

Κύηση σε γυναίκα με ρευματική νόσο:

Αμηχανία & Πρόκληση

Η οπτική του Ρευματολόγου

Κωνσταντίνος Δ. Γεωργανάς

Ρευματολόγος

Κύηση σε γυναίκα με ρευματική νόσο: προκλήσεις για το Ρευματολόγο

- Πολλά ρευματικά νοσήματα προσβάλλουν γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας
- Δεν μειώνουν τη δυνατότητα σύλληψης
- Οι ρευματοπαθείς όταν μένουν έγκυες:
 - Είναι συνήθως μεγαλύτερης ηλικίας,
 - Έχουν συννοσηρότητες (ΑΠ, νεφρική νόσο, διαβήτη από κορτικοειδή, παχυσαρκία, πνευμονική υπέρταση)
 - Λαμβάνουν πολλά φάρμακα (συχνά ασύμβατα με την κύηση)

Πότε μια κύηση σε ρευματοπαθή είναι υψηλού κινδύνου;

- Προηγούμενη κύηση με επιπλοκές
- Υποκείμενη νεφρική νόσος
- Υποκείμενη καρδιακή νόσος
- Υποκείμενη πνευμονική νόσος (περιλαμβάνεται η πνευμονική υπέρταση)
- Έξαρση ρευματικής νόσου
- Ιστορικό θρόμβωσης
- Παρουσία SSA και SSB αντισωμάτων
- Εξωσωματική γονιμοποίηση
- Δίδυμη, τρίδυμη, κτλ, κύηση
- Ηλικία μητέρας >40 ετών

Κύηση σε γυναίκα με ρευματική νόσο: προκλήσεις για το Ρευματολόγο

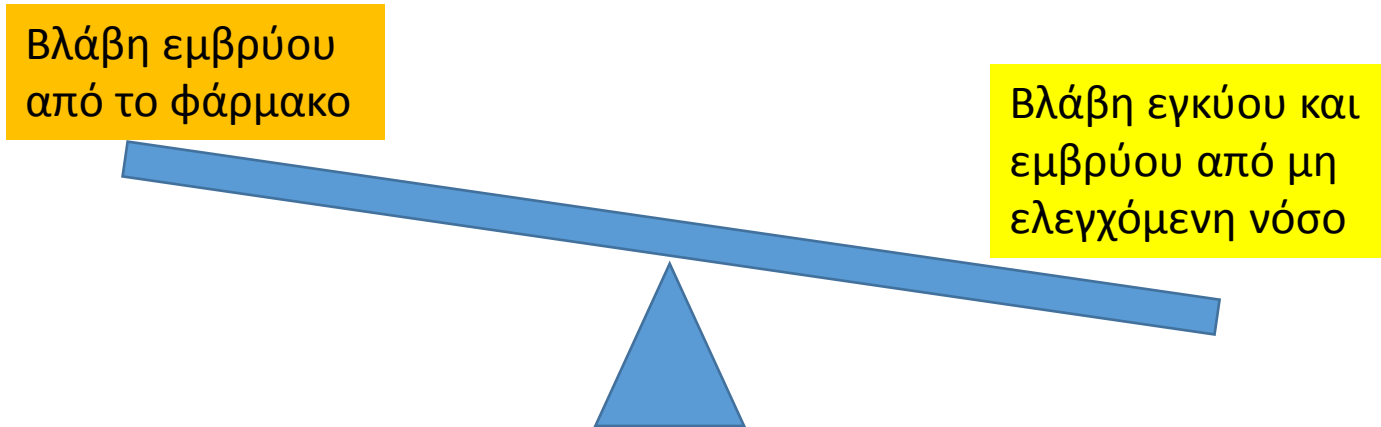
1. Επίδραση της νόσου στην έκβαση της κύησης
 2. Επίδραση της κύησης στη νόσο
 3. Ασφαλής χρήση φαρμάκων
- ✓ Με προσεκτικό σχεδιασμό οι περισσότερες γυναίκες με ρευματική νόσο μπορούν να έχουν επιτυχείς κυήσεις

Φάρμακα

Κύηση σε γυναίκα με ρευματική νόσο: προκλήσεις για το Ρευματολόγο

- Τα περισσότερα φάρμακα δεν επιτρέπονται κατά την κύηση
- Οι κλινικές μελέτες των φαρμάκων αποκλείουν τις εγκύους
- Πληροφορίες για την ασφάλεια από
 - μελέτες σε ζώα
 - κλινική εμπειρία που συσσωρεύεται με το χρόνο (μεγαλύτερη σε παλαιά φάρμακα)
- Υπολογισμός οφέλους/κινδύνων σε κάθε περίπτωση

Χρήση φαρμάκου σε έγκυο με ρευματική νόσο: Υπολογισμός οφέλους/κινδύνων



Μπορούν να χορηγηθούν (υπό προϋποθέσεις)

- **ΜΣΑΦ:**

- Ναι 1^ο & 2^ο τρίμηνο (;;;)
- Όχι 3^ο τρίμηνο (σύγκλιση βοτάλλειου πόρου μετά την 27^η εβδ)
- Προτιμώνται τα παλιά έναντι των Cox-2 λόγω εμπειρίας

- **Κορτικοειδή:**

- Πρεδνιζολόνη, μεθυλπρεδνιζολόνη
(<15mg, δράση στη μητέρα, μόνο 10% της δόσης περνάει στο έμβρυο)
- Βηταμεθαζόνη, δεξαμεθαζόνη
(δράση στο έμβρυο, δεν αδρανοποιούνται από τον πλακούντα)

Χρήση φαρμάκων στην κύηση και στο θηλασμό

Ναι (υπό προϋποθέσεις)

- Υδροξυχλωροκίνη
- Σουλφασαλαζίνη
(εκτός θηλασμού πολύ πρόωρων
ικτερικών νεογνών)
- Αζαθειοπρίνη
- Κυκλοσπορίνη
- Tacrolimus
- IVIG
- Φυλλικό οξύ!!!

Όχι (διακοπή>3μήνες)

- **Μεθοτρεξάτη** (σύνδρομο αμινοπτερίνης)
- **Λεφλουνομίδη**
 - Διακοπή>2 έτη ή χολεστυραμίνη 8gr x3 x11d
 - Ενεργός μεταβολίτης <0.02 mg/L (2φορές)
 - Αν γίνει έκπλυση στην αρχή της κύησης → χωρίς αύξηση διαμαρτιών*
- **Μυκοφαινολικό !!! Διακοπή κύησης!!!**
- **Κυκλοφωσφαμίδη**
 - Ναι σε απειλητικές καταστάσεις μετά το 1^ο τρίμηνο
 - Αν χρειαστεί στο 1^ο τρίμηνο→διακοπή κύησης
- **Διφωσφονικά** (μόνο Risedronate και διακοπή 6-12μήνες πριν, όχι Alendronate σε νέες γυναίκες**)

*Cassina M, et al, Arthritis Rheum 2012;64:2085–94

**Suresh E, et al, Rheumatology 2014;53:19-31

Pregnancy Outcome After Methotrexate Treatment for Rheumatic Disease Prior to or During Early Pregnancy

A Prospective Multicenter Cohort Study

MTX<30mg/w

n=136*
n=188
n=459
n=1107

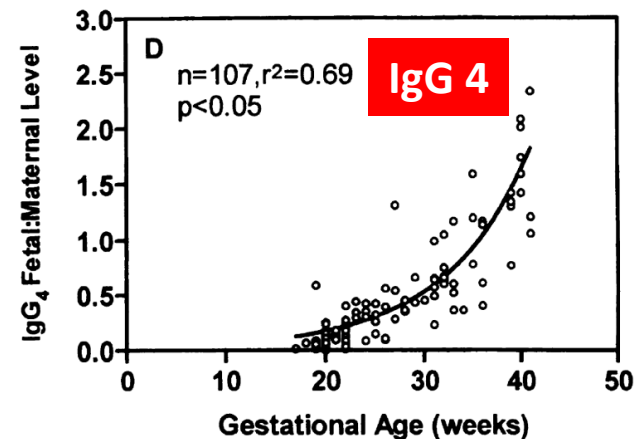
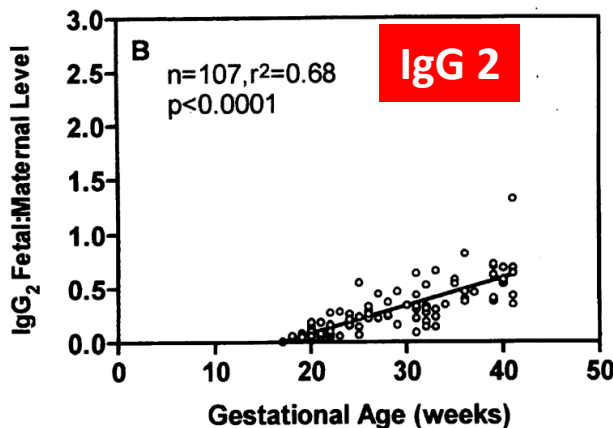
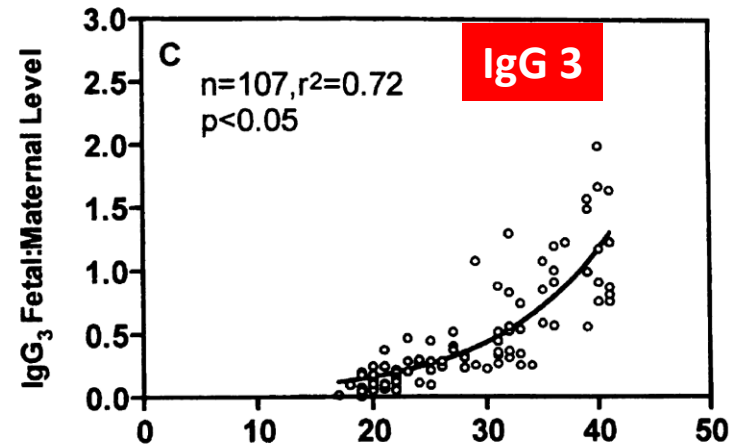
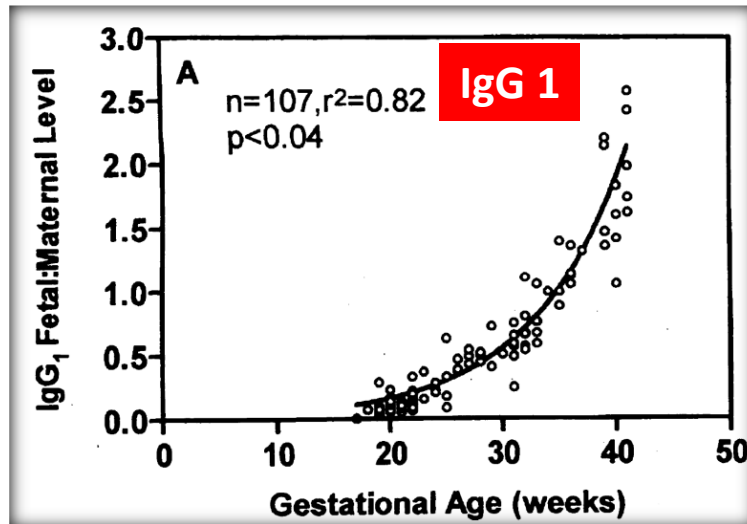
	Αυτόματες αποβολές	Μείζονες διαμαρτίες
MTX pre-conception (n=136)	14,4%	3,5%
MTX post-conception (n=188)	42,5%	6,6%
Disease controls (n=459)	22,5%	3,6%
Non-autoimmune disease (n=1107)	17,3%	2,9%

