYTHEMATOSUS PANNICULIT* or LUPUS ERYTHEMATOSUS PROFUNDUS or LUPUS PROFUNDUS or DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS or CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOS* or CONNECTIVE TISSUE DISEASE* or JUVENILE ARTHRIT* or JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS or JUVENILE CHRONIC ARTHRITIS or JUVENILE ENTHESITIS-RELATED ARTHRITIS or JUVENILE OLIGOARTHRITIS or JUVENILE SYSTEMIC ARTHRITIS or JUVENILE PSORIATIC ARTHRITIS or JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS or RHEUMATOID ARTHRITIS or SJOGRENS or SICCA SYNDROME or POLYARTHRITIS or JIA or RHEUMATOID ARTHRIT* or SJOGREN'S SYNDROME or SJOGRENS SYNDROME or SJOGREN SYNDROME or SICCA SYNDROME or RHEUMATIC DISEASE*):ti,ab,kw

#24 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 in Trials

Appendice 4. Valutazione della qualità delle LG di riferimento.

Si riporta l'esito della valutazione critica delle linee guida di riferimento:

completata in data 20 febbraio 2022 attraverso lo strumento AGREE II utilizzando l'*AGREE II Online Guideline Appraisal Tool*. (URL of appraisal): <http://www.agreetrust.org/group-appraisal/16520>

Coordinamento della valutazione: Nicola Ughi

Valutatori: Chiara Crotti, Francesca Crisafulli, Martina Orlandi, Savino Sciascia, Simona Truglia

Linea Guida	D.1	D.2	D.3	D.4	D.5	D.6	OA.1	OA.2
ACR 2020	90%	78%	85%	89%	55%	78%	80%	Yes - 4, Yes, with modifications - 1, No - 0

D, Domain; OA, overall appraisal; ACR, American College of Rheumatology.

Linea Guida: ACR 2020					
Dominio 1. Scopo e finalità					
	A.1	A.2	A.3	A.4	A.5
Item 1	7	7	6	7	7
Item 2	6	6	5	7	7
Item 3	7	6	7	5	6
Dominio 2. Coinvolgimento degli Stakeholder					
Item 4	5	7	6	4	7
Item 5	6	7	4	5	6
Item 6	7	7	5	3	6
Dominio 3. Rigore metodologico nello sviluppo					
Item 7	7	7	7	7	7
Item 8	7	7	6	5	7
Item 9	6	7	4	6	6
Item 10	7	7	6	6	7
Item 11	6	7	5	6	6
Item 12	7	7	6	6	7
Item 13	7	7	7	3	7
Item 14	3	3	7	1	7
Dominio 4. Chiarezza della presentazione					
Item 15	6	7	4	7	7
Item 16	6	7	6	7	7
Item 17	6	6	7	7	6
Dominio 5. Applicabilità					
Item 18	5	6	3	1	6
Item 19	6	6	5	2	6
Item 20	4	3	2	1	6
Item 21	5	3	3	6	7
Dominio 6. Indipendenza Editoriale					
Item 22	6	6	4	1	7
Item 23	7	6	7	6	7
Valutazione complessiva					
OA1	6	6	6	5	6

A, Appraiser; ACR, American College of Rheumatology.

Appendice 5. Tabelle Sinottiche dell'Evidenza organizzate per raccomandazioni e quesiti clinici

A seguire è sintetizzato solo l'aggiornamento dell'evidenza scientifica ottenuto dalla ricerca sistematica e sono forniti i riferimenti (pagine) delle tabelle sinottiche dell'evidenza delle linee guida di riferimento dell'American College of Rheumatology (ACR) pubblicate sul documento *Appendix 6 – Evidence Report* (<https://assets.contentstack.io/v3/assets/bltee37abb6b278ab2c/blt592c9ba6dc3efe66/6331cfd12b80434a8b691ee4/reproductive-health-guideline-appendix-6-evidence-report-2020.pdf>). Sono inoltre riportati le valutazioni sulla qualità dell'evidenza, sulla forza della raccomandazione e sul livello di accordo del Panel ottenuto tramite votazione (1-9). La qualità dell'evidenza è stata classificata come non valutabile quando ritenuta insufficiente (ad esempio solo indiretta da popolazioni affette da malattie non reumatologiche e aree non coperte dalla linea guida).

Infine, in assenza di specifiche raccomandazioni su argomenti e questioni, sono riportate a seguito delle stesse le buone pratiche clinico assistenziali, ottenute con meccanismo di consenso fra gli esperti del Panel. Non è previsto un iter di sottomissione delle buone pratiche da parte dei soggetti ex art. 5 comma 1 L. 24/2017.

Abbreviazioni: Rif., Riferimento; QdE, Qualità dell'evidenza; FdR, forza della raccomandazione; LdA, livello di accordo del Panel (votazione); RCT, trial randomizzato controllato. DIU, Dispositivo intrauterino; aPL, antifosfolipidi; PMA, procreazione medicalmente assistita; SLE, lupus eritematoso sistemico; APS, sindrome da anticorpi antifosfolipidi; OB-APS, sindrome da anticorpi anti fosfolipidi ostetrica; ART, tecniche di riproduzione medicalmente assistita; MR, malattia reumatologica; CHB, blocco cardiaco congenito; NLE, lupus eritematoso neonatale; FANS, antiinfiammatori non steroidei; HCQ, idrossiclorochina; LDA, aspirina a basse dosi; IVIG, immunoglobuline endovena; EBPM, eparina a basso peso molecolare; CYC, ciclofosfamide; IVF, fecondazione in vitro; TNF, Tumor necrosis factor; COX-2, ciclo-ossigenasi-2.

1.0 Raccomandazioni per la contraccezione nelle donne affette da malattie reumatologiche

Raccomandazione 1.1: contraccezione nelle donne affette da malattie reumatologiche non complicate diverse da lupus eritematoso sistemico e senza antifosfolipidi presenti in caso di necessità

1.1.a Si suggerisce di preferire l'uso di contraccettivi ormonali o DIU, rispetto ad altre opzioni contraccettive meno efficaci o a nessun metodo contraccettivo.

1.1.a PICO

Nelle donne in età fertile affette da malattia reumatica senza diagnosi di lupus e con anticorpi aPL negativi, qual è l'impatto della contraccezione estrogenoprogesterinica (pillola, cerotto o anello vaginale) rispetto al mancato utilizzo di contraccettivi ormonali sul rischio di trombosi?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 6

1.1.a PICO

Nelle donne in età fertile affette da malattia reumatica senza diagnosi di lupus e con anticorpi aPL negativi, qual è l'impatto della pillola progestinica rispetto a nessun uso di contraccezione ormonale sul rischio di trombosi?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 7

1.1.a PICO

Nelle donne in età fertile affette da malattia reumatica senza diagnosi di lupus e con anticorpi aPL negativi, qual è l'impatto dell'impianto sottocutaneo progestinico rispetto al mancato utilizzo di contraccettivi ormonali sul rischio di trombosi?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 7

1.1.a PICO

Nelle donne in età fertile affette da malattia reumatica senza diagnosi di lupus e con anticorpi aPL negativi, qual è l'impatto del depomedrossiprogesterone acetato per via intramuscolare rispetto al mancato utilizzo di contraccettivi ormonali sul rischio di trombosi?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 7

1.1.a PICO

Nelle donne in età fertile affette da malattia reumatica senza diagnosi di lupus e con anticorpi aPL negativi, qual è l'impatto della pillola progestinica rispetto a nessun uso di contraccezione ormonale sul rischio di trombosi?

Questo PICO è stato affrontato da un RCT [1 RCT [Sanchez-Guerrero J 2005]] e da tre studi osservazionali [Julkunen 1993, Julkunen 1991, ChabbertBuffet 2011] con evidenza indiretta.

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 10-12

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.1 (1.4); mediana (min, max): 9 (3, 9)

1.1.b Si suggerisce di preferire l'uso di DIU o impianto sottocutaneo progestinico rispetto ad altri contraccettivi ormonali.

1.1.b PICO

Nelle donne in età fertile affette da malattia reumatica senza diagnosi di lupus e con anticorpi aPL negativi, qual è l'impatto del DIU progestinico rispetto al mancato utilizzo di contraccettivi ormonali sul rischio di trombosi?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 6

1.1.b PICO

Nelle donne in età fertile affette da malattia reumatica senza diagnosi di lupus e con anticorpi aPL negativi, qual è l'impatto del DIU progestinico rispetto al mancato utilizzo di contraccettivi ormonali sul rischio di trombosi?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 9

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.2 (1.2); mediana (min, max): 9 (5, 9)

Raccomandazione 1.2: contraccezione nelle donne affette da lupus eritematoso sistemico e senza antifosfolipidi presenti in caso di necessità

-Nei pazienti con malattia stabile (bassa attività della malattia),

1.2.a Si suggerisce di preferire l'uso di contraccettivi a base di solo progestinico, DIU o l'anello vaginale rispetto ad altre opzioni contraccettive meno efficaci o a nessun metodo contraccettivo.

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.2 (1.1); mediana (min, max): 9 (6, 9)

1.2.b Si suggerisce di preferire l'uso di DIU e impianto di progestinico rispetto ad altre opzioni contraccettive ormonali.

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.1 (1.2); mediana (min, max): 8.5 (6, 9)

1.2.c Si raccomanda di utilizzare la pillola estroprogestinica o l'anello vaginale, contraccettivi a base di solo progestinico o DIU rispetto ad altre opzioni contraccettive meno efficaci o nessun metodo contraccettivo.

QdE: bassa/moderata; FdR: forte; LdA media (ds): 7.9 (2.0); mediana (min, max): 9 (1, 9)

- Nei pazienti con in cui il livello di attività della malattia è moderato o grave (inclusa una nefrite lupica attiva),

1.2.d Si raccomanda di utilizzare contraccettivi a base di solo progestinico (pillola di progesterone, impianto di progestinico) o IUD ed evitare l'uso di contraccettivi combinati estroprogestinici

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.5 (1.0); mediana (min, max): 9 (5, 9)

1.2 PICO

Nelle donne con MR in età fertile con LES e anticorpi aPL negativi, qual è l'impatto della contraccezione estroprogestinica (pillola, cerotto o anello vaginale) rispetto all'assenza di contraccezione ormonale sul rischio di trombosi?

La forza di questa raccomandazione si basa sulla presenza di evidenza dirette (1 RCT [Petri 2005] ed 1 studi osservazionale [Julkunen HA, 1993]) nonché sulla presenza di evidenze indirette (1 RCT [Sanchez-Guerrero J 2005] 2 studi osservazionali [Julkunen HA 1991; Lakasing L 2002])

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 7-9

1.2 PICO

Nelle donne in età fertile affette da LES ma con anticorpi aPL negativi, qual è l'impatto dell'impianto sottocutaneo di progestinico rispetto al mancato utilizzo di contraccettivi ormonali sul rischio di trombosi?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 6

1.2 PICO

Nelle donne in età fertile affette da LES ma con anticorpi aPL negativi, qual è l'impatto del depomedrossiprogestinico acetato per via intramuscolare rispetto al mancato utilizzo di contraccettivi ormonali sul rischio di trombosi?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 12

1.2 PICO

Nelle donne in età fertile con LES, qual è l'impatto dell'uso della contraccezione estro-progestinica (pillola, cerotto o anello vaginale) rispetto all'assenza di contraccezione ormonale sul rischio di nefrite e di riacutizzazione di malattie non nefritiche?

Per la popolazione di donne con LES, questa PICO è stata affrontata da due RCT [Petri 2005 Sanchez-Guerrero 2005] e due studi osservazionali [Jungers 1984, Julkunen 1991] con evidenza diretta. Un ulteriore studio osservazionale ha fornito prove indirette. [Lakasing 2002]

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 15-19

1.2 PICO

Nelle donne in età fertile affette da LES, qual è l'impatto dell'uso del IUD progestinico rispetto al mancato uso di contraccettivi ormonali sul rischio di riacutizzazione della malattia nefritica e non nefritica?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 15-19

1.2 PICO

Nelle donne in età fertile con LES, qual è l'impatto dell'uso della pillola progestinica rispetto all'assenza di uso di contraccettivi ormonali sul rischio di nefrite e riacutizzazione di malattie non nefritiche

Questa domanda PICO è stata affrontata direttamente da un RCT [Sanchez-Guerrero J, 2005] e da uno studio osservazionale [Chabbert-Buffet 2011]. Un ulteriore studio osservazionale indirettamente affrontato la questione [Jungers 1982].

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 20-22

1.2 PICO

Nelle donne in età fertile affette da LES, qual è l'impatto dell'uso dell'impianto sottocutaneo progestinico rispetto al mancato uso di contraccettivi ormonali sul rischio di riacutizzazione della malattia nefritica e non nefritica

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 22

1.2 PICO

Nelle donne in età fertile affette da LES, qual è l'impatto dell'uso di depo-medrossiprogesterone acetato per via intramuscolare rispetto al mancato uso di contraccettivi ormonali sul rischio di riacutizzazione della malattia nefritica e non nefritica?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 22

1.2 PICO

Nelle donne in età fertile affette da LES, qual è l'impatto dell'uso della contraccezione di emergenza (pillola del giorno dopo, mifepristone) rispetto al mancato utilizzo di contraccettivi ormonali sul rischio di riacutizzazione della malattia nefritica e non nefritica?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 22

Raccomandazione 1.3: contraccezione nelle donne affette da malattie reumatologiche e con antifosfolipidi presenti in caso di necessità

1.3.a Si raccomanda di evitare contraccettivi combinati estroprogestinici.

QdE: molto bassa; FdR: forte; LdA media (ds): 8.6 (0.7); mediana (min, max): 9 (7, 9)

1.3.b Si raccomanda di utilizzare DIU (rame o progestinico) o una pillola di solo progestinico rispetto ad altre opzioni contraccettive ormonali

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.4 (1.0); mediana (min, max): 9 (5, 9)

1.3.c In donne con malattia reumatologica, incluse quelle positive per aPL, si suggerisce, se necessario, di usare la contraccezione di emergenza (post-coitale).

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 7.9 (1.6); mediana (min, max): 9 (4, 9)

1.3 PICO

Nelle donne in età fertile affette da LES e con anticorpi aPL positivi ma non APS, qual è l'impatto della contraccezione estroprogestinica (pillola, cerotto o anello vaginale) rispetto al mancato utilizzo di contraccettivi ormonali sul rischio di trombosi?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 12

1.3 PICO

Nelle donne in età fertile con MR con anticorpi aPL positivi ma non affette da APS, qual è l'impatto del IUD progestinico rispetto all'assenza di contraccezione ormonale sul rischio di trombosi?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 12

1.3 PICO

Nelle donne in età fertile con MR con anticorpi aPL positivi ma non affette da APS, qual è l'impatto della pillola progestinica rispetto all'assenza di contraccezione ormonale sul rischio di trombosi?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 12

1.3 PICO

Nelle donne in età fertile con MR e con anticorpi aPL positivi ma non affette da APS, qual è l'impatto dell'impianto sottocutaneo di progestinico rispetto al mancato utilizzo di contraccettivi ormonali sul rischio di trombosi?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 12

1.3 PICO

Nelle donne in età fertile con MR con anticorpi aPL positivi ma non affette da APS, qual è l'impatto del depo-medrossiprogesterone acetato per via intramuscolare rispetto al mancato utilizzo di contraccettivi ormonali sul rischio di trombosi?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 12

1.3 PICO

Nelle donne con APS con o senza RD sottostante che sono in età fertile (storia di trombosi o complicanze ostetriche), qual è l'impatto della contraccezione estro-progestinica (pillola, cerotto o anello vaginale) rispetto all'assenza di contraccezione ormonale sul rischio di trombosi?

Questa PICO è stata affrontata da uno studio osservazionale con prove indirette [Lakasing 2001]

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 13

1.3 PICO

Nelle donne in età fertile affette da APS (storia di trombosi o complicanze ostetriche) con o senza una MR sottostante, qual è l'impatto del IUD progestinico rispetto al mancato utilizzo di contraccettivi ormonali sul rischio di trombosi?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 14

1.3 PICO

Nelle donne in età fertile affette da APS (storia di trombosi o complicanze ostetriche) con o senza una MR sottostante, qual è l'impatto della pillola progestinica rispetto al mancato utilizzo di contraccettivi ormonali sul rischio di trombosi?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 13

1.3 PICO

Nelle donne in età fertile affette da APS (storia di trombosi o complicanze ostetriche) con o senza una MR sottostante, qual è l'impatto dell'impianto sottocutaneo di progestinico rispetto al mancato utilizzo di contraccettivi ormonali sul rischio di trombosi?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 13

1.3 PICO

Nelle donne in età fertile affette da APS (storia di trombosi o complicanze ostetriche) con o senza una MR sottostante, qual è l'impatto del depo-medrossiprogesterone acetato per via intramuscolare rispetto al mancato utilizzo di contraccettivi ormonali sul rischio di trombosi?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 14

Raccomandazione 1.4: contraccezione nelle donne affette da malattie reumatologiche in situazioni speciali

1.4.a Nelle donne che ricevono una terapia immunosoppressiva e desiderano un DIU, si suggerisce un DIU (rame o progestinico) come contraccettivo appropriato

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 7.9 (1.6); mediana (min, max): 9 (4, 9)

1.4.b Per la contraccezione reversibile nelle donne che assumono micofenolato mofetile o acido micofenolico, si suggerisce l'uso di un DIU (da solo) o l'uso combinato di due metodi di contraccezione alternativi

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.1 (0.9); mediana (min, max): 8 (6, 9)

1.4 PICO

Nelle donne in età fertile con MR [variabili elencate], qual è l'impatto dell'uso di IUD rispetto al mancato uso di IUD sul rischio di infezione pelvica?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 24

1.4 PICO

Nelle pazienti in età fertile affette da MR, qual è l'impatto di affrontare una procedura di sterilizzazione, rispetto alle donne senza MR, sulla probabilità di infezione e trombosi?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 24

1.4 PICO

Nelle donne in età fertile affette da MR, qual è l'impatto dell'uso della contraccezione a base di solo progestinico [elencato] rispetto alla mancata adozione della contraccezione a base di solo progestinico sulla densità ossea e sul tasso di fratture

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 26

1.4 PICO

Nelle donne in età fertile con MR che usano la contraccezione ormonale [elencata], qual è l'impatto dell'uso concomitante di farmaci reumatologici rispetto al mancato uso di farmaci reumatologici sul rischio di fallimento della contraccezione?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 27

Buone pratiche cliniche

- Nelle donne con malattie reumatologiche in età fertile, si suggerisce di discutere di strategie contraccettive e di eventuali piani per una gravidanza già durante le prime visite o nelle prime fasi della gestione della malattia o comunque ogniqualvolta si inizi un trattamento con farmaci potenzialmente teratogeni.
- La consulenza relativa ai metodi contraccettivi per ogni particolare paziente dovrebbe essere basata sull'efficacia e sicurezza delle varie strategie proposte e sui valori e preferenze individuali della donna.
- Nelle donne con malattie reumatologiche per le quali l'uso di altre forme di controllo delle nascite più efficaci è controindicato, suggeriamo di utilizzare metodi contraccettivi di barriera rispetto ad altre opzioni meno efficaci o nessuna contraccezione

2. Raccomandazioni sulla fecondazione assistita per le donne che sono affette da malattie reumatologiche

Raccomandazione 2.1: fecondazione assistita nelle donne affette da malattie reumatologiche non complicate

2.1.a Si suggerisce di sottoporsi a MPA quando la malattia è stabile/quiescente e se antifosfolipidi negativi.

2.1.a. PICO

Nelle donne con RD che sono sottoposte a tecniche di riproduzione assistita, qual è l'impatto dell'attività della malattia stabile/ben controllata [elencata] rispetto alla malattia attiva sugli esiti materni e della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 36

2.1.a. PICO

Nelle donne con LES sottoposte a tecnologia di riproduzione assistita, qual è l'effetto della ART/stimolazione ovarica rispetto a nessuna ART/stimolazione ovarica sugli esiti materni e della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 36

2.1.a. PICO

Nelle donne con RD che sono sottoposte a tecniche di riproduzione assistita, qual è l'impatto dell'attività della malattia stabile/ben controllata [elencata] rispetto alla malattia attiva sugli esiti materni e della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 31

2.1.a. PICO

Nelle donne con LES sottoposte a tecnologia di riproduzione assistita, qual è l'effetto del trasferimento di embrioni congelati rispetto a nessuna ART sui risultati della gravidanza paziente/materna e (se pertinente)?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 31

QdE: molto bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.0 (1.4); mediana (min, max): 9 (4, 9)

Raccomandazione 2.2: fecondazione assistita nelle donne affette da lupus eritematoso sistemico

2.2.a Si raccomanda di posticipare le procedure MPA in caso di LES o qualsiasi altra malattia reumatologica in fase di attività di malattia modera-severa

2.2.a PICO

Nelle donne con RD che sono sottoposte a tecniche di riproduzione assistita, qual è l'impatto dell'attività della malattia stabile/ben controllata [elencata] rispetto alla malattia attiva sugli esiti materni e della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 36

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.4 (1.0); mediana (min, max): 9 (5, 9)

2.2.b Per il controllo di malattia, si suggerisce di non introdurre a priori il prednisone (o aumentarne il dosaggio) unicamente durante le procedure MPA nelle pazienti con LES

2.2.b. PICO

Nelle donne con LES sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (ART), qual è l'impatto del prednisone profilattico, rispetto a nessun prednisone profilattico, sugli esiti materni e della procedura?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 40

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 7.7 (2.1); mediana (min, max): 8 (1, 9)

Raccomandazione 2.3: fecondazione assistita nelle donne affette da malattie reumatologiche e con antifosfolipidi presenti

2.3.a Nelle pazienti con malattia stabile/quiescente e aPL positività, si suggerisce di sottoporsi a PMA considerando la terapia con eparina non frazionata o a basso peso molecolare come di seguito dettagliato.

2.3.a. PICO

Nelle donne con malattia reumatica con aPL positività (qualunque) senza storia di trombosi che si devono sottoporre a procedure di fecondazione assistita, quale è l'impatto della terapia anticoagulante rispetto all'assenza della terapia anticoagulante sull'outcome della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 38

2.3.a PICO

Nelle donne con MR e qualsiasi anticorpo aPL positivo, qual è l'impatto della preparazione per il trasferimento di ovuli/embrioni da donatore (ovvero donatore di ovuli riceventi) rispetto a nessuna ART sulla probabilità di trombosi materna?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 36

QdE: molto bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.7 (0.6); mediana (min, max): 9 (7, 9)

2.3.b Si suggerisce la terapia anticoagulante a dose profilattica durante le procedure di MPA per le pazienti con aPL positività che non hanno avuto manifestazioni cliniche di APS.

2.3.b PICO

Nelle donne con RD che sono aPL positive (qualsiasi) senza storia di trombosi che sono sottoposte a riproduzione assistita tecnologia, qual è l'impatto dell'anticoagulazione [elencati] rispetto all'assenza di anticoagulazione sugli esiti materni e della gravidanza

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 38

2.3.b PICO

Nelle donne con MR e positività degli anticorpi aPL che soddisfino i criteri di Sapporo rivisti per APS, qual è l'impatto della preparazione per il trasferimento di ovuli/embrioni da donatore (cioè donatore di ovuli riceventi) rispetto a nessuna ART sulla probabilità di trombosi materna?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 33

2.3.b PICO

Nelle donne con MR e qualsiasi positività degli anticorpi aPL, qual è l'impatto della preparazione per il trasferimento di embrioni congelati, rispetto a nessuna ART, sulla probabilità di trombosi materna?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 33

2.3.b PICO

Nelle donne con MR e qualsiasi positività degli anticorpi aPL, qual è l'impatto della terapia di induzione dell'ovulazione con IVF e trasferimento di embrioni rispetto a nessuna ART sulla probabilità di trombosi materna?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 33

2.3.b PICO

Nelle donne con MR e qualsiasi positività degli aPL, qual è l'impatto della preparazione per il trasferimento di ovuli/embrioni da donatore (ovvero donatore di ovuli) rispetto alle donne senza MR (senza aPL) sottoposti a questa procedura sulla probabilità di trombosi materna?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 34

QdE: molto bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.6 (0.6); mediana (min, max): 9 (7, 9)

2.3.c Si raccomanda di trattare con terapia anticoagulante a dose almeno profilattica durante le procedure di MPA le pazienti che hanno una storia di APS ostetrica, ma non di APS trombotica

2.3.c PICO

Nelle donne con RD che soddisfano i criteri rivisti di Sapporo per APS, qual è l'impatto della terapia di induzione dell'ovulazione (compreso l'uso di clomifene, inibitori dell'aromatasi o terapia con gonadotropine) rispetto a nessuna terapia di stimolazione ovarica, sulla probabilità di trombosi materna

Questa PICO è affrontata da due studi osservazionali con evidenze indirette (Guballa, 2000, Orquevaux, 2017)

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 32

2.3.c PICO

Nelle donne con MR e positività degli anticorpi aPL che soddisfano i criteri di Sapporo rivisti per APS, qual è l'impatto della preparazione per il trasferimento di embrioni rispetto a nessuna ART sulla probabilità di trombosi materna?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 32

2.3.c PICO

Nelle donne con MR e positività degli anticorpi aPL che soddisfano i criteri di Sapporo rivisti per APS, qual è l'impatto della preparazione per il trasferimento di ovuli/embrioni da donatore (cioè donatore di ovuli riceventi) rispetto alle donne senza MR (senza aPL) sottoposti a questa procedura sulla probabilità di maternità trombotica?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 34

2.3.c PICO

Nelle donne con MR e qualsiasi positività degli anticorpi aPL, qual è l'impatto della preparazione per il trasferimento di embrioni congelati, rispetto alle donne senza MR (senza aPL) sottoposti a questa procedura sulla probabilità di trombosi materna?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 34

2.3.c PICO

Nelle donne con MR e positività degli anticorpi aPL che soddisfano i criteri di Sapporo rivisti per APS, qual è l'impatto della preparazione per il trasferimento di embrioni congelati rispetto alle donne senza MR (senza aPL) sottoposti a questa procedura sulla probabilità di trombosi materna?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 34

2.3.c PICO

Nelle donne con MR e qualsiasi positività degli anticorpi aPL, qual è l'impatto della terapia di induzione dell'ovulazione con IVF e trasferimento di embrioni rispetto alle donne senza MR (senza aPL) sottoposte a questa procedura sulla probabilità di trombosi materna?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 34

QdE: molto bassa; FdR: forte; LdA media (ds): 8.7 (0.6); mediana (min, max): 9 (7, 9)

2.3.d Si raccomanda di trattare con terapia anticoagulante a dose terapeutica piuttosto che profilattica durante le procedure MPA le pazienti con aPL positività che hanno una storia di APS trombotica

2.3.d PICO

Nelle donne con RD e profilo aPL positivo che soddisfano i criteri di Sapporo rivisti per APS, qual è l'impatto della preparazione per il trasferimento di embrioni congelati rispetto ai pazienti con RD senza aPL sottoposti a questa procedura sulla probabilità di trombosi materna?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 38

QdE: molto bassa; FdR: forte; LdA media (ds): 8.6 (0.7); mediana (min, max): 9 (7, 9)

Raccomandazione 2.4: fecondazione assistita nelle donne affette da malattie reumatologiche in situazioni speciali

2.4.a Allo scopo di crioconservazione di ovociti o embrioni, si suggerisce di continuare le terapie immunosoppressive e/o biologiche (ad eccezione della ciclofosfamida) durante la stimolazione ovarica e il recupero degli ovociti in pazienti con malattia stabile.

