

# «Το ταξίδι προς τη Μητρότητα στα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα»

**Πριν την κύηση:  
“Έλεγχος της νόσου & τα πρώτα  
βήματα του ταξιδιού”**

**Άννα Κανδύλη  
Ρευματολόγος**

# Ερωτήματα για την περίοδο πριν την κύηση

- 1 Ποιοι είναι οι παράγοντες κινδύνου για υπογονιμότητα;
- 2 Ποιες θεραπείες αυξάνουν το χρόνο μέχρι τη σύλληψη;
- 3 Ποιος θα πρέπει να είναι θεραπευτικός στόχος?

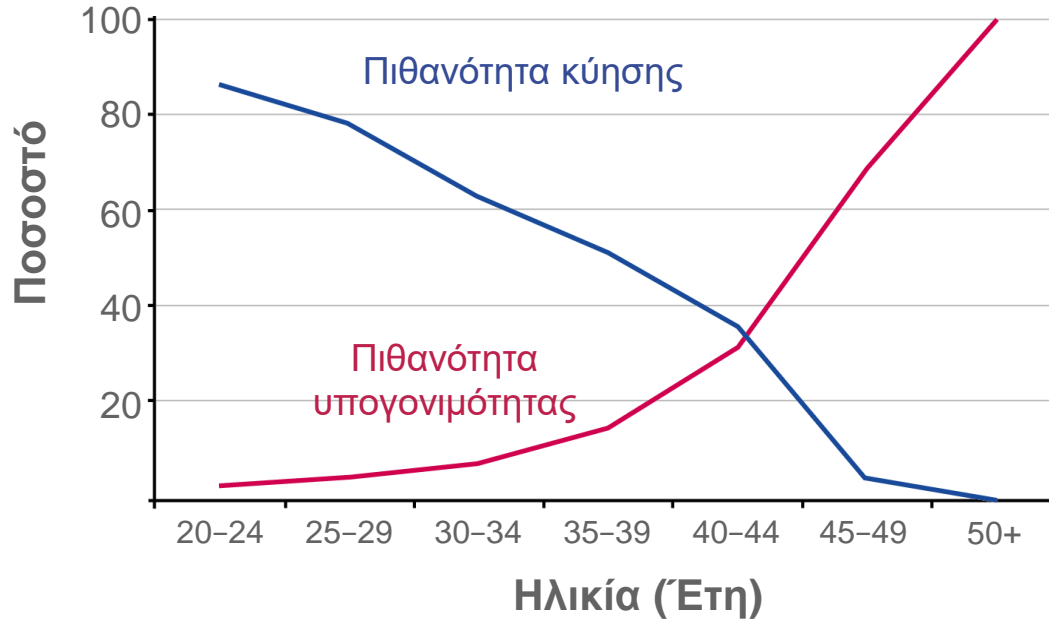
# Υπογονιμότητα

## Κλινικός ορισμός κατά WHO:



Νόσος του αναπαραγωγικού συστήματος που ορίζεται από την αποτυχία σύλληψης μετά από 12 μήνες τακτικής σεξουαλικής επαφής χωρίς μέτρα αντισυλληπτικής προστασίας

# Η ηλικία ως παράγοντας κινδύνου για υπογονιμότητα



# Επίπτωση της ΡΑ στον οικογενειακό προγραμματισμό



Σε μία μελέτη σε γυναίκες με ΡΑ στις ΗΠΑ (n=578), πάνω από το **50%** των γυναικών έκαναν λιγότερα παιδιά σε σχέση με πόσα επιθυμούσαν<sup>25</sup>

Σε ένα δείγμα 1069 γυναικών με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα σε ΗΠΑ, Ηνωμένο Βασίλειο, Γερμανία, Ιταλία και Ισπανία, **τα θέματα οικογενειακού προγραμματισμού απασχολούν 55-63% των γυναικών** αναπαραγωγικής ηλικίας<sup>20</sup>