* MTX pre-conception: λήψη MTX το τελευταίο 3μηνο
50%: -10 εβδ έως -2 εβδ πριν την τελευταία ΕΡ
50% -2 εβδ έως +13 ημέρες από την τελευταία ΕΡ

ΠΧΠ Βιολογικών:
Συνιστώμενοι χρόνοι διακοπής πριν τη σύλληψη-θηλασμό
(κανένα δεν επιτρέπεται κατά την κύηση-θηλασμό)

	Κύηση	Θηλασμός
Etanercept	3 εβδομάδες	-
Certolizumab pegol	5 μήνες	-
Adalimumab	5 μήνες	5 μήνες
Golimumab	6 μήνες	6 μήνες
Infliximab	6 μήνες	6 μήνες
Anakinra	Να μη χορηγείται- Χωρίς οδηγία διακοπής	Να μη χορηγείται- Χωρίς οδηγία διακοπής
Abatacept	14 εβδομάδες	14 εβδομάδες
Tocilizumab	3 μήνες	-
Rituximab	12 μήνες	12 μήνες

Υποτάξεις IgG: Λόγος επιπέδων εμβρύου/μητέρας ανάλογα με την ηλικία κύησης



Αναστολείς TNF στο αίμα ομφαλίου λώρου

	Χρόνος ημιζωής (ημέρες)	Ποσοστό στο αίμα ομφαλίου λώρου σε σχέση με τη συγκέντρωση στον ορό της μητέρας
Infliximab ¹⁻³	8-10	83-400 %
Adalimumab ³	10-20	98-293 %
Etanercept ^{4,5}	4	3,6-7,4 %
Certolizumab pegol ³	14	1,5-24 %

1. Mehadevan U, et al, Gastroenterology 2007;132(suppl 1):A144
2. Zelinkova Z, et al, Aliment Pharmacol Ther 2011;33:1053-8
3. Mehadevan U, et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:286-92
4. Berthelsen BG, et al, Rheumatology 2010;49:2225-7
5. Murashima A, et al, Ann Rheum Dis 2008;68:1793-4

Αναστολείς TNF (TNFi) στην κύηση

- **Ενθαρρυντικά δεδομένα (αρκετές εκατοντάδες περιστατικών)**
- **Έκθεση σε TNFi πριν ή κατά την κύηση (1^ο, 2^ο, 3^ο τρίμηνο) :**
 - **Δεν σχετίστηκε με προβλήματα κύησης**
BSRBR: 130 κυήσεις – αύξηση αποβολών (αλλά κάποιες έπαιρναν και MTX)⁵
 - **Μείζονες διαμαρτίες σπανιότερες από τις αναμενόμενες για τον πληθυσμό (~3%), χωρίς συγκεκριμένα πρότυπα**
 - μόνο 1 περιστατικό VACTERL με etanercept

1. Hyrich KL, et al, Rheumatology 2014;53:1377-85

2. Marchioni RM, et al, World J Gastroenterol 2013;19:2591-602

3. Gisbert JP, et al, Am J Gastroenterol 2013;108:1426-38

4. Clowse M, et al, Arthritis Rheum 2012;64(Suppl):S702

5. Verstappen SM, et al, Ann Rheum Dis 2011; 70:823-6

Χρήση Αναστολέων TNF στην κύηση (;)

Στις ΠΧΠ συνιστάται η αποφυγή τους

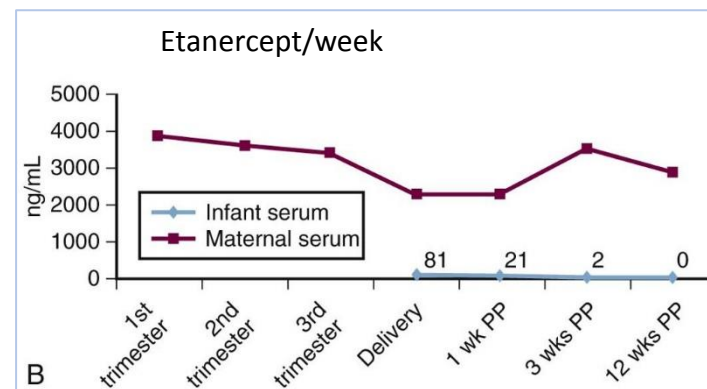
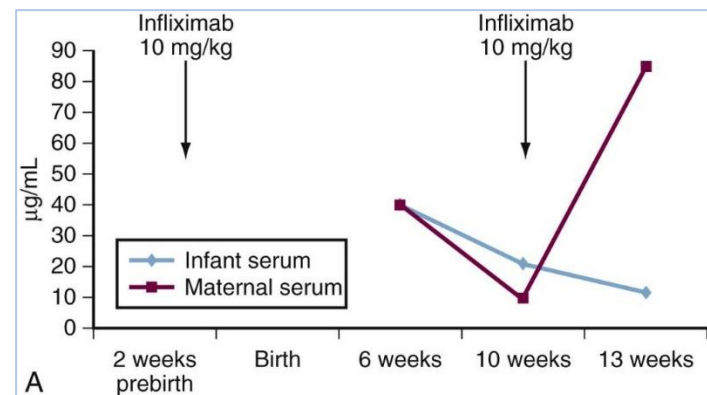
	Χρόνος ημιζωής (ημέρες)	Συνιστώμενος χρόνος διακοπής αν χορηγηθεί στην κύηση*
Infliximab	8-10	21 ^η εβδομάδα
Adalimumab	10-20	28 ^η εβδομάδα
Etanercept	4	32 ^η εβδομάδα
Certolizumab pegol	14	Πιθανά ασφαλές καθόλη την κύηση

Αν χορηγηθούν μετά από αυτό το χρόνο, αποφυγή ζώντων εμβολίων (BCG, rotavirus) στο νεογνό για 6 μήνες !!

*Soh MC, et al, Rheumatology 2015;54:572587

Αναστολείς TNF και Θηλασμός

- Κύρια Ig γάλακτος: IgA
- Μικρές ποσότητες IgG, IgM
- Πολύ μικρές ποσότητες αναστολέων TNF στο γάλα
- Χωρίς προβλήματα στο νεογνό (μικρή εμπειρία κυρίως με ETA και INF)



Τα επίπεδα φαρμάκου των θηλαζόντων νεογνών μειώνονται παρά τη συνέχιση αγωγής στις μητέρες

Anakinra Use During Pregnancy in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes

Zenas Chang,¹ Catherine Y. Spong,¹ Adriana A. Jesus,² Michael A. Davis,² Nicole Plass,² Deborah L. Stone,³ Dawn Chapelle,² Patrycja Hoffmann,³ Daniel L. Kastner,³ Karyl Barron,⁴ Raphaela T. Goldbach-Mansky,² and Pamela Stratton¹

ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY

Vol. 66, No. 11, November 2014, pp 3227–3232

Patient	Diagnosis	Pregnancies				Live births			Offspring	
		Total no.	No. while taking anakinra	No. while not taking anakinra	No. of miscarriages, fetal deaths, or ectopic pregnancies†	Total no.	No. prior to initiation of anakinra	No. while taking anakinra	No. with mutation	Child's diagnosis
1	FCAS	4	0	4	2‡	2	2	0	0	NA
2	FCAS	3	2	1	0	3	1	2	1	FCAS
3	FCAS	4	1	3	0	4	3	1	2	FCAS ×2
4	FCAS	4	3	1	1§	3	0	3	1	FCAS
5	MWS/NOMID	3	0	3	2¶	1	1	0	1	MWS/NOMID
6	NOMID	1	0	1	0	1	1	0	1	MWS/NOMID
7	NOMID	1	1	0	0	1	0	1	0	NA
8	NOMID	1 (twin gestation)	1	0	1#	1	0	1	1 (fetal demise)	NOMID
9	MWS/NOMID	3	1	2	1¶	2	1	1	2	MWS ×2
Total		24	9	15	7	18	9	9	9	

* NA = not applicable (see Table 1 for other definitions).

