

Κύηση και Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου

Κωνσταντίνος Καρμίρης
Επιμελητής Α΄
Βενιζέλειο Νοσοκομείο
Ηράκλειο Κρήτης

Journal of Crohn's and Colitis, 2015, 107–124

doi:10.1093/ecco-jcc/jju006

ECCO Guidelines/Consensus Paper

OXFORD

ECCO Guidelines/Consensus Paper

The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease

C.J. van der Woude,^{a*†} S. Ardizzone,^b M.B. Bengtson,^c G. Fiorino,^d
G. Fraser,^e K. Katsanos,^f S. Kolacek,^g P. Juillerat,^h A.G.M.G.J. Mulders,ⁱ
N. Pedersen,^j C. Selinger,^k S. Sebastian,^l A. Sturm,^m Z. Zelinkova,ⁿ
F. Magro,^{o,p,q†} for the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)





Σεξουαλικότητα

Ελαττωμένη σεξουαλική επιθυμία (έως 50% στους άνδρες, έως 75% στις γυναίκες)

- Στυτική δυσλειτουργία / Δυσπαρευνία
- Περιεδρική νόσος / ΙΡΑΑ ή ειλεοστομία
- Πρόωρη εμμηνόπαυση (NC)
- Κατάθλιψη
- Φόβος διακοπής συνεύρεσης (διάρροιες, ακράτεια, επιτακτική κένωση, κοιλιακό άλγος)

ECCO Statement 7A

Τα δεδομένα της επίδρασης των ΙΦΝΕ στη σεξουαλικότητα είναι αντικρουόμενα [EL4]. Η αρνητική σχέση φαίνεται να σχετίζεται με τη μειωμένη διάθεση, ωστόσο ενοχοποιείται και η ενεργός νόσος [EL4]. Η σεξουαλική λειτουργία φαίνεται να διατηρείται ή και να βελτιώνεται μετά χειρουργείο για την ΙΦΝΕ [EL2]



Γονιμότητα

- ΙΦΝΕ σε ύφεση = γονιμότητα & ικανότητα σύλληψης όπως στο γενικό πληθυσμό

**ΕΞΑΙΡΕΣΗ: άνδρες υπό SSZ ή MTX
(αναστρέψιμη υπογονιμότητα) & γυναίκες με
ΙΡΑΑ/ειλεοστομία (ολική πρωκτοκολεκτομή)**

ECCO Statement 2A

Δεν υπάρχουν δεδομένα ότι η ΕΚ & η ανενεργός ΝC επηρεάζουν τη γονιμότητα [EL3]. Η ενεργός ΝC μπορεί να ελαττώσει τη γονιμότητα [EL3]

ECCO Statement 2B

Δεν υπάρχουν δεδομένα ότι τα φάρμακα για τις ΙΦΝΕ επηρεάζουν τη γονιμότητα [EL4]. Η σουλφασαλαζίνη προκαλεί αναστρέψιμη ολιγοσπερμία στους άνδρες [EL3]

Σύλληψη - Κύηση

*ΙΦΝΕ = ↓ ρυθμός γεννήσεων
λόγω εκούσιας απροθυμίας
σύλληψης*

- Φόβος επιπλοκών κατά την κύηση
- Παρενεργειών φαρμάκων στο έμβρυο
- Φόβος επίδρασης νόσου στην κύηση
- Κληρονομικότητα νόσου στον/στην απόγονο