Πολλοί ασθενείς πιστεύουν ότι οι ανησυχίες τους γύρω από **τα θέματα οικογενειακού προγραμματισμού δεν αντιμετωπίζονται επαρκώς** κατά την διάρκεια των επισκέψεων στον ιατρό<sup>20</sup>

**Ο οικογενειακός προγραμματισμός ανησυχεί ιδιαίτερα τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα και αυτές οι γυναίκες μπορεί να κάνουν λιγότερα παιδιά σε σχέση με πόσα επιθυμούν**

20. Chakravarty E, Clowse MEB, Pushparajah DS, Mertens S, Gordon C et al. Family planning and pregnancy issues for women with systemic inflammatory diseases: patient and physician perspectives. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004081.

25. Clowse M E B, Chakravarty E, Costenbader KH, Chambers C and Michaud K. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):668–674.

# Γονιμότητα στην RA

- Η RA είναι μία από τις σημαντικότερες φλεγμονώδεις ασθένειες που πλήττουν τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία<sup>2</sup>
- Η υπογονιμότητα σε ασθενείς με RA θεωρείται ότι είναι υψηλότερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (25% έναντι 10%, αντίστοιχα), αν και οι λόγοι που την προκαλούν δεν έχουν διερευνηθεί επαρκώς<sup>25,26</sup>



Σχεδόν  $\frac{1}{3}$  των γυναικών που διαγιγνώσκονται με RA πριν συλλάβουν παρουσιάζουν προβλήματα γονιμότητας<sup>2</sup>

2. Brouwer J, Hazes JMW, Laven JSE, Dolhain RJEM. Fertility In Women With Rheumatoid Arthritis: Influence Of Disease Activity And Medication. Ann Rheum Dis. 2015;74(10):1836–1841.

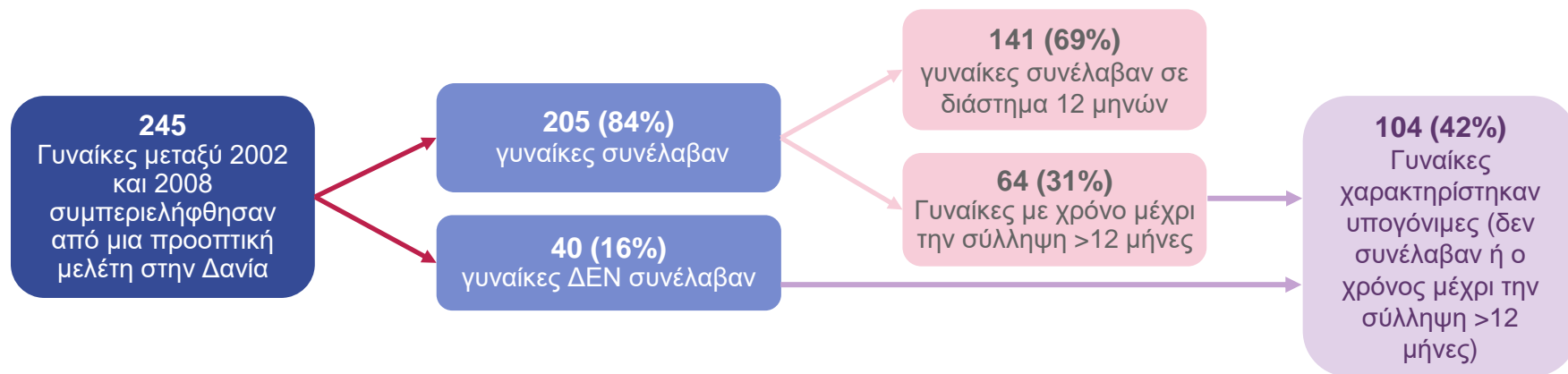
25. Clowse M E B, Chakravarty E, Costenbader KH, Chambers C and Michaud K. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(5):668–674.

26. Østensen M. Rheumatoid arthritis: The effect of RA and medication on female fertility. Nat Rev Rheumatol. 2014;10:518–9.

