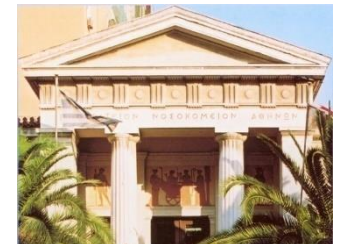




«Βελτιστοποιώντας τα αποτελέσματα της κύησης για τη μητέρα και το παιδί»



Τσαλαπάκη Χριστίνα
Ρευματολόγος, Επιμελήτρια Β'
Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Ιπποκράτειο ΓΝΑ



Καμία σύγκρουση συμφερόντων

Κύηση και ανοσοποιητικό σύστημα

Κύηση

Τοκετός

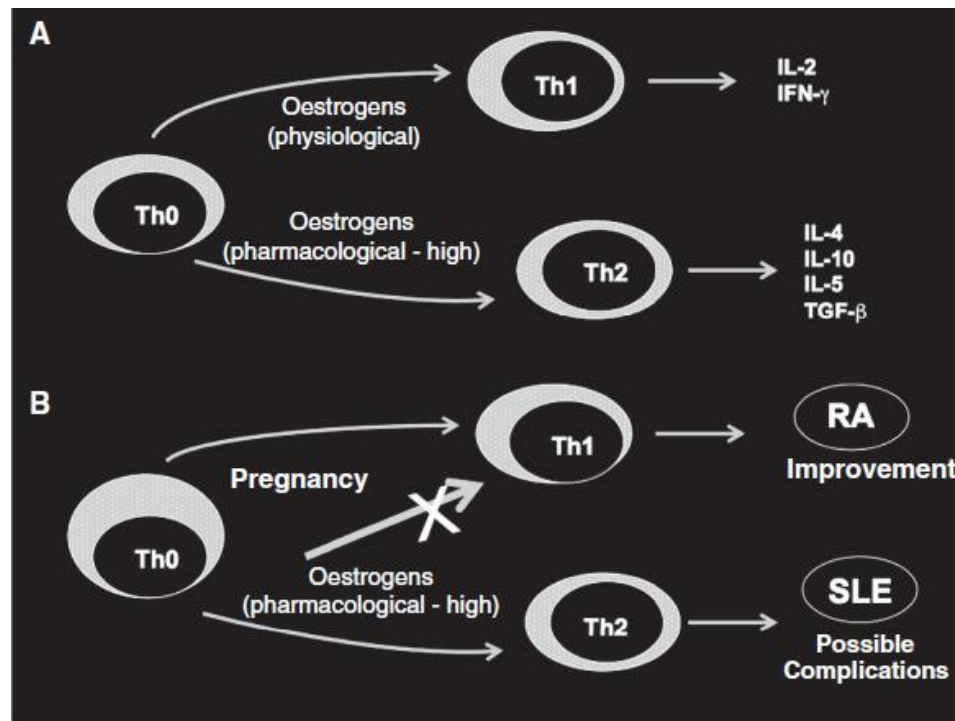
Θηλασμός



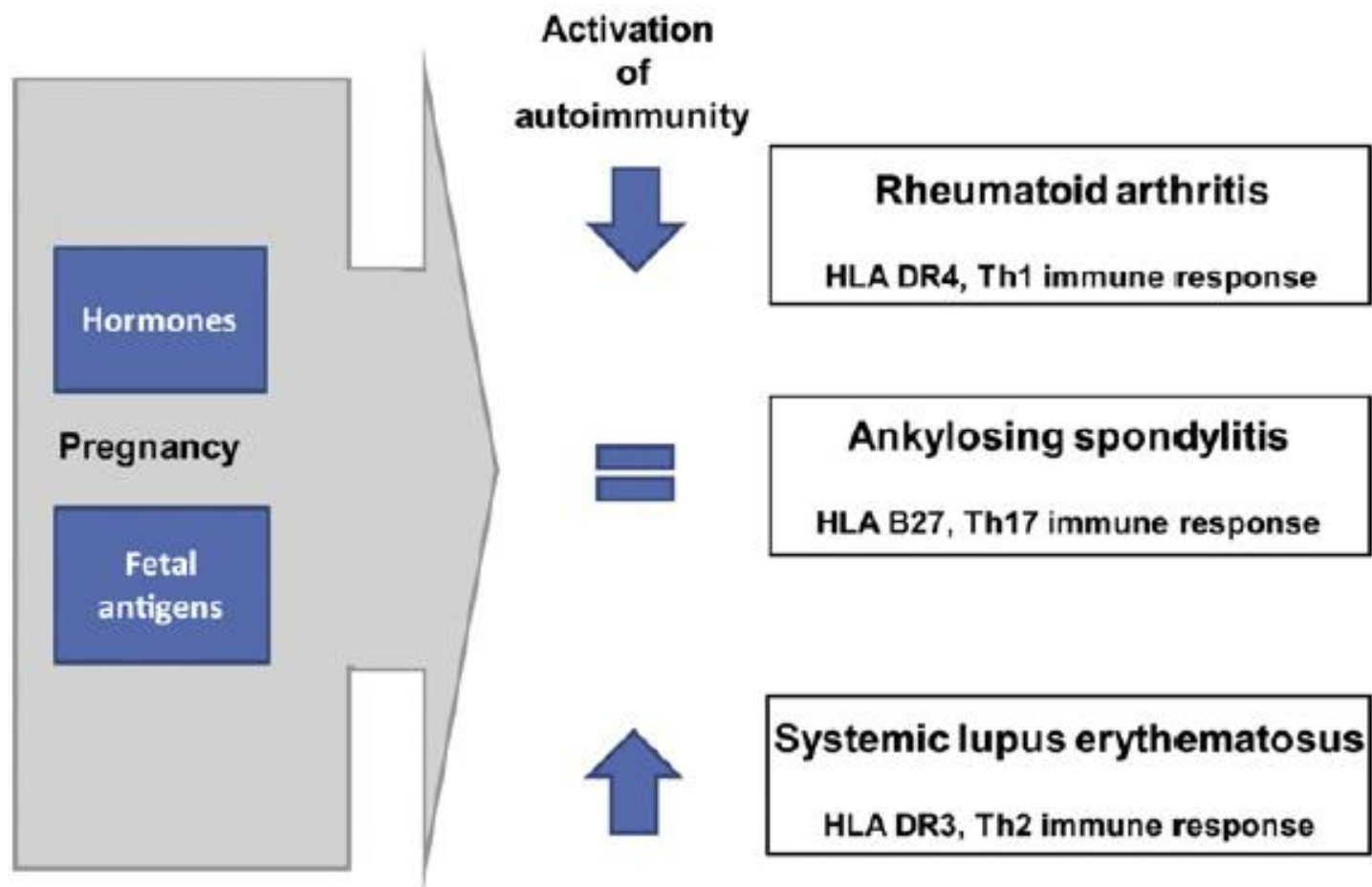
Αλλαγές στο ανοσοποιητικό και νευροενδοκρινικό σύστημα