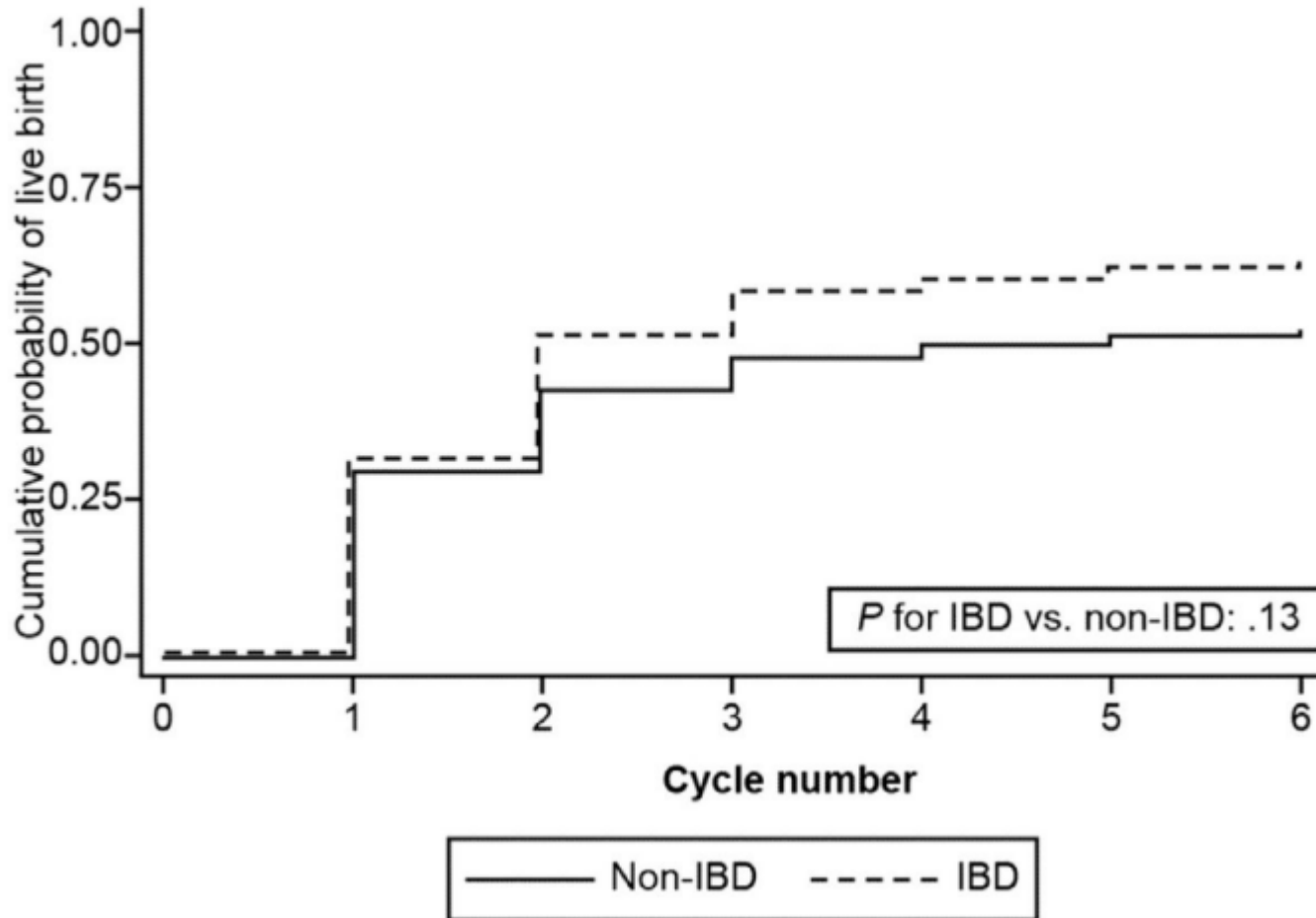
"Should I phone my husband now or wait until he sees me on TV?"

Σύλληψη - Κύηση

	Yes (%)	No (%)
Considered becoming pregnant	68.7	31.3
Fear of IBD causing harm to the baby	62.6	37.4
Fear of IBD medications causing harm to the baby	73.1	26.9
Fear of passing on IBD to the baby	67.8	32.2
Fear of having a complicated pregnancy because of IBD	63.3	36.7
Fear of not being able to take care of the baby because of IBD	13.1	86.9
Fear of not becoming pregnant	22	78