# Μελέτη PARA

## Σκοπός

Η ταυτοποίηση κλινικών παραγόντων που συνδέονται με υψηλότερο ποσοστό υπογονιμότητας σε γυναίκες με ΡΑ, δηλ. εκείνες που συνδέονται με παρατεταμένο χρόνο έως την εγκυμοσύνη (>12 μήνες)



Η μελέτη PARA είναι μια σημαντική μελέτη που εξέτασε τους πιθανούς παράγοντες που σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά υπογονιμότητας σε γυναίκες με ΡΑ



# Η ενεργότητα της νόσου και τα Φάρμακα επηρεάζουν τον χρόνο μέχρι την κύηση σε γυναίκες με RA

Πρώτη προοπτική μελέτη σε ασθενείς με RA= 245 γυναίκες με RA (κατά ACR) με επιθυμία να συλλάβουν (2002 έως 2008)

- 205/245 (84%) γυναίκες με τουλάχιστον μία κύηση κατά την περίοδο παρακολούθησης
- Ανάμεσα σε αυτές, 64 (31%) παρουσίασαν χρόνο μέχρι την σύλληψη >12 μήνες
- 104 (42%) υπογόνιμες γυναίκες= 40 χωρίς κύηση + 64 με χρόνο μέχρι την σύλληψη >12 μήνες

Descriptive statistics of the study population	
Variable	Value*
Age, years	31.3 ±3.9
Nulliparity, n (%)	143 (58)
Smoking, n (%)	34 (14)
Duration of RA, years	3.6 (1.3–8.4)
RF positive, n (%)	180 (73)
ACPA positive, n (%)	161 (66)
Erosions present, n (%)	122 (50)
MTX in the past, n (%)	161 (66)
Biologicals in the past, n (%)	37 (15)
Disease activity (DAS28)	3.7 ±1.2

\*Values are given as mean±SD, n (%) or median (25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup> percentile).

# Η Ηλικία και Απουσία προηγούμενης κύησης είναι παράγοντες κινδύνου για Υπογονιμότητα

Cox regression analysis for occurrence of pregnancy in female patients with RA			
Variable	HR	95% CI	p Value
Age (per year)	0.96	0.92–1.00	0.038
Nulliparity	0.52	0.38–0.70	<0.001
Smoking	0.89	0.57–1.37	0.585
Disease duration (per year)	1.00	0.98–1.03	0.685
RF positivity	0.84	0.57–1.23	0.369
ACPA positivity	0.79	0.55–1.14	0.212
DAS28 (per point)	0.81	0.71–0.93	0.002
NSAIDs	0.66	0.46–0.94	0.022
Prednisone	0.61	0.45–0.83	0.002
Sulfasalazine	0.83	0.62–1.13	0.234
Past use of MTX	1.35	0.99–1.84	0.059

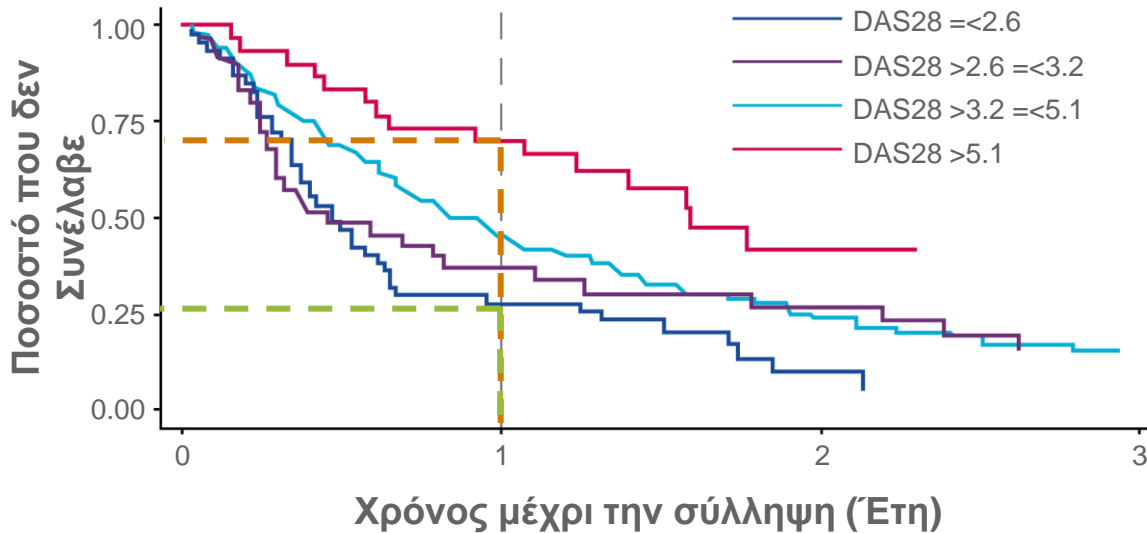
# Η υψηλή ενεργότητα νόσου σχετίζεται με μεγαλύτερο χρόνο μέχρι την σύλληψη σε ασθενείς με RA