2.4.a PICO

Nelle donne con RD che sono sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (ART), qual è l'impatto dell'interruzione o della modifica dei farmaci prima dell'ART se il piano prevede il congelamento di ovociti o embrioni senza trasferimento, rispetto alla continuazione dei farmaci, sui risultati materni e della procedura?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 39

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.3 (1.0); mediana (min, max): 9 (5, 9)

3.0 Raccomandazioni sul counseling gravidico per le donne che sono affette da malattie reumatologiche

Raccomandazione 3.1: counseling gravidico in tutte le donne affette da malattie reumatologiche

3.1.a Nelle donne con malattia reumatologica che stanno pianificando una gravidanza e stanno assumendo farmaci incompatibili con la gravidanza, si raccomanda di passare ad un farmaco compatibile con la gravidanza e di procedere con un periodo di osservazione per valutarne l'efficacia e la tollerabilità.

3.1.a. PICO

Nelle donne con RD che assumono micofenolato mofetile (o acido micofenolico) per il mantenimento della malattia in remissione che desiderano concepire, qual è l'impatto sugli esiti materni e della gravidanza del passaggio ad Azatioprina rispetto alla sospensione del Micofenoalto senza la sostituzione con altri farmaci?

Questa PICO fa riferimento ad uno studio osservazionale con evidenza indiretta [Fischer-Betz 2013]

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 52-53

3.1.a PICO

Nelle donne con RD che assumono micofenolato mofetile (o acido micofenolico) per il mantenimento della malattia in remissione che desiderano concepire, qual è l'impatto sugli esiti materni e della gravidanza del passaggio alla ciclosporina prima di tentare il concepimento rispetto all'interruzione del micofenolato senza un'aggiunta di un agente sostitutivo?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 54

3.1.a. PICO

Nelle donne con RD che assumono micofenolato mofetile (o acido micofenolico) per il mantenimento della malattia in remissione che desiderano concepire, qual è l'impatto sugli esiti materni e della gravidanza del passaggio a tacrolimus prima di tentare il concepimento rispetto all'interruzione del micofenolato senza un agente sostitutivo?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 54

3.1.a PICO

Nelle donne con RD che assumono micofenolato mofetile (o acido micofenolico) per il mantenimento della malattia in remissione che desiderano concepire, qual è l'impatto sugli esiti materni e della gravidanza del passaggio all'azatioprina prima di tentare il concepimento rispetto alla prosecuzione del micofenolato?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 54

3.1.a PICO

Nelle donne con RD che assumono micofenolato mofetile (o acido micofenolico) per il mantenimento della malattia in remissione che desiderano concepire, qual è l'impatto sugli esiti materni e della gravidanza del passaggio alla ciclosporina prima di tentare il concepimento rispetto alla continuazione del micofenolato?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 54

3.1.a PICO

Nelle donne con RD che assumono micofenolato mofetile (o acido micofenolico) per il mantenimento della malattia in remissione che desiderano concepire, qual è l'impatto sugli esiti materni e della gravidanza del passaggio a tacrolimus prima di tentare il concepimento rispetto alla prosecuzione del micofenolato?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 54

3.1.a PICO

Nelle donne con RD che assumono un farmaco biologico non-TNF-i o una nuova piccola molecola che desiderano concepire, qual è l'impatto sugli esiti materni e della gravidanza [elencati] del passaggio a un farmaco TNF-i compatibile con la gravidanza prima del concepimento rispetto all'assenza di cambiamento della terapia?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 55

3.1.a PICO

Nelle donne che hanno assunto leflunomide entro 2 anni dal desiderio di concepire, qual è l'impatto sugli esiti materni e della gravidanza del controllo del livello del farmaco o dell'esecuzione di un periodo di washout rispetto al mancato controllo del livello del farmaco o l'assenza del periodo di washout

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 56

3.1.a PICO

Nelle donne con MR che stanno assumendo FANS e stanno programmando di concepire, quale è l'impatto sull'esito della gravidanza di sospendere il FANS prima di provare a concepire rispetto a non sospenderlo?

Questa PICO fa riferimento ad uno studio osservazionale con evidenza diretta [Brouwer J, 2014]

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 57

QdE: molto bassa; FdR: forte; LdA media (ds): 8.7 (0.7); mediana (min, max): 9 (7, 9)

3.1.b In caso di malattia reumatologica attiva in corso di gravidanza, si raccomanda iniziare o continuare un farmaco compatibile con la gravidanza.

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 54

QdE: molto bassa; FdR: forte; LdA media (ds): 8.8 (0.5); mediana (min, max): 9 (7, 9)

3.1.c Nelle donne con malattia reumatologica che stanno prendendo in considerazione una gravidanza o sono in gravidanza, si raccomanda di testare per anti-Ro/SSA e anti-La/SSB una sola volta, preferibilmente prima o all'inizio della gravidanza.

3.1.c PICO

Nelle donne con malattia reumatologica (SLE, Sjogren's syndrome, systemic sclerosis, or RA) quale è l'impatto sull'esito materno o della gravidanza del testare anticorpi anti-Ro/La prima o nelle fasi precoci della gravidanza, rispetto al non testarli?

Questa PICO fa riferimento a dati indiretti derivati da studi prevalentemente descrittivi [Kobayishi 1999, Strandberg 2006, Neri 2004, Tian 2015, Buyon 1993, Zhan 2017, Chakravarty 2005, Friedman 2010]

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 235-238

QdE: molto bassa; FdR: forte; LdA media (ds): 8.4 (1.1); mediana (min, max): 9 (6, 9)

3.1.d Nelle donne con malattia reumatologica che stanno valutando una gravidanza o sono in gravidanza, si raccomanda di eseguire il test per aPL preferibilmente prima o all'inizio della gravidanza.

3.1.d PICO

Nelle donne con malattia reumatologica (SLE, Sjogren's syndrome, systemic sclerosis, or RA) quale è l'impatto sull'esito materno o della gravidanza del testare anticorpi aPL (aCL IgG, IgM, anti2GPI IgG, IgM, LAC) prima o nelle fasi precoci della gravidanza, rispetto al non testarli?

Questa PICO fa riferimento a dati indiretti derivati da studi prevalentemente descrittivi [Kobayishi 1999, Kim and Lee 2008, Saccone 2017, Mecacci 2009, Clowse 2005, Rahman 2005, Ginsberg 1992, Clark 2003, Munoz-Rodriguez 2002, Zhan 2017, Chakravarty 2005, Le Thi Huong 1994, Buchanan 1992, Hendawy 2011, Madazli 2014, Kroese 2017, Hendawy 2011].

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 228-234

3.1.d PICO

Nelle donne con malattia reumatologica (SLE, Sjogren's syndrome, systemic sclerosis, or RA) quale è l'impatto sull'esito materno o della gravidanza del ritestare anticorpi aPL (aCL IgG, IgM, anti2GPI IgG, IgM, LAC) durante la gravidanza, rispetto al non ritestarli?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 235

QdE: molto bassa; FdR: forte; LdA media (ds): 8.6 (0.8); mediana (min, max): 9 (6, 9)

Raccomandazione 3.2: counseling gravidico nelle donne affette da malattie reumatologiche e anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB presenti

3.2.a Si suggerisce di trattare le pazienti con idrossiclorochina durante la gravidanza

3.2.a PICO

In una donna in gravidanza con anticorpi Ro/La senza storia di CHB o NLE, qual è l'impatto dell'assunzione di HCQ durante la gravidanza rispetto a non assumere HCQ?

Questa PICO fa riferimento ad una evidenza diretta da tre studi osservazionali [Barsalou 2017, Martinez-Sanchez 2017, Arfaj e Khalil 2010] e ad evidenza indiretta da 9 studi osservazionali [Mokbel 2013, Whitelaw 2008, Rezk, 2017, Ku 2015, Carmona 1999, Lima, 1995, Ambrosio 2010, Teh 2009, Hussein Aly, 2016].

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 340-345

3.2.a PICO

In una donna in gravidanza con anticorpi Ro/La e una storia di un bambino con NLE senza CHB, qual è l'impatto dell'assunzione di HCQ durante la gravidanza rispetto a non assumere HCQ?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 346

3.2.a PICO

In una donna in gravidanza con anticorpi Ro/La e una storia di un bambino con CHB, qual è l'impatto dell'assunzione di HCQ durante la gravidanza rispetto a non assumere HCQ?

Questa PICO fa riferimento ad una evidenza diretta da 2 studi osservazionali [Izmirly 2012, Izmirly 2010] e ad evidenza indiretta da 1 studio osservazionale [Tunks 2013].

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 346-347

QdE: bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.5 (0.8); mediana (min, max): 9 (7, 9)

3.2.b In assenza di storia di un neonato con blocco cardiaco congenito o lupus neonatale (rischio di blocco cardiaco completo ~2%) si suggerisce di eseguire un'ecocardiografia fetale seriata (con frequenza superiore alla settimana seppur con intervallo non determinato) a partire dalla 16°-18° settimana di gestazione fino alla 26° settimana di gestazione.

3.2.b. PICO

In una donna incinta con anticorpi Ro/La e senza storia di un figlio con CHB o NLE, l'esecuzione dello screening con ecografia fetale alla 20 e alla 24 settimana di gravidanza, rispetto a nessuno screening ecografico può influire sugli esiti della gravidanza?

Questa PICO fa riferimento ad evidenza indirette provenienti da 11 studi osservazionali [Mokbel2013, Ambrosio 2010, Hussein Aly 2016, Gladman 2002, Carmona 1999, Barsalou 2017, Martinez-Sanchez 2017, Rezk 2017, Whitelaw 2008, Lima 1995, Teh 2009].

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 316-322

3.2.b PICO

In una donna incinta con anticorpi Ro/La e senza storia di figlio con CHB o NLE, l'esecuzione dello screening con ecografia fetale dalla 16 alla 28 settimana di gravidanza, rispetto a nessun screening ecografico, può influire sugli esiti della gravidanza?

Questa PICO fa riferimento ad evidenza indiretta proveniente da 4 studi osservazionali [Jaeggi 201, Trucco 2011, Cuneo 2010, Friedman 2008].

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 323-326

3.2.b PICO

In una donna incinta con anticorpi Ro/La e senza storia di figlio con CHB o NLE, l'esecuzione dello screening con ecografia fetale ogni 2 settimane dalla 16 alla 28 settimana di gravidanza, rispetto a nessun screening ecografico, può influire sugli esiti della gravidanza?

Questa PICO fa riferimento ad evidenza indiretta proveniente da 4 studi osservazionali [Kan 2017, Tunks 2013, Brucato 2001, Saleeb 1999].

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 326-330

QdE: bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.5 (0.8); mediana (min, max): 9 (7, 9)

3.2.c In presenza di storia di un bambino nato con blocco cardiaco congenito o lupus neonatale (rischio di blocco cardiaco completo del 13-18%), si suggerisce di: eseguire un'ecocardiografia fetale ogni settimana a partire dalla 16°-18 settimana di gestazione fino alla 26° settimana di gestazione.

3.2.c PICO

In una donna incinta con anticorpi Ro/La con storia di figlio con NLE ma non CHB, l'esecuzione dello screening con ecografia fetale alla 20 settimana e alla 24 settimana di gravidanza, rispetto a nessun screening ecografico, può influire sugli esiti della gravidanza?

Questa PICO fa riferimento ad evidenza indiretta proveniente da 1 studio osservazionale [Gladman,2002]

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 330

3.2.c PICO

In una donna incinta con anticorpi Ro/La con storia di un bambino con NLE ma non CHB, lo screening ecografico fetale settimanale dalla 16 settimane alla 28 settimane influisce sugli esiti della gravidanza rispetto all'assenza di uno screening ecografico fetale?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 330

3.2.c PICO

In una donna incinta con anticorpi Ro/La con storia di un bambino con NLE ma non CHB, può lo screening ecografico fetale ogni 2 settimane dalla 16 settimane alla 28 settimane influire sugli esiti della gravidanza rispetto all'assenza di uno screening ecografico fetale?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 330

3.2.c PICO

In una donna incinta con anticorpi Ro/La con storia di un bambino con CHB, può lo screening ecografico fetale alla settimana 20 e alla settimana 24 influire sugli esiti della gravidanza rispetto all'assenza di uno screening ecografico fetale?

Questa PICO fa riferimento ad evidenza indirette provenienti da 4 studi osservazionali [Izmirly 2012, Izmirly 2010, Shinohara 1999]

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 331-335

3.2.c PICO

In una donna incinta con anticorpi Ro/La con storia di un bambino con CHB, può lo screening ecografico fetale eseguito settimanalmente dalla settimana 16 alla settimana 28 influire sugli esiti della gravidanza rispetto all'assenza di uno screening ecografico fetale?

Questa PICO fa riferimento ad evidenza indirette provenienti da 2 studi osservazionali [Friedman2010, Friedman 2008].

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 335-337

3.2.c PICO

In una donna incinta con anticorpi Ro/La con storia di un bambino con CHB, può lo screening ecografico fetale eseguito ogni 2 settimane dalla settimana 16 alla settimana 28 influire sugli esiti della gravidanza rispetto all'assenza di uno screening ecografico fetale?

Questa PICO fa riferimento ad evidenza indiretta proveniente da 1 studio osservazionale [Pisoni2010].

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 337-338

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.2 (1.3); mediana (min, max): 9 (5, 9)

3.2.d In presenza di ecocardiogramma fetale anormale, si raccomanda:

- In caso di blocco cardiaco di 1° grado, in maniera condizionata il trattamento con desametasone 4 mg per os al giorno

QdE: bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.6 (0.7); mediana (min, max): 9 (7, 9)

- In caso di blocco cardiaco di 2° grado, in maniera condizionata il trattamento con desametasone 4 mg per os al giorno.

QdE: bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.5 (0.8); mediana (min, max): 9 (7, 9)

- In caso di blocco cardiaco di 3° grado (completo) isolato (senza altra infiammazione cardiaca), in maniera condizionata di non trattare con desametasone.

QdE: bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.2 (1.0); mediana (min, max): 9 (6, 9)

3.2.d PICO

In una donna durante la gravidanza con anticorpi Ro/La con riscontro di blocco cardiaco fetale di primo grado all' ecocardiogramma fetale, qual è l'impatto sul nascituro dell'assunzione di steroidi fluorurati rispetto a nessun trattamento con steroidi fluorurati?

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 350-352

Questa PICO fa riferimento ad evidenza indiretta proveniente da 2 studi osservazionali [Friedman2008, Jaeggi 2011].

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 350-352

3.2.d PICO

In una donna durante la gravidanza con anticorpi Ro/La con riscontro di blocco cardiaco fetale di secondo grado all' ecocardiogramma fetale, qual è l'impatto sul nascituro dell'assunzione di steroidi fluorurati rispetto a nessun trattamento con steroidi fluorurati?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 352

3.2.d PICO

In una donna durante la gravidanza con anticorpi Ro/La con riscontro di blocco cardiaco fetale completo all' ecocardiogramma fetale, qual è l'impatto sul nascituro dell'assunzione di steroidi fluorurati rispetto a nessun trattamento con steroidi fluorurati?

Questa PICO fa riferimento ad evidenza diretta proveniente da 1 studio osservazionale [Saleeb 1999] e indiretta proveniente da 3 studi osservazionali [Cuneo 2010, Friedman 2008, Tunks, 2013]

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 352-360

Raccomandazione 3.3: counseling gravidico nelle donne con antifosfolipidi presenti senza sindrome da anticorpi antifosfolipidi

3.3.a Nelle donne che non soddisfano i criteri APS ostetrica o trombotica, si suggerisce di non trattare la paziente con idrossiclorochina in modo profilattico durante la gravidanza, se non necessita di eseguire terapia con idrossiclorochina per altri motivi.

3.3.a PICO

Nelle donne con aPL positivi, con o senza criteri APS, il trattamento con idrossiclorochina durante la gravidanza rispetto al non trattamento ha un impatto sugli esiti materni e della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 70

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.5 (1.0); mediana (min, max): 9 (6, 9)

3.3.b Nelle donne che non soddisfano i criteri per APS ostetrica o trombotica, si suggerisce di trattare la paziente con aspirina profilattica a basse dosi durante la gravidanza

3.3.b PICO

Nelle donne con aPL positivi, con o senza criteri clinici o laboratoristici per APS, il trattamento con basse dosi di aspirina durante la gravidanza rispetto al non trattamento ha un impatto sugli esiti materni e della gravidanza

Questa PICO nasce da una evidenza diretta da uno studio osservazionale [Del Ross 2013]

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 70

3.3.b PICO

Nelle donne con aPL positivi ma che non soddisfano i criteri clinici o di laboratorio per l'APS, il trattamento con aspirina a basso dosaggio ed eparina profilattica durante la gravidanza rispetto alla sola aspirina a basso dosaggio ha un impatto sugli esiti materni e della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 73

3.3.b PICO

Nelle donne con aPL positivi ma che non soddisfano i criteri clinici o di laboratorio per l'APS, il trattamento con aspirina a basso dosaggio rispetto al non trattamento ha un impatto sugli esiti materni e della gravidanza?

Questa PICO nasce da una evidenza diretta proveniente da uno RCT [Pattison NS, 2000] e da 3 studi osservazionali [Out HJ, 1992 Cowchock S, 1997 Lockshin MD 1989]

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 73

3.3.b PICO

Nelle donne con aPL positivi ma che non soddisfano i criteri clinici o di laboratorio per l'APS, il trattamento con aspirina a basso dosaggio ed eparina in profilassi rispetto al trattamento solo con aspirina a basse dosi, ha un impatto sugli esiti materni e della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 73

QdE: molto bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.6 (0.7); mediana (min, max): 9 (7, 9)

3.3.c Nelle donne che non soddisfano i criteri per APS ostetrica o trombotica e che non abbiano un profilo ad alto rischio, si suggerisce di non trattare con profilassi eparinica o EBPM in associazione ad aspirina a basso dosaggio.

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.3 (0.8); mediana (min, max): 9 (7, 9)

Raccomandazione 3.4: counseling gravidico nelle donne affette da sindrome da anticorpi antifosfolipidi

3.4.a In donne in gravidanza positive per gli aPL che soddisfano i criteri per APS su base ostetrica e non hanno una storia pregressa di eventi trombotici, si raccomanda con forza il trattamento con profilassi eparinica o EBPM in associazione ad aspirina a basso dosaggio.

3.4.a PICO

Nelle donne in gravidanza positive per gli aPL che soddisfano i criteri per APS su base ostetrica, il trattamento con aspirina a basso dosaggio rispetto al non trattamento con aspirina a basso dosaggio, ha un impatto sugli esiti materni e della gravidanza?

Questa PICO nasce da una evidenza diretta proveniente da uno RCT [Pattison NS, 2000] e da 3 studi osservazionali [Out HJ, 1992 Cowchock S, 1997 Lockshin MD 1989]

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 71-73

3.4.a PICO

Nelle donne in gravidanza positive per gli aPL che soddisfano i criteri per APS su base ostetrica, il trattamento con aspirina a basso dosaggio + eparina in profilassi durante la gravidanza rispetto al non trattamento, ha un impatto sugli esiti materni e della gravidanza?

Questa PICO fa riferimento a evidenze dirette provenienti da 3 RCT [Bao 2017, Farquharson 2002, van Hoorn 2016] e 5 studi osservazionali [Naru 2010, Clark 2007, Goel 2006, Cohn 2010, Brewster 1999].

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 73

3.4.a PICO

Nelle donne con aPL positivi che soddisfano i criteri per OB-APS, il trattamento con dose piena di eparina e bassa dose di aspirina durante la gravidanza rispetto al non trattamento ha un impatto sui risultati materni e della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 77

QdE: moderata; FdR: forte; LdA media (ds): 8.7 (0.6); mediana (min, max): 9 (7, 9)

3.4.b Nelle donne che soddisfano i criteri OB-APS e hanno fallito la terapia standard con eparina profilattica o EBPM e aspirina a basso dosaggio:

-Si suggerisce di non trattare con IVIG in aggiunta all'eparina profilattica e all'aspirina a basso dosaggio.

QdE: bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.4 (0.9); mediana (min, max): 9 (6, 9)

-Si suggerisce di non trattare con prednisone in aggiunta a eparina o EBPM in combinazione con aspirina a basse dosi

QdE: bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 7.8 (2.0); mediana (min, max): 9 (2, 9)

- Si suggerisce di trattare con dosi terapeutiche di eparina o EBPM in associazione ad aspirina a basso dosaggio soltanto se non controindicato

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 7.9 (2.2); mediana (min, max): 9 (2, 9)

3.4.b PICO

Nelle donne con aPL positivi che soddisfano i criteri per OB-APS e in cui è fallito il trattamento con eparina standard e bassa dose di aspirina (Hep+LDA), il trattamento profilattico Hep+LDA e IVIG durante la gravidanza, rispetto a non aggiungere IVIG, impatta sull'esito materno e sulla gravidanza?

Questa PICO fa riferimento ad una evidenza diretta proveniente da un RCT [Branch 2000], una indiretta da un RC [Triolo 2003] e da evidenze dirette provenienti da 5 studi osservazionali [Deguchi 2017, Diejomaoh 2002, Jeremic 2005, Ruffatti 2014, Ye 2017].

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 77-83

3.4.b PICO

Nelle donne con aPL positivi che soddisfano i criteri per OB-APS e in cui è fallito il trattamento con eparina standard e bassa dose di aspirina (EBPM+LDA), il trattamento profilattico Hep+LDA e prednisone durante la gravidanza, rispetto a non aggiungere prednisone, impatta sull'esito materno e sulla gravidanza?

Questa PICO fa riferimento ad una evidenza diretta proveniente da 3 studi osservazionali [Ruffatti 2014, Deguchi 2017, Lima 1996] e indiretta da uno studio osservazionale [Ye 2017]. I risultati di due ulteriori studi del 2022 sono stati presi in considerazione.

Outcomes	Author, year	Study type	Population description	Treatment given to relevant population	Results
A) Maternal morbidity: major bleeding B) Pregnancy loss C) Spontaneous abortion D) Stillbirth E) Preeclampsia F) Preterm birth G) Premature rupture of membranes H) Fetal malformations	Baiazid L, 2022	Prospective, single-center randomized trial	14 pregnant patients with antiphospholipid syndrome and history of recurrent miscarriages	Treatment during pregnancy: 1) low dose aspirin alone (100 mg once daily orally) 2) low dose aspirin + prednisone (10 mg once daily orally) 3) low dose aspirin + heparin (5000 IU subcutaneously once daily).	A) No major bleeding occurred B) Group1: 3/5 (60%) vs Group2: 5/5 (100%) vs Group3: 1/4 (25%); p=0.06 C) Group1: 2/5 (40%) vs Group2: 2/5 (40%) vs Group3: 0/4; p=0.38 D) Group1: 1/5 (20%) vs Group2: 3/5 (60%) vs Group3: 1/4 (25%); p=0.42 E) Group1: 0/5 vs Group2: 1/5 (20%) vs Group3: 0/4; p=0.44 F) Group1: 2/5 (40%) vs Group2: 1/5 (20%) vs Group3: 0/4; p=0.41

					<p>G) No PROM occurred</p> <p>H) No fetal malformations occurred</p>
--	--	--	--	--	--

<p>Adverse pregnancy outcomes (APOs)</p> <p>(update)</p>	<p>Riancho-Zarrabeitia</p> <p>2022</p>	<p>Retrospective study</p>	<p>11 women diagnosed with refractory primary antiphospholipid syndrome</p>	<p>Six patients treated with glucocorticoids (methylprednisolone 4 mg bid orally until the 12th week of gestation followed by tapering 2 mg per week until discontinuation) and 5 patients intravenous immunoglobulins (Iv Ig) (0.5 gr/Kg monthly for 6 months). Corticosteroids were used when the number of NK cells was within the normal range. IvIg were chosen if NK cells were expanded</p>	<p>Glucocorticoids treatment associated to LDA and LMHW remained independently associated with a diminished risk of pregnancy loss (OR = 0.157, (CI 0.025–0.968, p = 0.046)).</p>
--	--	----------------------------	---	--	---

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 84-85

3.4.b PICO

Nelle donne con APS trombotica, il trattamento con dose piena di eparina + bassa dose di aspirina rispetto al non trattamento, impatta sull'esito materno e della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 86

3.4.c In donne che soddisfano i criteri per APS su base ostetrica, si raccomanda con forza una profilassi con anticoagulazione a basse dosi durante il periodo del post-partum

3.4.c PICO

Nelle donne con APS su base ostetrica, il trattamento con anticoagulante rispetto al non trattamento, impatta sull'esito del post-partum?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 86

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.6 (1.0); mediana (min, max): 9 (6, 9)

3.4.d In donne in gravidanza con APS trombotica, si raccomanda con forza di trattare con eparina a dosaggio terapeutico in associazione ad aspirina a basso dosaggio rispetto all'utilizzo di una anticoagulazione non eparinica.