N=348, NC/EK: 50/50

ΙΦΝΕ & τεχνητή γονιμοποίηση



ECCO Statement 7B

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν επίδραση της ΙΦΝΕ στην αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών [EL4]. Τα τελευταία δεν προκαλούν επιδείνωση της δραστηριότητας της ΙΦΝΕ [EL3]

ECCO Statement 3A

Ο κίνδυνος υποτροπής της ΙΦΝΕ στις γυναίκες που συλλαμβάνουν ενώ η νόσος είναι σε ύφεση είναι ίδιος με τις μη εγκύους ασθενείς [EL3]. Ο κίνδυνος επίμονης δραστηριότητας της νόσου κατά την κύηση αυξάνεται όταν η σύλληψη συμβεί κατά τη διάρκεια ενεργού νόσου [EL3]. Η εγκυμοσύνη μπορεί να επηρεάσει (θετικά) την πορεία της ΙΦΝΕ [EL3]

ECCO Statement 4A

Οι απόγονοι ασθενών με ΙΦΝΕ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στη ΝC και εάν πάσχουν και οι δύο γονείς [EL3]. Η μετάδοση είναι συχνότερη από τη μητέρα στο παιδί σε σχέση με τον πατέρα και τα θήλεα νεογνά βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με τα άρρενα [EL3]



Σύλληψη - Κύηση

- Ενεργός ΙΦΝΕ = ο βασικότερος παράγων επιπλεγμένης κύησης => σύλληψη σε ύφεση
- Καλή γνώση (κατευθυντήριες οδηγίες) επίδρασης φαρμάκων ΙΦΝΕ σε κύηση-γαλουχία
- Γυναίκες υπό ΑΤ = αποφυγή μέσων αντισύλληψης που προκαλούν επιπλοκές (ενδομήτριες συσκευές => ενδοπυελική φλεγμονή) ή χαμηλή αποτελεσματικότητα (δισκία σε εκτεταμένη ΝC => μικρή απορρόφηση)

ECCO Statement 3C

Η ενεργός περιεδρική νόσος και η συμμετοχή του ορθού στη φλεγμονή αποτελούν απόλυτη ένδειξη για καισαρική τομή [EL5]. Η ειλεο-δακτυλική με λύκηθο & η ειλεο-ορθική αναστόμωση σε γυναίκες με ΙΦΝΕ αποτελούν σχετικές ενδείξεις για καισαρική τομή με απόφαση κατά περίπτωση [EL5]

ECCO Statements 4B&C

Τα νεογνά γυναικών με ΙΦΝΕ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο χαμηλού ΒΓ & προωρότητας [EL2] καταστάσεις που συνδέονται και με την παρουσία ενεργού νόσου κατά τη σύλληψη ή την κύηση [EL3]. Τα τελειόμηνα νεογνά δε διαθέτουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χαμηλού APGAR score, σπασμών, νοσηλείας σε ΜΕΝΝ ή θανάτου [EL2]. Τα νεογνά μητέρων με ΙΦΝΕ δε φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών [EL2]

Φάρμακα	FDA	Συστάσεις
Αμινοσαλικυλικά	B (Σουλφασαλαζίνη, Μεσαλαμίνη, Βαλσαλαζίδη) C (Asacol)	Χαμηλού κινδύνου Φυλλικό οξύ (2mg/24ωρο) για τη Σουλφασαλαζίνη Φθαλικές ενώσεις (DBP) και διαταραχές της ουρογεννητικής οδού στα αρσενικά έμβρυα σε ζωικά μοντέλα
Μετρονιδαζόλη	B	Χαμηλού κινδύνου. Παιδιά γυναικών που έλαβαν Metro στο 2 ^ο και 3 ^ο μήνα της κύησης ίσως μεγαλύτερο ποσοστό χειλοσχιστίας με ή χωρίς υπερωϊοσχιστία
Anti-TNF	B	Δεν περνάει τον πλακούντα μέχρι και το 2 ^ο τρίμηνο
Κινολόνες	C	Καλό να αποφεύγονται το 1 ^ο τρίμηνο λόγω κινδύνου αρθροπαθειών στα παιδιά
ΚΣ	C	Κατά το 1 ^ο τρίμηνο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υπερωϊοσχιστίας στο νεογνό Κίνδυνος ανεπάρκειας επινεφριδίων
Κυκλοσπορίνη & Tacrolimus	C	Χαμηλού κινδύνου αλλά λίγα δεδομένα
Θεοπουρίνες	D	Χαμηλού κινδύνου. Πιθανά αναιμία στο νεογνό.
Μεθοτρεξάτη	X	Αντενδείκνυται (διακοπή τουλάχιστον 3-6 μήνες πριν τη σύλληψη)
Θαλιδομίδη	X	Αντενδείκνυται