Cox regression analysis for occurrence of pregnancy in female patients with RA			
Variable	HR	95% CI	p Value
Age (per year)	0.96	0.92–1.00	0.038
Nulliparity	0.52	0.38–0.70	<0.001
Smoking	0.89	0.57–1.37	0.585
Disease duration (per year)	1.00	0.98–1.03	0.685
RF positivity	0.84	0.57–1.23	0.369
ACPA positivity	0.79	0.55–1.14	0.212
<b>DAS28 (per point)</b>	<b>0.81</b>	<b>0.71–0.93</b>	<b>0.002</b>
NSAIDs	0.66	0.46–0.94	0.022
Prednisone	0.61	0.45–0.83	0.002
Sulfasalazine	0.83	0.62–1.13	0.234
Past use of MTX	1.35	0.99–1.84	0.059

**20% μικρότερη πιθανότητα για κύηση για ΚΑΘΕ ΜΟΝΑΔΑ DAS28!**

# Υψηλότερο DAS28 σχετίζεται με μεγαλύτερο χρόνο μέχρι την σύλληψη σε ασθενείς με RA

20% μικρότερη πιθανότητα για κύηση για ΚΑΘΕ ΜΟΝΑΔΑ DAS28!



Μόνο 25% των ασθενών με ανενεργή νόσο δεν θα πετύχει κύηση στους 12 πρώτους μήνες

Περίπου 75% των ασθενών με υψηλή ενεργότητα νόσου δεν θα πετύχουν κύηση τον πρώτο χρόνο