† All events shown are miscarriages except for the 2 noted otherwise.

‡ One ectopic pregnancy and 1 miscarriage (both while the patient was not taking anakinra).

§ While the patient was taking anakinra.

¶ While the patient was not taking anakinra.

Fetal demise of 1 fetus with renal agenesis at 30 weeks in twin dichorionic-diamniotic pregnancy, while the patient was taking anakinra.

- **Rituximab**

- ~200 περιστατικά κύησης (κυρίως αιματολογικά-NHL)
- Χωρίς σημαντικό ποσοστό διαμαρτιών (αν και έπαιρναν και Χ/Θ)
- Λεμφοπενία νεογνού αν εκτεθεί στο 2^ο ή 3^ο τρίμηνο (όχι στο 1^ο)- αλλά διορθώνεται σε μερικούς μήνες
- Οδηγία: αποφυγή 12 μήνες πριν τη σύλληψη

- **Tocilizumab**

31 κυήσεις:

- 13 διακοπές κύησης
- 7 αυτόματες αποβολές (οι 5 έπαιρναν και MTX)
- 11 νεογνά (9 έπαιρναν και MTX)

Rubbert-Roth A, et al, Arthritis Rheum 2010;62:S161

- **Belimumab**

- Μικρή εμπειρία
- Υπάρχει μητρώο καταγραφής κυήσεων από την εταιρεία
(<http://pregnancyregistry.gsk.com/belimumab>)

ΝΟΣΟΙ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

- ΡΑ και φλεγμονώδεις αρθρίτιδες
- ΣΕΛ και συστηματικά νοσήματα
- Αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο

ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ

Ρευματοειδής αρθρίτιδα και κύηση

- **Παλαιότερη βιβλιογραφία:** βελτίωση PA σε 75% των ασθενών
- **Νεότερη βιβλιογραφία:**
 - Μέτρια ενεργότητα κατά τη σύλληψη → μέτρια βελτίωση 48%
 - Χαμηλή ενεργότητα κατά τη σύλληψη → διατήρηση
 - Ύφεση στο 3^ο τρίμηνο: 16%² , 27%¹ , 39%³
 - Συχνότερη βελτίωση σε οροαρνητική PA⁴
- Αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους νεογνού, ιδίως επί ενεργού νόσου το 3^ο τρίμηνο
- **Η νόσος υποτροπιάζει μετά τον τοκετό**

1. De Man YA, et al, Arthritis Rheum 2008;59:1241-8

2. Barrett JH, et al, Arthritis Rheum 1999;42:1219-27

3. Nelson JL, et al, NEngJMed 1993;329:466-71

4. De Man YA, et al, AnnRheumDis 2010;69:420-3

Ρευματοειδής αρθρίτιδα και κύηση

- Μεγάλος χρόνος για την επίτευξη κύησης στη ΡΑ:
 - 42% >12 μήνες (αυτό το διάστημα οι ασθενείς υποθεραπεύονται)
 - Καθυστέρηση σύλληψης συχνότερα σε:
 - άτεκνες γυναίκες,
 - ψηλό DAS28,
 - λήψη ΜΣΑΦ ή κορτικοειδών >7,5mg/ημ.

Brouwer J, et al, Ann Rheum Dis, *Online First*: 15 May 2014 doi:10.1136

Ρευματοειδής αρθρίτιδα: χειρισμός

1. Διακοπή τερατογόνων φαρμάκων >3 μήνες MTX, LEF (+χολεστυραμίνη)
2. Χρήση ασφαλών φαρμάκων (HCQ, SSZ, πρεδνιζόνη)
3. Αν είναι δυνατό προγραμματισμός κύησης σε χαμηλή ενεργότητα με ασφαλή φάρμακα
4. Επί μη ελεγχόμενης νόσου, χρήση TNFi πριν ή κατά την κύηση (με προσοχή ΚΑΙ επαρκή ενημέρωση ασθενούς!!!)
5. Ασβέστιο, Βιταμίνη D
6. Αύξηση ΤΚΕ (κυρίως), CRP και ορισμένα συμπτώματα της κύησης, δυσκολεύουν την εκτίμηση ενεργότητας της ΡΑ

Ψωριασική αρθρίτιδα

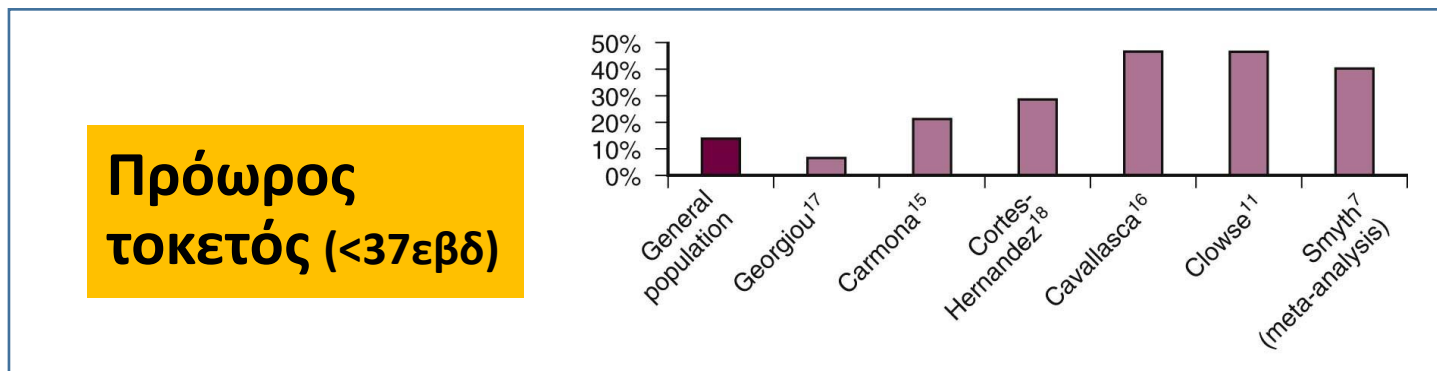
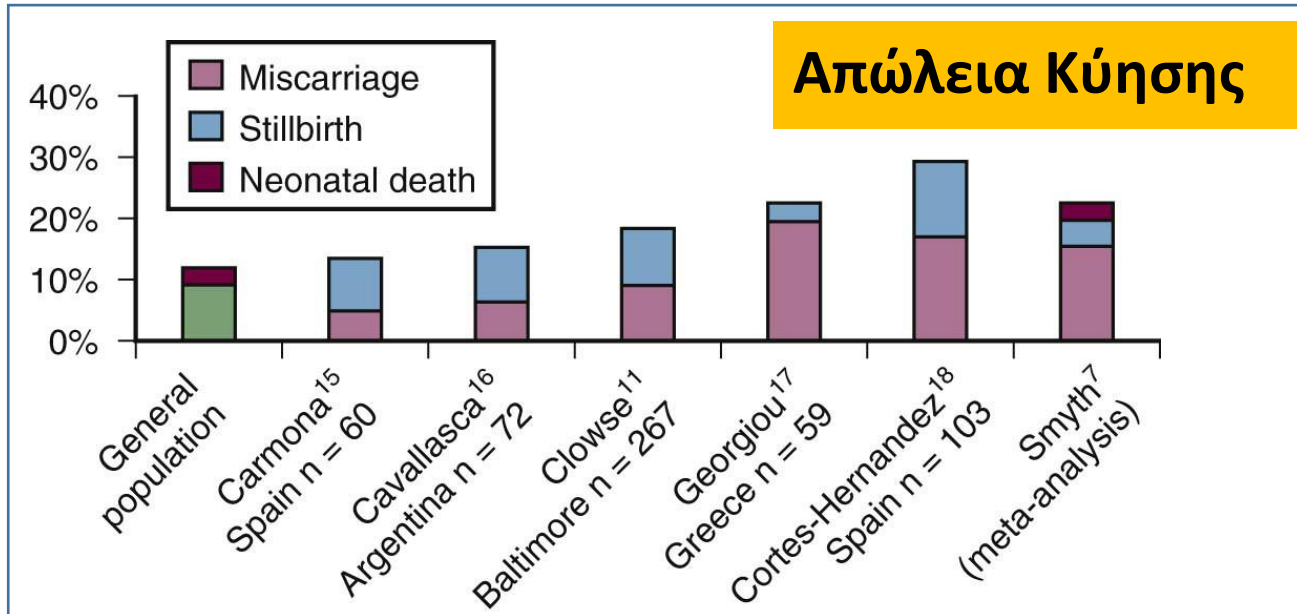
- Λίγα δεδομένα, παρόμοια με RA
- Δεν αυξάνονται οι επιπλοκές της κύησης
- Βελτίωση της νόσου στην κύηση (~50%)
- Υποτροπή μετά τον τοκετό

Αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα

- Δεν αυξάνονται οι αποβολές (15%)
- Τελειόμηνα 93%, υγιή νεογνά, φυσιολογικού βάρους
- Καισαρικές τομές 58%
- Επίδραση κύησης στη νόσο
 - 33,2% αμετάβλητη
 - 30,9% βελτίωση (κυρίως επί περιφερικής αρθρίτιδας)
 - 32,5% επιδείνωση οσφυαλγίας/άλγους ισχίων μετά την 20^η εβδ
- Επιδείνωση συμπτωμάτων μετά τον τοκετό 50%
- Επιδείνωση οστεοπόρωσης (έχουν αναφερθεί και κατάγματα)

ΣΕΛ και συστηματικά νοσήματα

Επιπλοκές κύησης στο ΣΕΛ (μελέτες προοπτικής παρακολούθησης)



A Systematic Review and Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis

Andrew Smyth,* Guilherme H.M. Oliveira,[†] Brian D. Lahr,[‡] Kent R. Bailey,[‡] Suzanne M. Norby,^{§||} and Vesna D. Garovic^{§||}

12 προοπτικές
25 αναδρομικές
μελέτες
1842 ασθενείς
2751 κυήσεις

Επιπλοκές

Έμβρυο	
Αυτόματη αποβολή	16%
Ενδομήτριος θάνατος	3,6%
Νεογνικός θάνατος	2,5%
Μειωμένη ανάπτυξη	12,7%
Ανεπιτυχής κύηση	23,4%
Πρόωρος τοκετός	39,4%

Μητέρα	
Έξαρση νόσου	25,6%
Υπέρταση (συχνότερη σε νεφρίτιδα)	16,3%
Νεφρίτιδα	16,1%
Προεκλαμψία (συχνότερη σε νεφρίτιδα και APL)	7,6%
Εκλαμψία	0,8%

ΣΕΛ:

Παράγοντες κινδύνου για επιπλοκές κύησης

Αύξηση κινδύνου απώλειας κύησης (x2-4)

- Μεγάλη ενεργότητα νόσου κατά τη σύλληψη (40% απώλεια κύησης)
- Υπέρταση
- Ιστορικό νεφρίτιδας ή ενεργός νεφρίτιδα
- Αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο

ΣΕΛ:

Προγνωστικοί παράγοντες έξαρσης νόσου στην κύηση

1. Ενεργότητα νόσου το 6μηνο πριν τη σύλληψη

- Αν υψηλή → 58% έξαρση κατά την κύηση
- Αν χαμηλή: → 8% έξαρση κατά την κύηση

2. Διακοπή φαρμάκων κατά τη σύλληψη

- HCQ → υποτροπές (ήπιες) το 2^ο ή 3^ο τρίμηνο
- Ανοσοκατασταλτικών (MMF, AZA) σοβαρότερες υποτροπές (καλύτερα να συνεχίζεται η AZA)

ΔΔ έξαρσης λύκου (κυρίως νεφρίτιδας) από προεκλαμψία

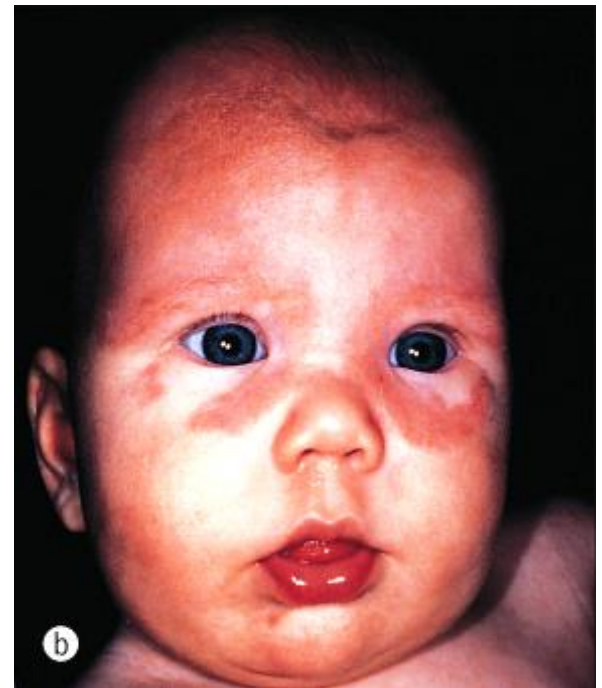
	Προεκλαμψία	Έξαρση λύκου
Πρωτεϊνουρία	>0,3gr/24h ή πρωτ/κρεατ>30	>0,3gr/24h ή πρωτ/κρεατ>30
Κύλινδροι στη Γ8	Όχι	Ναι
Ερυθρά στη Γ8	Όχι	Ναι
Υπέρταση	ΣΠ>20mmHg ή ΔΠ>10mmHg από αρχική	Μπορεί να
Προσβολή δέρματος-αρθρώσεων	Όχι	Συχνά
Σπασμοί	Ναι σε εκλαμψία	Ναι σε προσβολή ΚΝΣ
Ουρικό	Αυξημένο	Κφ (πλην ΧΝΑ)
Λευκωματίνη ορού	Χαμηλή	Πολύ χαμηλή σε νεφρωσικό
Ηπατικά ένζυμα	Μπορεί να αυξηθούν	Σπάνια αυξάνονται
C3 και C4	Χωρίς μεταβολή από αρχικά	Χαμηλά (αυξάνονται στην κύηση)
Αντί-dsDNA	Χωρίς μεταβολή	Αυξημένα

ΣΕΛ: Μέτρα για μείωση νοσηρότητας κύησης (μητέρας-εμβρύου)

1. Σύλληψη μετά από τουλάχιστο 6 μήνες ανενεργού νόσου
2. Αποφυγή τερατογόνων φαρμάκων, αλλά συνέχιση ανοσοκαταστολής όπου χρειάζεται
 - Συνέχιση HCQ
 - Αν χρειάζεται MMF ή Cys, αποφυγή κύησης ή αλλαγή σε AZA
 - Διακοπή αΜΕΑ και αΥΑΤ, έλεγχος ΑΥ με ανταγωνιστές ασβεστίου ή labetalol
3. Χρήση πρεδνιζολόνης στις εξάρσεις νόσου (όχι προφυλακτικά σε ανενεργό νόσο!)
4. Χρήση ασπιρίνης 80-100mg για μείωση κινδύνου θρόμβωσης, προεκλαμψίας, πρόωρου τοκετού
5. Τακτική παρακολούθηση από Γυναικολόγο ΚΑΙ Ρευματολόγο

Νεογνικός Λύκος

- Παθητική μεταφορά αντι-Ro/SSA (και/ή αντι-La/SSB) αντισωμάτων από τη μητέρα στο έμβρυο
- 50% εξάνθημα (μοιάζει με SCLE)
- 50% συγγενής καρδιακός αποκλεισμός
- 10% και τα δύο
- Αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, ηπατοσπληνομεγαλία
- Υποχωρεί στους 6 μήνες (πλην του καρδιακού αποκλεισμού)



Από: Hochberg, Rheumatology, 3rd edition

Συγγενής καρδιακός αποκλεισμός (Congenital heart block, CHB)

Συχνή συμβουλευτική εκτίμηση για μια σπάνια νόσο

- 1-2% των νεογνών μητέρων με αντί-Ro αντισώματα (κυρίως αντί-52-kDa)
- Υποτροπή 10 φορές συχνότερη σε επόμενες κυήσεις (10-20%)
- **Νεογνά:**
 - Θνητότητα (20%),
 - Νοσηρότητα (65% χρειάζονται βηματοδότη δια βίου)
- **Μητέρες:**
 - συνήθως ασυμπτωματικές κατά τον τοκετό, ανακαλύπτονται από τη γέννηση πάσχοντος νεογνού

Συγγενής καρδιακός αποκλεισμός (Congenital heart block, CHB)

Παρακολούθηση αντί-Ro(+) εγκύων

- Από τη 16^η εβδομάδα υπερηχοκαρδιογραφήματα εμβρύου κάθε 2 εβδομάδες τουλάχιστο
- **Στόχος** η ανίχνευση πρώιμων ανωμαλιών του εμβρύου (πρώιμων κολπικών συστολών, περικαρδιακής συλλογής) που προηγούνται του πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού και επιδέχονται θεραπείας
- **Θεραπεία μόνο παρουσία συμπτωμάτων:** (φθοριωμένα κορτικοειδή)
 - Βηταμεθαζόνη 4-6mg/ημ. ή
 - Δεξαμεθαζόνη (νευροτοξικότητα στο έμβρυο)

Σκληρόδερμα

- Αποβολές 15%, Πρόωροι τοκετοί 25-40%, Υπέρταση ή προεκλαμψία 23%
- **Νεφρική κρίση** 2-3% (καταστροφική αν συμβεί). ΔΔ με προεκλαμψία
- **Σε Πνευμονική Υπέρταση:**
 - μητρική θνητότητα 17-33%
 - εμβρυική - νεογνική θνητότητα 7-13%
- Αύξηση συμπτωμάτων ΓΟΠ, βελτίωση Raynaud, δέρμα δεν επηρεάζεται

Αγγειίτιδες, μυοσίτιδες και κύηση

Ισχύουν οι αρχές χειρισμού των συστηματικών νόσων (πχ ΣΕΛ)

- Λίγα δεδομένα. Μικρές σειρές για
 - **Takayasu:**
 - 80% γέννηση υγιούς νεογνού
 - Πιθανή καισαρική τομή για αποφυγή αύξησης πίεσης
 - **Συστηματικές αγγειίτιδες (WG/GPA, MPA, CSS, PAN):**
 - 70% ζώντα νεογνά (50% πρόωρα)
 - **N. Αδαμαντιάδη-Behcet:**
 - Καλές εκβάσεις κύησης
 - Αμφιλεγόμενη η επίδραση της κύησης στη νόσο
 - Χρήση LMW ηπαρίνης επί ιστορικού θρομβώσεων