Στόχος

Μη απόρριψη και ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου
Ομαλή επαναφορά του οργανισμού μετά τον τοκετό



Επιτυχής εγκυμοσύνη = Th2 φαινόμενο



Περίγραμμα

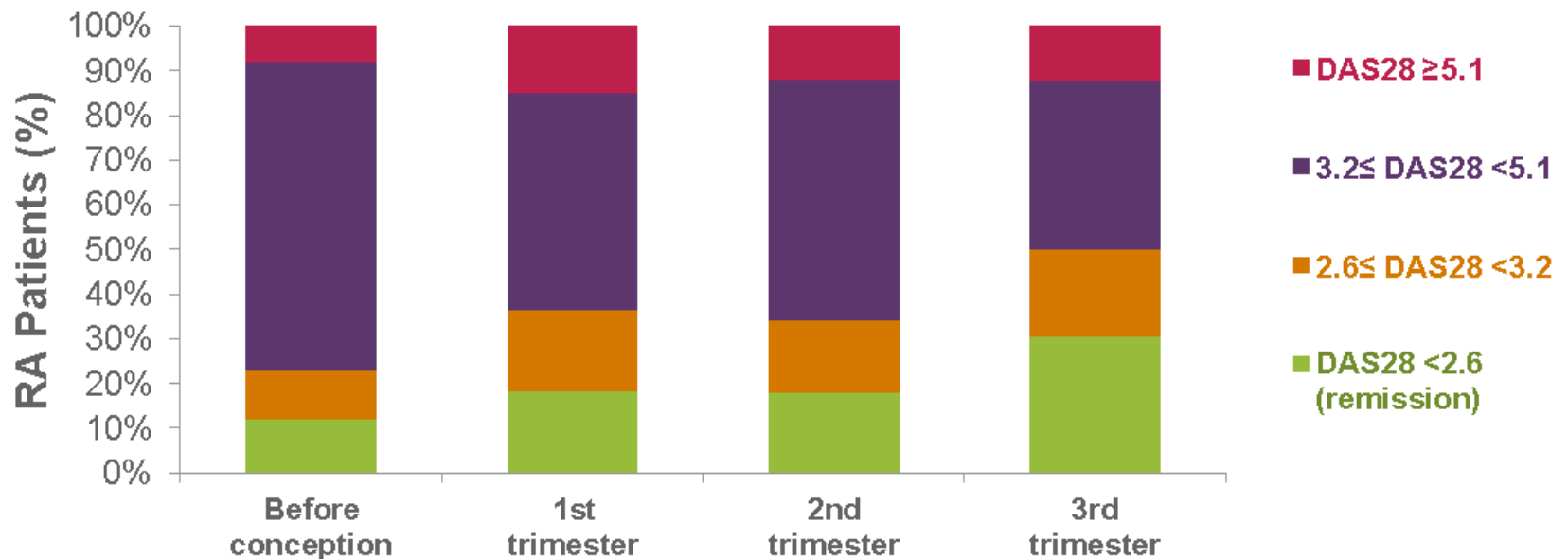
- Τι συμβαίνει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στις ασθενείς με φλεγμονώδεις αρθρίτιδες ?
- Γιατί είναι σημαντικό να είναι η νόσος υπό έλεγχο?
- Υπάρχουν θεραπείες με αποδεκτό προφίλ κινδύνου-οφέλους στην κύηση?