# Τα ΜΣΑΦ είναι παράγοντας κινδύνου για Υπογονιμότητα

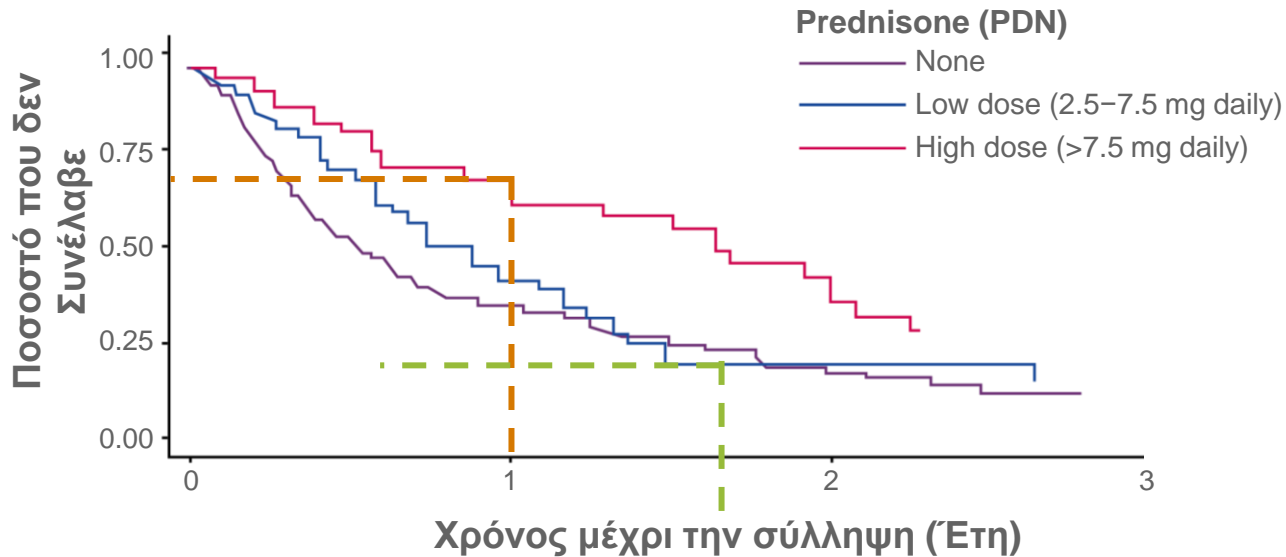
Cox regression analysis for occurrence of pregnancy in female patients with RA			
Variable	HR	95% CI	p Value
Age (per year)	0.96	0.92–1.00	0.038
Nulliparity	0.52	0.38–0.70	<0.001
Smoking	0.89	0.57–1.37	0.585
Disease duration (per year)	1.00	0.98–1.03	0.685
RF positivity	0.84	0.57–1.23	0.369
ACPA positivity	0.79	0.55–1.14	0.212
DAS28 (per point)	0.81	0.71–0.93	0.002
<b>NSAIDs</b>	<b>0.66</b>	<b>0.46–0.94</b>	<b>0.022</b>
Prednisone	0.61	0.45–0.83	0.002
Sulfasalazine	0.83	0.62–1.13	0.234
Past use of MTX	1.35	0.99–1.84	0.059

# Η χρήση Πρεδνιζόνης σχετίζεται με μεγαλύτερο χρόνο μέχρι την σύλληψη σε ασθενείς με RA

Cox regression analysis for occurrence of pregnancy in female patients with RA			
Variable	HR	95% CI	p Value
Age (per year)	0.96	0.92–1.00	0.038
Nulliparity	0.52	0.38–0.70	<0.001
Smoking	0.89	0.57–1.37	0.585
Disease duration (per year)	1.00	0.98–1.03	0.685
RF positivity	0.84	0.57–1.23	0.369
ACPA positivity	0.79	0.55–1.14	0.212
DAS28 (per point)	0.81	0.71–0.93	0.002
NSAIDs	0.66	0.46–0.94	0.022
<b>Prednisone</b>	<b>0.61</b>	<b>0.45–0.83</b>	<b>0.002</b>
Sulfasalazine	0.83	0.62–1.13	0.234
Past use of MTX	1.35	0.99–1.84	0.059

# Η χρήση Πρεδνιζόνης σχετίζεται με μεγαλύτερο χρόνο μέχρι την σύλληψη σε ασθενείς με RA

Συσχέτιση με την δόση(ανεξάρτητα από την ενεργότητα της νόσου)



Μόνο 30% των ασθενών χωρίς PDN δεν επιτυγχάνουν εγκυμοσύνη εντός των πρώτων 12 μηνών

Σχεδόν το 75% των ασθενών που λαμβάνουν περισσότερα από 7,5 mg PDN πριν από τη σύλληψη δεν επιτυγχάνουν εγκυμοσύνη εντός των πρώτων 12 μηνών