ECCO Statement 4D

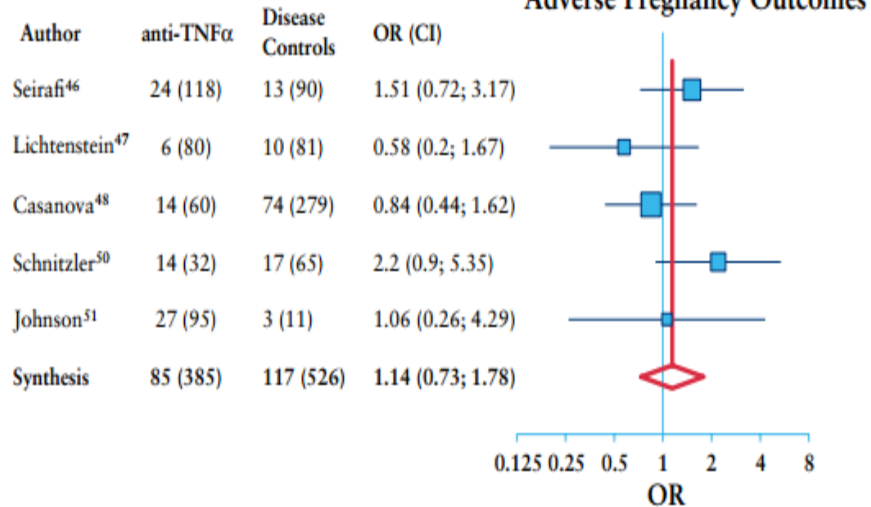
Η έκθεση του κυήματος στα φάρμακα των ΙΦΝΕ θεωρείται χαμηλής επικινδυνότητας πλην της MTX & της θαλιδομίδης, που αντενδείκνυνται [EL2]. Η έκθεσή του στις θειοπουρίνες δε σχετίζεται με αυξημένη εμφάνιση λοιμώξεων το πρώτο έτος ζωής [EL3]. Ο κίνδυνος λοιμώξεων μετά έκθεση σε anti-TNF παράγοντες ή συνδυασμό τους με ΑΚ είναι αμφιλεγόμενος [EL4]

ECCO Statements 5C&D

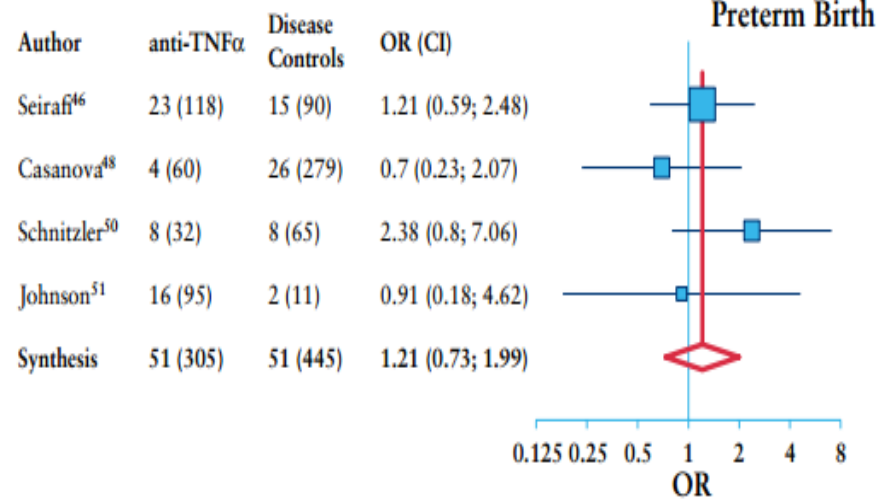
Τα 5ASA & η κορτιζόνη θεωρούνται οι προτιμώμενες θεραπείες σε περίπτωση υποτροπής κατά την κύηση [EL5]. Οι anti-TNF μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε επιλεγμένες περιπτώσεις [EL5]. Η έκθεση στο IFX & το ADA μπορεί να περιοριστεί διακόπτοντας τον παράγοντα μεταξύ της 24^{ης}-26^{ης} εβδομάδας κύησης [EL3]

Μετα-ανάλυση: anti-TNF α & κύηση

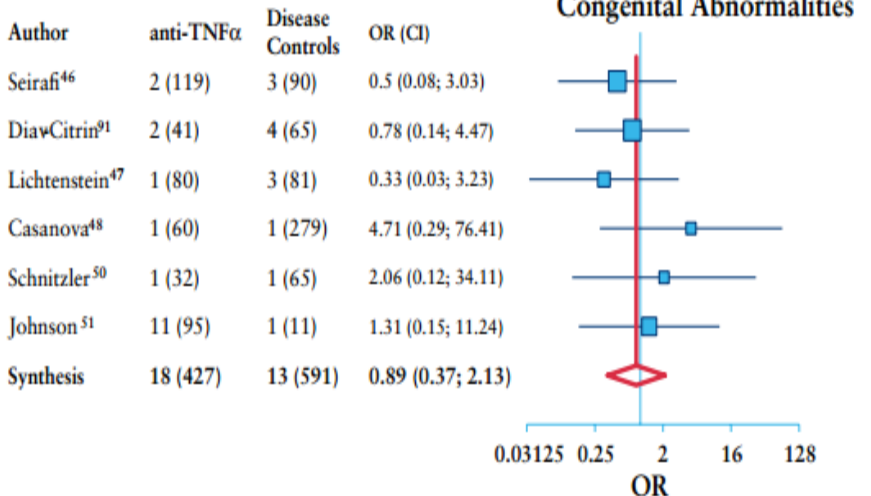
Adverse Pregnancy Outcomes



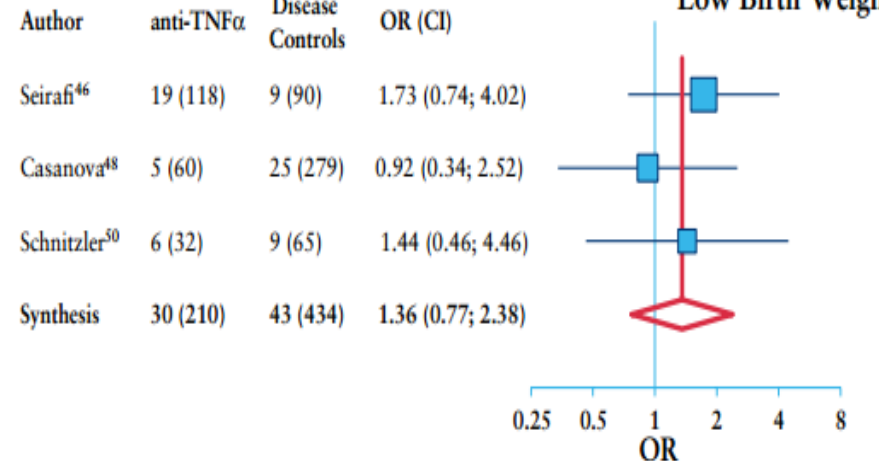
Preterm Birth



Congenital Abnormalities



Low Birth Weight



ECCO Statement 5F

Η διακοπή της αγωγής συντήρησης της ύφεσης μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή. Η κατάλληλη συμβουλευτική ιδανικά προ της σύλληψης θα βοηθήσει στην αποφυγή της έλλειψης συμμόρφωσης στην αγωγή, κατάσταση που αναπτύσσεται εξαιτίας του φόβου δυνητικής επιβλαβούς επίδρασης των φαρμάκων στο κύημα [EL5]