Ενεργότητα της RA κατά την εγκυμοσύνη

n=84 pts

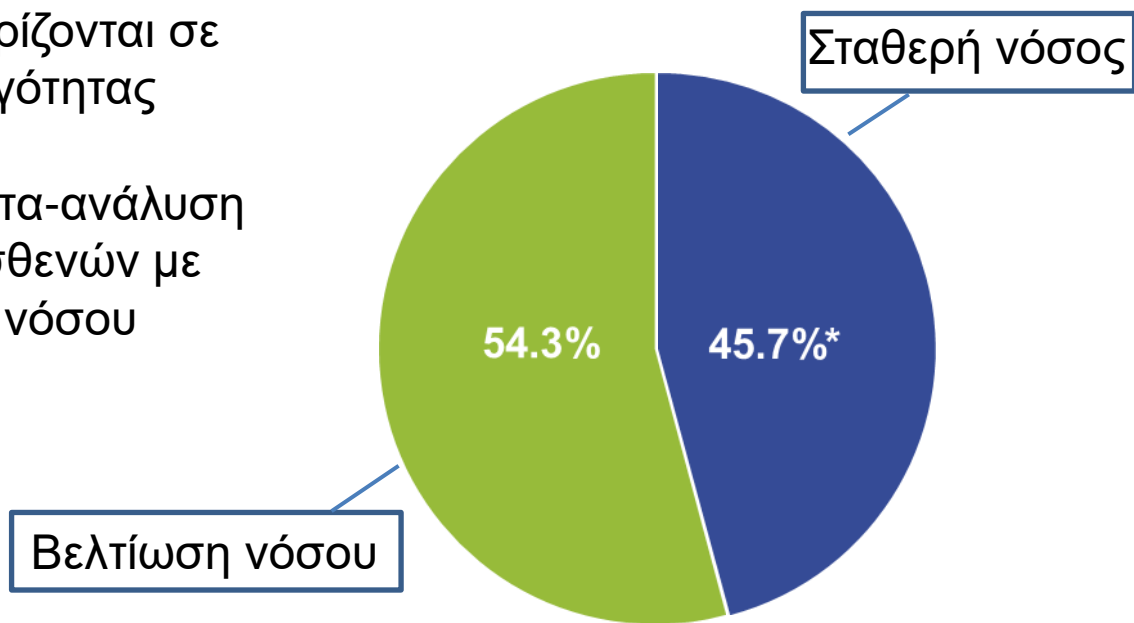
PARA STUDY

- 17% σε ύφεση το 1^ο τρίμηνο → 27% στο 3^ο τρίμηνο
- Ωστόσο ~ 50% παραμένουν σε μέτρια ή σοβαρή ενεργότητα στο 3^ο τρίμηνο
- 39.3% έξαρση μετά τον τοκετό



Ενεργότητα της ΡΑ κατά την εγκυμοσύνη

- ❖ Τα, έως τώρα, δεδομένα δεν στηρίζονται σε καταγραφές με χρήση δεικτών ενεργότητας και αντικειμενικών κριτηρίων
- ❖ Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση ανέδειξε ότι **μόνο το 54,3%** των ασθενών με ΡΑ θα παρουσιάσουν βελτίωση της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

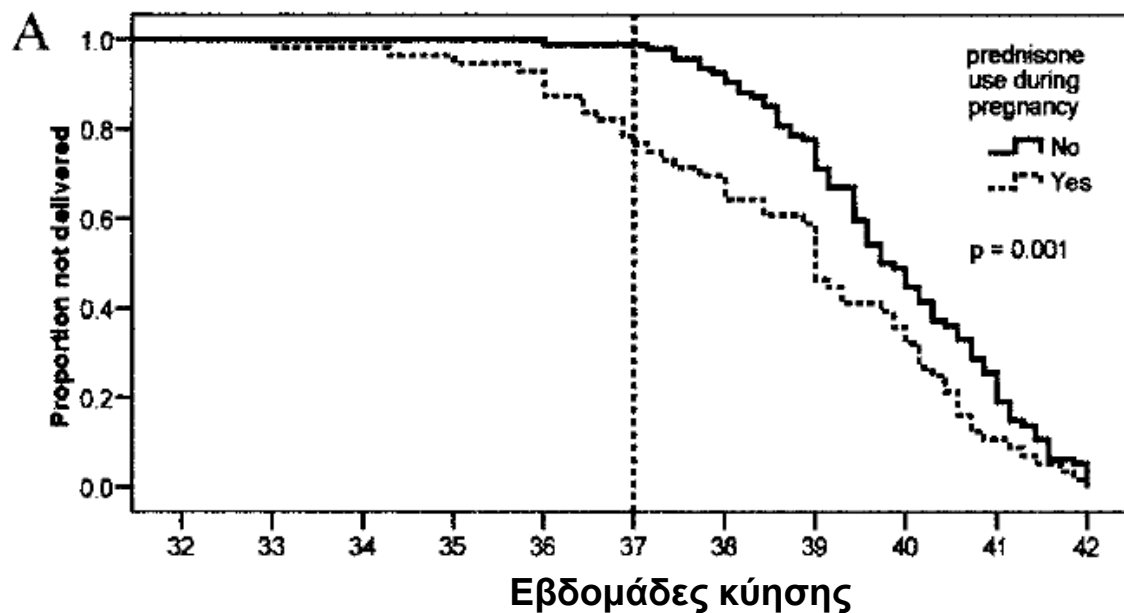


- ❖ Η χαμηλή ενεργότητα νόσου στο 1^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης είναι **καλός προγνωστικός δείκτης** για διατήρηση της χαμηλής ενεργότητας ή και ύφεση.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα και επιπλοκές κύησης

- ❖ ↑ Ενεργότητα νόσου → **ελλιποβαρή νεογνά**
- ❖ RA σε ύφεση → έκβαση τοκετού όπως σε γενικό πληθυσμό

Χρήση στεροειδών → **πρόωρος τοκετός**



Ρευματοειδής αρθρίτιδα και επιπλοκές κύησης

- ❖ 40-50% μεγαλύτερος κίνδυνος για πρόωρο τοκετό και για ελλιποβαρή νεογνά
- ❖ Χ2 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος για ενδομήτριο θάνατο

	Rheumatoid arthritis, N(%)	Norheumatoid arthritis, N(%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^a (95% CI)
Preterm birth				
Gestational week 32–36	94 (7.8)	45 754 (5.3)	1.53 (1.23–1.90)	1.44 (1.14–1.82)
Gestational week <32	17 (1.4)	8090 (0.9)	1.59 (1.04–2.43)	1.55 (0.97–2.47)
Apgar score at 5 min below 7	19 (1.6)	12 246 (1.4)	1.13 (0.72–1.78)	0.99 (0.59–1.65)
Small for gestational age	71 (5.9)	32 939 (3.8)	1.60 (1.25–2.03)	1.56 (1.20–2.01)
Stillbirth	11 (0.9)	3862 (0.4)	2.14 (1.18–3.88)	2.07 (0.98–4.35)
Congenital abnormalities	51 (4.3)	26 519 (3.0)	1.42 (1.07–1.87)	1.32 (0.98–1.79)