# Πιθανές αιτίες υπογονιμότητας σε ασθενείς με ΡΑ

ΑΙΤΙΑ	ΓΕΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ	ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ
Ηλικία>35 έτη	Ελάττωση αριθμού ωοθυλακίων και εφεδρειών ωοθηκών	Ανωορρηκτικοί κύκλοι
Υψηλή ενεργότητα νόσου	Πόνος, δυσκαμψία, μειωμένη λειτουργική ικανότητα, κόπωση	Μειωμένη libido, πιο αραιές σεξουαλικές σχέσεις
Κατάθλιψη	Χαμηλή αυτοεκτίμηση, αρνητική εικόνα σώματος	Μειωμένη libido, πιο αραιές σεξουαλικές σχέσεις
Χρήση ΜΣΑΦ	Σύνδρομο LUF (Luteinized Unruptured Follicle)	Ανωορρηκτικοί κύκλοι
Αγχώδεις διαταραχές	Άγχος για αλλαγή θεραπείας και πιθανές εξάρσεις, φόβος για κληρονομικότητα και για ανικανότητα φροντίδας παιδιών	Επιλογή για ολιγομελή οικογένεια

Ostensen,M. Nat. Rev. Rheumatol.10,518-519 (2014)



## Συστάσεις σε γυναίκες με RA που σκοπεύουν να συλλάβουν<sup>2</sup>

Παράγοντες κινδύνου που οδηγούν σε παρατεταμένο χρόνο μέχρι την κύηση

ΜΣΑΦ

Πρεδνιζόνη (>7.5 mg daily)

Υψηλή ενεργότητα νόσου

Μεγαλύτερη ηλικία

Απουσία προηγούμενης κύησης

ΣΥΣΤΑΣΗ

Για γυναίκες με RA που σκοπεύουν να συλλάβουν ο στόχος θα πρέπει να είναι η χαμηλή ενεργότητα νόσου αποφεύγοντας τα ΜΣΑΦ και δόσεις πρεδνιζόνης 7,5 mg

Περιορισμός της ενεργότητας της νόσου

# Επίδραση της ενεργότητας της Ψωρίασης στον χρόνο μέχρι την σύλληψη

Η ψωρίαση δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για παρατεταμένο χρόνο μέχρι την σύλληψη<sup>1,2</sup>

- Σε μια προοπτική μελέτη με 22,869 κυήσεις\* (Danish National Birth Cohort, 1996–2003), **δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική αύξηση κινδύνου παράτασης του χρόνου μέχρι την σύλληψη (>5 μήνες) στις γυναίκες με ψωρίαση (n=713 μετά από προσαρμογή\*\* (OR: 1.05, 95% CI: 0.96–1.15)<sup>2</sup>**

PSO	TTP >5 months (n=22,869)	Crude OR	95% CI	Adju. OR**	95% CI
Yes	713	1.11	1.01–1.21	1.05	0.96–1.15
No	22,156	1	–	1	–

OR; odds ratio

Pregnancies eligible for analysis of TTP in this study were restricted to first-time pregnancies. Only women who achieved pregnancy were included in the analysis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bobotsis R et al. Br J Dermatol. 2016 Sep;175(3):464–472.

<sup>2</sup>Adapted from Harder E et al. J Invest Dermatol. 2014 Jun;134(6):1747–1749.

\*Pregnancies eligible for analysis of TTP were restricted to first-time pregnancies, to avoid dependency between observations, resulting in 81,627 pregnancies, excluding women who never become pregnant. Of the 87,692 pregnancies included, 2,553 (3%) were of women with psoriasis.

\*\*The model was adjusted for: maternal pregnancy BMI, pre-pregnancy alcohol consumption measured by units per week, alcohol consumption during pregnancy measured by units per week, smoking and maternal age at conception. All covariates were chosen a priori.

# Χρήση MTX πριν την κύηση

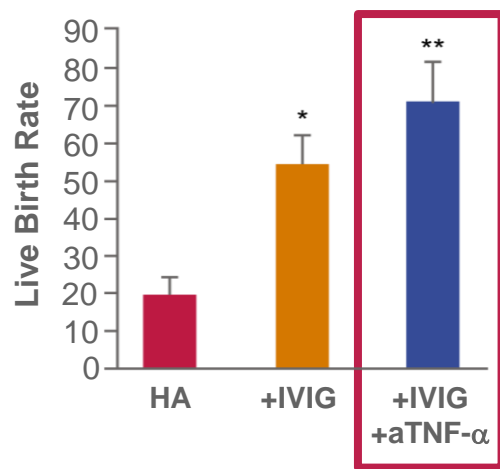
- Η MTX έχει τερατογόνο δράση
- ΔΕΝ επηρεάζει όμως την γονιμότητα