3.4.d PICO

Nelle donne con APS trombotica, il trattamento con la dose piena di Hep+LDA durante la gravidanza rispetto al non trattamento ha un impatto sulla salute materna e gli esiti della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 86

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.6 (1.0); mediana (min, max): 9 (6, 9)

3.4.e In donne in gravidanza con APS su base ostetrica e/o trombotica e che non necessitano per altre indicazioni di idrossiclorochina, si suggerisce l'utilizzo di idrossiclorochina durante la gravidanza.

3.4.e PICO

Nelle donne con aPL positivo, con o senza criteri APS, il trattamento con idrossiclorochina durante la gravidanza rispetto al non trattamento ha un impatto sugli esiti materni e della gravidanza?

Outcomes	Author, year	Study type	Population description	Treatment/ exposition	Results
A)Live birth B)Pregnancy losses C)Early pregnancy losses <10 weeks D)Pregnancy losses >10 weeks E)Weight at delivery	Gerde 2021	retrospective	101 women with primary obstetric APS refractory to classical treatment (LDA+ enoxaparin 40 mg) in their previous pregnancies	60 mg enoxaparin + LDA (ref) vs 400 mg HCQ + 60 mg enoxaparin + LDA (sper)	A)62.5 % vs 97.1% p<0.001 B)37.5 % vs 2.8 % p<0.001 C)34.3 % vs 2.8 % p<0.002 D)3.1 % vs 0 % ns E)3262g (293.8) vs 3191g (314.7) ns

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 70

QdE: molto bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.1 (1.3); mediana (min, max): 9 (4, 9)

Raccomandazione 3.5: counseling gravidico nelle donne affette da lupus eritematoso sistemico

3.5.a In donne con LES che stanno considerando una gravidanza (o già in gravidanza):

Se già in trattamento con idrossiclorochina, si raccomanda di continuarne l'assunzione durante la gravidanza

3.5.a PICO

Nelle donne con RD con malattia attiva, qual è l'impatto del trattamento con terapia immunosoppressiva compatibile con la gravidanza rispetto a nessuna terapia immunosoppressiva.

Questa PICO si basa sulle evidenze fornite da 1 studio osservazionale Barbhैया M. e su evidenze indirette estrapolate dalla PICO 2°: impatto sulla gravidanza della continuazione dei farmaci rispetto all'interruzione dei farmaci prima o durante la gravidanza per le donne con MR.

Outcomes	Author, year	Study type	Population description	Treatment	Results
A)Preeclampsia	Kroese and De Hair 2017	retrospective	LES patients in pregnancy with and without HCQ	80 SLE patients without HCQ therapy vs 30 SLE patients with HCQ therapy	A)11.3% vs 6.7%
B)Eclampsia					p= 0.57
C) HELLP syndrome					B)0% vs 0%
D) early spontaneous abortation (<10 weeks of gestation)					ns
E) foetal death (>10 weeks of gestation)					C) 6.3 vs 3.3
F) Preterm birth					p= 0.84
G) Live birth					D)12.5% vs 30%
H) SGA infant					p= 0.66
I) Duration of pregnancy					E)2.5 vs 3.3
	ns				
	F) 20% vs 6.7%				
	p=0.37				
	G) 65% vs 60%				
	p=0.90				
	H)12.5% vs 16.7%				

							p= 0.22 I) 38.9 weeks (36.4–40.1) vs 38.7 weeks (37.7–39.4) p=0.48
--	--	--	--	--	--	--	---

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 398

QdE: bassa; FdR: forte; LdA media (ds): 8.8 (0.5); mediana (min, max): 9 (7, 9)

L'evidenza scientifica in risposta alla PICO, basata solo su studi osservazionali, è aumentata dai 21 studi già disponibili da revisione sistematica ACR (Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 185) con 8 nuovi studi (Baalbaki S 2020, Sciascia S 2016 Canti 2021, Liu E 2018, Kroese SJ 2017, Shaharir SS 2019, ZhangK 2022) ottenuti dall'aggiornamento della revisione. E' stato quindi effettuato un aggiornamento delle metanalisi e della relativa tabella sinottica dell'evidenza come di seguito riportato.

HCQ compared to no HCQ for women with SLE on maternal and pregnancy outcomes											
Certainty assessment							Summary of findings				
N° of participants (studies)	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With no HCQ	With HCQ		Risk with no HCQ	Risk difference with HCQ
Preterm birth <32 weeks											
118 (1 observational study)	not serious	not serious	not serious	serious ^a	None	⊕○○○ Very Low	2/77 (2.6%)	0/41 (0.0%)	OR 0.36 (0.02 to 7.76)	26 per 1,000	16 fewer per 1,000 (25 fewer to 145 more)
Preterm birth <37 weeks (updated)											
589 (2+2 new observational studies)	Not serious (unchanged)	Not serious (changed ^b)	Not serious (unchanged)	Not serious (unchanged)	None	⊕⊕○○ Low (changed ^c)	99/305 (32.5)	79/281 (28.1)	OR 0.55 (0.36, 0.83)	325 per 1,000	146 fewer per 1,000 (208 fewer to 55 fewer)

Preterm delivery (updated)											
650 (1+2 new observational studies)	Not serious (unchanged)	Serious (changed ^d)	Not serious (unchanged)	Serious (changed ^e)	None	⊕○○○ Very Low (changed ^e)	56/477 (11.7)	40/173 (23.1)	OR 1.96 (1.23, 3.12)	117 per 1,000	113 more per 1,000 (28 more to 248 fewer)
Fetal death											
118 (1 observational study)	not serious	not serious	not serious	serious ^a	None	⊕○○○ Very Low	3/77 (3.9%)	3/41 (7.3%)	OR 1.95 (0.37 to 10.11)	39 per 1,000	34 more per 1,000 (24 fewer to 252 more)
Live births											
569 (1 observational study)	not serious	not serious	not serious	Not serious	None	⊕⊕○○ Low	434/455 (95.4%)	96/114 (84.2%)	OR 0.26 (0.13 to 0.50) Favors no-HCQ	954 per 1,000	111 fewer per 1,000 (225 fewer to 42 fewer)
Miscarriage (updated)											
1151 (2+3 new observational studies)	Not serious (unchanged)	Not serious (unchanged)	Not serious (unchanged)	Serious ^a (changed)	None	⊕○○○ Very Low (changed ^e)	84/822 (10.2)	35/329 (10.6)	OR 1.09 (0.69, 1.71)	102 per 1,000	10 more per 1,000 (31 fewer to 73 more)
Stillbirth (updated)											
873 (2+1 new observational studies)	Not serious (unchanged)	Not serious (unchanged)	Not serious (unchanged)	Serious ^a (unchanged)	None	⊕○○○ Very Low (unchanged)	17/637 (2.7)	7/236 (3.0)	OR 0.88 (0.36, 2.17)	27 per 1,000	3 fewer per 1,000 (17 fewer to 32 more)
IUGR (updated)											

337 (1+3 new observational studies)	Not serious (unchanged)	Not serious (unchanged)	Not serious (unchanged)	Not serious (unchanged)	None	⊕⊕○○ Low (unchanged)	47/171 (27.5)	10/166 (6.0)	OR 0.19 (0.09, 0.41)	275 per 1,000	222 fewer per 1,000 (98 fewer to 13 fewer)
Gestational HTN including pre-eclampsia (updated)											
539 (1+4 new observational studies)	not serious (unchanged)	not serious (unchanged)	not serious (unchanged)	not serious (changed)	None	⊕⊕○○ Low (changed)	42/331 (12.7%)	16/208 (7.7%)	OR 0.46 (0.23 to 0.90)	127 per 1,000	69 fewer per 1,000 (160 fewer to 45 more)
PROM (updated)											
260 (1+2 new observational studies)	Not serious (unchanged)	Not serious (unchanged)	Not serious (unchanged)	Serious ^a (unchanged)	None	⊕○○○ Very Low (unchanged)	18/141 (7.5)	7/119 (5.9)	OR 0.39 (0.15, 1.01)	75 per 1,000	30 fewer per 1,000 (45 fewer to 1 more)
SLE flare (updated)											
684 (3+2 new observational studies)	Not serious (unchanged)	Serious (changed)	Not serious (unchanged)	Serious ^a (changed)	None	⊕○○○ Very Low (changed)	142/409 (34.7)	98/275 (35.6)	OR 1.03 (0.73, 1.45)	347 per 1,000	11 more per 1,000 (93 fewer to 157 more)
SLE damage - renal											
118 (1 observational study)	not serious	not serious	not serious	Serious ^a	None	⊕○○○ Very Low	5/77 (6.5%)	7/41 (17.1%)	OR 2.96 (0.88 to 10.02)	65 per 1,000	106 more per 1,000 (7 fewer to 345 more)
Maternal mortality											
118 (1 observational study)	not serious	not serious	not serious	Serious ^a	None	⊕○○○ Very Low	0/77 (0.0%)	0/41 (0.0%)	not estimable	0 per 1,000	fewer per 1,000 (0 fewer to 0 fewer)

Major anomalies											
118 (1 observational study)	not serious	not serious	not serious	Serious ^a	None	⊕○○○ Very Low	15/440 (3.4%)	7/97 (7.2%)	OR 2.20 (0.87 to 5.56)	34 per 1,000	38 more per 1,000 (4 fewer to 130 more)
SGA (updated)											
338 (1+1 new observational studies)	Not serious (unchanged)	Not serious (unchanged)	Not serious (unchanged)	Serious ^a (unchanged)	None	⊕○○○ Very Low (unchanged)	43/256 (16.8)	16/82 (19.5)	OR 1.26 (0.66, 2.41)	168 per 1,000	44 more per 1,000 (58 fewer to 237 more)
APO (new)											
363 (2 new observational studies)	Not serious	Serious ^h	Not serious	Not serious	None	⊕○○○ Very Low	117/175 (63.2)	90/188 (47.9)	OR 0.36 (0.23, 0.56)	632 per 1,000	405 fewer per 1,000 (487 fewer to 278 fewer)
Cesarean Delivery (new)											
247 (2 new observational studies)	Not serious	Serious ^h	Not serious	Serious ^a	None	⊕○○○ Very Low	39/149 (26.2)	29/98 (29.6)	OR 0.80 (0.43, 1.48)	262 per 1,000	53 fewer per 1,000 (150 fewer to 126 more)

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

a. Crosses no effect line

b. $I^2 < 50\%$, heterogeneity $p = 0.15$

c. from very low to low due to improvement of consistency

d. $I^2 92\%$, heterogeneity $p < 0.001$

e. Crosses no effect line when random effect analysis was considered

f. from low to very low due to imprecision

g. $I^2 80\%$, heterogeneity $p < 0.001$

h. $I^2 83\%$, heterogeneity $p = 0.02$

3.5.b In donne con LES che stanno considerando una gravidanza (o già in gravidanza):

Se non in trattamento con idrossiclorochina, si suggerisce di iniziarne l'assunzione, salvo controindicazioni.

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 398

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.5 (1.3); mediana (min, max): 9 (4, 9)

3.5.c In donne con LES che sono in gravidanza:

Si suggerisce l'utilizzo di aspirina a basso dosaggio.

3.5.c PICO

Nelle donne con MR che sono incinte o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione dell'aspirina a basso dosaggio gravidanza rispetto all'interruzione del farmaco prima della gravidanza sugli esiti materni e della gravidanza?

Questa PICO su evidenze indirette estrapolate dalla sezione 5° (Rif Appendice 6 ACR, pag 69-87)

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 436

QdE: molto bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 7.9 (1.9); mediana (min, max): 9 (1, 9)

Raccomandazione 3.6: counseling gravidico nelle donne affette da malattie reumatologiche in situazioni speciali

3.6.a Nelle donne in gravidanza con crisi renale sclerodermica, si raccomanda il trattamento con un ACE-inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina.

3.6.a PICO

Nelle donne in gravidanza con crisi renale sclerodermica, qual è l'impatto sugli esiti materni e della gravidanza del trattamento con ACE-inibitori o terapia con ARB rispetto a donne simili non trattate con ACE-inibitori e/o terapia con ARB?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 171

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 7.7 (1.9); mediana (min, max): 9 (3, 9)

Raccomandazione 3.7: counseling gravidico sulla conservazione della fertilità in caso di trattamento con ciclofosfamide in pazienti con malattie reumatologiche

3.7.a Nelle donne in età fertile con malattia reumatologica in trattamento con ciclofosfamide, si suggerisce di avviare una co-terapia mensile con agonisti del GnRH.

3.7.a PICO

Nelle donne adolescenti che ricevono ciclofosfamide mediante infusione endovena mensile, qual è l'impatto della co-terapia con analoghi del GnRH (antagonista/agonista) rispetto alla mancata co-terapia sul:

a. Ritorno delle mestruazioni dopo la cessazione della terapia Cyc; b. Capacità di concepire; c. Insufficienza ovarica precoce; d. Riacutizzazione della malattia reumatica?

Un RCT ha fornito evidenze indirette riguardo la ripresa del ciclo mestruale [Brunner 2015]. Due studi osservazionali hanno fornito evidenze dirette riguardo all'abilità di concepire e alla riserva ovarica [Blumenfeld 2011, Somers 2005]. Uno studio osservazionale retrospettivo ha fornito evidenze indirette riguardo alla capacità di concepire [Pagnoux 2011]

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 41-44

3.7.a PICO

Nelle donne di età compresa tra 20 e 29 anni, di età compresa tra 30 e 39 anni, di età pari o superiore a 40 anni che ricevono ciclofosfamide mediante infusione endovena mensile, qual è l'impatto del trattamento contraccettivo rispetto alla mancanza del co-trattamento contraccettivo durante la terapia con ciclofosfamide su: a. Ritorno delle mestruazioni dopo la cessazione della terapia ciclofosfamide; b. Capacità di concepire; c. Insufficienza ovarica precoce; d. Riacutizzazione della malattia reumatica?

Questa PICO fa riferimento ad evidenze indirette provenienti da 4 studi osservazionali [Huong,2002, Pagnoux 2011]

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 44-46

3.7.a PICO

Nelle donne adolescenti, di età compresa tra 20 e 29 anni, di età compresa tra 30 e 39 anni, di età pari o superiore a 40 anni che sono trattate con il protocollo Euro-lupus ciclofosfamide, qual è l'impatto dell'uso di analoghi del GnRH (antagonista/agonista) come co-terapia rispetto a al non utilizzo dei GnRH analogo (antagonista/agonista) su: a. Ritorno delle mestruazioni dopo la cessazione della terapia ciclofosfamide; b. Capacità di concepire; c. Insufficienza ovarica precoce; d. Riacutizzazione della malattia reumatica?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 46

3.7.a PICO

Nelle donne adolescenti, di età compresa tra 20 e 29 anni, di età compresa tra 30 e 39 anni, di età pari o superiore a 40 anni che sono trattate con il protocollo Euro-lupus ciclofosfamide, qual è l'impatto della co-terapia basata sulla contraccezione orale rispetto all'assenza di contraccezione orale durante la terapia con ciclofosfamide su: a. Ritorno delle mestruazioni dopo la cessazione della terapia ciclofosfamide; b. Capacità di concepire; c. Insufficienza ovarica precoce; d. Riacutizzazione della malattia reumatica?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 46

3.7.a PICO

Nelle donne adolescenti, di età compresa tra 20 e 29 anni, di età compresa tra 30 e 39 anni, di età pari o superiore a 40 anni che ricevono ciclofosfamide orale, qual è l'impatto della somministrazione di analoghi del GnRH (antagonista/agonista) rispetto alla loro non assunzione su: a. Ritorno delle mestruazioni dopo la cessazione della terapia ciclofosfamide; b. Capacità di concepire; c. Insufficienza ovarica precoce; d. Riacutizzazione della malattia reumatica?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 46

QdE: bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.3 (0.9); mediana (min, max): 9 (6, 9)

3.7.b Nei maschi con malattia reumatologica sottoposti a terapia con ciclofosfamide che non stanno pianificando nell'immediato di avere un figlio, si suggerisce di evitare co-terapia con testosterone.

3.7.b PICO

In un uomo con MR che riceve ciclofosfamide mensilmente endovena w che ha desiderio di procreare, qual è l'impatto della co-terapia con testosterone rispetto alla sua non assunzione sulla qualità dello sperma (inclusa conta spermatica, motilità degli spermatozoi e frammentazione del DNA della cromatina) o sui livelli di testosterone?

La PICO si riferisce ad uno studio osservazionale di coorte [Soares 2007]

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 49

3.7.b PICO

Negli uomini con MR che ricevono la terapia Euro-lupus ciclofosfamide e interessati a concepire un figlio in futuro, qual è l'impatto dell'aggiunta in terapia di testosterone rispetto al non ricevere la co-terapia con testosterone sulla qualità dello sperma (compresa la conta spermatica, la motilità degli spermatozoi e frammentazione del DNA della cromatina) o sui livelli di testosterone?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 50

3.7.b PICO

Negli uomini con MR che ricevono la terapia orale ciclofosfamide e che sono interessati a generare un figlio in futuro, e interessati a concepire un figlio in futuro, qual è l'impatto dell'aggiunta in terapia di testosterone rispetto al non ricevere la co-terapia con testosterone sulla qualità dello sperma (compresa la conta spermatica, la motilità degli spermatozoi e frammentazione del DNA della cromatina) o sui livelli di testosterone?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag 50

QdE: molto bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.2 (0.9); mediana (min, max): 9 (7, 9)

Buone pratiche cliniche

È preferibile una gestione condivisa con un reumatologo o altro specialista con esperienza nella gestione della gravidanza.

Nelle donne affette da LES in corso di gravidanza si consiglia vivamente di monitorare i test di laboratorio per l'attività della malattia almeno una volta per trimestre

Nei maschi con malattia reumatologica sottoposti a terapia con ciclofosfamide che non stanno pianificando di avere un figlio, suggeriamo - ove possibile e quando si desidera un concepimento futuro – di procedere con la crioconservazione dello sperma, idealmente prima di iniziare la terapia con ciclofosfamide.

4.0 Raccomandazioni sull'esposizione paterna e materna a farmaci prima, durante e dopo la gravidanza

Raccomandazioni per esposizione paterna a farmaci in pazienti di sesso maschile con malattie reumatologiche

Raccomandazione 4.1: Raccomandazioni per i pazienti di sesso maschile con malattie reumatologiche che stanno pianificando di avere un figlio entro tre mesi.

4.1.a Si raccomanda di interrompere la ciclofosfamide

4.1.a PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione della ciclofosfamide prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 382

Nessuna evidenza

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.5 (0.8); mediana (min, max): 9 (6, 9)

4.1.b Si suggerisce di interrompere la talidomide

4.1.b PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione della talidomide prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 382

Nessuna evidenza

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.6 (0.7); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.1.c Si raccomanda di continuare l'idrossiclorochina.

4.1.c PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione degli antimalarici prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 377-378

Nessuna evidenza

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.5 (1.2); mediana (min, max): 9 (4, 9)

4.1.d Si raccomanda di continuare l'azatioprina/ 6-mercaptopurina

4.1.d PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione dell'azatioprina/ 6-mercaptopurina prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 381

Nessuna evidenza

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.3 (1.4); mediana (min, max): 9 (4, 9)

4.1.e Si raccomanda di continuare infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab.

4.1.e PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione degli anti-TNFalfa (come classe) prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Questa PICO è stata affrontata da 1 studio di coorte che ha considerato pazienti esposti agli anti-TNFalfa (Larsen 2016); a questo si aggiungono 1 studio caso-controllo (Wallenius 2015) e 1 studio osservazionale (Viktil 2012) che hanno fornito evidenza indirette. Due ulteriori studi hanno valutato l'impatto degli anti-TNFalfa sull'analisi del fluido seminale e hanno fornito evidenze indirette (Micu 2014, Ramonda 2014).

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 382

4.1.e PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione di infliximab prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 386

4.1.e PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione di etanercept prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 386

4.1.e PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione di adalimumab prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 386

4.1.e PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione di golimumab prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 386

4.1.e PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione di certolizumab prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

QdE: molto bassa

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 387

Oltre ai lavori riguardanti gli anti-TNFalfa come classe, questa PICO è stata affrontata anche da 1 studio osservazionale (Clowse 2015) che ha fornito evidenze indirette.

QdE: molto bassa; FdR: forte; LdA media (ds): 8.5 (1.0); mediana (min, max): 9 (5, 9)

4.1.f Si raccomanda di continuare la colchicina.

4.1.f PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione della colchicina prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 378

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.3 (1.4); mediana (min, max): 9 (4, 9)

4.1.g Si suggerisce di continuare la leflunomide.

4.1.g PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione della leflunomide prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 381

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.3 (1.2); mediana (min, max): 9 (4, 9)

4.1.h Si suggerisce di continuare il micofenolato mofetile/acido micofenolico.

4.1.h PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione del micofenolato mofetile/acido micofenolico prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 381

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.3 (1.2); mediana (min, max): 9 (4, 9)

4.1.i Si suggerisce di continuare i classici farmaci antinfiammatori non steroidei o gli inibitori della Cox2.

4.1.i PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione dei farmaci antinfiammatori non steroidei classici prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Questa PICO è stata affrontata da 1 studio osservazionale (Viktil 2012) che ha fornito evidenze indirette.

QdE: molto bassa

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 377

4.1.i PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione degli inibitori della Cox2 prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Nessuna evidenza.

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 377

QdE: molto bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.6 (0.6); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.1.l Si suggerisce di continuare methotrexate.

4.1.l PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione del methotrexate prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Questa PICO è stata affrontata da 1 studio osservazionale prospettico (Weber-Schoendorfer 2014); 1 studio caso-controllo (Wallenius 2015); 1 studio osservazionale (Viktil 2012).

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 378-381

QdE: molto bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.4 (0.7); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.1.m Si suggerisce di continuare la sulfasalazina.

4.1.m PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione della sulfasalazina prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Questa PICO è stata affrontata da 1 studio caso-controllo (Wallenius 2015) che ha fornito evidenze indirette. Sono stati inoltre acquisiti i dati forniti da (Mouyis M 2019, Bermas BL 2020 e Perez-Garcia 2020).

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 378

QdE: molto bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.6 (0.7); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.1.n Si raccomanda di continuare la ciclosporina.

4.1.n PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione della ciclosporina prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 381

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.3 (1.5); mediana (min, max): 9 (4, 9)

4.1.o Si raccomanda di continuare il tacrolimus

4.1.o PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione del tacrolimus prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 382

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.2 (1.4); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.1.p Si suggerisce di continuare anakinra.

4.1.p PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione di anakinra prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 387

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.5 (0.7); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.1.q Si suggerisce di continuare rituximab.

4.1.q PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione di rituximab prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 387

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.6 (0.7); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.1.r Si suggerisce di continuare abatacept.

4.1.r PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione di abatacept prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Nessuna evidenza.

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 387

QdE non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 7.9 (2.0); mediana (min, max): 9 (1, 9)

4.1.s Si suggerisce di continuare apremilast.

4.1.s PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione di apremilast prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 389-390

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.0 (2.1); mediana (min, max): 9 (1, 9)

4.1.t Si suggerisce di continuare belimumab.

4.1.t PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione di belimumab prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Nessuna evidenza.

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 387

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.0 (2.1); mediana (min, max): 9 (1, 9)

4.1.u Si suggerisce di continuare secukinumab.

4.1.u PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione di secukinumab prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 388

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.0 (2.1); mediana (min, max): 9 (1, 9)

4.1.v Si suggerisce di continuare tocilizumab.

4.1.v PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione di tocilizumab prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Questa PICO è stata affrontata da uno 1 studio osservazionale (Hoeltzenbein 2016).

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 388

QdE: molto bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.0 (2.1); mediana (min, max): 9 (1, 9)

4.1.x Si suggerisce di continuare ustekinumab.

4.1.x PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione di ustekinumab prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 388

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.0 (2.1); mediana (min, max): 9 (1, 9)

4.1.y Si suggerisce di continuare jak-inibitori (inclusi tofacitinib, baricitinib, upadacitinib e fioglotinib).

4.1.y PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione di tofacitinib prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Questa PICO è stata affrontata da 1 studio osservazionale (Clowse 2016)

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 389

4.1.y PICO

Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione di baricitinib prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 389

QdE: molto bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 7.9 (2.1); mediana (min, max): 9 (1, 9)

Buona pratica clinica

Nei pazienti di sesso maschile con MR che stanno pianificando di avere un figlio, si suggerisce di discutere l'utilizzo dei farmaci prima di intraprendere la ricerca di una gravidanza

ESPOSIZIONE MATERNA

Raccomandazioni sulla sicurezza dei farmaci convenzionali per le donne gravide o che stanno programmando una gravidanza affette da malattie reumatologiche

4.2.a In caso di pianificazione di una gravidanza, si suggerisce di discutere la possibilità che i FANS possano interferire con il concepimento.