- ❖ Μεγαλύτερη ενεργότητα νόσου → Μεγαλύτερος ο κίνδυνος για πρόωρο τοκετό

Outcomes	Severe Disease, HAQ-DI > 0.5	None or Mild Disease, HAQ-DI ≤ 0.5	p*
Preterm delivery	32/159 (20)	34/280 (12)	0.024
SGA	20/158 (13)	19/274 (7)	0.046
Cesarean delivery	73/158 (46)	109/279 (39)	0.146

Αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα και κύηση

- ❖ Σε αντίθεση με τη ΡΑ, στις ασθενείς με ΑΣ δεν παρατηρείται βελτίωση των συμπτωμάτων κατά την κύηση
- ❖ Έκβαση εγκυμοσύνης

Σουηδία (Βάση δεδομένων)
n=301 ΑΣ με 388 τοκετούς
n=698 ομάδα ελέγχου με 1082 τοκετούς

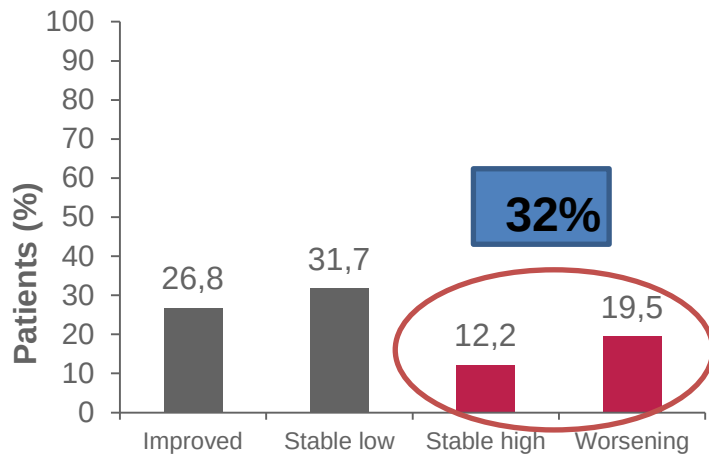
Fetal outcomes	Cases (N=388)	Controls (N=1082)	OR (95% CI)
Preterm birth (< week 37)	35 (9.0%)	53 (4.9%)	1.92 (1.17 to 3.15)
Gestational week 32–36	29 (7.5%)	48 (4.4%)	1.74 (1.02 to 2.96)
Gestational week <32	6 (1.5%)	5 (0.5%)	3.38 (1.03 to 11.1)
5 min Apgar <7	7 (1.8%)	16 (1.5%)	1.22 (0.50 to 2.96)
SGA	12 (3.1%)	16 (1.5%)	2.12 (1.00 to 4.50)
LGA	12 (3.1%)	43 (4.0%)	0.77 (0.32 to 1.82)
Stillbirth	1 (0.3%)	1 (0.1%)	2.79 (0.18 to 44.5)
Pre-eclampsia	17 (4.4%)	28 (2.6%)	1.72 (0.92 to 3.23)
Delivery complications			
Epidural analgesia	103 (26.5%)	283 (26.2%)	1.02 (0.78 to 1.34)
CS	112 (28.9%) [†]	177 (16.4%) [‡]	2.07 (1.53 to 2.82)
Elective CS	64 (16.5%)	70 (6.5%)	3.00 (2.01 to 4.46)
Emergency CS	38 (9.8%)	75 (6.9%)	1.66 (1.09 to 2.54)

Οι ασθενείς με ΑΣ με υψηλή ενεργότητα νόσου έχουν **μεγαλύτερο κίνδυνο** να γεννήσουν **πρόωρα** ή παιδιά **χαμηλού σωματικού βάρους** με καισαρική τομή σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

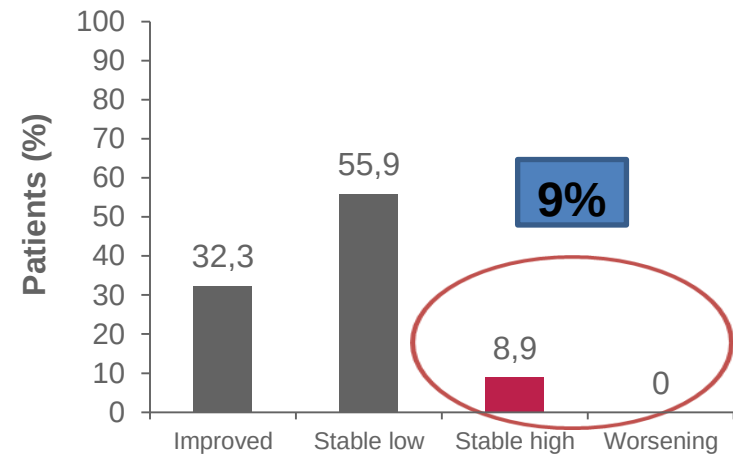
Ψωριασική αρθρίτιδα κατά την εγκυμοσύνη

❖ Ενεργότητα νόσου

Ευνοϊκή εξέλιξη σε αρθρίτιδα και εξάνθημα ωστόσο παραμένει ενεργός νόσος σε σημαντικό αριθμό ασθενών