	Pre-MTX (n=66)	Post-MTX (n=66)	P value
<b>Patient Characteristics</b>			
Age at cycle start (y)	34.6 ± 3.9	35.2 ± 3.8	<0.01
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) at cycle start	25.4 ± 5.6	25.5 ± 5.7	NS
Antral follicle count	15.3 ± 7.5	15.2 ± 6.6	NS
Max FSH (mIU/mL)	8.8 ± 3.0	8.0 ± 3.1	NS
<b>Stimulation Characteristics</b>			
Duration of stimulation (d)	13.9 ± 3.8	13.9 ± 4.4	NS
E <sub>2</sub> (pg/mL) on day of hCG	2,563.0 ± 971.0	2,471.0 ± 987.0	NS
Total gonadotropin dose (IU)	3,678.0 ± 1,701.0	4,217.0 ± 1,861.0	<0.01
No. of oocytes retrieved	13.0 ± 6.3	13.7 ± 6.5	NS
No. of 2PN	7.3 ± 3.8	8.0 ± 5.1	NS
Fertilisation rate	77.8% ± 18.7%	76.7% ± 23.3%	NS
No. of embryos transferred	2.3 ± 0.9	2.1 ± 1.3	NS

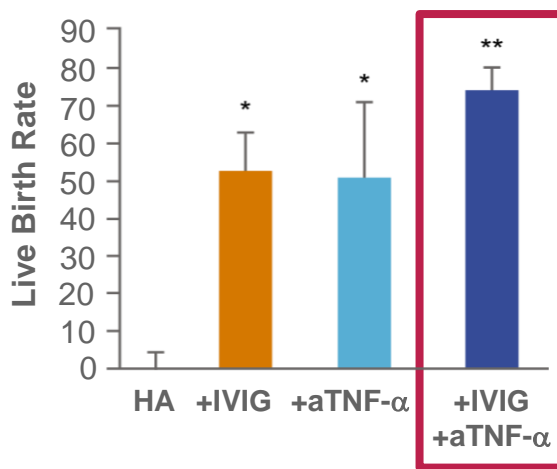
# Περιορισμένα δεδομένα για την επίδραση των Anti-TNFs στην γονιμότητα

- Μείωση της γονιμότητας δεν είναι πιθανή<sup>1-3</sup>
- Ορισμένες διαδικασίες θεραπείας IVF έχουν διεξαχθεί με α-TNF στο γενικό πληθυσμό<sup>1-3</sup>

Patients suffering recurrent spontaneous abortion<sup>2</sup>



Infertile patients (repeat IVF failure)<sup>3</sup>



HA: Heparin + aspirin

+IVIG: HA with intravenous administration of IgG purified from pooled human plasma anti-TNFα

aTNF-α: HA with anti-TNF-α

IVIG + aTNF-α: HA with intravenous administration of IgG purified from pooled human plasma anti-TNFα and anti-TNF-α

\* = P<0.05 compared to HA

\*\* = P<0.01 compared to HA

<sup>1</sup>Clark DA. J Reprod Imm. 2010;85(1):15-24; <sup>2</sup>Winger EE and Reed JL. Am J Reprod Immunol. 2008;60(1):8-16; <sup>3</sup>Winger EE et al. Am J Reprod Immunol. 2009;61(2):113-20.

The use of anti-TNF treatment for IVF therapy is off-label. According to the respective SmPCs, women of childbearing potential should use adequate contraception to avoid becoming pregnant during anti-TNF therapy, and contraception should be continued for between three weeks and six months after discontinuation of anti-TNF therapy. Please refer to your local prescribing information.