4.2.a PICO

Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione dei FANS durante la gravidanza rispetto alla loro sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?

Questa PICO è stata affrontata da 2 studi osservazionali (Ostensen 1996; Polachek 2017) che hanno fornito evidenza diretta e da 1 studio osservazione (Zrour 2010) che ha fornito evidenze indirette.

A questi, dopo la nuovaricerca sistematica, si è aggiunto uno studio di 1 studio di coorte prospettico (Forger 2012).

Outcome	Author, year	Study type	Duration	Population Description	Treatment given to relevant population	Results
Persistent active disease during pregnancy (update)	Forger F 2012	Prosepective cohort study	.	22 pregnant patients with RA once before conception, once in each trimester (gestational week 10–12, 20–22 and 30–32) and at 6, 12 and 24 weeks postpartum	NSAIDs vs no NSAIDS	5 pregnancies had NSAIDs pre pregnancy, 17 did not had NSAIDs pre pregnancy. Number of active diseases during pregnancy were 4 in the no NSAIDS pre pregnancy group and 2 in the NSAIDs pre pregnancy group.

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 392-394

4.2.a PICO

Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione dei CoX2 inibitori durante la gravidanza rispetto alla loro sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 394

QdE: molto bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.3 (1.9); mediana (min, max): 9 (1, 9)

4.2.b In caso di gravidanza, si raccomanda di evitare i FANS nel terzo trimestre.

4.2.b PICO

Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione dei FANS classici solo durante il primo trimestre rispetto all'interruzione del trattamento prima della gravidanza sugli esiti materni e della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 394

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.5 (1.1); mediana (min, max): 9 (5, 9)

4.2.c In caso di gravidanza, si raccomandano in maniera condizionata i FANS non selettivi (rispetto agli inibitori specifici di Cox2) in quanto compatibili con la gravidanza nei primi due trimestri.

La forza di questa raccomandazione si basa sulla presenza di evidenza diretta (3 studi osservazionali [Palmsten 2012; Ostensen 1996; Zrour 2010;]) e di evidenza indiretta (1 studio osservazionale [Viktil 2012])

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 437-438.

QdE: molto bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.8 (0.5); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.2.d Si raccomanda di interrompere il methotrexate almeno 1-3 mesi prima di tentare il concepimento.

4.2.d PICO

Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione del Methotrexate durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?

La forza di questa raccomandazione si basa sulla presenza di evidenza indiretta (1 studio osservazionale [Brouwer, 2015]) già presente nelle linee guida ACR e di nuova evidenza descrittiva (1 studio di coorte Forger F 2012) emersa dalla nuova ricerca sistematica delle presenti linee guida.

Outcome	Author, year	Study type	Duration	Population Description	Treatment given to relevant population	Results
Persistent active disease during pregnancy (update)	Forger F 2012	Prospective cohort study	.	22 pregnant patients with RA once before conception, once in each trimester (gestational week 10–12, 20–22 and 30–32) and at 6, 12 and 24 weeks postpartum	MTX Prior to wish to conceive vs no MTX	2 active disease during pregnancy in no MTX group 4 active disease during pregnancy in MTX group

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 403-404

QdE: molto bassa; FdR: forte; LdA media (ds): 8.1 (1.9); mediana (min, max): 9 (1, 9)

4.2.e Si raccomanda di interrompere il micofenolato mofetile/acido micofenolico almeno 6 settimane prima di tentare di concepire

4.2.e PICO

Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione del micofenolato mofetile (o dell'acido micofenolico) durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 415

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.6 (0.8); mediana (min, max): 9 (6, 9)

4.2.f Si raccomanda di interrompere la talidomide prima di tentare di concepire.

4.2.f PICO

Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione della talidomide durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 417

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.7 (0.7); mediana (min, max): 9 (6, 9)

4.2.g Si raccomanda di interrompere la ciclofosfamide almeno 3 mesi prima di tentare il concepimento.

4.2.g PICO

Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione della ciclofosfamide durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?

La forza di questa raccomandazione si basa sulla presenza di evidenza indiretta (2 studi osservazionali [Martinez-Rueda 1996; Tuin 2012])

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 415-417

QdE: molto bassa; FdR: forte; LdA media (ds): 8.7 (0.6); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.2.h In caso di malattia materna pericolosa per la vita o per gli organi in cui non ci sono terapie alternative, si raccomanda di considerare l'uso della ciclofosfamide nel secondo o terzo trimestre.

4.2.h PICO

Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto dell'assunzione di ciclofosfamide nel secondo e/o terzo trimestre (ma non il primo) rispetto a non assumere affatto il farmaco sugli esiti materni e della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 443

QdE: molto bassa; FdR: forte; LdA media (ds): 8.4 (1.1); mediana (min, max): 9 (5, 9)

4.2.i Se si verifica una gravidanza durante l'uso di leflunomide, si raccomanda di interrompere la terapia con leflunomide e di iniziare un washout con colestiramina.

QdE: molto bassa; FdR: forte; LdA media (ds): 8.7 (0.7); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.2.1 Se si è sospesa la leflunomide da meno di 24 mesi, si raccomanda di iniziare un washout con colestiramina, prima di tentare il concepimento.

4.2.1 If treated with leflunomide within 24 months, we strongly recommend demonstrating that blood levels are undetectable, or initiating a cholestyramine washout until drug levels are undetectable, prior to attempting conception.

4.2.1 PICO

Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione della leflunomide durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?

La forza di questa raccomandazione si basa sulla presenza di evidenza diretta (2 studi osservazionali [Cassina 2012; Chambers 2010]) e indiretta (1 studio di farmaco-vigilanza [Weber- Schoendorf er 2017]) già presente nelle linee guida ACR e di nuova evidenza descrittiva (1 studio di coorte Forger F 2012) emersa dalla nuova ricerca sistematica delle presenti linee guida.

Outcome	Author, year	Study type	Duration	Population Description	Treatment given to relevant population	Results
Persistent active disease during pregnancy (update)	Forger F 2012	Prosepective cohort study	.	22 pregnant patients with RA once before conception, once in each trimester (gestational week 10–12, 20–22 and 30–32) and at 6, 12 and 24 weeks postpartum	LFN prior to wish to conceive vs no LFN	6 active disease during pregnancy in no LFN group 0 active disease during pregnancy in LFN group

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 404-405

QdE: molto bassa; FdR: forte; LdA media (ds): 8.4 (1.2); mediana (min, max): 9 (5, 9)

4.2.m Si raccomanda di continuare l'idrossiclorochina in quanto compatibile con la gravidanza.

4.2.m PICO

Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione dell'idrossiclorochina durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?

La forza di questa raccomandazione si basa sulla presenza di evidenza diretta (9 studi) e indiretta (8 studi) [Clowse 2006, Borba 2004, Barsalou 2017, Martinez-Sanchez 2017, Izmirly 2012, Izmirly 2010, Moroni 2016, Chakravarty 2005, Tedeschi 2015, Hwang 2017, Tedeschi 2016, Mokbel 2013, Carvalheiras 2010, Huong 2001, Costedoat- Chalumeau 2003, Whitelaw 2008]

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 394-402

QdE: molto bassa; FdR: forte; LdA media (ds): 8.7 (0.6); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.2.n Si raccomanda di continuare la sulfasalazina in quanto compatibile con la gravidanza.

4.2.n We strongly recommend continuing sulfasalazine as compatible with pregnancy.

4.2.n PICO

Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione della sulfasalazina durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?

La forza di questa raccomandazione si basa sulla presenza di evidenza indiretta (1 studio osservazionale [Polachek 2017]) già presente nelle linee guida ACR e di nuova evidenza descrittiva (2 studi di coorte Forger F 2012 e Reynolds 2022) emersi dalla nuova ricerca sistematica delle presenti linee guida.

Outcome	Author, year	Study type	Duration	Population Description	Treatment given to relevant population	Results
Persistent active disease during pregnancy (update)	Forger F 2012	Prospective cohort study	.	22 pregnant patients with RA once before conception, once in each trimester (gestational week 10–12, 20–22 and 30–32) and at 6, 12 and 24 weeks postpartum	SSZ pre pregnancy vs no SSz pre pregnancy	10 pregnancy had SSZ pre pregnancy, 12 did not had SSZ pre pregnancy. Number of active diseases during pregnancy were 4 in the no SSZ pre pregnancy group and 2 in the SSZ pre pregnancy group.
congenital malformations (update)	Reynolds 2022	Retrospective study	-	11 women diagnosed with refractory primary antiphospholipid syndrome	Congenital abnormality (EUROCAT CA) HCQ exposed 4/149 (2.7%) HCQ Not exposed; 2/135 (1.5%), p=0.486 AZA exposed (2.7%) 2/87 (2.3%) VS AZNA not exposed 4/197	150/248 and 87/280 children were exposed to HCQ and AZA, respectively. There were no significant differences in the frequency of congenital malformations or intrauterine growth restriction between children exposed or not to HCQ or AZA

					(2.0%) p=0.885	
--	--	--	--	--	-------------------	--

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 402-403

QdE: molto bassa; FdR: forte; LdA media (ds): 8.7 (0.6); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.2.o Si raccomanda di continuare l'azatioprina/6-mercaptopurina in quanto compatibile con la gravidanza.

4.2.o PICO

Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione della l'azatioprina/6-mercaptopurina durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?

La forza di questa raccomandazione si basa sulla presenza di evidenza indiretta e indiretta [Saavedra 2015, Martinez-Rueda 1996, Croft 2015, Marder 2013, Clowse 2005]) già presente nelle linee guida ACR e di nuova evidenza descrittiva (Tani C 2021; Yelnik CM 2016) emersa dalla nuova ricerca sistematica delle presenti linee guida.

Outcome	Author, year	Study type	Duration	Population Description	Treatment given to relevant population	Results
flare during pregnancy or puerperium (update)	Tani C 2021	Cohort study	1995-2018	347 pregnancies in 281 SLE patients prospectively monitored by the Pregnancy Clinic at four rheumatology Italian centres	Evaluate the effect of AZA vs no AZA on pregnancy outcome in SLE patients.	In the multivariate analysis OR 0,97 (CI 0,43-2,12, p=0,94).
Adverse pregnancy outcome (update)	Yelnik CM 2016	Retrospective observational cohort	4/2011-01/2015	44 APS patients who finished pregnancy between April 2011 and January 2015 from the PROMISSE study	AZA during pregnancy and no AZA during pregnancy	0 pregnancy in AZA had APOs vs 1 patient in no AZA group
APO (update)	Tani C 2021	Cohort study	1995-2018	347 pregnancies in 281 SLE patients prospectively monitored by the Pregnancy Clinic at four	Evaluate the effect of AZA vs no AZA on pregnancy outcome in SLE patients.	In the multivariate analysis OR 1,39 (CI 0,74-2,6, p=0,3).

				rheumatology Italian centres		
--	--	--	--	---------------------------------	--	--

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 402-403

QdE: molto bassa; FdR: forte; LdA media (ds): 8.7 (0.6); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.2.p Si raccomanda di continuare la colchicina in quanto compatibile con la gravidanza.

4.2.p PICO

Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione della colchicina durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 403

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.7 (0.8); mediana (min, max): 9 (6, 9)

4.2.q Si raccomanda di continuare la ciclosporina in quanto compatibile con la gravidanza.

4.2.q PICO

Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione della ciclosporina durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 415

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.7 (0.7); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.2.r Si suggerisce di continuare il tacrolimus in quanto compatibile con la gravidanza.

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.7 (0.7); mediana (min, max): 9 (7, 9)

Raccomandazione 4.3: Raccomandazioni per l'uso di farmaci biologici per le donne gravide o che stanno programmando una gravidanza

4.3.a Si raccomanda di continuare la terapia con certolizumab prima e durante la gravidanza.

4.3.a PICO

Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione del certolizumab durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?

La forza di questa raccomandazione si basa sulla presenza di evidenza indiretta (1 studio osservazionale [Clowse 2015]) e indiretta (uno studio osservazionale [Mariette 2017]) già presente nelle linee guida ACR e di nuova evidenza descrittiva (Forger F 2012) emersa dalla nuova ricerca sistematica delle presenti linee guida.

Outcomes	Author, year	Study type	Population description	Treatment given to relevant population	Results
----------	--------------	------------	------------------------	--	---------

Persistent active disease during pregnancy (DAS28-CRP)	Forger F, 2012 (new)	Prospective Observational cohort	22 pregnant women with rheumatoid arthritis	Pre-pregnancy (within four months before conception): TNF inhibitors vs no TNF inhibitors	TNFi 0/6 (0%) Vs No TNFi 2/16 (12.5%) OR 0.4462 (95 % CI: 0.0187 to 10.6669, p value = 0.6182)
--	----------------------	----------------------------------	---	--	---

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 421-422

QdE: molto bassa; FdR: forte; LdA media (ds): 8.7 (0.7); mediana (min, max): 9 (6, 9)

4.3.b Si suggerisce di continuare la terapia con inibitori del TNFalfa (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab) nel primo e secondo trimestre.

4.3.b PICO

Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione degli inibitori del TNFalfa durante la gravidanza rispetto alla loro sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?

La forza di questa raccomandazione si basa sulla presenza di evidenza indiretta (1 studio osservazionale [Van Den Brandt 2017 In questo studio, la continuazione della terapia con TNFi oltre il concepimento ha ridotto i tassi di riacutizzazione della malattia materna durante la gravidanza.]) già presente nelle linee guida ACR e di nuova evidenza descrittiva (Forger F 2012) emersa dalla nuova ricerca sistematica delle presenti linee guida.

Outcomes	Author, year	Study type	Population description	Treatment given to relevant population	Results
Persistent active disease during pregnancy (DAS28-CRP)	Forger F, 2012 (new)	Prospective Observational cohort	22 pregnant women with rheumatoid arthritis	Pre-pregnancy (within four months before conception): TNF inhibitors vs no TNF inhibitors	TNFi 0/6 (0%) Vs No TNFi 2/16 (12.5%) OR 0.4462 (95 % CI: 0.0187 to 10.6669, p value = 0.6182)

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 417

QdE: molto bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.4 (1.1); mediana (min, max): 9 (5, 9)

4.3.c Si suggerisce di continuare rituximab durante il concepimento.

QdE: molto bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.3 (1.2); mediana (min, max): 9 (5, 9)

4.3.d Si suggerisce l'uso di rituximab durante la gravidanza nel contesto di una malattia materna grave, pericolosa per la vita o per gli organi.

Outcome	Author, year	Study type	Population description	Treatment given to relevant population	Results
A) Foetal death B) Live birth C) Preterm birth D) low birth weight E) Weight median F) Pregnancy duration median	Ghalandari 2022	Retrospective	SLE patients in pregnancy and in belimumab therapy	37 patients stopped belimumab within the first trimester vs 10 patients who continued scheduled belimumab during the first trimester or thereafter	A) 46.4% vs 52.4% B) 53.6% vs 47.6% C) 43.2% vs 40% D) 24.3% vs 0% E) 2749g (2268, 3200) vs 2975g (2700, 3175) F) 37.1 weeks (35.5, 40.0) vs 38.2 weeks (36.4, 39.1)

QdE: molto bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.5 (0.8); mediana (min, max): 9 (6, 9)

4.3.c e 4.3.d PICO

Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione del rituximab durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?

La forza di questa raccomandazione si basa sulla presenza di evidenza indiretta di 1 studio osservazionale (Chakravarty 2011).

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 422, 42, 425

Raccomandazione 4.3.e: Agenti biologici non-anti-TNF alfa: inclusi anakinra, belimumab, abatacept, secukinumab e ustekinumab.

4.3.e.1 Si suggerisce di proseguire la terapia durante il concepimento.

4.3.e PICO

Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione degli agenti biologici non-anti-TNF alfa: inclusi anakinra, belimumab, abatacept, secukinumab e ustekinumab durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 422, 423, 425

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.7 (0.6); mediana (min, max): 9 (7, 9)

Outcome	Author, year	Study type	Population description	Treatment given to relevant population	Results
foetal death	Ghalandari 2022	Retrospective	SLE patients in pregnancy and in belimumab therapy	37 patients stopped belimumab within the first trimester vs 10 patients who continued scheduled belimumab during the first trimester or thereafter	46.4% vs 52.4%
Live birth	Ghalandari 2022	Retrospective	SLE patients in pregnancy and in belimumab therapy	37 patients stopped belimumab within the first trimester vs 10 patients who continued scheduled belimumab during the first trimester or thereafter	53.6% vs 47.6%

Le raccomandazioni SIR sulla SRMR v.2 09.09.2023

Preterm birth	Ghalandari 2022	Retrospective	SLE patients in pregnancy and in belimumab therapy	37 patients stopped belimumab within the first trimester vs 10 patients who continued scheduled belimumab during the first trimester or thereafter	43.2% vs 40%
low birth weight	Ghalandari 2022	Retrospective	SLE patients in pregnancy and in belimumab therapy	37 patients stopped belimumab within the first trimester vs 10 patients who continued scheduled belimumab during the first trimester or thereafter	24.3% vs 0%
Weight median (IQR)	Ghalandari 2022	Retrospective	SLE patients in pregnancy and in belimumab therapy	37 patients stopped belimumab within the first trimester vs 10 patients who continued scheduled belimumab during the first trimester or thereafter	2749g (2268, 3200) vs 2975g (2700, 3175)
Pregnancy duration median (IQR)	Ghalandari 2022	Retrospective	SLE patients in pregnancy and in belimumab therapy	37 patients stopped belimumab within the first trimester vs 10 patients who continued scheduled belimumab during the first trimester or thereafter	37.1 weeks (35.5, 40.0) vs 38.2 weeks (36.4, 39.1)

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.7 (0.6); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.3.e.2 Si suggerisce di interrompere la terapia al test di gravidanza positivo

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 422,423, 425

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.3 (1.4); mediana (min, max): 9 (3, 9)

Raccomandazione 4.3.f: Raccomandazioni per l'uso di nuove terapie small-molecule-targeted jak inibitori e apremilast.

4.3.f.1 Si suggerisce di interrompere i JAK inibitori almeno 2 settimane prima di tentare di concepire.

4.3.f.1 PICO

Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione dei JAK inibitori durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?

La forza di questa raccomandazione si basa sulla presenza di 1 studio osservazionale sul tofacitinib (Clowse 2016).

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 425-426

QdE: molto bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.3 (0.9); mediana (min, max): 9 (6, 9)

4.3.f.2 Si suggerisce di interrompere apremilast prima di tentare di concepire

4.3.f.2 PICO

Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione dell'apremilast durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 427

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.4 (0.9); mediana (min, max): 9 (6, 9)

Raccomandazione 4.4: Raccomandazioni per l'uso di glucocorticoidi non-fluorinati durante la gravidanza e il parto nelle donne affette da malattie reumatologiche.

4.4.a Si suggerisce di continuare una bassa dose cronica (<10 mg/die di prednisone o equivalente non-fluorinato) durante la gravidanza se clinicamente indicato.

4.4.a PICO

Nelle donne con MR in gravidanza o che stanno programmando una gravidanza, qual è l'impatto sull'outcome materno e gravidico della prosecuzione della terapia di seguito dettagliata rispetto alla interruzione del trattamento prima o durante la gravidanza?

Prednisone o dose equivalente di steroidi non-fluorinati alla dose di:

- <7.5mg al giorno (bassa dose)
- 7.5mg-20mg al giorno (dose moderata)
- >20mg al giorno (alta dose)

- dosi pulsate di steroidi ev (metilprednisolone) steroidi intramuscolo

4.4.a b PICO

Nelle donne con MR e malattia quiescente sotto steroidi cronici, qual è l'impatto dell'assunzione di prednisone a basso dosaggio o di altri steroidi non fluorurati rispetto alla mancata assunzione di corticosteroidi sugli esiti materni e fetali?

4.4.a b PICO

Nelle donne con MR e malattia quiescente sotto steroidi cronici, qual è l'impatto dell'assunzione di una dose moderata di prednisone o di altri steroidi non fluorurati rispetto alla non assunzione di corticosteroidi sugli esiti materni e fetali?

4.4.a b PICO

Nelle donne con MR e malattia quiescente sotto steroidi cronici, qual è l'impatto dell'assunzione di alte dosi di prednisone o di altri steroidi non fluorurati rispetto alla mancata assunzione di corticosteroidi sugli esiti materni e fetale?

4.4.a b PICO

Nelle donne con MR e malattia quiescente che assumono steroidi cronici, qual è l'impatto dell'assunzione di prednisone IV o IM o di altri steroidi non fluorurati rispetto alla mancata assunzione di corticosteroidi sugli esiti materni e fetali?

4.4.a b PICO

Nelle donne con MR e malattia lieve-moderatamente attiva, qual è l'impatto dell'assunzione di prednisone a basso dosaggio o di altri steroidi non fluorurati rispetto alla mancata assunzione di corticosteroidi sugli esiti materni e fetali?

4.4.a b PICO

Nelle donne con MR e malattia lieve-moderatamente attiva sotto steroidi cronici, qual è l'impatto dell'assunzione di una dose moderata di prednisone o di altri steroidi non fluorurati rispetto alla mancata assunzione di corticosteroidi sugli esiti materni e fetali?

4.4.a b PICO

Nelle donne con MR e malattia lieve-moderatamente attiva sotto steroidi cronici, qual è l'impatto dell'assunzione di alte dosi di prednisone o di altri steroidi non fluorurati rispetto alla mancata assunzione di corticosteroidi sugli esiti materni e fetali?

4.4.a b PICO

Nelle donne con MR e malattia lieve-moderatamente attiva sotto steroidi cronici, qual è l'impatto del prednisone EV o IM o di altri steroidi non fluorurati rispetto alla mancata assunzione di corticosteroidi sugli esiti materni e fetali?

4.4.a b PICO

Nelle donne con MR e malattia attiva grave, qual è l'impatto dell'assunzione di prednisone a basso dosaggio o di altri steroidi non fluorurati rispetto alla mancata assunzione di corticosteroidi sugli esiti materni e fetali?

4.4.a b PICO

Nelle donne con MR e malattia attiva grave, qual è l'impatto dell'assunzione di prednisone a dose moderata o di altri steroidi non fluorurati rispetto alla mancata assunzione di corticosteroidi sugli esiti materni e fetali?

4.4.a b PICO

Nelle donne con MR e malattia attiva grave, qual è l'impatto dell'assunzione di alte dosi di prednisone o di altri steroidi non fluorurati rispetto alla mancata assunzione di corticosteroidi sugli esiti materni e fetali?

4.4.a b PICO

Nelle donne con MR e malattia attiva grave, qual è l'impatto dell'assunzione di prednisone EV o IM o di altri steroidi non fluorurati rispetto alla mancata assunzione di corticosteroidi sugli esiti materni e fetali?

La forza di questa raccomandazione si basa sulla presenza di 20 studi osservazionali [Huong DL 2001, Chakravarty EF 2005 Kobayashi N 1999, TambyRaja RL, 1993, Hoeltzenbein M 2012, Out HJ 1992, Arfaj ASA 2010, Lockshin MD 1989, Branch DW 1992, Mekinian A 2016, Shinohara K 1999, Tunks RD 2012, Llanos C 2009, Langen ES 2013, Clark CA 2003, Skorpen CG 2017, Izmirly PM 2010, Desai RJ 2017, Hwang JK 2017, Ruiz-Iratorza G 1996] e 1 RCT [Silver RK 1993] già presenti nelle linee guida ACR e che non hanno permesso di raggiungere dati statisticamente significativi per valutare se la prosecuzione di tali terapie durante la gravidanza siano benefici o dannosi. A tali lavori si aggiunge nuova evidenza descrittiva (Forger F 2012, Tani C 2021, Al Rayes 2021, Jiang M 2021, Shimada H 2022, Mankee A 2015, Luo 2022) emersa dalla nuova ricerca sistematica delle presenti linee guida e riassunta nella tabella successiva.