Φάρμακα και Θηλασμός

Φάρμακο	Συστάσεις	Σχόλια
5-ASA	Χαμηλού κινδύνου	
SSZ	Χαμηλού κινδύνου	
ΚΣ	Χαμηλού κινδύνου	Χαμηλές συγκεντρώσεις στο γάλα 4 ώρες μετά την per os πρόσληψη Πιθανή ανεπάρκεια επινεφριδίων μετά από τη διακοπή του θηλασμού όταν λαμβάνονται σε υψηλές δόσεις
Θειοπουρίνες	Χαμηλού κινδύνου	Χαμηλές συγκεντρώσεις στο γάλα 4 ώρες μετά την per os πρόσληψη
Anti-TNF	Πιθανά χαμηλού κινδύνου	Χαμηλά επίπεδα ή μη ανιχνεύσιμο αν και περιορισμένες αναφορές
Metro & Cipro	Αποφυγή	Υψηλές συγκεντρώσεις στο γάλα

ECCO Statement 6A

Ο θηλασμός δεν επηρεάζει τη δραστηριότητα της ΙΦΝΕ ως ανεξάρτητος παράγων [EL2]

ECCO Statement 4E

Εμβόλια με ζώντες μικρο-οργανισμούς πρέπει να αποφεύγονται σε νεογνά που έχουν εκτεθεί σε anti-TNF παράγοντα αφού ανιχνεύσιμα επίπεδα παρατηρούνται έως τον 6^ο μήνα ζωής [EL5]. Δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για τα υπόλοιπα εμβόλια [EL4]



ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ

Εμβόλια με ζώντες μικρο-οργανισμούς

- MMR (ιλαρά-παρωτίτιδα-ερυθρά)
- Ανεμοβλογιά-έρπης ζωστήρ
- Κοινής γρίπης (ενδορρινικό)
- Πολιομυελίτιδα
- Τυφοειδής πυρετός
- Κίτρινος πυρετός
- BCG

ΕΙΔΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ

ΚΥΗΣΗ & ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ECCO Statement 7D

Η έγκυος ασθενής με ΙΦΝΕ πρέπει να αξιολογηθεί όσον αφορά τον κίνδυνο για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση [EL4]. Συστήνεται η χορήγηση χαμηλού ΜΒ ηπαρίνης σε κάθε έγκυο ασθενή με ΙΦΝΕ που βιώνει υποτροπή, απαιτεί νοσηλεία ή παρουσιάζει επιπλέον παράγοντες κινδύνου [EL3]

ΚΥΗΣΗ & ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ

ECCO Statement 7G

Η γαστροσκόπηση, η κολονοσκόπηση και η ERCP [EL4] θεωρούνται γενικά ασφαλείς στην εγκυμοσύνη: ωστόσο πρέπει να εκτελούνται όταν υπάρχει ισχυρή ένδειξη ει δυνατόν στο 2^ο τρίμηνο [EL5]. Οι αιμοστατικές πράξεις είναι ασφαλείς αλλά πρέπει να εκτελούνται με προσοχή [EL5]

ΚΥΗΣΗ & ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ

Table 2. First trimester fetal and maternal adverse effects [cases].

Maternal complications					
Type	Gestational week of AE	Gestational week of endoscopy	Type of endoscopy	Temporal relation?	Causal relation?
Hyperemesis gravidarum	11	11	Sigmoidoscopy	Yes	Unlikely
Upper respiratory tract infection	11	32	Sigmoidoscopy	No	Unlikely
Hospital admittance for examination of abdominal pain [no cause found]	12	12	Sigmoidoscopy	Yes	Unlikely
Fetal complications					
Spontaneous abortion	7	6.3	Colonoscopy	Yes	Probable
Spontaneous abortion	9	8	Colonoscopy	Yes	Probable

N=42 (NC=19/EK=23)
case-control study

Table 3. Second trimester fetal and maternal complications [cases].