Προσβολή αρθρώσεων κατά την κύηση



Skin Activity During Pregnancy

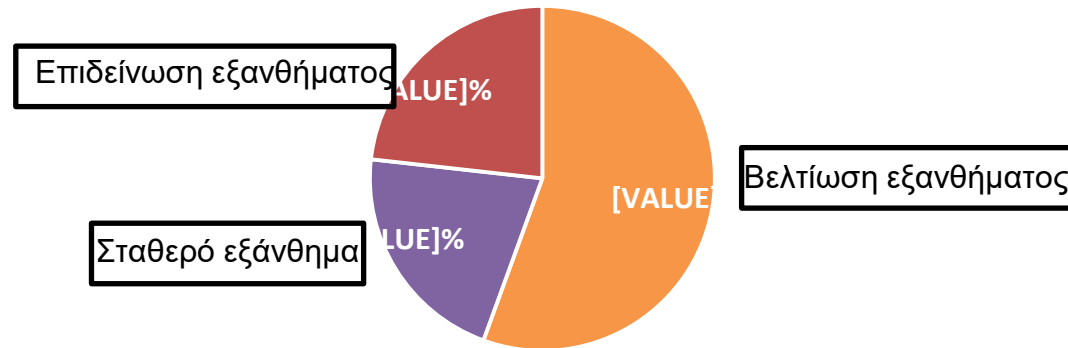
❖ Έκβαση κύησης (δεδομένα από (n=91) εγκυμοσύνες ασθενών με PsA

↑ κίνδυνος για **πρόωρο τοκετό** και για **καισαρική τομή**

Ψωρίαση κατά την εγκυμοσύνη

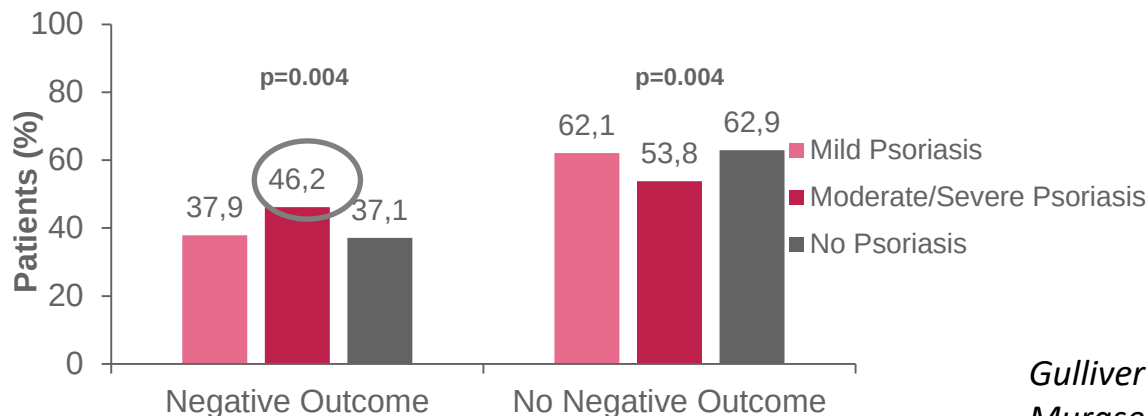
❖ Ενεργότητα νόσου

Δεδομένα από προοπτικές και αναδρομικές μελέτες



❖ Έκβαση κύησης

Δεν είναι ξεκάθαρο αν οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν αρνητική έκβαση κύησης (αυτόματη αποβολή, χαμηλό βάρος γέννησης, περιγεννητική θνησιμότητα). Ωστόσο, παράγοντας κινδύνου θεωρείται η σοβαρότητα της ψωρίασης.



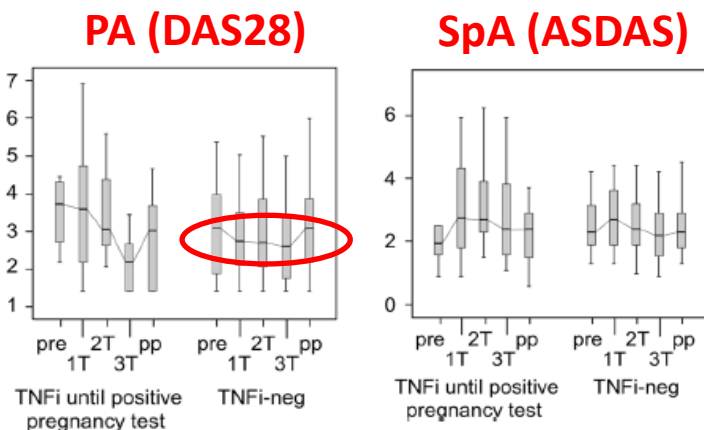
Gulliver W et al. Glob Dermatol. 2015
Murase JE et al. Arch Dermatol. 2005
Raychaudhuri SP et al. Int J Dermatol. 2003

Τι συμβαίνει αν γίνει διακοπή της θεραπείας με TNFi κατά την εγκυμοσύνη σε ασθενείς με RA και SpA?

Προοπτική μελέτη παρακολούθησης
n=136 εγκύων με RA και SpA

	RA (n=75)	SpA (n=61)
TNFi before conception (%)	15 (20%)	24 (39,3%)
Υποτροπή μετά τη διακοπή	29%	25%
RR υποτροπής	3,33 (95% CI 1.8–6.1)	3,08 (95% CI 1.2–7.9)
Ανάγκη επανέναρξης	60%	62,5%

❖ Ήπιο νόσημα → σταθερή ενεργότητα



Παράγοντες κινδύνου για υποτροπή

- Αυξημένη ενεργότητα νόσου
- Διακοπή θεραπείας με anti-TNF

Αντιμετώπιση υποτροπών κατά την κύηση: Κορτικοστεροειδή

❖ Πρεδνιζολόνη

Μεταβολίζεται από ένζυμα του πλακούντα ➡ ~10% καταλήγει στην εμβρυική κυκλοφορία

❖ Βηταμεθαζόνη/δεξαμεθαζόνη

Διαπερνούν τον πλακούντα

Σύσταση για χρήση μόνο στις περιπτώσεις που απειλείται το έμβρυο

Μεγάλες δόσεις ή παρατεταμένη χρήση:
Διαβήτη κύησης, ΑΥ, οστεοπόρωση, πρόωρος τοκετός
Σοβαρές λοιμώξεις, προεκλαμψία

Ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσοκατασταλτικής αγωγής κατά την εγκυμοσύνη: Σοβαρές λοιμώξεις

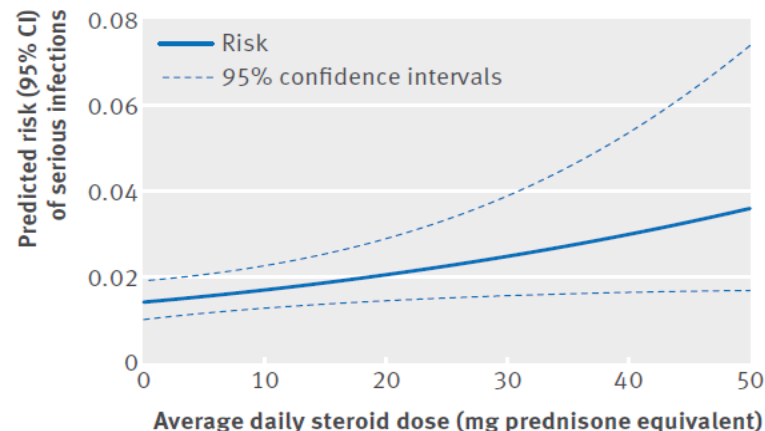
n=4.961 έγκυες ασθενείς που έλαβαν ανοσοκατασταλτική αγωγή

- 0,2% σοβαρές λοιμώξεις
- Μεγαλύτερος κίνδυνος κατά τους τελευταίους μήνες κύησης
- **Μη στατιστικά σημαντική διαφορά του κινδύνου μεταξύ των υποομάδων**

Υποομάδες	Hazard Ratio (95% CI)
Non-biologics vs. steroids	0.81 (0.48–1.37)
Anti-TNFs vs. steroids	0.91 (0.36–2.26)
Anti-TNFs vs. non-biologics	1.36 (0.47–3.93)

Κορτικοστεροειδή

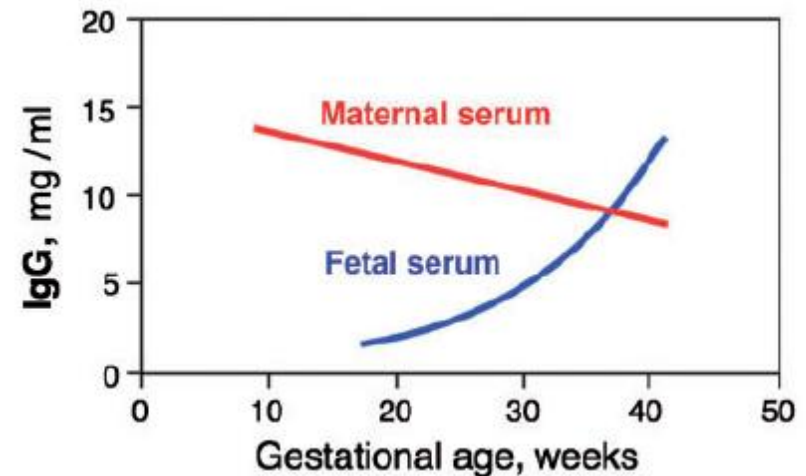
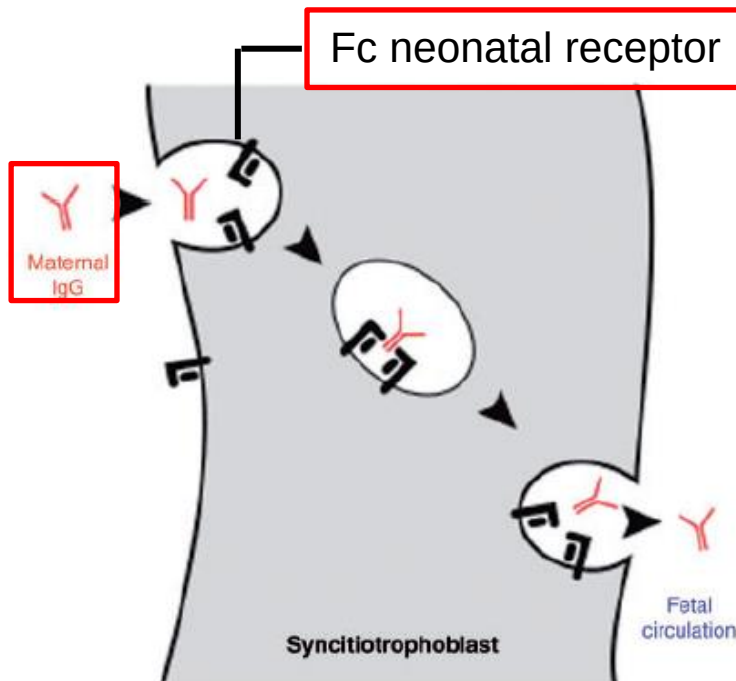
- <10mg/d: ασφαλής δόση για αντιμετώπιση έξαρσης
- **Υψηλές δόσεις : ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου σοβαρών λοιμώξεων**



Μεταφορά αντισωμάτων μέσω πλακούντα

Διαπλακουντιακή μεταφορά IgG αντισωμάτων

- έναρξη **μετά** το 1^ο τρίμηνο εγκυμοσύνης
- **κυρίως στο 3^ο τρίμηνο εγκυμοσύνης**