Outcomes	Author, year	Study type	Population description	Treatment given to relevant population	Results
Persistent active disease during pregnancy (DAS28-CRP)	Forger F, 2012	Prospective Observational cohort	22 pregnant women with rheumatoid arthritis	During pregnancy (at least one of the following: 1 st , 2 nd and/or 3 rd trimester) Oral prednisone/-solone vs no oral prednisone/-solone	Oral prednisone/-solone 5/11 (45.5%) Vs no oral prednisone/-solone 1/11 (9.0%) OR 8.3333 (95 % CI: 0.7761 to 89.4734, p value = 0.0800)
Disease flare during pregnancy or puerperium	Tani C, 2021	Retrospective Observational cohort	347 pregnancies in 281 SLE patients between 1995 and 2018	Glucocorticoids vs no glucocorticoids	Multivariate OR 1.68 (95% CI 0.8, 3.54, p value = 0.16)
A) NICU admission B) Abortion C) Stillbirth D) preterm birth	Al Rayes, 2021	Prospective cohort study	67 pregnancies in Rheumatoid arthritis patients	Prednisolone vs no prednisolone	A) Prednisolone 2/12 (16.7%) Vs No prednisolone 1/55 (1.8%) OR 10.8000 (95 % CI: 0.8923 to

					<p>130.7227, p value = 0.0614)</p> <p>B) Prednisolone 1/12 (8.3%)</p> <p>Vs</p> <p>No prednisolone 7/55 (12.7%)</p> <p>OR 0.6234 (95 % CI: 0.0694 to 5.600, p value = 0.673)</p> <p>C) Prednisolone 0/12 (0%)</p> <p>Vs</p> <p>No prednisolone 1/55 (1.8%)</p> <p>OR 1.4533 (95 % CI: 0.0558 to 37.8266, p value = 0.8221)</p> <p>D) Prednisolone 5/12 (41.8%)</p> <p>Vs</p> <p>No prednisolone 12/55 (21.8%)</p> <p>OR 1.9643 (95 % CI: 0.5225 to 7.384, p value = 0.3177)</p>
<p>A) Adverse pregnancy outcome (one or more of the following: (1) foetal loss—spontaneous abortion (referring to termination before 28 weeks of pregnancy with foetal weight less than 1000g), therapeutic abortion (iatrogenic abortion caused by a lupus flare or</p>	Jiang M, 2021	Retrospective Observational cohort	513 SLE patients meeting ≥ 4 of the revised American College of Rheumatology criteria	<p>1) glucocorticoid vs no glucocorticoid</p> <p>2) prednisone >20 mg/die (n = 342) vs prednisone <20 mg/die (n = 171)</p>	<p>A) glucocorticoid 234/501 (46.7%)</p> <p>Vs</p> <p>no glucocorticoid 2/12 (16.7%)</p> <p>Univariable OR 4.3820 (95 % CI: 0.9505 to</p>

<p>obstetric complications threat-</p> <p>ening the life of the mother), stillbirth (any baby born without signs of life at ≥ 28 completed weeks of gestation), and neonatal death (death of a liveborn baby within 28 days after birth); (2) premature birth—delivery prior to 37 weeks of gestation; (3) SGA—birth weight below the 10th percentile according to gestational week at delivery and foetal sex; and (4) asphyxia neonatorum—Apgar score of < 7 at 1 and/or 5min after birth.</p> <p>B) Preeclampsia</p>					<p>20.2030, p value = 0.0581)</p> <p>B)</p> <p>2)</p> <p>Univariable OR 7.76 (95 % CI: 3.85 to 15.64, p value < 0.01)</p> <p>Multivariable* OR 5.58 (95 % CI: 1.4 to 22.2, p value < 0.005)</p>
<p>A) Adverse pregnancy outcome (preterm birth < 37, low birth weight, small for gestational age)</p> <p>B) small for gestational age</p> <p>C) preterm birth (< 37 weeks)</p> <p>D) Premature rupture of fetal membranes</p>	<p>Shimada H, 2022</p>	<p>Observational cohort</p>	<p>74 pregnancies in 52 patients with SLE and those with SLE-dominant mixed connective tissue disease</p>	<p>1) Glucocorticoids vs no glucocorticoids</p> <p>2) Glucocorticoid increase vs no glucocorticoid increase</p>	<p>A)</p> <p>2) Glucocorticoids increase 11/13 (84.6%)</p> <p>Vs</p> <p>no glucocorticoids increase 24/56 (42.9%)</p> <p>Univariable OR 7.3333 (95 % CI: 1.4851 to 36.2105, p value = 0.0145)</p> <p>B)</p> <p>1) Glucocorticoids 10/49 (20.4%)</p> <p>Vs</p> <p>no glucocorticoids 0/10 (0%)</p>

					<p>Univariable OR 5.5823 (95 % CI: 0.3018 to 103.2510, p value = 0.2480)</p> <p>2) Glucocorticoids increase 2/12 (16.7%)</p> <p>Vs no glucocorticoids increase 8/47 (17.0%)</p> <p>Univariable OR 0.9750 (95 % CI: 0.1784 to 5.3272, p value = 0.9767)</p> <p>C) 1) Glucocorticoids 13/49 (26.5%)</p> <p>Vs no glucocorticoids 1/10 (10%)</p> <p>Univariable OR 3.2500 (95 % CI: 0.3744 to 28.2142, P value = 0.2851)</p> <p>2) Glucocorticoids increase 9/12 (75%)</p> <p>Vs no glucocorticoids increase 5/47 (10.6%)</p>
--	--	--	--	--	--

					<p>Univariable OR 25.2 (95 % CI: 5.0764 to 125.0960, p value = 0.0001)</p> <p>D)</p> <p>1) Glucocorticoids 7/49 (14.3%)</p> <p>Vs no glucocorticoids 0/10 (0%)</p> <p>Univariable OR 3.7059 (95 % CI: 0.1956 to 70.1962, P value = 0.3827)</p> <p>2) Glucocorticoids increase 4/12 (33.3%)</p> <p>Vs no glucocorticoids increase 3/47 (6.4%)</p> <p>Univariable OR 7.0 (95 % CI: 1.3084 to 37.4494, p value = 0.0230)</p>
Pregnancy loss	Mankee A, 2015	Observational cohort	201 patients with SLE from the Hopkins Lupus Cohort (consecutively enrolled from 1987 to 2012)	Mean prednisone >10 mg/die vs mean prednisone <10 mg/die	<p>Mean prednisone >10 mg/die 9/55 (16.4)</p> <p>vs mean prednisone <10 mg/die 12/146 (8.2%)</p> <p>OR 2.1848 (95 % CI: 0.8647 to</p>

					5.5203, p value = 0.0984)
Adverse pregnancy outcomes (APOs) (update)	Luo 2022	Retrospective study	Pregnant women with RA (n = 67)	PDN 16 RA patients treated with PDN during pregnancy Vs 6 RA patients who did not receive PDN during pregnancy	No significant differences between-group differences were observed with respect to the daily or cumulative dose of prednisone (P > 0.05)

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 448-484.

QdE: bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.9 (0.3); mediana (min, max): 9 (8, 9)

4.4.b Si raccomanda di ridurre dosi elevate di glucorticoidi non fluorinati a <20 mg/die di prednisone tramite l'aggiunta di un agente immunosoppressore compatibile con la gravidanza se necessario.

4.4.b PICO

Nelle donne con MR in terapia cronica con prednisone o equivalente a dosaggio maggiore di 7,5 mg/die per almeno sei mesi prima della gravidanza, qual è l'impatto sull'outcome materno e fetale del decalage della terapia steroidea quando la gravidanza è diagnosticata rispetto a proseguirla alla stessa dose

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 485

QdE: bassa; FdR: forte; LdA media (ds): 8.7 (0.7); mediana (min, max): 9 (6, 9)

Raccomandazione 4.5: Raccomandazioni per l'uso di glucocorticoidi non fluorinati nelle donne in terapia cronica con basse dosi di glucocorticoidi durante la gravidanza.

4.5.a Si raccomanda di valutare se trattare con stress-dose di glucocorticoidi al momento del parto vaginale.

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 7.9 (1.2); mediana (min, max): 8 (5, 9)

4.5.b Si suggerisce il trattamento con stress-dose di glucocorticoidi al momento del parto cesareo.

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.4 (0.8); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.5.a e 4.5.b PICO

Nelle donne con MR in terapia cronica con prednisone o equivalente a dosaggio maggiore di 7,5 mg/die per almeno sei mesi prima del parto, qual è l'impatto sull'outcome materno e fetale della somministrazione di glucocorticoidi per lo stress del parto rispetto alla mancata somministrazione?

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 486

Buona pratica clinica

Si suggerisce di discutere l'uso dei farmaci prima di intraprendere la ricerca di una gravidanza.

Si suggerisce anche di discutere i piani di gravidanza futuri quando si inizia il trattamento con farmaci che possono influenzare la fertilità come la ciclofosfamide.

Nelle donne con esposizione involontaria a farmaci teratogeni durante la gravidanza, si suggerisce fortemente di valutare di interrompere la terapia e di consultare uno specialista in medicina materno-fetale o un genetista.

Raccomandazioni per l'uso di farmaci durante l'allattamento nelle donne affetta da malattie reumatologiche

Raccomandazione 4.6: Raccomandazioni per l'uso di farmaci convenzionali durante l'allattamento nelle donne affetta da malattie reumatologiche.

4.6.a Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo di FANS qualora necessario, in quanto compatibili.

4.6.a PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di inibitori di FANS rispetto a non assumerlo su:

-Trasmissione nel latte materno

-Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

La forza di questa raccomandazione si basa sulla presenza di 1 studio a braccio singolo sul piroxicam (Ostensen 1988).

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 488-489

QdE: molto bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.6 (0.6); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.6.b Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo di farmaci COX2 selettivi qualora necessario.

4.6.b PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di inibitori di COX-2 rispetto a non assumerlo su:

-Trasmissione nel latte materno

-Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

Non esistono lavori che indirizzino questo aspetto. La forza della raccomandazione si basa su un lavoro in cui sono stati valutati i livelli di celecoxib nel latte materno e nel plasma dei neonati, in un numero limitato di casi.

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 488-489

QdE: molto bassa; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.5 (0.7); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.6.c Durante l'allattamento al seno, si raccomanda l'utilizzo di idrossiclorochina, qualora necessario, in quanto compatibile.

4.6.c PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di antimalarici rispetto a non assumerli su:

-Trasmissione nel latte materno

-Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

La forza di questa raccomandazione si basa sulla presenza di 1 studio osservazionale su 13 bambini esposti (Motta 2004).

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 489-490

QdE: molto bassa; FdR: forte; LdA media (ds): 8.8 (0.5); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.6.d Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo di sulfasalazina, qualora necessario.

4.6.d PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di sulfasalazina rispetto a non assumerla su:

-Trasmissione nel latte materno

-Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 490

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.6 (0.6); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.6.e Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo di colchicina, qualora necessario.

4.6.e PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di colchicina rispetto a non assumerla su:

-Trasmissione nel latte materno

-Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 490

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.6 (0.6); mediana (min, max): 9 (7, 9)

Raccomandazione 4.7: Raccomandazioni per l'uso di farmaci immunosoppressori durante l'allattamento nelle donne affetta da malattie reumatologiche.

4.7.a Si raccomanda di non usare la leflunomide nelle donne che allattano al seno.

4.7.a PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di leflunomide rispetto a non assumerla su:

- Trasmissione nel latte materno

- Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 491

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.8 (0.5); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.7.b Si raccomanda di non usare il micofenolato mofetile/acido micofenolico nelle donne che allattano al seno.

4.7.b PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di micofenolato mofetile/acido micofenolico rispetto a non assumerla su:

-Trasmissione nel latte materno

-Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 491

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.8 (0.5); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.7.c Durante l'allattamento al seno, si raccomanda di non utilizzare ciclofosfamide.

4.7.c PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di ciclofosfamide rispetto a non assumerla su:

-Trasmissione nel latte materno

Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 492

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.8 (0.5); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.7.d Si raccomanda di non usare la talidomide nelle donne che allattano al seno.

4.7.d PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di ciclofosfamide rispetto a non assumerla su:

- Trasmissione nel latte materno

- Trasmissione all'infante (livelli sierici)

- Effetti clinici locali sulla prole:

- Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

- Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 492

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.8 (0.5); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.7.e Durante l'allattamento al seno, si suggerisce di non utilizzare methotrexate.

4.7.e PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di methotrexate rispetto a non assumerla su:

- Trasmissione nel latte materno
- Trasmissione all'infante (livelli sierici)
- Effetti clinici locali sulla prole:
 - Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro
- Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 490

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.8 (0.4); mediana (min, max): 9 (8, 9)

4.7.f Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo di azatioprina e 6-mercaptopurina, qualora necessario.

4.7.f PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di azatioprina e 6-mercaptopurina rispetto a non assumerla su:

- Trasmissione nel latte materno
- Trasmissione all'infante (livelli sierici)
- Effetti clinici locali sulla prole:
 - Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro
- Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 491

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.7 (0.6); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.7.g Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo di ciclosporina, qualora necessario.

4.7.g PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di ciclosporina rispetto a non assumerla su:

- Trasmissione nel latte materno
- Trasmissione all'infante (livelli sierici)
- Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 490

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.8 (0.4); mediana (min, max): 9 (8, 9)

4.7.h Durante l'allattamento al seno, si suggerisce l'utilizzo tacrolimus, qualora necessario.

4.7.h PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di tacrolimus rispetto a non assumerla su:

-Trasmissione nel latte materno

-Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 490

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.7 (0.6); mediana (min, max): 9 (7, 9)

Raccomandazione 4.8: Raccomandazioni per l'uso di farmaci biologici durante l'allattamento nelle donne affetta da malattie reumatologiche.

4.8.a Durante l'allattamento al seno, si raccomanda l'utilizzo degli antiTNF alfa come classe: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab, qualora necessario, in quanto compatibili.

4.8.a PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di infliximab rispetto al non assumerla su:

-Trasmissione nel latte materno

-Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

4.8.a PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di etanercept rispetto al non assumerla su:

-Trasmissione nel latte materno

-Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

4.8.b PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di adalimumab rispetto al non assumerla su:

-Trasmissione nel latte materno

-Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

4.8.b PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di golimumab rispetto al non assumerla su:

- Trasmissione nel latte materno

- Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

4.8.b PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di certolizumab rispetto al non assumerla su:

-Trasmissione nel latte materno

-Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 493-494

QdE: Non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.6 (0.7); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.8.b Durante l'allattamento al seno, si raccomanda l'utilizzo di rituximab, qualora necessario, in quanto compatibile.

4.8.b PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di rituximab rispetto al non assumerla su:

-Trasmissione nel latte materno

-Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 494

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.0 (1.9); mediana (min, max): 9 (1, 9)

4.8.c Durante l'allattamento al seno, si raccomanda l'utilizzo di belimumab, qualora necessario.

4.8.c PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di belimumab rispetto al non assumerla su:

- Trasmissione nel latte materno

-Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 494

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.0 (1.6); mediana (min, max): 9 (3, 9)

4.8.d Durante l'allattamento al seno, si raccomanda l'utilizzo di tocilizumab, qualora necessario.

4.8.d PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di Tocilizumab rispetto al non assumerla su:

- Trasmissione nel latte materno
- Trasmissione all'infante (livelli sierici)
- Effetti clinici locali sulla prole:
 - Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro
- Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 495

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.0 (1.6); mediana (min, max): 9 (3, 9)

4.8.e Si suggerisce l'uso di anakinra nelle donne che allattano al seno.

4.8.e PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di anakinra rispetto al non assumerla su:

- Trasmissione nel latte materno
- Trasmissione all'infante (livelli sierici)
- Effetti clinici locali sulla prole:
 - Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro
- Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 494

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.4 (0.9); mediana (min, max): 9 (6, 9)

4.8.f Si suggerisce l'uso di abatacept nelle donne che allattano al seno.

4.8.f PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di abatacept rispetto al non assumerla su:

- Trasmissione nel latte materno
- Trasmissione all'infante (livelli sierici)
- Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 495

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.5 (0.8); mediana (min, max): 9 (6, 9)

4.8.g Si suggerisce l'uso di secukinumab nelle donne che allattano al seno.

4.8.g PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di sekukinumab rispetto al non assumerla su:

-Trasmissione nel latte materno

-Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 495

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.5 (0.8); mediana (min, max): 9 (6, 9)

4.8.h Si suggerisce l'uso di ustekinumab nelle donne che allattano al seno.

4.8.h PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di ustekimumab rispetto al non assumerla su:

-Trasmissione nel latte materno

-Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 496

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.5 (0.8); mediana (min, max): 9 (6, 9)

4.8.i Durante l'allattamento al seno, si suggerisce di non utilizzare i JAK inibitori e l'apremilast.

4.8.i PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di JAKinibitori (inclusi tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, e filgotinib) e l'apremilast rispetto al non assumerli su:

-Trasmissione nel latte materno

-Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

Nessuna evidenza

Rif: Appendice 6 ACR guidelines, pag. 496

QdE: non valutabile; FdR: condizionata; LdA media (ds): 8.2 (1.5); mediana (min, max): 9 (3, 9)

Raccomandazioni 4.9: Raccomandazioni per l'uso di glucocorticoidi durante l'allattamento per donne affette da malattie reumatologiche.

4.9.a Si raccomanda l'utilizzo di prednisone <20mg/die (o equivalente non fluorinato) durante l'allattamento al seno, qualora necessario, in quanto compatibile.

4.9.a PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e stanno valutando la possibilità di continuare/iniziare un trattamento durante l'allattamento materno, qual è l'impatto dell'assunzione di prednisone <20mg/die (o equivalente non fluorinato) rispetto al non assumerli su:

-Trasmissione nel latte materno

-Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

- Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.7 (0.6); mediana (min, max): 9 (7, 9)

4.9.b Si raccomanda che le donne che utilizzano prednisone >20mg al giorno (o equivalente non fluorinato) ritardino l'allattamento al seno o scartino il latte materno per le quattro ore successive.

4.9.b PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e sono in trattamento con prednisone >20mg al giorno (o equivalente non fluorinato), qual è l'impatto di ritardare di quattro ore successive all'assunzione rispetto al non ritardare su:

-Trasmissione nel latte materno

-Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo

4.9.b PICO

Nelle donne con MR che stanno allattando e sono in trattamento con prednisone >20mg al giorno (o equivalente non fluorinato), qual è l'impatto di scartare il latte materno per le quattro ore successive all'assunzione rispetto al non scartarlo su:

-Trasmissione nel latte materno

-Trasmissione all'infante (livelli sierici)

-Effetti clinici locali sulla prole:

-Neonatale/infanzia: ospedalizzazioni, infezioni gravi, mielosoppressione, problemi gastrointestinali, crescita, sistema nervoso centrale, reazioni avverse a vaccini, altro

-Effetti a lungo termine, inclusa crescita e sviluppo.

Nessuna evidenza

QdE: non valutabile; FdR: forte; LdA media (ds): 8.5 (0.8); mediana (min, max): 9 (7, 9)

Buona pratica clinica

Si suggerisce fortemente l'allattamento al seno se possibile.

Il controllo della malattia dovrebbe essere mantenuto con farmaci compatibili con l'allattamento e con un rapporto rischio-beneficio valutato con la paziente e la sua situazione particolare.

Appendice 6. Valutazione del rischio di Bias degli studi

Legenda:

ROB-2: Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) (Sterne JAC 2019)

Green = low risk of bias, yellow = Some Concerns, Red = High Risk of Bias.

ROBINS-I: Risk Of Bias In Non-randomised Study - of Interventions (ROBINS)-I (Sterne JA 2016)

Green = low risk of bias, yellow = moderate risk of bias, Red = Serious or Critical Risk of Bias.

QUIPS: Quality In Prognostic Studies (QUIPS) (Hayden JA 2013) per il trattamento e la prognosi

Green = low risk of bias, yellow = moderate risk of bias, Red = High Risk of Bias.

ROB-2

Study	ROB-2 Overall	1 Randomization process	2 Adhering to intervention	3 Missing outcome data	4 Measurement of outcome	5 Selection of the reported result
Noble_LS_2005_Fertility&Sterility	Yellow	Green	Green	Yellow	Green	Yellow
Pattison_NS_2000_Am J Obstet Gynecol	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Eid_MI_2019_Intern J Wom Health	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
Baiazid_L_2022_Annals of Medicine and Surgery	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green

ROBINS-I

Author	Overall	ROBINS-I						
		Confounding	Selection of participants	Classification of intervention	Deviation from the intended intervention	Missing data	Measurements of outcome	Selection of the reported result
Yang_J_J Reprod Immunol_2021	Orange	Orange	Green	Green	Orange	Red	Green	Orange
Rottenstreich 2017	Red	Red	Yellow	Yellow	Orange	Yellow	Yellow	Yellow
Savino S 2016	Orange	Yellow	Green	Green	Orange	Green	Green	Green
Shimada 2022	Orange	Orange	Green	Yellow	Orange	Yellow	Yellow	Green
Hiramatsu_Y	Red	Red	Yellow	Yellow	Orange	Yellow	Yellow	Yellow
Kutteh_WH 1996	Red	Red	Yellow	Yellow	Orange	Yellow	Yellow	Yellow
Lazzaroni_MG 2020	Red	Red	Yellow	Yellow	Orange	Yellow	Yellow	Yellow
Liu E 2018	Red	Red	Yellow	Yellow	Orange	Yellow	Green	Orange
Liu E_ Invest Clin_2018	Red	Red	Yellow	Orange	Orange	Yellow	Yellow	Yellow
Orgul G	Red	Red	Orange	Yellow	Orange	Green	Yellow	Yellow

QUIPS

Autor	Year	overall	1. Study participation	2. Study Attrition	3. Prognostic factor measurement	4. Outcome measurement	5. Study confounding	6. Statistical analysis and reporting
Wind_M_Lupus SciMed	2021							
Wu_J_Int. J ClinExpMed	2018							
Xi_F_ClinAppl ThrombHemost	2020							
Yang_D-H_FrontMed	2021							
Yelnik_CM_LupusSciMed	2016							
Yuen_SY	2016							
Zbinden_A_Rheumatology	2018							
Zhang_K_Arch Rheumatol	2022							
Zhou_Z_ClinRheumatol	2019							
Alijotas-Reig_J_Semin Arthritis Rheum	2019							
Saha_MMA_J SAFOG	2018							
Fredi	2018							
Forger	2012							
Elbackry	2020							
Radin M	2020							
Reggia R	2019							
Reggia R	2016							
Riancho-Zarrabeitia L	2017							
Ruffatti	2005							
Ruffatti	2011							
Saccone	2019							
Saha MM	2018							
Saleh M	2020							
Sciascia S	2016							
Shaharir SS	2020							
Shaharir SS	2019							
Simchen MJ	2011							
Spinillo A, a)	2021							
Spinillo A, b)	2021							
Stockfelt M	2021							

Sugawara E	2019	Yellow	Green	Red	Yellow	Green	Yellow	Red
Tani C	2021	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green
Udry	2022	Yellow	Green	Red	Yellow	Green	Yellow	Red
Abdulrahman	2019	Red	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Red	Yellow
Abdwani	2018	Green	Green	Yellow	Green	Green	Red	Green
Al Rayes	2021	Green	Green	Red	Green	Green	Yellow	Green
Abisor	2020	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green
Baalbaki S	2020	Red	Yellow	Yellow	Red	Red	Red	Yellow
Canti	2021	Red	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Red	Yellow
Ceccarelli	2021	Green	Green	Yellow	Green	Green	Yellow	Green
Anon	2021	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Green
Berard	2021	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Yellow
Dadwal	2019	Red	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Red	Yellow
Davidov	2021	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Green
Drechsel	2020	Green	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green
Alijotas-Reig	2020	Green	Green	Yellow	Green	Green	Yellow	Yellow
Chen	2017	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green
Gairup	2019	Red	Red	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Red
Gebhart_J	2018	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Green	Green	Red
Gerosa_M	2022	Yellow	Yellow	Green	Red	Green	Yellow	Green
Gibbins_KJ	2018	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Yellow
Gris_JC	2012	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green
Gris_JC	2020	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
Grosso_G	2021	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green
Gurnani_D	2021	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Green	Yellow	Red
He_X	2020	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red
Hogdèn_A	2019	Red	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Red	Yellow
Hong_SR	2021	Yellow	Green	Yellow	Red	Yellow	Green	Yellow
Ince_Haskan_H	2019	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
Izhar_R	2021	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Janardana_R	2020	Red	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Red	Yellow
Jiang_M	2020	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
Jiang_M	2021	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Yellow
Kaneko_K	2017	Red	Yellow	Red	Red	Yellow	Red	Yellow
Koh_SCL	1996	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red
Kroese_SJ	2017	Red	Yellow	Yellow	Red	Red	Green	Red
Kroese_SJ_2	2017	Red	Red	Yellow	Red	Green	Green	Green
Larosa_M	2022	Red	Green	Red	Red	Red	Red	Yellow
Larosa_M	2021	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Yellow
Larosa_M	2021	Red	Yellow	Red	Red	Yellow	Yellow	Yellow
Larosa_M	ACR	Red	Yellow	Red	Red	Yellow	Yellow	Yellow
Latino_JO	2018	Red	Red	Yellow	Red	Green	Green	Green
Latino_JO	2020	Red	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Lazzaroni_MG	2016	Red	Red	Yellow	Red	Green	Green	Green
Lazzaroni_MG	2019	Red	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow

Lisonkova S	2021	Red	Yellow	Red	Red	Yellow	Red	Yellow
Li X	2021	Yellow	Green	Red	Yellow	Green	Yellow	Yellow
Liu E	2017	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Green	Yellow	Red
Mankee A	2015	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Green	Yellow	Yellow
Mayer-Pickel	2016	Red	Yellow	Red	Red	Yellow	Yellow	Red
Mecacci F	2017	Yellow	Green	Red	Red	Green	Yellow	Yellow
Morales- Martínez F	2021	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green
Oishi	2021	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Green	Yellow	Red
Pastore	2019	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red
Bouvier	2014	Red	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Red	Yellow
Gerde	2021	Yellow	Green	Red	Red	Yellow	Red	Green
Erazo-Martinez	2021	Yellow	Yellow	Red	Red	Green	Red	Green
Ghalandari	2022	Red	Yellow	Red	Yellow	Red	Red	Yellow
Jin	2022	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Yellow
Kroese	2017	Green	Green	Yellow	Green	Green	Yellow	Green
Kroese and de Hair	2018	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Yellow

Appendice 7. Tabelle Evidence-to-Decision (EdT) relative alle raccomandazioni con aggiornamento dell'evidenzascientifica.