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Κριτήρια Κατάταξης Sydney 2006 για το Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο (APS)

Clinical Criteria

- 1 Vascular thrombosis*** One or more clinical episodes† of arterial, venous, or small vessel thrombosis‡ in any tissue or organ
- 2 Pregnancy morbidity**
 - (a) One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th wk of gestation, or
 - (b) One or more premature births of a morphologically normal neonate before the 34th wk of gestation because of eclampsia, severe preeclampsia, or recognized features of placental insufficiency§, or
 - (c) Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th wk of gestation, with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded

Laboratory Criteria

- 1 Lupus anticoagulant** present in plasma on two or more occasions at least 12 wk apart, detected according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Hemostasis
- 2 Anticardiolipin antibody** of immunoglobulin (Ig)G or IgM isotype in serum or plasma, present in medium or high titer (>40 GPL or MPL, or >99th percentile), on two or more occasions at least 12 wk apart, measured by a standardized ELISA
- 3 Anti-β₂-glycoprotein I antibody** of IgG or IgM isotype in serum or plasma (in titer >99th percentile) present on two or more occasions at least 12 wk apart, measured by a standardized ELISA

Definite APS is present if at least one of the clinical criteria and one of the laboratory criteria are met. Classification of APS should be avoided if less than 12 wk or more than 5 yr separate the positive antiphospholipid antibody test and the clinical manifestation. In studies of populations of patients who have more than one type of pregnancy morbidity, investigators are strongly encouraged to stratify groups of subjects according to a, b, or c above.

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS)

1. APS με ιστορικό θρομβωτικής εκδήλωσης

- Μεγάλος κίνδυνος μαιευτικών επιπλοκών
- LMW ηπαρίνη x2/ημ +ασπιρίνη →ζώντα νεογνά >70%

Ruiz-Irastorza G, et al, Lancet, 2010;376:1498-1509

2. APS με ιστορικό μαιευτικής επιπλοκής (βάσει των κριτηρίων)

- LMW ηπαρίνη x1/ημ +ασπιρίνη
- Τι γίνεται για ιστορικό εκτός κριτηρίων; (πχ 1-2 αποβολές <10εβδ.;)

3. Αντιφωσφολιπιδικά abs ή αντιπηκτικό λύκου χωρίς ιστορικό θρομβωτικής ή μαιευτικής επιπλοκής

- Απόφαση χωρίς επαρκή δεδομένα, ιδιαίτερα σε γυναίκες χωρίς προηγούμενη εγκυμοσύνη
- Ασπιρίνη ή τίποτα

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) και κύηση

- **Απόδοση μιας αποβολής σε APS όταν:**

- Δεν υπάρχει άλλη εξήγηση
- Αποβολή μετά την εμφάνιση καρδιακής λειτουργίας (10^η εβδ)
- Επανειλημμένα ψηλά APL (πχ, >40 GPL ή MPL)
- Πλακούντας με αγγειοπάθεια-έμφρακτα

- **Μια αποβολή <10εβδ με ασθενώς θετικά APL**

πιθανότερα οφείλεται σε χρωμοσωμική ανωμαλία, λοίμωξη, ορμονική ή ανατομική διαταραχή της μητέρας

- **Θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (APL)**

- Σε γυναίκες με υποτροπιάζουσες αποβολές: 5-21%
- Σε υγιείς έγκυες γυναίκες: 0,5-2%

(8,5% σε μια μελέτη, Saha SP, et al, J Obstet Gynecol 2009;29:614-8)

Πότε πρέπει να συμβουλευούμε μια γυναίκα να μην μείνει έγκυος;

Πνευμονική Υπέρταση	Χρειάζονται αντισύλληψη. Σε μη προγραμματισμένη κύηση συνιστάται διακοπή πριν τη 12 ^η εβδ.
ΧΝΑ σταδίου 4 ή 5	Προεκλαμψία 36-40%, πρόωρος τοκετός 54-80%, μικρά έμβρυα x3, περιγεννητική θνητότητα x5, επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας, χειρότερα επί πρωτεϊνουρίας >1g/ημ.
Ενεργός νόσος	Σοβαρή νόσος στην αρχή της κύησης σπάνια καταλήγει σε υγιές έμβρυο
APS με υποτροπιάζουσες πλακουντιακές επιπλοκές κύησης	Γυναίκες με υποτροπιάζοντα ενδομήτριο θάνατο, πρώιμη σοβαρή προεκλαμψία, σ. HELLP, πολύ χαμηλό βάρος εμβρύου με πτωχή επιβίωση, παρά τη θεραπεία με LMWH+ασπιρίνη, έχουν μικρή πιθανότητα επιτυχίας

Συμπεράσματα

- Με κατάλληλο προγραμματισμό, οι περισσότερες γυναίκες με ρευματική νόσο μπορούν να γεννήσουν υγιή παιδιά
- Θα πρέπει να συνεχίσουν να παρακολουθούνται και από το Ρευματολόγο κατά τη διάρκεια της κύησης
- **Συνεργασία Γυναικολόγου-Ρευματολόγου**

Ευχαριστώ για την προσοχή σας!!!



Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium

Green-top Guideline No. 37a
April 2015

Antiphospholipid antibodies

How should women with antiphospholipid antibodies be treated?

Persistent antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant and/or anticardiolipin and/or β_2 -glycoprotein 1 antibodies) in women without previous VTE should be considered as a risk factor for thrombosis (see Appendix I) such that if she has other risk factors she may be considered for antenatal or postnatal thromboprophylaxis as above. [New 2015]

C

Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial

146 dalteparin
143 no dalteparin

Interpretation:
Antepartum prophylactic dalteparin does not reduce the occurrence of venous thromboembolism, pregnancy loss, or placenta-mediated pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia at high risk of these complications and is associated with an increased risk of minor bleeding.

Panel 1: Specific inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria (1, 2, 3, and 4 must have been met for inclusion):

- 1 Thrombophilia confirmed by one or more of the following:**
 - 1.1 Factor V Leiden: one positive DNA based assay for factor V Leiden (homozygous or heterozygous), or documented activated protein C resistance and a first-degree relative testing positive once for factor V Leiden in a DNA-based assay
 - 1.2 Prothrombin gene mutation (homozygous or heterozygous) in a DNA-based assay
 - or
 - Two abnormal tests, and no normal tests, for one or more of the following:
 - 1.3 Protein C deficiency
 - 1.4 Protein S deficiency: at least one test done outside pregnancy or the 6 week post-partum period, or, in addition to two abnormal tests in pregnancy, one abnormal test obtained in a first-degree relative
 - 1.5 Antithrombin deficiency
 - or
 - 1.6 Anti-phospholipid antibody confirmed by two positive tests for one or more of the following: anticardiolipin IgG (>30 U/ml), anticardiolipin IgM (>30 U/ml), anti-β2 glycoprotein IgG (>20 U/ml), anti-β2 glycoprotein IgM (>20 U/ml), or positive Lupus anticoagulant
- 2 One or more of the following high-risk criteria for pregnancy complications (venous thromboembolism, pregnancy loss, or placenta-mediated complications):**
 - 2.1 Previous history of pre-eclampsia (including late-onset and non-severe pre-eclampsia)
 - 2.2 Previous unexplained birth of a small-for-gestational-age infant (birthweight <10th percentile, corrected for sex and gestational age)
 - 2.3 Previous major placental abruption, defined as an abruption associated with: vaginal bleeding or concealed
- 3 Pregnancy confirmed by a positive serum, or urine βhCG, or by ultrasound**
- 4 Signed informed consent**

Exclusion criteria (any one criterion met led to exclusion):

- 1 21 weeks or more gestational age at time of randomisation**
- 2 Contraindication to heparin therapy, including:**
 - 2.1 History of heparin-induced thrombocytopenia
 - 2.2 Platelet count lower than 100 000 × 10⁹/L
 - 2.3 History of osteoporosis or steroid use (potential increased risk of osteoporosis and osteoporotic fracture with heparin therapy)
 - 2.4 Actively bleeding
 - 2.5 Documented peptic ulcer within 6 weeks (contraindication to anticoagulation)
 - 2.6 Heparin, bisulphite, or fish allergy
 - 2.7 Severe hypertension (systolic blood pressure >200 mm Hg and/or diastolic blood pressure >120 mm Hg; contraindication to anticoagulation)
 - 2.8 Severe hepatic failure (international normalised ratio >1.8): increased likelihood of bleeding
 - 2.9 Women with serum creatinine level greater than 80 μmol/L (1.3 mg/dL) and 24-h creatinine clearance less than 30 mL/min. However, women with serum creatinine clearance of 80 μmol/L (1.3 mg/dL) or less did not require a normal 24-h creatinine clearance to be eligible.
- 3 Geographical inaccessibility (less likely to comply with necessary follow-up visits and care)**
- 4 Need for anticoagulants as judged by the local investigator, including (but not limited to):**
 - 4.1 Women with recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody syndrome
 - 4.2 Women with previous unprovoked proximal venous thromboembolism, whose pulmonary embolism or deep vein thrombosis was treated with anticoagulants (more than 1 month of heparin or warfarin) or inferior vena cava interruption
 - 4.3 Women with mechanical heart valves
 - 4.4 Women on long-term anticoagulants before pregnancy
- 5 Previous participation in the TIPPS trial**
- 6 Below the legal age limit to provide informed consent according to country-specific regulations**

*Examples of explained miscarriage or fetal loss include loss associated with severe congenital malformations, chromosomal abnormalities, neonatal alloimmune haemolytic anaemia, recent cytomegalovirus infection, positive fetal or placental listeria cultures, and women with known abnormal uterine anatomy. †Proximal venous thromboembolism includes pulmonary embolism or deep vein thrombosis occurring at or above the trifurcation of the popliteal vein. ‡Calf vein thrombosis is a deep vein thrombosis that occurs below the trifurcation of the popliteal vein. §Unprovoked refers to a venous thromboembolism that occurs outside all of the following periods: surgery, immobilisation, cast, and/or malignancy. ¶Proximal refers to a venous thromboembolism that occurs above the trifurcation of the popliteal vein.

Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial

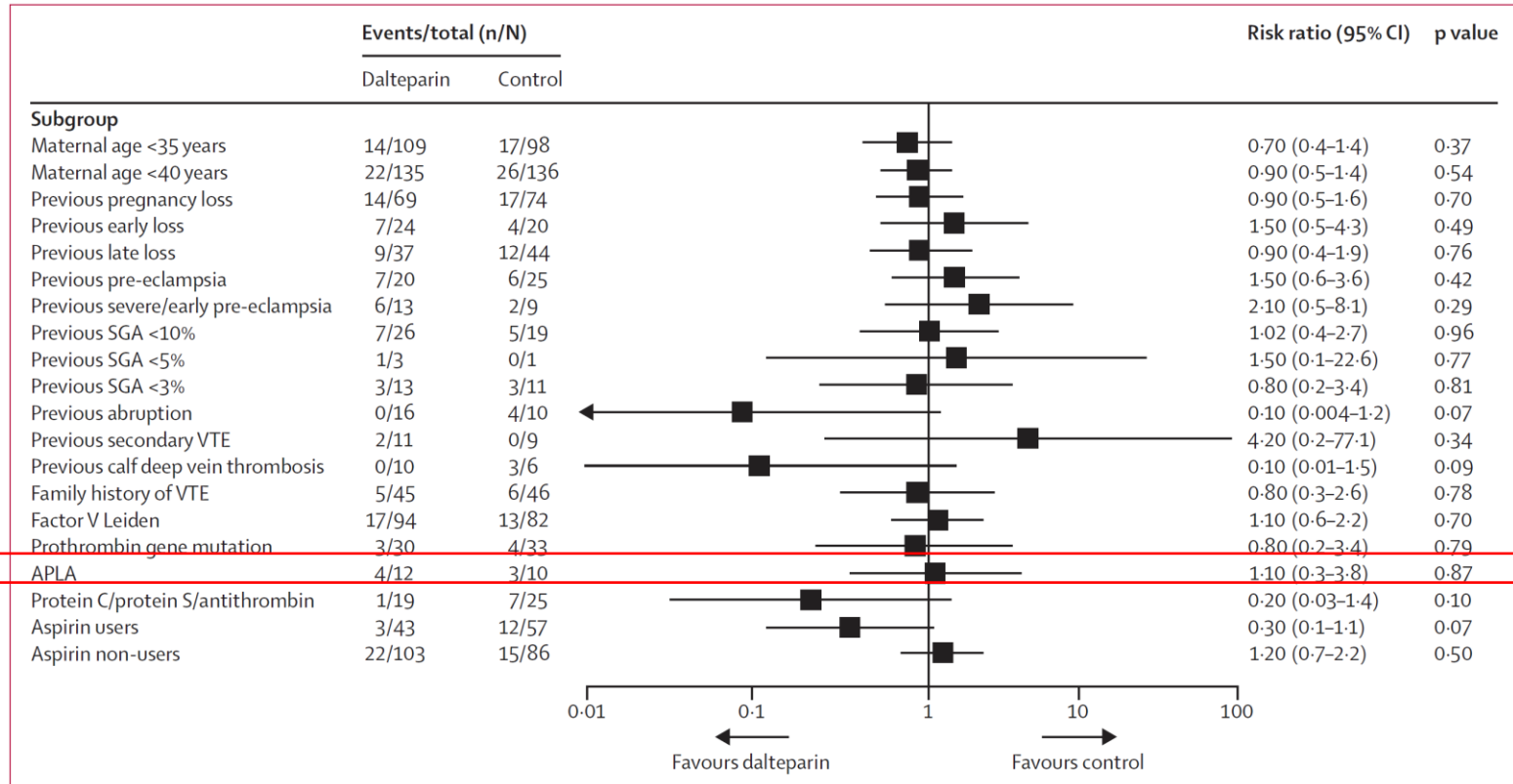


Figure 2: Subgroup analysis forest plot with risk ratio (95% CI) for the primary composite outcome
 The primary composite outcome was major VTE or severe/early-onset pre-eclampsia, SGA infant (<10th percentile), or pregnancy loss. SGA=small for gestational age. VTE=venous thromboembolism. APLA=anti-phospholipid antibodies.

Υποθετικοί μηχανισμοί βελτίωσης ΡΑ στην κύηση

↑ Οιστρογόνα:

- μείωση λειτουργίας Th1 λεμφοκυττάρων,
- μείωση παραγωγής IL-1, IL-6, IL-12, TNF από τα Μκ/Μφ και δενδριτικά κύτταρα,
- αύξηση παραγωγής (αυτο)αντισωμάτων

↑ Προγεστερόνη:

- μείωση παραγωγής IL-1, IL-6, IL-12
- διέγερση Th2 λεμφοκυττάρων

↑ Κορτικοστεροειδή:

- ανοσοκατασταλτική δράση

TABLE 1 Drugs commonly used for the treatment of rheumatic diseases and their effect on pregnancy and breastfeeding

Drug	Effects on organogenesis	Effects on fetus/neonate	Breastfeeding	Authors' recommendations on its use in pregnancy
NSAIDs [29, 32–35]	None	Constriction of ductus arteriosus after 27 weeks gestation; oligohydramnios. Transient anuria and renal failure if used before delivery.	✓	Likely a class effect for all NSAIDs. Use if indicated at lowest dose possible until 32 weeks gestation.
COX-2 inhibitors [31, 35–38]	Teratogenic effects in animals, but not in humans	Similar effects to those of NSAIDs on fetal heart and kidneys.	✓	It would be safer to change to an NSAID in pregnancy until more information is available.
Prednisone [20]	None	Rarely has an effect unless used in very large doses—possible cataracts, adrenal insufficiency and infection.	✓	Use lowest dose possible. When commencing steroids in pregnancy, ensure there is a plan to taper the dose. If disease is persistently active, then consider addition of a DMARD/biologic to ensure the woman does not remain on prolonged courses of high-dose steroids.
HCQ [39–41]	None	None	✓	Continue in pregnancy and breastfeeding.
SSZ [42–45]	Likely no effect	None	✓ except in very preterm jaundiced neonates	Commence folic acid supplementation 5 mg/day 3 months prior to pregnancy. In men with fertility problems, it may need to be switched to another agent as it affects spermatogenesis and motility.
MTX [46–53]	Aminopterin syndrome. High rate of pregnancy loss and <15% rate of congenital anomalies if used in pregnancy, but not pre-conception. No effect if paternal MTX use.	If no congenital anomalies, long-term follow-up of children exposed to MTX did not reveal any problems.	×	Reliable contraception advised. Discontinue at least 3 months prior to pregnancy with daily high-dose folic acid supplementation. Exposed fetuses should be scanned as early as possible (at 16 weeks gestation) to determine whether there are any congenital anomalies to facilitate elective termination if the mother wishes.
LEF [54–57]	In animal studies, malformations of the head, rump, vertebral column and limb defects. Increased rate of miscarriage.	If pregnancy continues, no major structural anomalies noted, especially after cholestyramine washout as suggested by the manufacturer.	×	Reliable contraception advised. Washout with cholestyramine 8 g three times per day for 11 days—repeat until drug levels are <0.03 µg/ml taken 2 weeks apart. If exposed in early pregnancy, offer washout and reassure the woman that birth outcomes of exposed women are no different from disease-matched controls.
AZA [58, 59]	None	Low birthweight and preterm delivery—could be secondary to maternal disease.	✓	Continue in pregnancy and lactation ^a .
Ciclosporin [60]	None	Transient immune alterations in the neonate.	✓	Continue in pregnancy; probably safe in breastfeeding, although a wide range of concentrations are excreted in breast milk.
Tacrolimus [61, 62]	None	None	✓	Continue in pregnancy and safe in breastfeeding.