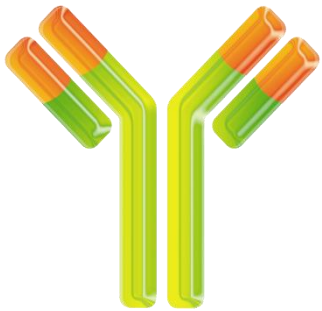


❖ Περισσότερο μελετημένοι βιολογικοί παράγοντες: anti-TNF

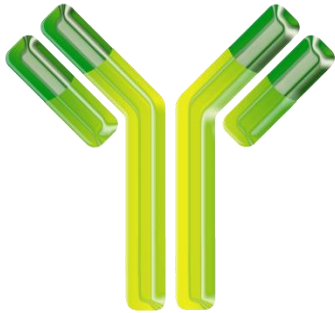
Βιολογικοί παράγοντες

Μονοκλωνικά αντισώματα

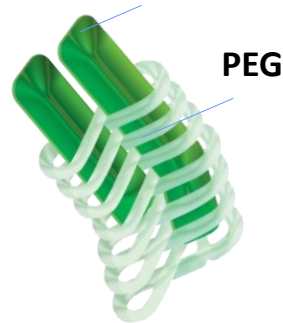
Χιμαιρικά



Ανθρώπινα



Πεγκυλιωμένα Fab'



- Anti-TNF- α (Infliximab)

- Anti-TNF- α (Adalimumab, Golimumab)

Anti-TNF- α (Certolizumab pegol)

- Anti-CD20 (Rituximab)

- Anti-IL6R (Tocilizumab)

Πρωτεΐνες

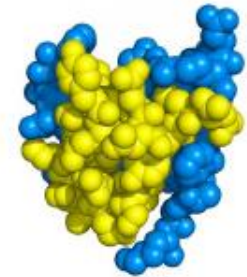
IgG1+ Receptor (πρωτεΐνη σύντηξης)



TNF-R (Etanercept)

CTLA-4 (Abatacept)

Ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη



IL-1ra (Kineret)

Μεταφορά CZP μέσω πλακούντα: μελέτη CRIB

Σκοπός μελέτης

Εκτίμηση επιπέδου μεταφοράς CZP μέσω πλακούντα από τη μητέρα στο έμβρυο

Σχεδιασμός-Μέθοδοι

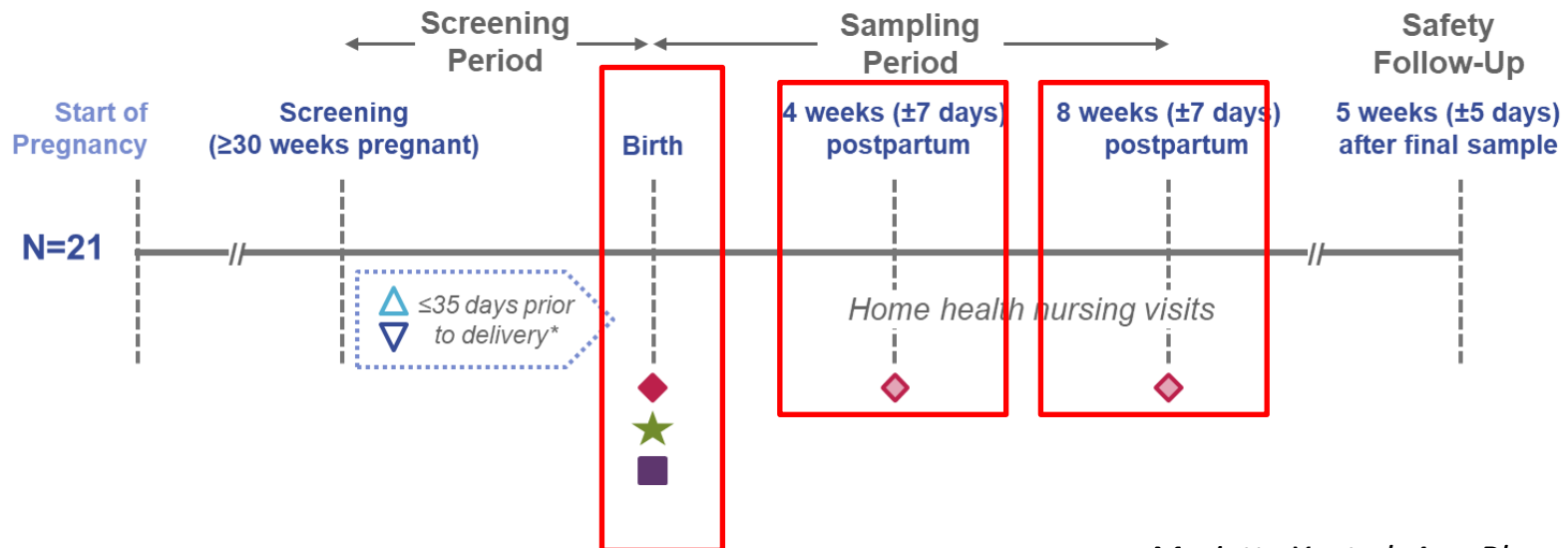
Πολυκεντρική μελέτη

n=21 έγκυες γυναίκες που ήταν ήδη σε αγωγή με CZP (PA, Crohn's, ΨΑ, ΑΣ)