RACCOMANDAZIONE 3.4 b								
Criteria	Giudizio	Ricerca dell'evidenza				Considerazioni aggiuntive		
Qual è la qualità globale delle prove sugli effetti?	<input type="checkbox"/> Molto Bassa <input checked="" type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Alta	Quesito: Nelle donne con aPL positivi che soddisfano i criteri per OB-APS e in cui è fallito il trattamento con eparina standard e bassa dose di aspirina (Hep+LDA), il trattamento profilattico Hep+LDA e prednisone durante la gravidanza, rispetto a non aggiungere prednisone, impatta sull'esito materno e sulla gravidanza?				Variabilità della QoE (outcomes): alto.		
		Outcome	Effetto Assoluto		Effetto Relativo	N° di partecipanti (studies)	Qualità dell'evidenza (GRADE)	
			Con intervento	Con comparatore				
		Outcome 1: Maternal morbidity A) Maternal morbidity: major bleeding B) Pregnancy loss C) Spontaneous abortion D) Stillbirth E) Preeclampsia F) Preterm birth G) Premature rupture of membranes H) Fetal malformations	Popolazione di studio a) low dose aspirin + heparin (100 mg once daily orally) b) low dose aspirin + prednisone (10 mg once daily orally)	Low dose aspirin + heparin (5000 IU subcutaneously once daily).	A) No major bleeding occurred B) Group1: 3/5 (60%) vs Group2: 5/5 (100%) vs Group3: 1/4 (25%); p=0.06 C) Group1: 2/5 (40%) vs Group2: 2/5 (40%) vs Group3: 0/4; p=0.38 D) Group1: 1/5 (20%) vs Group2: 3/5 (60%) vs Group3: 1/4 (25%); p=0.42 E) Group1: 0/5 vs Group2: 1/5 (20%) vs Group3: 0/4; p=0.44 F) Group1: 2/5 (40%) vs Group2: 1/5 (20%) vs Group3: 0/4; p=0.41 G) No PROM occurred H) No fetal malformations occurred	14 (1) Baiazid L, 2022	⊗⊗○○	QoE benefici attesi (outcome+): bassa QoE effetti indesiderati (outcome-): N/A QoE risorse richieste: evidenza non disponibile Motivi di upgrading: upgrading non effettuato Tutti gli outcome critici sono stati valutati? Sì Valori: votazione (scala da 1 a 9) voto degli outcome omogeneo e convergente (panel vs stakeholder) Perdita della gravidanza, aborto spontaneo, morte perinatale: Voto del Panel: 8.0 (1.8) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.5 (0.6) (concordanza massima) Malattia ipertensiva gestazionale, inclusa preeclampsia Voto del Panel: 8.4 (0.6) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.5 (0.7) (concordanza massima)
	N° studi	Outcome 2 Adverse pregnancy outcomes (APOS)	Six patients treated with glucocorticoids (methylprednisolone 4 mg bid orally until the 12th week of gestation followed by tapering 2 mg per week until discontinuation)	5 patients intravenous immunoglobulins (Iv Ig) (0.5 gr/Kg monthly for 6 months).	Glucocorticoids treatment associated to LDA and LMHW remained independently associated with a diminished risk of pregnancy loss (OR = 0.157, (CI 0.025–0.968, p = 0.046)).	11 (1) Riancho-Zarrabeitia 2022	⊗⊗○○	Nascita pretermine: <34° settimana, ≥34° settimana e <37° settimana Voto del Panel: 8.1 (1.0) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.2 (1.0) (concordanza massima) Rottura prematura delle membrane Voto del Panel: 7.4 (1.0) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 7.1 (1.0) (concordanza massima) Anomalie fetali maggiori: anomalie strutturali con significato medico o cosmetico, prima della nascita o presenti alla nascita Voto del Panel: 8.3 (0.8) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.4 (0.6) (concordanza massima) Equità: la diffusione della terapia cortisonica è omogenea sul territorio nazionale.

								<p>Accettabilità: per tutti gli outcome analizzati, si è riscontrato un voto omogeneo e convergente (panel vs stakeholder)</p> <p>Fattibilità: la diffusione della terapia cortisonica è omogenea sul territorio nazionale.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

RACCOMANDAZIONE 3.4.e								
Criteria	Giudizio	Ricerca dell'evidenza					Considerazioni aggiuntive	
Qual è la qualità globale delle prove sugli effetti?	X Molto Bassa <input type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Alta	<p>Quesito: Nelle donne con aPL positivo, con o senza criteri APS, il trattamento con idrossiclorochina durante la gravidanza rispetto al non trattamento ha un impatto sugli esiti materni e della gravidanza?</p>						
		Outcome	Effetto Assoluto		Effetto Relativo	N° di partecipanti (studies)	Qualità dell'evidenza (GRADE)	Variabilità della QoE (outcomes): alto.
			Con intervento	Con comparatore				QoE benefici attesi (outcome+): bassa
		Popolazione di studio					QoE effetti indesiderati (outcome-): N/A	
		Outcome 1	400 mg HCQ + 60 mg enoxaparin + LDA (sper)	60 mg enoxaparin + LDA (ref)	A)62.5 % vs 97.1% p<0.001 B)37.5 % vs 2.8 % p<0.001 C)34.3 % vs 2.8 % p<0.002 D)3.1 % vs 0 % ns E)3262g (293.8) vs 3191g (314.7) ns	101 (1) Gerde 2021	⊗○○○	QoE risorse richieste: evidenza non disponibile
		A)Live birth B)Pregnancy losses C)Early pregnancy losses <10 weeks D)Pregnancy losses >10 weeks E)Weight at delivery						Motivi di upgrading: upgrading non effettuato
								Tutti gli outcome critici sono stati valutati? SI
								Valori: votazione (scala da 1 a 9) voto degli outcome omogeneo e convergente (panel vs stakeholder)
								Perdita della gravidanza, aborto spontaneo, morte perinatale: Voto del Panel: 8.0 (1.8) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.5 (0.6) (concordanza massima)
								Malattia ipertensiva gestazionale, inclusa preeclampsia Voto del Panel: 8.4 (0.6) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.5 (0.7) (concordanza massima)
								Nascita pretermine: <34°settimana, ≥34° settimana e <37° settimana Voto del Panel: 8.1 (1.0) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.2 (1.0) (concordanza massima)
								Equità: scarsa eterogeneità nella disponibilità della terapia con HCQ
								Accettabilità: analizzati, si è riscontrato un voto omogeneo e convergente (panel vs stakeholder)
								Fattibilità: la diffusione della terapia con HCQ è omogenea sul territorio nazionale.
	N° studi 1							

--	--	--	--	--	--	--	--	--

RACCOMANDAZIONE 3.5 a								
Criteria	Giudizio	Ricerca dell'evidenza				Considerazioni aggiuntive		
		Quesit : Nelle donne con RD con malattia attiva, qual è l'impatto del trattamento con terapia immunosoppressiva (HCQ) compatibile con la gravidanza rispetto a nessuna terapia immunosoppressiva?				Variabilità della QoE (outcomes): alto.		
		Outcome	Effetto Assoluto (95% CI)		Effetto Relativo (95% CI)	N° di partecipanti (studies)	Qualità dell'evidenza (GRADE)	QoE benefici attesi (outcome+): bassa
			Con Intervento (HCQ)	Con comparatore (No HCQ)				QoE effetti indesiderati (outcome-): N/A
		Outcome 1 Preterm birth <32 weeks	Popolazione di studio		OR 0.36 (0.02 to 7.76)	118 (1 observational study)	⊕○○○ Very Low	QoE risorse richieste: evidenza non disponibile
			2/77 (2.6%)	0/41 (0.0%)				
		Outcome 2	Popolazione di studio		OR 0.55 (0.36, 0.83)	589	⊕⊕○○ Low	Motivi di upgrading: upgrading non effettuato
			99/305 (32.5)	79/281 (28.1)				

Le raccomandazioni SIR sulla SRMR v.2 09.09.2023

Qual è la qualità globale delle prove sugli effetti?	<input type="checkbox"/> Molto Bassa <input checked="" type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Alta	Preterm birth <37 weeks (updated)				(2+2 new observational studies)	(changedc)	Tutti gli outcome critici sono stati valutati? Sì
		Outcome 3 Preterm delivery (updated)	Popolazione di studio		OR 1.96 (1.23, 3.12)	650 (1+2 new observational studies)	⊕○○○ Very Low	Valori: votazione (scala da 1 a 9) voto degli outcome omogeneo e convergente (panel vs stakeholder)
			56/477 (11.7)	40/173 (23.1)				
		Outcome 4 Fetal death	Popolazione di studio		OR 1.95 (0.37 to 10.11)	118 (1 observational study)	⊕○○○ Very Low	Perdita della gravidanza, aborto spontaneo, morte perinatale: Voto del Panel: 8.0 (1.8) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.5 (0.6) (concordanza massima)
			3/77 (3.9%)	3/41 (7.3%)				
		Outcome 5 Live births	Popolazione di studio		OR 0.26 (0.13 to 0.50)	569 (1 observational study)	⊕⊕○○ Low	Malattia ipertensiva gestazionale, inclusa preeclampsia Voto del Panel: 8.4 (0.6) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.5 (0.7) (concordanza massima)
			434/455 (95.4%)	96/114 (84.2%)				
		Outcome 6 Miscarriage	Popolazione di studio		OR 1.09 (0.69, 1.71)	1151 (2+3 new observational studies)	⊕○○○ Very Low	Nascita pretermine: <34° settimana, ≥34° settimana e <37° settimana Voto del Panel: 8.1 (1.0) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.2 (1.0) (concordanza massima)
			84/822 (10.2)	35/329 (10.6)				
		Outcome 7 Stillbirth	Popolazione di studio		OR 0.88 (0.36, 2.17)	873 (2+1 new observational studies)	⊕○○○ Very Low	Rottura prematura delle membrane Voto del Panel: 7.4 (1.0) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 7.1 (1.0) (concordanza massima)
			17/637 (2.7)	7/236 (3.0)				
		Outcome 8 IUGR	Popolazione di studio		OR 0.19 (0.09, 0.41)	337 (1+3 new observational studies)	⊕⊕○○ Low	Anomalie fetali maggiori: anomalie strutturali con significato medico o cosmetico, prima della nascita o presenti alla nascita Voto del Panel: 8.3 (0.8) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.4 (0.6) (concordanza massima)
			47/171 (27.5)	10/166 (6.0)				
		Outcome 9 Gestational HTN including pre-eclampsia	Popolazione di studio		OR 0.46 (0.23 to 0.90)	539 (1+4 new observational studies)	⊕⊕○○ Low	Equità: scarsa eterogeneità nella disponibilità della terapia con HCQ
			42/331 (12.7%)	16/208 (7.7%)				
	Outcome 10 PROM	Popolazione di studio		OR 0.39 (0.15, 1.01)	260 (1+2 new observational studies)	⊕○○○ Very Low	Accettabilità: analizzati, si è riscontrato un voto omogeneo e convergente (panel vs stakeholder)	
		18/141 (7.5)	7/119 (5.9)					
Outcome 11 SLE flare	Popolazione di studio		OR 1.03 (0.73, 1.45)	684 (3+2 new observational studies)	⊕○○○ Very Low	Fattibilità: la diffusione della terapia con HCQ è omogenea sul territorio nazionale.		
	142/409 (34.7)	98/275 (35.6)						
Outcome 12 SLE damage - renal	Popolazione di studio		OR 2.96 (0.88 to 10.02)	118 (1 observational study)	⊕○○○ Very Low			
	5/77 (6.5%)	7/41 (17.1%)						
Outcome 13 Maternal mortality	Popolazione di studio		N/A	118 (1 observational study)	⊕○○○ Very Low			
	0/77 (0.0%)	0/41 (0.0%)						
Outcome 14 Major anomalies	Popolazione di studio		OR 2.20 (0.87 to 5.56)	118 (1 observational study)	⊕○○○ Very Low			
	15/440 (3.4%)	7/97 (7.2%)						
Outcome 15 SGA	Popolazione di studio		OR 1.26 (0.66, 2.41)	338 (1+1 new observational studies)	⊕○○○ Very Low			
	43/256 (16.8)	16/82 (19.5)						
Outcome 16 APO	Popolazione di studio		OR 0.36 (0.23, 0.56)	363 (2 new observational studies)	⊕○○○ Very Low			
	117/175 (63.2)	90/188 (47.9)						
Outcome 17 Cesarean Delivery	Popolazione di studio		OR 0.80 (0.43, 1.48)	247 (2 new observational studies)	⊕○○○ Very Low			
	N° studi 8							

RACCOMANDAZIONE 4.4.1.m						
Criteria	Giudizio	Ricerca dell'evidenza				Considerazioni aggiuntive
		Quesito: Nei pazienti di sesso maschile con MR in trattamento farmacologico che stanno pianificando di avere un figlio, qual è l'impatto dell'interruzione della sulfasalazina prima del concepimento rispetto alla sua continuazione sui problemi di fertilità e sull'esito della gravidanza?				Variabilità della QoE (outcomes): alto.
		Outcome	Effetto Assoluto	Effetto Relativo	N° di partecipanti (studies)	Qualità dell'evidenza (GRADE)
						QoE benefici attesi (outcome+): bassa

Qual è la qualità globale delle prove sugli effetti?	X Molto Bassa <input type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Alta	N° studi (Mouyis M 2019, Bermas BL 2020 e Perez-Garcia 2020).	Outcome 1 male fertility	Con Intervento Sulfasalazine exposure	Con comparatore -	Almost all studies noted poor sperm parameters in patients treated with sulfasalazine, and in most cases these resolved within 3 months of stopping treatment, but the real impact on conception rate during treatment is difficult to extrapolate	31 studies (> 250 men Mouyis M 2019)	⊕○○○ Very Low	QoE effetti indesiderati (outcome-): N/A QoE risorse richieste: evidenza non disponibile Motivi di upgrading: upgrading non effettuato Tutti gli outcome critici sono stati valutati? Sì Valori: votazione (scala da 1 a 9) voto degli outcome omogeneo e convergente (panel vs stakeholder) Voto del Panel: 7.1 (1.5); (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 7.4±1.0 (concordanza massima)
			Outcome 2 male fertility	Con Intervento Sulfasalazine exposure	Con comparatore -	18 men with inflammatory bowel disease who were on sulfasalazine in doses of 2–4 g per day for greater than two months all showed reduced sperm density and motility. In another study of 21 men with IBD on sulfasalazine, 86% had abnormal semen analysis and 72% had oligospermia	Bermas BL 2020	⊕○○○ Very Low	Equità: scarsa eterogeneità nella disponibilità della terapia con sulfasalazine nel territorio nazionale Accettabilità: votazione (scala da 1 a 9) voto degli outcome omogeneo e convergente (panel vs stakeholder) Voto del Panel: 7.1 (1.5); (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 7.4±1.0 (concordanza massima) Fattibilità: la diffusione della terapia con sulfasalazine è omogenea sul territorio nazionale.
			Outcome 3 male fertility	Con Intervento Sulfasalazine exposure	Con comparatore -	Sperm analysis abnormalities were reported in 40–100% of those patients exposed to sulfasalazine (doses ranged from 2 to 4 mg/day).	22 studies with data on a total of 329 exposed men to sulfasalazine identified. (Perez-Garcia 2020)	⊕○○○ Very Low	
			Popolazione di studio						

RACCOMANDAZIONE 4.4.2 a							
Criteria	Giudizio	Ricerca dell'evidenza				Considerazioni aggiuntive	
		Quesito: Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione dei FANS durante la gravidanza rispetto alla loro sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?				Variabilità della QoE (outcomes): alto.	
		Outcome	Effetto Assoluto (95% CI)		Effetto Relativo (95% CI)	N° di partecipanti (studies)	Qualità dell'evidenza (GRADE)
			Con intervento	Con comparatore			
		Outcome 1 Persistent active disease during pregnancy	Popolazione di studio		Number of active diseases during pregnancy were 4 in the no NSAIDS pre pregnancy group and 2 in the NSAIDS pre pregnancy group.	22 (Forger F 2012)	⊕○○○ Very Low
			5 pregnancies had NSAIDS pre pregnancy	17 did not had NSAIDS pre pregnancy			
							QoE benefici attesi (outcome+): bassa QoE effetti indesiderati (outcome-): N/A QoE risorse richieste: evidenza non disponibile Motivi di upgrading: upgrading non effettuato Tutti gli outcome critici sono stati valutati? Sì Valori: votazione (scala da 1 a 9) voto degli outcome omogeneo e convergente (panel vs stakeholder) Voto del Panel 8.1 (1.0) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.6 (0.6) (concordanza massima)

Qual è la qualità globale delle prove sugli effetti?	X Molto Bassa							<p>Equità: la diffusione della terapia con FANS è omogenea sul territorio nazionale.</p> <p>Accettabilità: votazione (scala da 1 a 9) voto degli outcome omogeneo e convergente (panel vs stakeholder) Voto del Panel 8.1 (1.0) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.6 (0.6) (concordanza massima)</p> <p>Fattibilità: la diffusione della terapia con FANS è omogenea sul territorio nazionale.</p>
	<input type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Alta							
	N° studi 1							

RACCOMANDAZIONE 4.4.2.d								
Criteria	Giudizio	Ricerca dell'evidenza					Considerazioni aggiuntive	
Qual è la qualità globale delle prove sugli effetti?	X Molto Bassa	Quesito: Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione del Methotrexate durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?					Variabilità della QoE (outcomes): alto.	
		Outcome	Effetto Assoluto (95% CI)		Effetto Relativo (95% CI)	N° di partecipanti (studies)	Qualità dell'evidenza (GRADE)	QoE benefici attesi (outcome+): bassa
			Con intervento	Con comparatore				QoE effetti indesiderati (outcome-): N/A
		Outcome 1 Disease Activity	Popolazione di studio		2 active disease during pregnancy in no MTX group 4 active disease during pregnancy in MTX group	22 pregnant patients with RA (Forger F 2012)	⊕○○○ Very Low	QoE risorse richieste: evidenza non disponibile
MTX			-	Motivi di upgrading: upgrading non effettuato Tutti gli outcome critici sono stati valutati? Sì Valori: votazione (scala da 1 a 9) voto degli outcome omogeneo e convergente (panel vs stakeholder) Voto del Panel 8.1 (1.0) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.6 (0.6) (concordanza massima)				
	N° studi 1						Equità: scarsa eterogeneità nella disponibilità della terapia con sulfasalazina nel territorio nazionale Accettabilità: votazione (scala da 1 a 9) voto degli outcome omogeneo e convergente (panel vs stakeholder) Voto del Panel 8.1 (1.0) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.6 (0.6) (concordanza massima) Fattibilità: la diffusione della terapia con sulfasalazina è omogenea sul territorio nazionale.	

--	--	--	--	--	--	--	--

RACCOMANDAZIONE 4.4.2 i								
Criteria	Giudizio	Ricerca dell'evidenza					Considerazioni aggiuntive	
Qual è la qualità globale delle prove sugli effetti?	X Molto Bassa <input type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Alta	Quesito: Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione della leflunomide durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?						Variabilità della QoE (outcomes): alto.
		Outcome	Effetto Assoluto (95% CI)		Effetto Relativo (95% CI)	N° di partecipanti (studies)	Qualità dell'evidenza (GRADE)	QoE benefici attesi (outcome+): bassa
			Con intervento	Con comparatore				QoE effetti indesiderati (outcome-): N/A
		Outcome 1 Disease Activity	Popolazione di studio leflunomide		-	6 active disease during pregnancy in no LFN group 0 active disease during pregnancy in LFN group	22 pregnant patients with RA (Forger F 2012)	⊕○○○ Very Low
N° studi 1								

RACCOMANDAZIONE 4.4.2 n								
Criteria	Giudizio	Ricerca dell'evidenza					Considerazioni aggiuntive	
		Quesito: Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione della sulfasalazina durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?						Variabilità della QoE (outcomes): alto.
		Outcome	Effetto Assoluto (95% CI)		Effetto Relativo (95% CI)	N° di partecipanti (studies)	Qualità dell'evidenza (GRADE)	QoE benefici attesi (outcome+): bassa
			Con intervento	Con comparatore				QoE effetti indesiderati (outcome-): N/A

Qual è la qualità globale delle prove sugli effetti?	X Molto Bassa	Outcome 1 Disease Activity	Popolazione di studio		10 pregnancy had SSZ pre pregnancy, 12 did not had SSZ pre pregnancy. Number of active diseases during pregnancy were 4 in the no SSZ pre pregnancy group and 2 in the SSZ pre pregnancy group.	22 pregnant patients with RA (Forger F 2012)	⊕○○○ Very Low	<p>QoE risorse richieste: evidenza non disponibile</p> <p>Motivi di upgrading: upgrading non effettuato</p> <p>Tutti gli outcome critici sono stati valutati? Sì</p> <p>Valori: votazione (scala da 1 a 9) voto degli outcome omogeneo e convergente (panel vs stakeholder) Voto del Panel 8.1 (1.0) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.6 (0.6) (concordanza massima)</p> <p>Equità: la diffusione della terapia con sulfasalazina è omogenea sul territorio nazionale.</p> <p>Accettabilità: votazione (scala da 1 a 9) voto degli outcome omogeneo e convergente (panel vs stakeholder) Voto del Panel 8.1 (1.0) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.6 (0.6) (concordanza massima)</p> <p>Fattibilità: la diffusione della terapia con sulfasalazina è omogenea sul territorio nazionale.</p>
	<input type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Alta		Popolazione di studio sulfasalazina	N° studi 1				

RACCOMANDAZIONE 4.4.2 o								
Criteria	Giudizio	Ricerca dell'evidenza					Considerazioni aggiuntive	
		Quesito: Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione della l'azatioprina/6-mercaptopurina durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?					Variabilità della QoE (outcomes): alto.	
		Outcome	Effetto Assoluto (95% CI)		Effetto Relativo (95% CI)	N° di partecipanti (studies)	Qualità dell'evidenza (GRADE)	
			Con intervento	Con comparatore				
		Outcome 1 flare during pregnancy or puerperium	Popolazione di studio Azathioprine		-	In the multivariate analysis OR 0,97 (CI 0,43-2,12, p=0,94).	347 pregnancies in 281 SLE (1 Tani C 2021)	⊕○○○ Very Low
		Outcome 2: Adverse pregnancy outcome	Popolazione di studio Azathioprine		0 pregnancy in AZA had APOs vs 1 patient in no AZA group	44 APS patients who finished pregnancy (Yelnik CM 2016)	⊕○○○ Very Low	QoE risorse richieste: evidenza non disponibile
		Outcome 3: Adverse pregnancy outcome	Popolazione di studio Azathioprine		In the multivariate analysis OR 1,39 (CI 0,74-2,6, p=0,3).	347 pregnancies in 281 SLE patients	⊕○○○ Very Low	<p>Motivi di upgrading: upgrading non effettuato</p> <p>Tutti gli outcome critici sono stati valutati? Sì</p> <p>Valori: Malattia attiva e/o riacutizzazione di malattia reumatologica (ad es. di artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico) votazione (scala da 1 a 9) voto degli outcome omogeneo e convergente (panel vs stakeholder) Voto del Panel 8.1 (1.0)</p>

Qual è la qualità globale delle prove sugli effetti?	<input checked="" type="checkbox"/> Molto Bassa <input type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Alta	N° studi 3							(importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.6 (0.6) (concordanza massima) Perdita della gravidanza, aborto spontaneo, morte perinatale: Voto del Panel: 8.0 (1.8) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.5 (0.6) (concordanza massima) Equità: la diffusione della terapia con l'azatioprina/6-mercaptopurina è omogenea sul territorio nazionale. Accettabilità: voto degli outcome omogeneo e convergente (panel vs stakeholder) Fattibilità: la diffusione della terapia con l'azatioprina/6-mercaptopurina è omogenea sul territorio nazionale.

RACCOMANDAZIONE 4.4.3 a									
Criteria	Giudizio	Ricerca dell'evidenza						Considerazioni aggiuntive	
Qual è la qualità globale delle prove sugli effetti?	<input checked="" type="checkbox"/> Molto Bassa <input type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Alta	Quesito: Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione del certolizumab durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?						Variabilità della QoE (outcomes): alto.	
		Outcome	Effetto Assoluto (95% CI)		Effetto Relativo (95% CI)	N° di partecipanti (studies)	Qualità dell'evidenza (GRADE)	QoE benefici attesi (outcome+): bassa	
			Con intervento	Con comparatore				QoE effetti indesiderati (outcome-): N/A	
		Outcome 1 Persistent active disease during pregnancy (DAS28-CRP)	Popolazione di studio		TNFi 0/6 (0%) Vs No TNFi 2/16 (12.5%) OR 0.4462 (95 % CI: 0.0187 to 10.6669, p value = 0.6182)	22 pregnant patients with RA (Forger F 2012)	⊕○○○ Very Low	QoE risorse richieste: evidenza non disponibile Motivi di upgrading: upgrading non effettuato Tutti gli outcome critici sono stati valutati? Sì Valori: Malattia attiva e/o riacutizzazione di malattia reumatologica (ad es. di artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico) votazione (scala da 1 a 9) voto degli outcome omogeneo e convergente (panel vs stakeholder) Voto del Panel 8.1 (1.0) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.6 (0.6) (concordanza massima)	
						Equità: la diffusione della terapia con certolizumab è omogenea sul territorio nazionale. Accettabilità: Malattia attiva e/o riacutizzazione di malattia reumatologica (ad es. di artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico) votazione (scala da 1 a 9) voto degli outcome omogeneo e convergente (panel vs stakeholder) Voto del Panel 8.1 (1.0) (importante ed essenziale)			

								<p>Voto degli Stakeholder: 8.6 (0.6) (concordanza massima)</p> <p>Fattibilità: la diffusione della terapia con certolizumab è omogenea sul territorio nazionale.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

RACCOMANDAZIONE 4.4.3 b									
Criteria	Giudizio	Ricerca dell'evidenza					Considerazioni aggiuntive		
<p>Qual è la qualità globale delle prove sugli effetti?</p>	<p>X Molto Bassa</p> <p><input type="checkbox"/> Bassa</p> <p><input type="checkbox"/> Moderata</p> <p><input type="checkbox"/> Alta</p>	<p>Quesito: Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione degli inibitori del TNFalfa durante la gravidanza rispetto alla loro sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?</p>							<p>Variabilità della QoE (outcomes): alto.</p>
		Outcome	Effetto Assoluto (95% CI)		Effetto Relativo (95% CI)	N° di partecipanti (studies)	Qualità dell'evidenza (GRADE)		<p>QoE benefici attesi (outcome+): bassa</p> <p>QoE effetti indesiderati (outcome-): N/A</p>
			Con intervento	Con comparatore					
		Outcome 1 Persistent active disease during pregnancy (DAS28-CRP)	Popolazione di studio TNF inhibitors		<p>TNFi 0/6 (0%) Vs No TNFi 2/16 (12.5%)</p> <p>OR 0.4462 (95 % CI: 0.0187 to 10.6669, p value = 0.6182)</p>	22 pregnant patients with RA (Forger F 2012)	⊕○○○ Very Low		<p>QoE risorse richieste: evidenza non disponibile</p> <p>Motivi di upgrading: upgrading non effettuato</p> <p>Tutti gli outcome critici sono stati valutati? Sì</p> <p>Valori: Malattia attiva e/o riacutizzazione di malattia reumatologica (ad es. di artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico) votazione (scala da 1 a 9) voto degli outcome omogeneo e convergente (panel vs stakeholder) Voto del Panel 8.1 (1.0) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.6 (0.6) (concordanza massima)</p> <p>Equità: la diffusione della terapia con iTNF è omogenea sul territorio nazionale.</p> <p>Accettabilità: Malattia attiva e/o riacutizzazione di malattia reumatologica (ad es. di artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico) votazione (scala da 1 a 9) voto degli outcome omogeneo e convergente (panel vs stakeholder) Voto del Panel 8.1 (1.0) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.6 (0.6) (concordanza massima)</p> <p>Fattibilità: la diffusione della terapia con aTNF è omogenea sul territorio nazionale.</p>
	N° studi 1								

RACCOMANDAZIONE 4.4.3 e									
Criteria	Giudizio	Ricerca dell'evidenza					Considerazioni aggiuntive		
		<p>Quesito: Nelle donne con MR che sono gravide o che stanno pianificando una gravidanza, qual è l'impatto della continuazione degli agenti biologici non-anti-TNF alfa: inclusi anakinra, belimumab, abatacept, secukinumab e ustekinumab durante la gravidanza rispetto alla sua sospensione prima della gravidanza sull'outcome materno e della gravidanza?</p>							<p>Variabilità della QoE</p> <p>Variabilità della QoE (outcomes): alto.</p>
		Outcome	Effetto Assoluto (95% CI)	Effetto Relativo (95% CI)	N° di partecipanti (studies)	Qualità dell'evidenza (GRADE)		<p>QoE benefici attesi (outcome+): bassa</p>	

Le raccomandazioni SIR sulla SRMR v.2 09.09.2023

		Con intervento	Con comparatore				QoE effetti indesiderati (outcome-): N/A	
Qual è la qualità globale delle prove sugli effetti?	<input type="checkbox"/> Molto Bassa <input type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Alta N/A	Outcome 1 foetal death	Popolazione di studio		46.4% vs 52.4%	37 (Ghalandari 2022)	non valutabile	QoE risorse richieste: evidenza non disponibile
			10 patients who continued scheduled belimumab during the first trimester or thereafter	37 patients stopped belimumab within the first trimester vs				Motivi di upgrading: upgrading non effettuato
		Outcome 2: Live birth	Popolazione di studio		53.6% vs 47.6%	37 (Ghalandari 2022)	non valutabile	Tutti gli outcome critici sono stati valutati? Sì
			10 patients who continued scheduled belimumab during the first trimester or thereafter	37 patients stopped belimumab within the first trimester vs				Valori: votazione (scala da 1 a 9) voto degli outcome omogeneo e convergente (panel vs stakeholder)
	Outcome 3: Preterm birth	Popolazione di studio		43.2% vs 40%	37 (Ghalandari 2022)	non valutabile	Perdita della gravidanza, aborto spontaneo, morte perinatale:	
		10 patients who continued scheduled belimumab during the first trimester or thereafter	37 patients stopped belimumab within the first trimester vs				Voto del Panel: 8.0 (1.8) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.5 (0.6) (concordanza massima)	
	Outcome 4: low birth weight	Popolazione di studio		24.3% vs 0%	37 (Ghalandari 2022)	non valutabile	Malattia ipertensiva gestazionale, inclusa preeclampsia	
		10 patients who continued scheduled belimumab during the first trimester or thereafter	37 patients stopped belimumab within the first trimester vs				Voto del Panel: 8.4 (0.6) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.5 (0.7) (concordanza massima)	
N° studi 1	Outcome 5: Weight median (IQR)	Popolazione di studio		2749g (2268, 3200) vs 2975g (2700, 3175)	37 (Ghalandari 2022)	non valutabile	Nascita pretermine: <34° settimana, ≥34° settimana e <37° settimana Voto del Panel: 8.1 (1.0) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.2 (1.0) (concordanza massima)	
		10 patients who continued scheduled belimumab during the first trimester or thereafter	37 patients stopped belimumab within the first trimester vs				Rottura prematura delle membrane Voto del Panel: 7.4 (1.0) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 7.1 (1.0) (concordanza massima)	
Outcome 6: Pregnancy duration median (IQR)	Popolazione di studio		37.1 weeks (35.5, 40.0) vs 38.2 weeks (36.4, 39.1)	37 (Ghalandari 2022)	non valutabile	Anomalie fetali maggiori: anomalie strutturali con significato medico o cosmetico, prima della nascita o presenti alla nascita Voto del Panel: 8.3 (0.8) (importante ed essenziale) Voto degli Stakeholder: 8.4 (0.6) (concordanza massima)		
	10 patients who continued scheduled belimumab during the first trimester or thereafter	37 patients stopped belimumab within the first trimester vs				Equità: la diffusione della terapia con belimumab è omogenea sul territorio nazionale. Il suo utilizzo in gravidanza è comunque off-label		
							Accettabilità: votazione (scala da 1 a 9) voto degli outcome omogeneo e convergente (panel vs stakeholder)	
							Fattibilità: la diffusione della terapia con belimumab è omogenea sul territorio nazionale. Il suo utilizzo in gravidanza è comunque off-label	

RACCOMANDAZIONE 4.4.4.a e 4.4.4.b							
Criteria	Giudizio	Ricerca dell'evidenza				Considerazioni aggiuntive	
Qual è la qualità globale delle prove sugli effetti?	<input type="checkbox"/> Molto Bassa <input checked="" type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Moderata <input type="checkbox"/> Alta	Quesito: Nelle donne con MR e malattia attiva grave, qual è l'impatto dell'assunzione di prednisone EV o IM o di altri steroidi non fluorurati rispetto alla mancata assunzione di corticosteroidi sugli esiti materni e fetali?				Variabilità della QoE Variabilità della QoE (outcomes): alto.	
		Outcome	Effetto Assoluto (95% CI)		Effetto Relativo (95% CI)	N° di partecipanti (studies)	Qualità dell'evidenza (GRADE)
			Con intervento	Con comparatore			
		Outcome 1 Persistent active disease during pregnancy (DAS28-CRP)	Popolazione di studio		Oral prednisone/-solone 5/11 (45.5%) Vs no oral prednisone/-solone 1/11 (9.0%) OR 8.3333 (95 % CI: 0.7761 to 89.4734, p value = 0.0800)	22 (Forger F, 2012)	⊕○○○ Very Low
		Outcome 2: Disease flare during pregnancy or puerperium	Popolazione di studio		Multivariate OR 1.68 (95% CI 0.8, 3.54, p value = 0.16)	347 pregnancies in 281 SLE patients (Tani C, 2021)	⊕○○○ Very Low
		Outcome 3: A) NICU admission B) Abortion C) Stillbirth D) preterm birth	Popolazione di studio		A) Prednisolone 2/12 (16.7%) Vs No prednisolone 1/55 (1.8%) OR 10.8000 (95 % CI: 0.8923 to 130.7227, p value = 0.0614) B) Prednisolone 1/12 (8.3%) Vs No prednisolone 7/55 (12.7%) OR 0.6234 (95 % CI: 0.0694 to 5.600, p value = 0.673) C) Prednisolone 0/12 (0%) Vs No prednisolone 1/55 (1.8%) OR 1.4533 (95 % CI: 0.0558 to 37.8266, p value = 0.8221) D) Prednisolone 5/12 (41.8%) Vs No prednisolone 12/55 (21.8%) OR 1.643 (95 % CI: 0.5225 to 7.384, p value = 0.3177)	67 pregnancies in Rheumatoid arthritis Al Rayes, 2021	⊕○○○ Very Low
		A) Adverse pregnancy outcome	Popolazione di studio		A) glucocorticoid 234/501 (46.7%) Vs no glucocorticoid 2/12 (16.7%) Univariable OR 4.3820 (95 % CI: 0.9505 to 20.2030, p value = 0.0581)	513 SLE patients (Jiang M, 2021)	⊕⊕○○ Low
		B) Preeclampsia	Popolazione di studio		B)		
			Popolazione di studio				
			Popolazione di studio				

					<p>2) Univariable OR 7.76 (95 % CI: 3.85 to 15.64, p value <0.01)</p> <p>Multivariable* OR 5.58 (95 % CI: 1.4 to 22.2, p value <0.005)</p>			<p>o IM o di altri steroidi non fluorurati è omogenea sul territorio nazionale.</p> <p>Accettabilità: votazione (scala da 1 a 9) voto degli outcome omogeneo e convergente)</p> <p>Fattibilità: la diffusione della terapia con prednisona EV o IM o di altri steroidi non fluorurati è omogenea sul territorio nazionale.</p>
		<p>Outcome 5: A) Adverse pregnancy outcome (preterm birth<37, low birth weight, small for gestational age)</p> <p>B) small for gestational age</p> <p>C) preterm birth (<37 weeks)</p> <p>D) Premature rupture of fetal membranes</p>	<p>Popolazione di studio</p> <p>prednisona EV o IM o di altri steroidi non fluorurati</p>		<p>A) 2) Glucocorticoids increase 11/13 (84.6%) Vs no glucocorticoids increase 24/56 (42.9%)</p> <p>Univariable OR 7.3333 (95 % CI: 1.4851 to 36.2105, p value = 0.0145)</p> <p>B) 1) Glucocorticoids 10/49 (20.4%) Vs no glucocorticoids 0/10 (0%)</p> <p>Univariable OR 5.5823 (95 % CI: 0.3018 to 103.2510, p value = 0.2480)</p> <p>2) Glucocorticoids increase 2/12 (16.7%) Vs no glucocorticoids increase 8/47 (17.0%)</p> <p>Univariable OR 0.9750 (95 % CI: 0.1784 to 5.3272, p value = 0.9767)</p> <p>C) 1) Glucocorticoids 13/49 (26.5%) Vs no glucocorticoids 1/10 (10%)</p> <p>Univariable OR 3.2500 (95 % CI: 0.3744 to 28.2142, P value = 0.2851)</p> <p>2) Glucocorticoids increase 9/12 (75%) Vs no glucocorticoids increase 5/47 (10.6%)</p> <p>Univariable OR 25.2 (95 % CI: 5.0764 to 125.0960, p value = 0.0001)</p> <p>D) 1) Glucocorticoids 7/49 (14.3%) Vs no glucocorticoids 0/10 (0%)</p> <p>Univariable OR 3.7059 (95 % CI: 0.1956 to 70.1962,</p>	<p>74 pregnancies in 52 patients with SLE and those with SLE- dominant mixed connective tissue disease (Shimada H, 2022)</p>	<p>⊕⊕○○ Low</p>	

					P value = 0.3827)			
					2) Glucocorticoids increase 4/12 (33.3%) Vs no glucocorticoids increase 3/47 (6.4%) Univariable OR 7.0 (95 % CI: 1.3084 to 37.4494, p value = 0.0230)			
		Outcome 6: Pregnancy loss	Popolazione di studio		Mean prednisone >10 mg/die 9/55 (16.4) vs mean prednisone <10 mg/die 12/146 (8.2%) OR 2.1848 (95 % CI: 0.8647 to 5.5203, p value = 0.0984)	201 patients with SLE (Mankee A, 2015)	⊕⊕○○ Low	
			Mean prednisone >10 mg/die	mean prednisone <10 mg/die				
		Outcome 7: Adverse pregnancy outcomes (APOs)	Popolazione di studio		No significant differences between-group differences were observed with respect to the daily or cumulative dose of prednisone (P > 0.05)	22 RA (Luo 2022)	⊕○○○ Very Low	
			16 RA patients treated with PDN during pregnancy	6 RA patients who did not receive PDN during pregnancy				

Appendice 8. Valutazione degli stakeholder sulle raccomandazioni ed esito della revisione esterna

Si riporta l'esito della consultazione degli Stakeholder che hanno partecipato alla Survey online (n = 32; dal 2 al 21 aprile 2023, via REDcap®). Per ogni raccomandazione si riportano numero della raccomandazione, il voto medio e relativa deviazione standard (ds).

Livello di concordanza con il testo della raccomandazione: legenda

<i>Disaccordo completo</i>			<i>Concordanza parziale</i>			<i>Concordanza massima</i>		
1	2	3	4	5	6	7	8	9

1. CONTRACCEZIONE

	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
1.1.a	7.7 (1.4)	<i>Concordanza massima</i>
1.1.b	7.7 (1.3)	<i>Concordanza massima</i>
	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
1.2.a	7.7 (1.4)	<i>Concordanza massima</i>
1.2.b	7.8 (1.4)	<i>Concordanza massima</i>
1.2.c	7.4 (1.9)	<i>Concordanza massima</i>
1.2.d	8.3 (0.7)	<i>Concordanza massima</i>

	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
1.3.a	8.4 (1.4)	<i>Concordanza massima</i>
1.3.b	8.4 (0.8)	<i>Concordanza massima</i>
1.3.c	7.1 (2.0)	<i>Concordanza massima</i>
	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
1.4.a	7.8 (1.2)	<i>Concordanza massima</i>
1.4.b	8.0 (0.8)	<i>Concordanza massima</i>

2. FECONDAZIONE ASSISTITA

	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
2.1.a	7.8 (1.4)	<i>Concordanza massima</i>
	<i>Voto</i>	<i>Esito della valutazione</i>

	<i>Media (ds)</i>	
2.2.a	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
2.2.b	8.3 (0.7)	<i>Concordanza massima</i>

	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
2.3.a	8.1 (1.0)	<i>Concordanza massima</i>
2.3.b	8.1 (1.0)	<i>Concordanza massima</i>
2.3.c	8.3 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
2.3.d	8.4 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
2.4.a	7.2 (1.7)	<i>Concordanza massima</i>

3. COUNSELING GRAVIDICO

	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
3.1.a	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
3.1.b	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
3.1.c	8.4 (1.0)	<i>Concordanza massima</i>
3.1.d	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
3.2.a	8.0 (1.5)	<i>Concordanza massima</i>
3.2.b	8.2 (1.1)	<i>Concordanza massima</i>
3.2.c	8.4 (0.9)	<i>Concordanza massima</i>
3.2.d		
d.1	8.2 (1.0)	<i>Concordanza massima</i>
d.2	8.1 (1.0)	<i>Concordanza massima</i>
d.3	7.6 (1.0)	<i>Concordanza massima</i>

	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
3.3.a	7.5 (1.7)	<i>Concordanza massima</i>
3.3.b	8.1 (0.8)	<i>Concordanza massima</i>

3.3.c	7.7 (1.1)	<i>Concordanza massima</i>
	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
3.4.a	8.6 (0.8)	<i>Concordanza massima</i>
3.4.b		
b.1	7.9 (1.4)	<i>Concordanza massima</i>
b.2	7.9 (1.4)	<i>Concordanza massima</i>
b.3	8.1 (1.2)	<i>Concordanza massima</i>
3.4.c	8.4 (0.8)	<i>Concordanza massima</i>
3.4.d	8.5 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
3.4.e	8.0 (1.0)	<i>Concordanza massima</i>

	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
3.5.a	8.7 (0.7)	<i>Concordanza massima</i>
3.5.b	8.4 (0.9)	<i>Concordanza massima</i>
3.5.c	8.0 (1.2)	<i>Concordanza massima</i>
	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
3.6.a	8.4 (0.8)	<i>Concordanza massima</i>

	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
3.7.a	7.9 (1.5)	<i>Concordanza massima</i>
3.7.b	8.3 (0.9)	<i>Concordanza massima</i>

Si riporta l'esito della revisione esterna tramite Survey online (n = 3; dal 23 giugno al 2 luglio 2023, via REDcap®). Per ogni raccomandazione si riportano numero della raccomandazione, il voto medio e relativa deviazione standard (ds). Si riporta, inoltre, l'esito della valutazione sulla qualità complessiva della LG utilizzando lo strumento AGREE II.

Livello di concordanza con il testo della raccomandazione: legenda

<i>Disaccordo completo</i>			<i>Concordanza parziale</i>			<i>Concordanza massima</i>		
1	2	3	4	5	6	7	8	9

1. CONTRACCEZIONE

	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
1.1.a	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
1.1.b	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
1.2.a	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
1.2.b	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
1.2.c	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
1.2.d	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>

	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
1.3.a	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
1.3.b	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
1.3.c	7.0 (2.6)	<i>Concordanza massima</i>
	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
1.4.a	7.0 (2.0)	<i>Concordanza massima</i>
1.4.b	8.3 (1.2)	<i>Concordanza massima</i>

2. FECONDAZIONE ASSISTITA

	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
2.1.a	7.3 (1.5)	<i>Concordanza massima</i>
	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
2.2.a	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
2.2.b	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>

	<i>Voto</i>	<i>Esito della valutazione</i>
--	-------------	--------------------------------

	<i>Media (ds)</i>	
2.3.a	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
2.3.b	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
2.3.c	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
2.3.d	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
2.4.a	7.3 (1.5)	<i>Concordanza massima</i>

3. COUNSELING GRAVIDICO

	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
3.1.a	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
3.1.b	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
3.1.c	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
3.1.d	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
3.2.a	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
3.2.b	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
3.2.c	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
3.2.d		
d.1	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
d.2	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
d.3	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>

	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
3.3.a	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
3.3.b	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
3.3.c	7.3 (1.5)	<i>Concordanza massima</i>
	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
3.4.a	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
3.4.b		
b.1	8.3 (1.2)	<i>Concordanza massima</i>
b.2	8.3 (1.2)	<i>Concordanza massima</i>

b.3	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
3.4.c	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
3.4.d	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
3.4.e	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>

	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
3.5.a	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
3.5.b	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
3.5.c	8.0 (1.0)	<i>Concordanza massima</i>
	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
3.6.a	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>

	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
3.7.a	8.3 (1.2)	<i>Concordanza massima</i>
3.7.b	8.3 (1.2)	<i>Concordanza massima</i>

4. FARMACI PRIMA, DURANTE E DOPO LA GRAVIDANZA

	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
4.1.a	8.3 (1.2)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.b	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.c	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.d	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.e	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.f	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.g	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.h	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.i	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.l	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.m	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.n	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.o	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.p	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.q	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.r	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.s	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.t	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.u	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.v	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.x	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.1.y	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
4.2.a	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.2.b	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.2.c	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.2.d	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.2.e	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.2.f	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.2.g	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.2.h	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.2.i	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.2.l	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.2.m	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.2.n	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.2.o	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.2.p	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.2.q	8.3 (1.2)	<i>Concordanza massima</i>
4.2.r	8.3 (1.2)	<i>Concordanza massima</i>

	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
4.3.a	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.3.b	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.3.c	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.3.d	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.3.e		
e.1	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
e.2	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.3.f		
f.1	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
f.2	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
4.4.a	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.4.b	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>

	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
4.5.a	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
4.5.b	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>

	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
4.6.a	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
4.6.b	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
4.6.c	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.6.d	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.6.e	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
4.7.a	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.7.b	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.7.c	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.7.d	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.7.e	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.7.f	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.7.g	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.7.h	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>





	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
4.8.a	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.8.b	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.8.c	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.8.d	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.8.e	8.0 (1.7)	<i>Concordanza massima</i>
4.8.f	8.0 (1.7)	<i>Concordanza massima</i>
4.8.g	8.0 (1.7)	<i>Concordanza massima</i>
4.8.h	8.0 (1.7)	<i>Concordanza massima</i>
4.8.i	8.7 (0.6)	<i>Concordanza massima</i>
	<i>Voto Media (ds)</i>	<i>Esito della valutazione</i>
4.9.a	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>
4.9.b	9.0 (0.0)	<i>Concordanza massima</i>

Linea Guida	D.1	D.2	D.3	D.4	D.5	D.6	OA.1	OA.2
SIR SRMR	100%	94%	100%	100%	100%	100%	100%	Yes - 3, Yes, with modifications - 1, No - 0

D, Domain; OA, overall appraisal; SIR, Società Italiana Reumatologia; SRMR, Salute riproduttiva nelle malattie reumatologiche.

Appendice 9. Sintesi delle raccomandazioni in merito all'esposizione paterna e materna ai farmaci utilizzati per il trattamento delle Malattie Reumatologiche

Legenda

	++	Fortemente raccomandato
	+	Condizionatamente raccomandato
	x	Condizionatamente non raccomandato
	xx	Fortemente non raccomandato

Esposizione paterna ai farmaci

Farmaci convenzionali	
Idrossiclorochina	++
Sulfasalazina	+
Colchicina	++
Azatioprina/6-mercaptopurina	++
Ciclosporina A	++
Tacrolimus	++
Methotrexate	+
Leflunomide	+
Micofenolato mofetile/Acido mecofenolico	+
Ciclofosfamide	xx
Talidomide	x
Antinfiammatori non steroidei (FANS)	+
Cox2 inibitori	+
Farmaci anti-TNF alfa	
Infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol	++
Altri farmaci biologici e small-molecules	
Tofacitinib Baricitinib Upadacitinib Apremilast	+
Rituximab	+
Anakinra Belimumab Abatacept Tocilizumab Secukinumab Ustekinumab	+

<i>Esposizione materna ai farmaci</i>			
	<i>Durante il concepimento</i>	<i>Durante la gravidanza</i>	<i>Durante l'allattamento</i>
Farmaci convenzionali			
Idrossiclorochina	++	++	++
Sulfasalazina	++	++	+
Colchicina	++	++	+
Azatioprina/6-mercaptopurina	++	++	+
Prednisone	+	+	++
Ciclosporina A	+	+	+
Tacrolimus	+	+	+
Antinfiammatori non steroidei (FANS)	+	+	+
		(Evitare nel 3° trimestre)	
Cox2 inibitori	+	+	+
Farmaci anti-TNF alfa			
Certolizumab pegol	++	++	++
Infliximab Etanercept Adalimumab Golimumab	+	+	++
Altri farmaci Biologici			
Rituximab	+	+	++
		(In caso di malattia materna pericolosa per la vita o per gli organi)	
Anakinra	+	X	+
Belimumab	+	X	++
Abatacept	+	X	+
Tocilizumab	+	X	++
Secukinumab	+	X	+
Ustekinumab	+	X	+
Non raccomandati			
Methotrexate	XX (Interrompere 1-3 mesi prima di tentare il concepimento)	XX	X
Leflunomide	XX	XX	XX
Micofenolato mofetile/Acido mecofenolico	XX (Interrompere almeno 6 settimane prima di tentare il concepimento)	XX	XX
Ciclofosfamide	XX (Interrompere almeno 3 mesi prima di tentare il concepimento)	++ (In caso di malattia materna pericolosa per la vita o per gli organi)	XX
Talidomide	XX	XX	XX
Tofacitinib Baricitinib Upadacitinib Apremilast	X	X	X

Appendice 10. Applicabilità

Si riportano le valutazioni circa le potenziali barriere ed eventuali facilitatori nell'applicazione delle linee guida. Tali commenti sono specificati anche all'interno di ogni tabella Evidence-to-Decision (EtD) in Appendice 8.

Raccomandazione 3.4.b	La diffusione della terapia cortisonica è omogena sul territorio nazionale e appare ampiamente disponibile.
Raccomandazione 3.4.e	La diffusione della terapia con HCQ è omogena sul territorio nazionale.
Raccomandazione 3.5.a	La diffusione della terapia con HCQ è omogena sul territorio nazionale e appare ampiamente disponibile.
Raccomandazione 4.4.1.m	La diffusione della terapia con sulfasalazina è omogena sul territorio nazionale.
Raccomandazione 4.4.2.a	La diffusione della terapia con FANS è omogena sul territorio nazionale.
Raccomandazione 4.4.2.d	La diffusione della terapia con sulfasalazina è omogena sul territorio nazionale.
Raccomandazione 4.4.2.i	La diffusione della terapia con leflunomide è omogena sul territorio nazionale.
Raccomandazione 4.4.2.n	La diffusione della terapia con sulfasalazina è omogena sul territorio nazionale.
Raccomandazione 4.4.2.o	La diffusione della terapia con l'azatioprina/6-mercaptopurina è omogena sul territorio nazionale.
Raccomandazione 4.4.3.a	La diffusione della terapia con certolizumab è omogena sul territorio nazionale nei centri che gestiscono le gravidanze nelle malattie reumatologiche.
Raccomandazione 4.4.3.b	la diffusione della terapia con inibitori del TNFalfa è omogena sul territorio nazionale nei centri che gestiscono le gravidanze nelle malattie reumatologiche.
Raccomandazione 4.4.3.e	La diffusione della terapia con belimumab è omogena sul territorio nazionale. Il suo utilizzo in gravidanza è comunque off-label
Raccomandazione 4.4.4.a e 4.4.4.b	La diffusione della terapia con prednisone EV o IM o di altri steroidi non fluorurati è omogena sul territorio nazionale.

Appendice 11. Scheda per il monitoraggio della Linea Guida

Lo scopo di questa scheda di monitoraggio è quello di valutare l'aderenza alle linee guida sulla Salute Riproduttiva nelle Malattie Reumatologiche (SRMR). L'audit dovrebbe essere effettuato su un campione di Centri e relativi pazienti affetti da Malattie Reumatologiche.

1. Nella paziente affetta da malattia reumatologica non complicate diverse da lupus eritematoso sistemico e in assenza senza anticorpi antifosfolipidi presenti è stato consigliato un metodo contraccettivo? SI' NO

Se SI' è stato preferito l'uso di contraccettivi ormonali o dispositivi intra uterini?