(continued)

Drugs commonly used for the treatment of rheumatic diseases and their effect on pregnancy and breastfeeding

TABLE 1 Continued

Drug	Effects on organogenesis	Effects on fetus/neonate	Breastfeeding	Authors' recommendations on its use in pregnancy
IVIG [63]	None	None	✓	Can be used, but thromboprophylaxis is advised.
CYC [50, 64–68]	CYC embryopathy with high rate of miscarriage.	Transient cytopenia. No long-term effect on the neonate if it survives pregnancy.	×	Use only if there is life-threatening maternal disease after the first trimester. If maternal disease necessitates CYC in the first trimester, discuss termination.
MMF [69–71]	OMENS and congenital cardiac defects.	Most neonates described in the literature had also been exposed in the period of organogenesis. Phenotype is not dose dependent.	×	Discontinue for at least 3 months prior to pregnancy.
Etanercept [72–74]	Animal studies are reassuring. In addition, some centres for assisted reproduction are using it for the treatment of immune-mediated recurrent miscarriages [75].	Active transplacental transfer of these anti-TNF agents with a risk of neonatal immune suppression if drugs are continued throughout pregnancy.	✓	Continue until 32 weeks gestation ^b . Continue until 21 weeks ^b . Continue until 28 weeks, although evidence is lacking due to difficulty in getting commercially available tests for drug levels ^b .
Infliximab [76, 77]			✓	
Adalimumab [78, 79]			✓	
Certolizumab [78, 80]		Passive diffusion of drug means lower levels are achieved in the neonate.	✓	No evidence as yet, but due to very low levels in cord blood, probably safe to continue in pregnancy.
Rituximab [81–83]	None known.	Transient cytopenias and neonatal B cell depression. Did not affect the efficacy of vaccination.	✓	Attempt to discontinue 12 weeks prior to delivery if at all possible to prevent neonatal B cell depression.

^aAZA converts to active metabolite 6-thioguanine nucleotides in 15 min but the half-life of the active metabolite in erythrocytes is weeks to months. ^bIf given beyond the recommended gestation, the neonate should not receive any live vaccines for the first 6 months of life. The two live vaccines commonly given in the neonatal period are BCG and the rotavirus vaccine. Adapted from [84]. ✓: safe for breastfeeding; ×: unsafe or not recommended for breastfeeding; COX-2: cyclooxygenase 2.

Πότε μια κύηση είναι υψηλού κινδύνου;

- Όταν η μητέρα ή το έμβρυο ή και οι δύο διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών κατά τη διάρκεια της κύησης, του τοκετού ή μετά από αυτόν.

- **Κίνδυνοι για το έμβρυο:**

πρόωρος τοκετός (<37εβδ), πολλαπλή κύηση, συγγενείς ανωμαλίες, μειωμένη ανάπτυξη, αποκόλληση πλακούντα, ενδομήτριος θάνατος (>20 ή >28 εβδ)

- **Κίνδυνοι για τη μητέρα:**

υπέρταση της κύησης (>20εβδ), προεκλαμψία (υπέρταση και πρωτεϊνουρία >0,3gr/24h), εκλαμψία (προεκλαμψία και σπασμοί), διαβήτη κύησης, σήψη, υποτροπή-επιδείνωση νόσου, θρομβωτικά επεισόδια

Πότε μια κύηση είναι υψηλού κινδύνου;

- Όταν η μητέρα ή το έμβρυο ή και οι δύο διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών κατά τη διάρκεια της κύησης, του τοκετού ή μετά από αυτόν.

Κίνδυνοι

Για το έμβρυο

- αποβολή
- πολλαπλή κύηση
- συγγενείς ανωμαλίες
- μειωμένη ανάπτυξη
- αποκόλληση πλακούντα
- Ενδομήτριος θάνατος-
stillbirth(>20 ή >28εβδ)
- πρόωρος τοκετός (<37εβδ)

Για τη μητέρα

- υποτροπή-επιδείνωση νόσου
- υπέρταση της κύησης (>20εβδ)
- προεκλαμψία (υπέρταση και
πρωτεϊνουρία >0,3gr/24h)
- εκλαμψία (προεκλαμψία και σπασμοί)
- διαβήτη κύησης
- σήψη
- θρομβωτικά επεισόδια

A Systematic Review and Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis

12 προοπτικές
25 αναδρομικές
μελέτες

Andrew Smyth,* Guilherme H.M. Oliveira,[†] Brian D. Lahr,[‡] Kent R. Bailey,[‡] Suzanne M. Norby,^{§||} and Vesna D. Garovic^{§||}

Table 4. Analysis of fetal events

Event	Denominator	Fixed-Effects Analysis		Random-Effects Analysis	
		Test for Heterogeneity	Estimated Rate (95% CI)	Estimated Rate (95% CI)	SD Estimate ^a
Induced abortions	Number of pregnancies	<0.001	7.2% (6.0%, 8.4%)	5.9% (3.2%, 8.6%)	5.6%
Spontaneous abortions	Number of pregnancies without induced abortions	<0.001	16.6% (14.7%, 18.5%)	16.0% (12.1%, 19.9%)	7.6%
Stillbirths	Number of pregnancies without induced abortions	0.001	4.0% (2.9%, 5.1%)	3.6% (2.0%, 5.2%)	2.2%
Neonatal deaths	Number of pregnancies without induced abortions	0.050	2.8% (1.9%, 3.8%)	2.5% (1.2%, 3.8%)	1.5%
Unsuccessful pregnancies	Number of pregnancies without induced abortions	0.025	23.0% (20.3%, 25.6%)	23.4% (19.5%, 27.3%)	4.7%
Intra Uterine Growth Retardation (IUGR)	Number of pregnancies without induced abortions	<0.001	14.3% (12.4%, 16.2%)	12.7% (8.8%, 16.7%)	6.8%
Premature Birth Rate	Number of live births	<0.001	37.1% (34.8%, 39.4%)	39.4% (32.4%, 46.4%)	17.6%

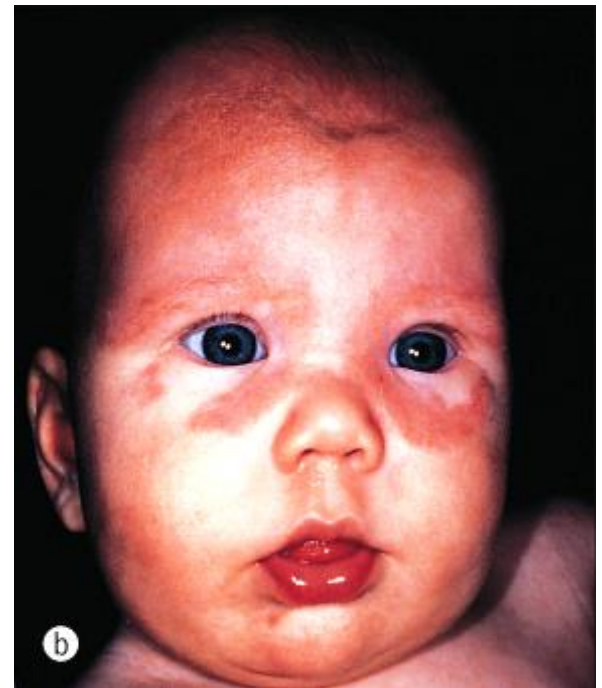
^aTo compute an estimate of the random-effects SD, which depends on the value of the complication rate, the central value from the random-effects model (i.e., the random-effects estimated rate) was used in the calculation.

ΣΕΛ:

- Θάνατος μητέρας 20x του φυσιολογικού πληθυσμού εγκύων (αλλά πολύ σπάνιος)
- Ετήσιος κίνδυνος θανάτου γυναικών στο ΣΕΛ (0,5-1%)
- Κίνδυνος θανάτου εγκύων γυναικών στο ΣΕΛ (0,3%)
- Αίτια: θρόμβωση (και πνευμονική εμβολή), λοίμωξη

Νεογνικός Λύκος

- Παθητική μεταφορά αντι-Ro/SSA (και/ή αντι-La/SSB) αντισωμάτων από τη μητέρα στο έμβρυο
- 50% εξάνθημα (μοιάζει με SCLE)
- 50% συγγενής καρδιακός αποκλεισμός
- 10% και τα δύο
- Αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, ηπατοσπληνομεγαλία
- Υποχωρεί στους 6 μήνες (πλην του καρδιακού αποκλεισμού)



Από: Hochberg, Rheumatology, 3rd edition

Συγγενής καρδιακός αποκλεισμός (Congenital heart block, CHB)

Μηχανισμός

- Αντί-Ro αντισώματα περνούν τον πλακούντα από την ~16^η εβδομάδα και προκαλούν:
 - Μυοκαρδίτιδα
 - Αρρυθμίες
 - Επηρεάζουν την απόπτωση
 - Ανοσολογικά προκαλούμενη βλάβη ερεθισματοαγωγού συστήματος → ίνωση

Συγγενής καρδιακός αποκλεισμός (Congenital heart block, CHB)

- Δεν έχει αποδειχθεί αναστροφή 3^{ου} βαθμού (πλήρους) CHB με θεραπεία, αλλά μπορεί να μειωθεί το φλεγμονώδες φορτίο.
- Έχει περιγραφεί αναστροφή 2^{ου} βαθμού (ατελούς) CHB με θεραπεία.
- Έχει περιγραφεί εξέλιξη από φυσιολογικό ή από 1^{ου} βαθμού CHB σε 3^{ου} βαθμού CHB σε 1 εβδομάδα
- Εξέλιξη από 2^{ου} βαθμού σε 3^{ου} βαθμού CHB μπορεί να συμβεί και μετά τον τοκετό.
- Η διάκριση μεταξύ 2^{ου} και 3^{ου} βαθμού CHB είναι δύσκολη παρουσία εμβρυϊκής ταχυκαρδίας.
- Αν και είναι δύσκολη η διάγνωση του 1^{ου} βαθμού CHB, υπάρχει δυνατότητα να διαγνωστεί με υπερηχοκαρδιογράφημα.