Maternal complications					
Type	Gestational week of AE	Gestational week of endoscopy	Type of endoscopy	Temporal relation?	Causal relation?
Hospital admittance for examination of abdominal pain [urinary tract infection and constipation]	15	15	Colonoscopy	Yes	Unlikely
Surgical treatment of abscess	20	5	Colonoscopy	No	Unlikely
Parastomal hernia	20	20	Colonoscopy	Yes	Unlikely
Acute appendicitis and appendectomy	22	26	Colonoscopy	No	Unlikely
Gestational diabetes	26	14	Sigmoidoscopy	No	Unlikely
Pancreatitis	24	27	Sigmoidoscopy	No	Unlikely
Fetal complications					
None	-	-	-	-	-

Table 4. Third trimester fetal and maternal complications [cases].

Maternal complications					
Type	Gestational week of AE	Gestational week of endoscopy	Type of endoscopy	Temporal relation?	Causal relation?
Gestational cholestasis	30	6	Colonoscopy	No	Unlikely
	36	24	Colonoscopy	No	Unlikely
	37	32	Sigmoidoscopy	No	Unlikely
Gestational diabetes	Specific week unknown	22	Sigmoidoscopy	No	Unlikely
	31	27	Sigmoidoscopy	No	Unlikely
	32	29	Sigmoidoscopy	No	Unlikely
External haemorrhoids	36	36	Sigmoidoscopy	Yes	Unlikely
Gestational hypertension	37	17	Sigmoidoscopy	No	Unlikely
Pyelonephritis/urinary tract infection	27	12	Sigmoidoscopy	No	Unlikely
	30	32	Sigmoidoscopy	No	Unlikely
	32	2	Sigmoidoscopy	No	Unlikely
Mechanical ileus	27	21	Sigmoidoscopy	No	Unlikely
Hospital admittance for signs of preterm labour	34	15	Colonoscopy	No	Unlikely
Fetal complications					
Oligohydramnion	30	20	Sigmoidoscopy	No	Unlikely
Premature rupture of membranes	35	20	Sigmoidoscopy	No	Unlikely
Intrauterine growth restriction	32	20	Colonoscopy	No	Unlikely
	34	32	Sigmoidoscopy	No	Unlikely
	35	12	Sigmoidoscopy		

ΚΥΗΣΗ & ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗΣ

Φάρμακο	Κύηση	Θηλασμός
PEG	Χαμηλού κινδύνου	Χαμηλού κινδύνου
NaP	Αντενδείκνυνται	Αντενδείκνυνται
Αδρεναλίνη, ηλεκτροκαυτηριασμός, χρωστικές	Επιτρέπονται όταν υπάρχει απόλυτη ένδειξη	Χαμηλού κινδύνου
Φαιντανύλη	Επιτρέπεται όταν υπάρχει απόλυτη ένδειξη	Χαμηλού κινδύνου
Προποφόλη	Αντενδείκνυται στο 1 ^ο & 2 ^ο τρίμηνο	Χαμηλού κινδύνου
Μιδαζολάμη	Αποφυγή	4 ώρες μετά τη χορήγηση
Πεθιδίνη	Χαμηλού κινδύνου	Χαμηλού κινδύνου σε χαμηλή συγκέντρωση

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Επιθυμητή η σύλληψη σε περιόδους ύφεσης
- Κανένα φάρμακο πλην SSZ & MTX δεν επηρεάζει τη γονιμότητα
- ΜΟΝΟ η θαλιδομίδη & η MTX αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι antiTNF παράγοντες κατά προτίμηση να διακόπτονται μεταξύ της 24^{ης}-26^{ης} εβδομάδας κύησης
- Στο θηλασμό αντενδείκνυνται εκτός της θαλιδομίδης & της MTX και η μετρονιδαζόλη και οι κινολόνες

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