2. Nella paziente affetta da malattia reumatologica e con anticorpi antifosfolipidi presenti in caso di necessità è stato consigliato un metodo contraccettivo? SI' NO

Se SI' è stato preferito l'uso di contraccettivi ormonali o o una pillola di solo progestinico rispetto ad altre opzioni contraccettive ormonali?

3. Nelle donne affette da malattie reumatologiche e con antifosfolipidi presenti e con malattia stabile/quiescente è stata consigliata terapia con eparina non frazionata o a basso peso molecolare in caso di procreazione medicalmente assistita? SI' NO

4. Nelle donne con malattia reumatologica che stanno pianificando una gravidanza e stanno assumendo farmaci incompatibili con la gravidanza

- si è passati ad un farmaco compatibile con la gravidanza e si è osservato un periodo per valutarne l'efficacia e la tollerabilità. SI' NO

- si è mantenuta la terapia in atto. SI' NO

5. In presenza di storia di un bambino nato con blocco cardiaco congenito o lupus neonatale, è stata eseguita un'ecocardiografia fetale? SI' NO

Se SÌ con che tempistiche?

- ogni settimana a partire dalla 16°-18 settimana di gestazione fino alla 26° settimana di gestazione.

- ogni due settimane a partire dalla 16°-18 settimana di gestazione fino alla 30° settimana di gestazione.

6. Nelle donne che non soddisfano i criteri per APS ostetrica o trombotica e che non abbiano un profilo ad alto rischio, si è deciso di introdurre profilassi eparinica o EBPM in associazione ad aspirina a basso dosaggio?

SI' NO

7. In donne con LES che stanno considerando una gravidanza (o già in gravidanza) è stata portata avanti la terapia in essere con idrossiclorochina? SI' NO

8. Pazienti di sesso maschile con malattia reumatologica che stanno pianificando di avere un figlio entro tre mesi:

- è stata sospesa tutta la terapia? SI' NO
- è stata proseguita la terapia in essere con infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab? SI' NO
- è stata sospesa la ciclofosfamide? SI' NO

9. In caso di donne gravide o che stanno programmando una gravidanza affette da malattie reumatologiche:

- è stato interrotto il methotrexate almeno 1-3 mesi prima di tentare il concepimento? SI' NO
- è stato sospeso il micofenolato mofetile/acido micofenolico almeno 6 settimane prima di tentare di concepire? SI' NO
- è stata interrotta la terapia con ciclofosfamide almeno 3 mesi prima di tentare il concepimento?
SI' NO
- è stata proseguita la terapia con farmaci anti-TNF alfa (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab)? SI' NO

10. In caso di allattamento è stato indicato alle donne affette da malattie reumatologiche di:

- utilizzare il micofenolato mofetile/acido micofenolico SI' NO
- assumere farmaci antiTNF alfa come classe: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab, qualora necessario SI' NO
- utilizzare belimumab SI' NO
- seguire con rituximab SI' NO

Quesiti aggiuntionali a scopo di audit

1. Tra le pazienti con diagnosi di lupus eritematoso sistemico e senza anticorpi antifosfolipidi presenti, quale percentuale fa uso di contraccettivi a base di solo progestinico? quale percentuale fa uso di DIU? quale percentuale fa uso di anello vaginale? Quale percentuale fa uso di altre opzioni contraccettive ormonali?
2. Tra le pazienti con malattie reumatologiche non complicate ha deciso di sottoporsi a PMA? In che percentuali la malattia era stabile/quiescente?
3. Tra le pazienti con diagnosi di lupus eritematoso sistemico quale percentuale ha dovuto posticipare le procedure PMA per malattia in fase di attività moderato-severa?
4. Qual è la percentuale di pazienti affette da malattia reumatologica con malattia attiva in corso di gravidanza? In che percentuali queste pazienti hanno dovuto iniziare o continuare un farmaco compatibile con la gravidanza?
5. Quale percentuale di donne che non soddisfano i criteri APS ostetrica o trombotica non è stata trattata con idrossiclorochina in modo profilattico durante la gravidanza, se non necessitava di seguire suddetta terapia per altri motivi?
6. Quale è la percentuale di donne in gravidanza positive per antifosfolipidi che soddisfano i criteri per APS ostetrica senza storia pregressa di eventi trombotici che ha seguito con eparina a dosaggio profilattico (non frazionata o a basso peso molecolare - EBPM) in associazione ad aspirina a basso dosaggio?
7. Quale percentuale di donne che soddisfano i criteri per APS ostetrica ha usato eparina a dosaggio profilattico (non frazionata o a basso peso molecolare - EBPM) durante il periodo del post-partum?
8. In che percentuale le donne in età fertile con malattia reumatologica in trattamento con ciclofosfamide hanno avviato una co-terapia mensile con agonisti del GnRH?
9. Quale percentuale di pazienti di sesso maschile con malattia reumatologica che stanno pianificando di avere un figlio entro tre mesi ha sospeso methotrexate? Quale percentuale ha sospeso a-TNF alfa? Quale percentuale ha sospeso anakinra?
10. In quale percentuale di donne affette da malattia reumatologica si è verificata una gravidanza durante l'uso di leflunomide? Quale percentuale ha effettuato un washout con colestiramina?
11. Quale percentuale di donne affette da malattia reumatologica ha interrotto i JAK inibitori almeno 2 settimane prima di tentare di concepire?

12. Quale percentuale di pazienti affette da malattia reumatologica ha continuato una bassa dose cronica di steroide (<10 mg/die di prednisone o equivalente non-fluorinato) durante la gravidanza allorquando clinicamente indicato?

13. In che percentuale le donne affette da malattie reumatologiche che allattano al seno hanno sospeso micofenolato mofetile/acido micofenolico?

14. Quale percentuale di donne affette da malattie reumatologiche ha proseguito belimumab durante l'allattamento al seno?

Appendice 12. Dichiarazioni dei Conflitti d'interesse.

Si allegano in calce al documento le dichiarazioni di conflitto d'interesse dei partecipanti allo sviluppo delle presenti linee guida (Panel, Evidence Review Team) e alla Revisione Esterna.

Appendice 13. Bibliografia

In ordine alfabetico.

Al Arfaj AS, Khalil N. Pregnancy outcome in 396 pregnancies in patients with SLE in Saudi Arabia. *Lupus*. 2010;19(14):1665-73.

Ambrósio P, Lermann R, Cordeiro A, Borges A, Nogueira I, Serrano F. Lupus and pregnancy--15 years of experience in a tertiary center. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38(2-3):77-81.

Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476-85.

Andreoli L, Lazzaroni MG, Carini C, Dall'Ara F, Nalli C, Reggia R, et al. "Disease knowledge index" and perspectives on reproductive issues: A nationwide study on 398 women with autoimmune rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2019;86(4):475-81.

Andreoli L, García-Fernández A, Chiara Gerardi M, Tincani A. The Course of Rheumatic Diseases During Pregnancy. *Isr Med Assoc J*. 2019;21(7):464-70.

Barsalou J, Jaeggi E, Laskin CA, Brown P, Tian SY, Hamilton RM, et al. Prenatal exposure to antimalarials decreases the risk of cardiac but not non-cardiac neonatal lupus: a single-centre cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1552-9.

Bermas BL. Paternal safety of anti-rheumatic medications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;64:77-84.

Biaggi A, Conroy S, Pawlby S, Pariante CM. Identifying the women at risk of antenatal anxiety and depression: a systematic review. *Journal of Affective Disorder*. 2016;191:2-77.

Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood*. 2011;117:6948-51

Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, Silver RM, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1 Pt 1):122-7.

Brewster JA, Shaw NJ, Farquharson RG. Neonatal and pediatric outcome of infants born to mothers with antiphospholipid syndrome. *J Perinat Med.* 1999;27(3):183-7.

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. *Prev Med.* 2010;51(5):421-4.

Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1832-5.

Buawangpong N, Teekachunhatean S, Koonrunsesomboon N. Adverse pregnancy outcomes associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res Perspect.* 2020;8(5):e00644.

Buchanan NM, Khamashta MA, Morton KE, Kerslake S, Baguley EA, Hughes GR. A study of 100 high risk lupus pregnancies. *Am J Reprod Immunol.* 1992;28(3-4):192-4.

Buchanan NM, Toubi E, Khamashta MA, Lima F, Kerslake S, Hughes GR. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(7):486-8.

Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension.* 2012;60(2):444-50.

Bundhun PK, Soogund MZ, Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016. *J Autoimmun.* 2017;79:17-27.

Buyon JP, Winchester RJ, Slade SG, Arnett F, Copel J, Friedman D, et al. Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. Comparison of enzyme-linked

immunosorbent assay and immunoblot for measurement of anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La antibodies. *Arthritis Rheum.* 1993;36(9):1263-73.

Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2015;163(3):153-63.

Carmona F, Font J, Cervera R, Muñoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;83(2):137-42.

Cassina M, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Jimenez JL, et al. Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2085-94.

Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica IQelSdC Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/08/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf.

Chabbert-Buffet N, Amoura Z, Scarabin PY, Frances C, Lévy DP, Galicier L, et al. Pregnane progestin contraception in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of 187 patients. *Contraception.* 2011;83(3):229-37.

Chakravarty E, Clowse ME, Pushparajah DS, Mertens S, Gordon C. Family planning and pregnancy issues for women with systemic inflammatory diseases: patient and physician perspectives. *BMJ Open.* 2014;4(2):e004081.

Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Lopez-Jimenez J, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2010;62(5):1494-503.

Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(6):1897-904.

Clark CA, Spitzer KA, Crowther MA, Nadler JN, Laskin MD, Waks JA, et al. Incidence of postpartum thrombosis and preterm delivery in women with antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *J Rheumatol.* 2007;34(5):992-6.

Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003;30(10):2127-32.

Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):514-21

Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3640-7.

Clowse ME, Wolf DC, Förger F, Cush JJ, Golembesky A, Shaughnessy L, et al. Pregnancy Outcomes in Subjects Exposed to Certolizumab Pegol. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2270-8.

Cohn DM, Goddijn M, Middeldorp S, Korevaar JC, Dawood F, Farquharson RG. Recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies: prognosis of subsequent pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2010;8(10):2208-13.

Cooper WO, Cheetham TC, Li DK, Stein CM, Callahan ST, Morgan TM, et al. Brief report: Risk of adverse fetal outcomes associated with immunosuppressive medications for chronic immune-mediated diseases in pregnancy. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):444-50.

Costedoat-Chalumeau N, Morel N, Fischer-Betz R, Levesque K, Maltret A, Khamashta M, Brucato A. Routine repeated echocardiographic monitoring of fetuses exposed to maternal anti-SSA antibodies: time to question the dogma. *Lancet Rheumatol* 2019;1:e187–93.

Cowchock S, Reece EA. Do low-risk pregnant women with antiphospholipid antibodies need to be treated? Organizing Group of the Antiphospholipid Antibody Treatment Trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(5):1099-100.

Cuneo BF, Lee M, Roberson D, Niksch A, Ovadia M, Parilla BV, et al. A management strategy for fetal immune-mediated atrioventricular block. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(12):1400-5.

Del Ross T, Ruffatti A, Visentin MS, Tonello M, Calligaro A, Favaro M, et al. Treatment of 139 pregnancies in antiphospholipid-positive women not fulfilling criteria for antiphospholipid syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol.* 2013;40(4):425-9.

Deguchi M, Yamada H, Sugiura-Ogasawara M, Morikawa M, Fujita D, Miki A, et al. Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with antiphospholipid syndrome: A multicenter study. *J Reprod Immunol.* 2017;122:21-7.

Documento ISTAT del 19 dicembre 2022; <https://www.istat.it/it/files//2022/12/report-natalita-2021.pdf>

Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Davis C, Phoon CK, Glickstein JS, et al. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation.* 2008;117(4):485-93.

Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, Brock B, Byron J, Copel J, et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):1138-46.

Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Johnston M, Denburg JA, Andrew M, Burrows RF, et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to pregnancy loss in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Blood.* 1992;80(4):975-80.

Gladman G, Silverman ED, Yuk L, Luy L, Boutin C, Laskin C, et al. Fetal echocardiographic screening of pregnancies of mothers with anti-Ro and/or anti-La antibodies. *Am J Perinatol.* 2002;19(2):73-80.

Goel N, Tuli A, Choudhry R. The role of aspirin versus aspirin and heparin in cases of recurrent abortions with raised anticardiolipin antibodies. *Med Sci Monit.* 2006;12(3):Cr132-6.

Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):795-810.

Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, Buyon J, Lockshin MD. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000;43(3):550-6.

Hale TW, McDonald R, Boger J. Transfer of celecoxib into human milk. *J Hum Lact.* 2004;20(4):397-403.

Hamroun S, Hamroun A, Bigna JJ, Allado E, Förger F, Molto A. Fertility and pregnancy outcomes in women with spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(4):1314-27.

Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013;158(4):280-6.

Hendawy SF, Abdel-Mohsen D, Ebrahim SE, Ewais H, Moussa SH, Khattab DA, et al. Pregnancy related complications in patients with systemic lupus erythematosus, an egyptian experience. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2011;5:17-24.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501475/>. Accessed 21 May 2023.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501213/>. Accessed 21 May 2023.

Huybrechts KF, Bateman BT, Zhu Y, Straub L, Mogun H, Kim SC, Desai RJ, Hernandez-Diaz S. Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(3):290.e1-290.e22. doi:10.1016/j.ajog.2020.09.007. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32961123; PMCID: PMC7501839.

Hussein Aly EA, Mohamed Riyad R, Nabil Mokbel A. Pregnancy outcome in patients with systemic lupus erythematosus: A single center study in the High Risk Pregnancy unit. *Middle East Fertility Society Journal*. 2016;21(3):168-74.

Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM, Askanase AD, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1827-30.

Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*. 2012;126(1):76-82.

Jaeggi ET, Silverman ED, Laskin C, Kingdom J, Golding F, Weber R. Prolongation of the atrioventricular conduction in fetuses exposed to maternal anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies did not predict progressive heart block. A prospective observational study on the effects of maternal antibodies on 165 fetuses. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(13):1487-92.

Jeremić K, Pervulov M, Gojnić M, Dukanac J, Ljubić A, Stojnić J. Comparison of two therapeutic protocols in patients with antiphospholipid antibodies and recurrent miscarriages. *Vojnosanit Pregl.* 2005;62(6):435-9.

Jethwa H, Lam S, Smith C, Giles I. Does Rheumatoid Arthritis Really Improve During Pregnancy? A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol.* 2019;46(3):245-50.

Julkunen HA, Kaaja R, Friman C. Contraceptive practice in women with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1993;32(3):227-30.

Julkunen HA. Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: side-effects and influence on the activity of SLE. *Scand J Rheumatol.* 1991;20(6):427-33.

Jungers P, Dougados M, Pélissier C, Kuttann F, Tron F, Lesavre P, et al. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(6):618-23.

Kan N, Silverman ED, Kingdom J, Dutil N, Laskin C, Jaeggi E. Serial echocardiography for immune-mediated heart disease in the fetus: results of a risk-based prospective surveillance strategy. *Prenat Diagn.* 2017;37(4):375-82.

Kim SY, Lee JH. Prognosis of neonates in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Yonsei Med J.* 2008;49(4):515-20.

Kobayashi N, Yamada H, Kishida T, Kato EH, Ebina Y, Sakuragi N, et al. Hypocomplementemia correlates with intrauterine growth retardation in systemic lupus erythematosus. *Am J Reprod Immunol.* 1999;42(3):153-9.

Kroese SJ, Abheiden CNH, Blomjous BS, van Laar JM, Derksen R, Bultink IEM, et al. Maternal and Perinatal Outcome in Women with Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Bicenter Cohort Study. *J Immunol Res.* 2017;2017:8245879.

Ku M, Guo S, Shang W, Li Q, Zeng R, Han M, et al. Pregnancy Outcomes in Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Retrospective Study of 109 Pregnancies. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159364.

LactMed® -Drug and lactation database- (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/> .Accessed 21 May 2023

Lakasing L, Khamashta M. Contraceptive practices in women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome: what advice should we be giving? *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2001;27(1):7-12.

Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC, Bletry O, Godeau P. Pregnancy and its outcome in systemic lupus erythematosus. *Qjm*. 1994;87(12):721-9.

Lewden B, Vial T, Elefant E, Nelva A, Carlier P, Descotes J. Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: results of a French collaborative study. *J Rheumatol*. 2004;31(12):2360-5.

Lima F, Buchanan NM, Khamashta MA, Kerslake S, Hughes GR. Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1995;25(3):184-92.

Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerslake S, Hunt BJ, Hughes GR. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14(2):131-6.

Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160(2):439-43.

Madazli R, Yuksel MA, Oncul M, Imamoglu M, Yilmaz H. Obstetric outcomes and prognostic factors of lupus pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(1):49-53.

Martínez-Sánchez N, Pérez-Pinto S, Robles-Marhuenda Á, Arnalich-Fernández F, Martín Cameán M, Hueso Zalvide E, et al. Obstetric and perinatal outcome in anti-Ro/SSA-positive pregnant women: a prospective cohort study. *Immunol Res*. 2017;65(2):487-94.

Matthey, S., Valenti, B., Souter, K., Ross-Hamid, C. Comparison of four self-report measures, and a generic mood question, to screen for anxiety during pregnancy in English-speaking women. *Journal of Affective Disorders*. 2013;148:347-351.

Matthey, S., Della Vedova, A.M. A comparison of two measures to screen for emotional health difficulties during pregnancy. *J Reproductive and Infant Psychology*, 2019;36:463-475.

Matthey, S., Souter, K., Valenti, B., Ross-Hamid, C. Validation of the MGMQ in screening for emotional difficulties in pregnancy. *J. Affective Disorders*, 2019;256:156- 163.

Mecacci F, Bianchi B, Pieralli A, Mangani B, Moretti A, Cioni R, et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus complicated by anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(3):246-9.

Moroni G, Doria A, Giglio E, Tani C, Zen M, Strigini F, et al. Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study. *J Autoimmun*. 2016;74:6-12.

Mokbel A, Geilan AM, AboElgheit S. Could women with systemic lupus erythematosus (SLE) have successful pregnancy outcomes? Prospective observational study. *The Egyptian Rheumatologist*. 2013;35(3):133-9.

Motta M, Tincani A, Faden D, Zinzini E, Lojacono A, Marchesi A, et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol*. 2005;25(2):86-9.

Mouyis M, Flint JD, Giles IP. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: A systematic review and analysis of published evidence. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(5):911-20.

Muñoz-Rodríguez FJ, Reverter JC, Font J, Tàssies D, Espinosa G, Cervera R, et al. Clinical significance of acquired activated protein C resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002;11(11):730-5.

Nalli C, Iodice A, Andreoli L, Galli J, Lojacono A, Motta M, Fazzi E, Tincani A. Long-term neurodevelopmental outcome of children born to prospectively followed pregnancies of women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2017;26:552-558.

Nalli, Jessica Galli, Maria Grazia Lazzaroni, Laura Andreoli, Elisa Fazzi, Angela Tincani. Long-term outcome of children born from mothers with autoimmune diseases. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2020;64:107e116.

Naru T, Khan RS, Ali R. Pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome on low-dose aspirin and heparin: a retrospective study. *East Mediterr Health J*. 2010;16(3):308-12.

Neri F, Chimini L, Bonomi F, Filippini E, Motta M, Faden D, et al. Neuropsychological development of children born to patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(10):805-11.

Østensen M, Matheson I, Laufen H. Piroxicam in breast milk after long-term treatment. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;35(5):567-9.

Østensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse ME, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2015;14(5):376-86.

Out HJ, Bruinse HW, Christiaens GC, van Vliet M, de Groot PG, Nieuwenhuis HK, et al. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(1):26-32.

Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019;34(3):171-354.

Palmsten K, Bandoli G, Watkins J, Vazquez-Benitez G, Gilmer TP, Chambers CD. Oral Corticosteroids and Risk of Preterm Birth in the California Medicaid Program. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):375-84.e5.

Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddell HS, McDougall J. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(4):1008-12.

Perez-Garcia LF, Dolhain R, Vorstenbosch S, Bramer W, van Puijenbroek E, Hazes JMW, et al. The effect of paternal exposure to immunosuppressive drugs on sexual function, reproductive hormones, fertility, pregnancy and offspring outcomes: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2020;26(6):961-1001.

Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005;353(24):2550-8.

Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A, Espinosa G, Cervera R, Belmonte-Serrano M, et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):1147-52.

Le raccomandazioni SIR sulla SRMR v.2 09.09.2023

Price A, Middleton M, Matthey S, Goldfeld S, Kemp L, Orsini F. A comparison of two measures to screen for mental health symptoms in pregnancy and early postpartum: the Matthey Generic Mood Questionnaire and the Depression, Anxiety, Stress Scales short-form. *Journal of Affective Disorders*. 2021;281:824-833.

Procedure di invio e valutazione di Linee Guida per la pubblicazione nell'SNLG. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2020/02/MO_SNLG_v3.02_feb2020.pdf. Accessed 21 may 2023

PSUR Follow-Up assessment report Active substance(s): Hydroxychloroquine. Procedure No.: DK/H/PSUFU/00001693/202104.

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Pharmacovigilance_Legislation/PSUR/Outcome_of_informal_PSUR_WS_procedures/Hydroxychloroquine_-PSUFU_summary_AR.pdf. Accessed 21 may 2023

Rahman FZ, Rahman J, Al-Suleiman SA, Rahman MS. Pregnancy outcome in lupus nephropathy. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;271(3):222-6.

Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Bmj*. 1997;314(7076):253-7.

Rezk M, Ellakwa H, Al-Halaby A, Shaheen A, Zahran A, Badr H. Predictors of poor obstetric outcome in women with systemic lupus erythematosus: a 10-year experience of a university hospital. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(17):2031-5.

Ruffatti A, Salvan E, Del Ross T, Gerosa M, Andreoli L, Maina A, et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicentre retrospective study. *Thromb Haemost*. 2014;112(4):727-35.

Ruffatti A, Cerutti A, Tonello M, Favaro M, Del Ross T, Calligaro A, Grava C, Zen M, Hoxha A, Di Salvo G. Short and long-term outcomes of children with autoimmune congenital heart block treated with a combined maternal-neonatal therapy. A comparison study. *J Perinatol*. 2022 Sep;42(9):1161-1168.

Russell MD, Dey M, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):e48-e88.

Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Ghi T, Rizzo G, Simonazzi G, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):525.e1-.e12.

Saleeb S, Copel J, Friedman D, Buyon JP. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(11):2335-45.

Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):529-56.

Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2539-49.

Schreiber K, Breen K, Cohen H, Jacobsen S, Middeldorp S, Pavord S, et al. Hydroxychloroquine to Improve Pregnancy Outcome in Women with Antiphospholipid Antibodies (HYPATIA) Protocol: A Multinational Randomized Controlled Trial of Hydroxychloroquine versus Placebo in Addition to Standard Treatment in Pregnant Women with Antiphospholipid Syndrome or Antibodies. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(6):562-71.

Shinohara K, Miyagawa S, Fujita T, Aono T, Kidoguchi K. Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy. *Obstet Gynecol*. 1999;93(6):952-7.

Schreiber K, Frishman M, Russell MD, Dey M, Flint J, Allen A, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: comorbidity medications used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):e89-e104.

Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol.* 2017;81:101-10.

Soares PM, Borba EF, Bonfa E, Hallak J, Corrêa AL, Silva CA. Gonad evaluation in male systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2352-61.

Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Bmj.* 2016;355:i4919.

Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj.* 2019;366:l4898.

Strandberg L, Salomonsson S, Bremme K, Sonesson S, Wahren-Herlenius M. Ro52, Ro60 and La IgG autoantibody levels and Ro52 IgG subclass profiles longitudinally throughout pregnancy in congenital heart block risk pregnancies. *Lupus.* 2006;15(6):346-53.

Tani C, Zucchi D, Haase I, Gerosa M, Larosa M, Cavagna L, et al. Impact of low-dose acetylsalicylic acid on pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: results from a multicentre study. *Lupus Sci Med.* 2022;9(1).

Teh CL, Wong JS, Ngeh NK, Loh WL. Systemic lupus erythematosus pregnancies: a case series from a tertiary, East Malaysian hospital. *Lupus.* 2009;18(3):278-82.

Tian X, Li M, Ye Z, Zhang X, Liu S, Wu L, et al. Related factors of fetal loss in Chinese women with systemic lupus erythematosus: data from Chinese SLE Treatment and Research Group registry IV. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(6):654-60.

Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;48(3):728-31.

Trucco SM, Jaeggi E, Cuneo B, Moon-Grady AJ, Silverman E, Silverman N, et al. Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal autoantibody-mediated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):715-23.

Tunks RD, Clowse ME, Miller SG, Brancazio LR, Barker PC. Maternal autoantibody levels in congenital heart block and potential prophylaxis with antiinflammatory agents. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(1):64.e1-7.

Viktil KK, Engeland A, Furu K. Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy: a cohort study among 150,000 pregnant women and expectant fathers. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(3):196-201.

Wallenius M, Salvesen K, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Miscarriage and Stillbirth in Women with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(9):1570-2.

Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, Shechtman S, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1101-10.

Weber-Schoendorfer C, Beck E, Tissen-Diabaté T, Schaefer C. Leflunomide - A human teratogen? A still not answered question. An evaluation of the German Embryotox pharmacovigilance database. *Reprod Toxicol*. 2017;71:101-7.

Whitelaw DA, Hall D, Kotze T. Pregnancy in systemic lupus erythematosus: a retrospective study from a developing community. *Clin Rheumatol*. 2008;27(5):577-80.

Ye SL, Gu XK, Tao LY, Cong JM, Wang YQ. Efficacy of Different Treatment Regimens for Antiphospholipid Syndrome-related Recurrent Spontaneous Abortion. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(12):1395-9.

Zhan Z, Yang Y, Zhan Y, Chen D, Liang L, Yang X. Fetal outcomes and associated factors of adverse outcomes of pregnancy in southern Chinese women with systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176457.