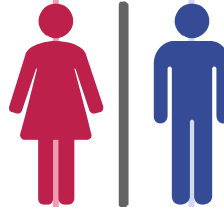
# Επίδραση των α-TNF στη γυναικεία και ανδρική γονιμότητα



Τα αντιρευματικά φάρμακα θα μπορούσαν να βλάψουν τη γονιμότητα, διαταράσσοντας την ωορρηξία και τη σπερματογένεση ή παρεμβαίνοντας στην έκκριση των ορμονών της υπόφυσης και των γονάδων. Ωστόσο, τα στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με α-TNF **δεν επηρεάζει αρνητικά τη γυναικεία και ανδρική γονιμότητα**<sup>4</sup>

## α-TNF στη γυναικεία γονιμότητα

- Η θεραπεία με α-TNF **δεν έχει συσχετιστεί με μειωμένο αριθμό κυήσεων ή παιδιών** σε μελέτες με επαρκές μέγεθος ομάδας ελέγχου<sup>4</sup>
- Τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της α-TNF θεραπείας στη γυναικεία γονιμότητα είναι περιορισμένα<sup>4</sup>



## α-TNF στην ανδρική γονιμότητα

- Ο TNF έχει φυσιολογικό ρόλο στη σπερματογένεση:<sup>4</sup>
  - Παράγεται από βλαστικά κύτταρα στους όρχεις και σε φυσιολογικές δόσεις προάγει την επιβίωση των βλαστικών κυττάρων και αναστέλλει την απόπτωση<sup>4</sup>
  - Υψηλές δόσεις TNF επηρεάζουν τη σπερματογένεση<sup>4</sup>
- **Δεν παρατηρήθηκαν ποιοτικές ή ποσοτικές ανωμαλίες των σπερματοζωαρίων** σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με REMICADE, HUMIRA ή ENBREL σε σύγκριση με τους μάρτυρες και τους υγιείς εθελοντές και με το CIMZIA σε υγιείς εθελοντές<sup>21</sup>

# Συμπεράσματα

RA

Σύμφωνα με την μελέτη PARA ο χρόνος μέχρι την κύηση **ξεπερνά τους 12 μήνες σε ~ 42% των ασθενών με PA<sup>2</sup>**

**Παρατεταμένος χρόνος μέχρι την κύηση** σχετίζεται με την ηλικία, απουσία προηγούμενης κύηση, **ενεργότητα νόσου**, και **χρήση ΜΣΑΦ και prednisone (>7.5 mg/day).**<sup>2</sup>

Οι ασθενείς με PA που σκοπεύουν να συλλάβουν θα πρέπει να αποφεύγουν **ΜΣΑΦ και prednisone >7.5 mg/day**, και **να διασφαλιστεί ότι επιτυγχάνεται επαρκής έλεγχος της νόσου πριν από την εγκυμοσύνη**<sup>2</sup>

axSpA

Υπάρχει **ανάγκη για ευρύτερες μελέτες για την αξιολόγηση της πιθανής επίδρασης της ΑΣ στην εγκυμοσύνη** και στα αποτελέσματα των κήσεων ασθενών με ΑΣ<sup>3</sup>

**Μειωμένη γονιμότητα παρατηρήθηκε σε γυναίκες με χρόνια αρθρίτιδα**, ωστόσο, οι ασθενείς με ΑΣ αποτελούν μειοψηφία των ασθενών και δεν αναφέρθηκαν ξεχωριστά<sup>3</sup>

PsA

Υπάρχουν **περιορισμένα δεδομένα** σχετικά με τα ποσοστά γονιμότητας στις γυναίκες με Ψωρίαση και ΨΑ

2. Brouwer J, Hazes JMW, Laven JSE, Dolhain RJEM. Fertility In Women With Rheumatoid Arthritis: Influence Of Disease Activity And Medication. Ann Rheum Dis. 2015;74(10):1836–1841.

3. Jakobsson GL, Stephansson O, Askling J, Jacobsson LT. Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study. Ann Rheum Dis. 2016;75:1838–1842.