Σκληρόδερμα: Μέτρα για μείωση νοσηρότητας κύησης (μητέρας-εμβρύου)

- 1. Να αποθαρρύνεται η κύηση σε γυναίκες με**
 - Πνευμονική υπέρταση
 - Ιστορικό νεφρικής κρίσης
 - Σοβαρή πνευμονική νόσο
2. Να προηγείται υπερηχοκαρδιογράφημα και λειτουργικός έλεγχος πνευμονικής λειτουργίας για ανίχνευση υποκλινικής νόσου
3. Διακοπή αΜΕΑ και αΥΑΤ πριν την εγκυμοσύνη
4. Χρήση ασπιρίνης 80-100mg για μείωση κινδύνου προεκλαμψίας, πρόωρου τοκετού
5. Παρακολούθηση από Γυναικολόγο και Ρευματολόγο αλλά και Καρδιολόγο ή Πνευμονολόγο αναλόγως της νόσου

Estimated Frequency of Antiphospholipid Antibodies in Patients With Pregnancy Morbidity, Stroke, Myocardial Infarction, and Deep Vein Thrombosis: A Critical Review of the Literature

Table 2. The overall frequency of criteria antiphospholipid antibodies (aPL) in patients with different aPL-related clinical outcomes*

Outcome	Overall criteria aPL frequency				
	aPL confirmation (no)	aPL confirmation (yes)	Prospective studies	Nonprospective studies	All studies†
Pregnancy morbidity (n = 44)					6 (2–13)
PrL (n = 19)	9 (3–13) 15 studies	10 (6–20) 4 studies	6.2 (3–11) 13 studies	15 (7.75–21.25) 6 studies	9 (4.25–13.75)
Early PrL (n = 4)	2 (2–6) 4 studies	–	2 (2–6) 4 studies	–	2 (2–6)
Late PrL (n = 9)	6 (3.5–10.5) 8 studies	0 (0–14.5) 1 study	5.5 (3–15) 4 studies	4 (2.25–9.75) 5 studies	5.5 (3–10.8)
IUGR (n = 3)	9.5 (1.5–20.5) 3 studies	–	9.5 (1.5–20.5) 3 studies	–	9.5 (1.5–20.5)
PEC (n = 13)	4 (2–9) 12 studies	7 (5–12) 1 study	3.5 (2.75–10) 8 studies	6 (2–10.5) 5 studies	4 (2–9)
Severe PEC (n = 9)	5 (1.5–22.3) 7 studies	13 (8–16) 2 studies	13 (6.65–18) 7 studies	6 (2.75–10) 2 studies	8 (1.5–16.5)
EC (n = 3)	–	16.5 (10.8–29) 3 studies	33 1 study	16 (9–17) 2 studies	16.5 (10.8–29)
HELLP syndrome (n = 4)	4 (3–50) 3 studies	2 (2–2) 1 study	2 (2–35.7) 2 studies	4 (2–4) 2 studies	3 (2–14.8)
Stroke/TIA (n = 31)	14 (9–24) 25 studies	6 (3.3–17.8) 6 studies	7.5 (5.25–13.75) 7 studies	16 (8–24) 24 studies	13.5 (6.8–23.3)
MI (n = 24)	10 (4–23.5) 20 studies	18 (16–21) 4 studies	16 (4–28) 14 studies	9 (4.75–14.25) 10 studies	11 (4–23)
DVT (n = 21)	10 (6–15) 16 studies	6 (2–16) 5 studies	18 (18–24) 4 studies	8.5 (5–14) 17 studies	9.5 (5.3–15.8)

* Values are the median percentage (interquartile range) unless indicated otherwise. PrL = pregnancy loss; IUGR = intrauterine growth restriction; PEC = preeclampsia; EC = eclampsia; HELLP = hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets; TIA = transient ischemic attack; MI = myocardial infarction; DVT = deep vein thrombosis.

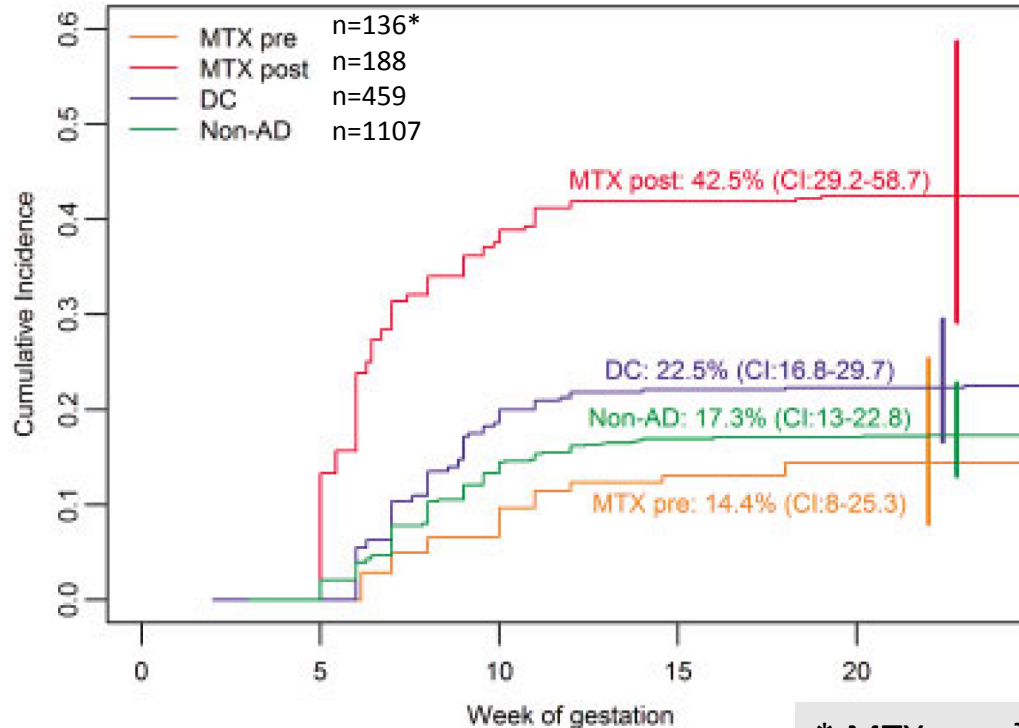
† For those papers that have aPL confirmation 6 to 12 weeks apart, the rate of aPL frequency generally refers to the second sample.

Pregnancy Outcome After Methotrexate Treatment for Rheumatic Disease Prior to or During Early Pregnancy

A Prospective Multicenter Cohort Study

MTX<30mg/w

Αυτόματες αποβολές



* MTX pre: λήψη MTX
50%: -10 εβδ έως -2 εβδ πριν την τελευταία ΕΡ
50% -2 εβδ έως +13 ημέρες από την τελευταία ΕΡ

DC: Disease Controls

Non-AD: Non-Autoimmune Disease

Pregnancy Outcome After Methotrexate Treatment for Rheumatic Disease Prior to or During Early Pregnancy

A Prospective Multicenter Cohort Study

Table 3. Pregnancy outcome by cohort*

	MTX-exposed		Disease-matched comparison	Non–autoimmune disease comparison
	Pre-conception	Post-conception		
No. of pregnancies	136	188	459	1,107
SAB, no. (%)	12 (8.8)	39 (20.7)	44 (9.6)	79 (7.1)
Stillbirth, no. (%)	1 (0.7)	2 (1.1)†	2 (0.4)	1 (0.1)
Elective termination, no. (%)	13 (9.6)	49 (26.1)	33 (7.2)	49 (4.4)‡
Voluntary, no.	10	40	25	34
Maternal disease, no.	1	5	4	3
Fetal complications, no.	2	4	4§	10¶
Live birth, no. (%)	110 (80.9)	99 (52.7)†	380 (82.8)	978 (88.4)

* Live births are defined as pregnancy resulting in at least 1 live birth. MTX = methotrexate; SAB = spontaneous abortion.

† Including 1 twin pregnancy that resulted in 1 live birth and 1 stillborn child and was counted as 2 outcomes.

‡ Reasons for elective termination of pregnancy were unknown in 2 cases.

§ One elective termination at week 29 because of insufficient development of the fetus, but no malformation was noted on prenatal ultrasound.

¶ Malformations were present in 9 cases and fetal cytomegalovirus infection resulting in microcephaly and encephalitis was present in 1 case.

Pregnancy Outcome After Methotrexate Treatment for Rheumatic Disease Prior to or During Early Pregnancy

A Prospective Multicenter Cohort Study

Table 4. Birth defects by cohort

	MTX-exposed		Disease-matched comparison (n = 459)	Non–autoimmune disease comparison (n = 1,107)
	Pre-conception (n = 136)	Post-conception (n = 188)		
No. of live births, including twins	113	103	392	997
Major birth defects, no./total assessed (%)	4/114 (3.5)*	7/106 (6.6)†	14/393 (3.6)‡	29/1,000 (2.9)§
Minor birth defects, no./total assessed (%)	5/113 (4.4)	2/104 (1.9)¶	22/392 (5.6)	23/997 (2.3)
Genetic birth defects, no./total assessed (%)	1/114 (0.9)*	0	2/394 (0.5)#	7/1,003 (0.7)**

* One hundred thirteen liveborn infants and 1 elective termination of pregnancy.

† One hundred three liveborn infants (excluding 2 cases with methotrexate [MTX] exposure started after the first trimester) and 5 elective terminations.

‡ Three hundred ninety-two liveborn infants and 1 elective termination.

§ Nine hundred ninety-seven liveborn infants, 3 elective terminations, and 1 stillbirth.

¶ One hundred three liveborn infants and 1 elective termination.

Three hundred ninety-two liveborn infants and 2 elective terminations.

** Nine-hundred ninety-seven liveborn infants and 6 elective terminations.

Κανένα νεογνό με σύνδρομο αμινοπτερίνης