Έλεγχος επιπέδων CZP με highly sensitive CZP-specific ELISA

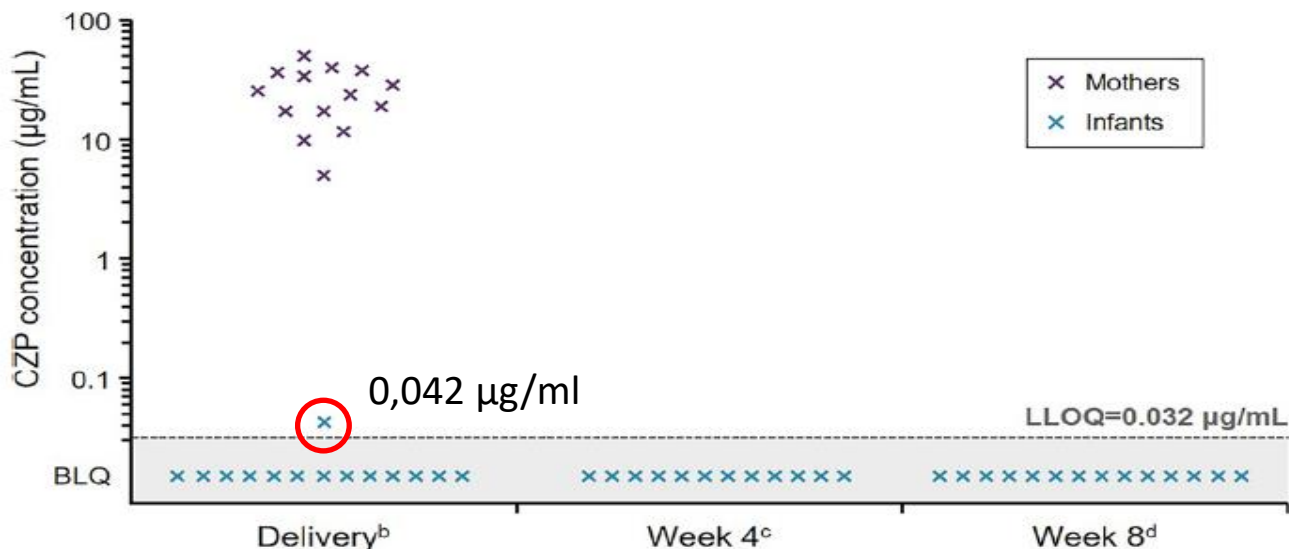
Μέτρηση επιπέδων CZP

- Κατά τον τοκετό σε μητέρα, βρέφος και ομφάλιο λώρο
- Στο βρέφος 4 και 8 εβδομάδες μετά



Μεταφορά CZP μέσω πλακούντα: μελέτη CRIB

Αποτελέσματα



- **Μητέρες**
Διάμεση συγκέντρωση CZP στον τοκετό 24.4 µg/ml
- **Ομφάλιος λώρος**
12/15: μη μετρήσιμα επίπεδα CZP
- **Βρέφη**
13/14 βρέφη: Επίπεδα CZP κάτω από LLOQ (<0.032 µg/mL) στον τοκετό
14/14 βρέφη: Επίπεδα CZP κάτω από LLOQ στις εβδ. 4 και 8

Μεταφορά CZP μέσω πλακούντα: μελέτη CRIB

Αποτελέσματα

Table 2 Safety overview		
n (%) ^a	Mothers (n=21) ^b	Infants (n=16)
Any TEAEs	15 (71.4)	5 (31.3)
Mild TEAEs	4 (19.0)	2 (12.5)
Moderate TEAEs	9 (42.9)	2 (12.5)
Severe TEAEs	2 (9.5)	1 (6.3)
Discontinuation due to TEAEs	2 (9.5)	0
Drug-related TEAEs	3 (14.3)	1 (6.3)
Serious TEAEs ^c	7 (33.3)	2 (12.5)
Deaths	0	0

Σοβαρές α.ε = ανεπάρκεια πλακούντα, ΣΔ κύησης, παράταση τοκετού, διακοπή προόδου τοκετού, λοίμωξη

- ❖ Δεν προέκυψε νέα- μη αναμενόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια
- ❖ Δεν διαπιστώθηκαν συγγενείς ανωμαλίες
- ❖ Δεν ανιχνεύτηκαν αντι-CZP αντισώματα

Κλινικά δεδομένα από τη χρήση Certolizumab Pegol κατά την εγκυμοσύνη

n=339 CZP-exposed pregnancies κυρίως στο 1^ο τρίμηνο – 1/3 έως κ 3^ο τρίμηνο

	Προοπτική ανάλυση (n=226)	Αναδρομική ανάλυση (n=113)	Σύνολο (n=339)	Γενικός πληθυσμός (US)
Ρευματικά νοσήματα (%)	34.5	35.4	34.8	
Crohn Disease (%)	58.4	53.1	56.6	
Έκβαση κύησης				
Live birth (%)	80.5	63.7	74.9	65
Αυτόματη αποβολή (%)	9.3	27.4	15.3	17
Προκλητή αποβολή (%)	9.7	8.8	9.4	19
Ενδομήτριος θάνατος (%)	0.4	0	0.3	
Διαμαρτίες (%)	1.6	3.5		3

Συμπεράσματα

- Τα τελευταία δεδομένα δείχνουν ηπιότερη ευεργετική επίδραση της εγκυμοσύνης στη ΡΑ. Μόνο 54% των ασθενών θα παρουσιάσουν βελτίωση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Η ενεργότητα της νόσου στη ΡΑ έχει άμεση επίδραση στην έκβαση της εγκυμοσύνης.
- Όσο μεγαλύτερη ενεργότητα, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος επιπλοκών και αρνητικής έκβασης (αυτόματες αποβολές, πρόωρος τοκετός, χαμηλό βάρος γέννησης)
- Ομοίως, σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΑΣ, ΨΑ και Ψωρίαση θα έχει ενεργό νόσο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών.
- Υπάρχει ανάγκη ασφαλούς και αποτελεσματικής αγωγής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ώστε να είναι υπό έλεγχο το υποκείμενο νόσημα.
- Διακοπή της θεραπείας ενέχει τον κίνδυνο υποτροπής, ενώ η αντιμετώπιση των υποτροπών με χρήση κορτικοστεροειδών αυξάνει τον κίνδυνο αρνητικών συμβαμάτων (πρωωρότητα, ΑΥ, ΣΔ κύησης, σοβαρές λοιμώξεις)
- Τελευταία δεδομένα δείχνουν ελάχιστη μεταφορά του CΖΡ μέσω του πλακούντα στο έμβρυο, ως εκ τούτου αποτελεί μια επιλογή στις περιπτώσεις που απαιτείται θεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης.