

Οικογενειακός προγραμματισμός στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Κ. Μποκή

Ρόδος 3-6-2017

Σύγκρουση συμφερόντων
Disclosures-Conflict of interest

Τιμητική αμοιβή για την παρούσα ομιλία από την *UCB*

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την
τελευταία διετία: *Abbvie, Aenorasis, BMS, Genesis, MSD,*
Novartis, Pfizer, UCB

Περιγραφή εισήγησης

Γονιμότητα - Τεκνοποίηση και ΡΑ

Έκβαση της ΡΑ κατά τη διάρκεια της κύησης

Έκβαση της κύησης σε ασθενείς με ΡΑ

Κύηση και φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με ΡΑ

Γαλουχία και ΡΑ

Επηρεάζει η νόσος τη γονιμότητα?

Οι γυναίκες με RA έχουν μειωμένη γονιμότητα, οι λόγοι δεν έχουν πλήρως εξακριβωθεί

Σχεδόν 1 στις 3 γυναίκες που διαγνώσθηκε με RA πριν την αναπαραγωγική ηλικία αντιμετώπισε προβλήματα γονιμότητας

Οι γυναίκες με RA:

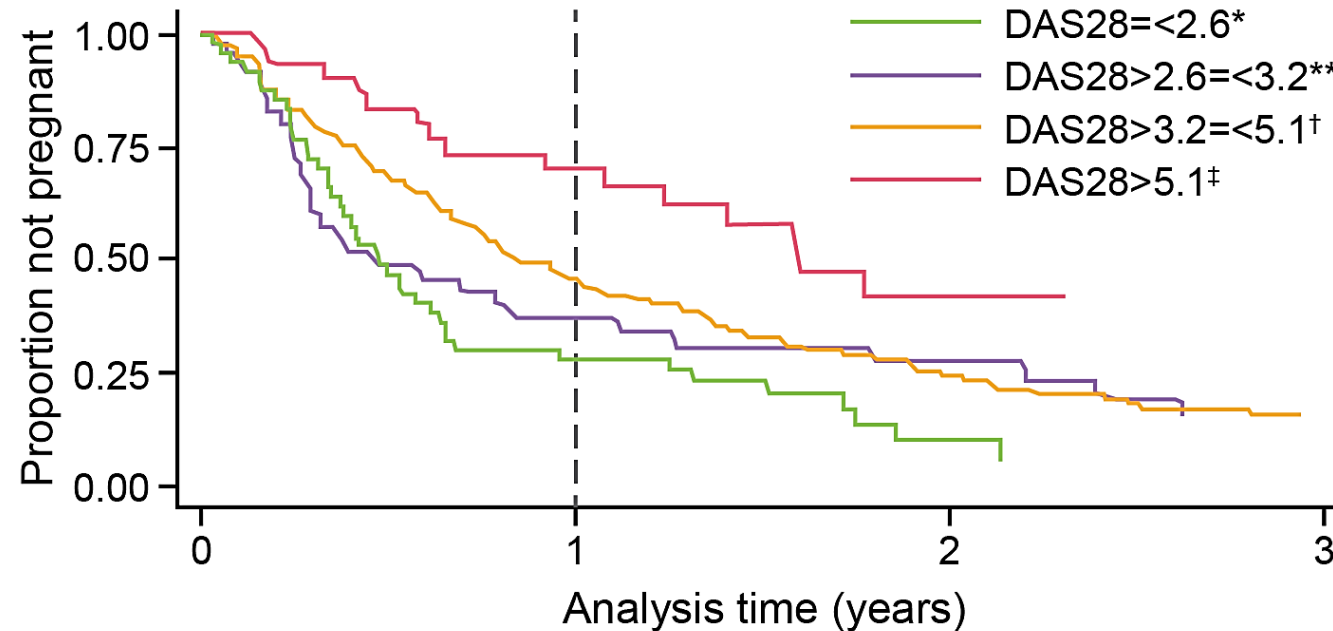
- πιο συχνά αποτυγχάνουν να συλλάβουν

- έχουν παρατεταμένο χρόνο μέχρι την εγκυμοσύνη &

- λιγότερα παιδιά συγκριτικά με γυναίκες που δεν έχουν RA

Πως σχετίζεται η ενεργότητα της νόσου με τη γονιμότητα?

Η καμπύλη επιβίωσης δείχνει ότι η αναλογία υπογόνιμων γυναικών εξαρτάται από την δραστηριότητα της νόσου



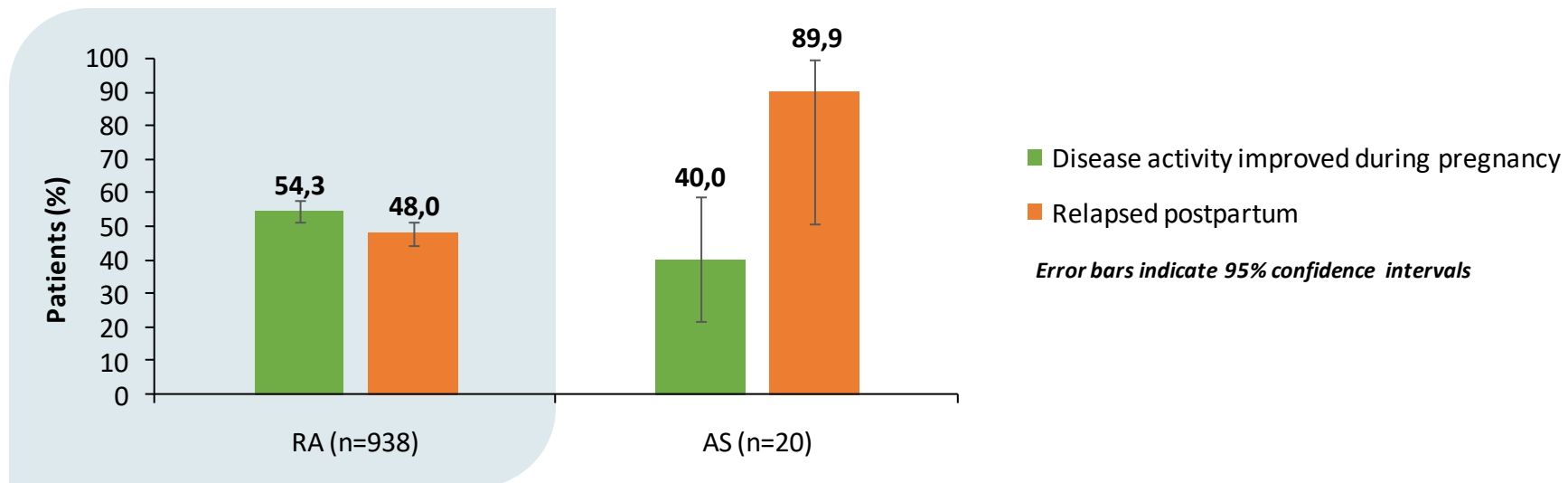
Για να αυξηθούν οι πιθανότητες για κύηση, η ενεργότητα της νόσου θα πρέπει να μειωθεί όσο το δυνατόν περισσότερο → ΥΦΕΣΗ

Διαχείριση της νόσου πριν την κύηση

- Καθυστέρηση σύλληψης
συχνότερα σε:
- Άτεκνες γυναίκες
- Ηλικία >35 ετών
- ↑ Ενεργότητα νόσου
- NSAIDs
- Πρεδνιζολόνη >7.5mg/d
- Κατάθλιψη
- Άγχος ασθενούς
- Θεραπευτική στρατηγική
- Έλεγχος ενεργότητας νόσου
- Διατήρηση ύφεσης

Έκβαση της ΡΑ κατά τη διάρκεια της κύησης

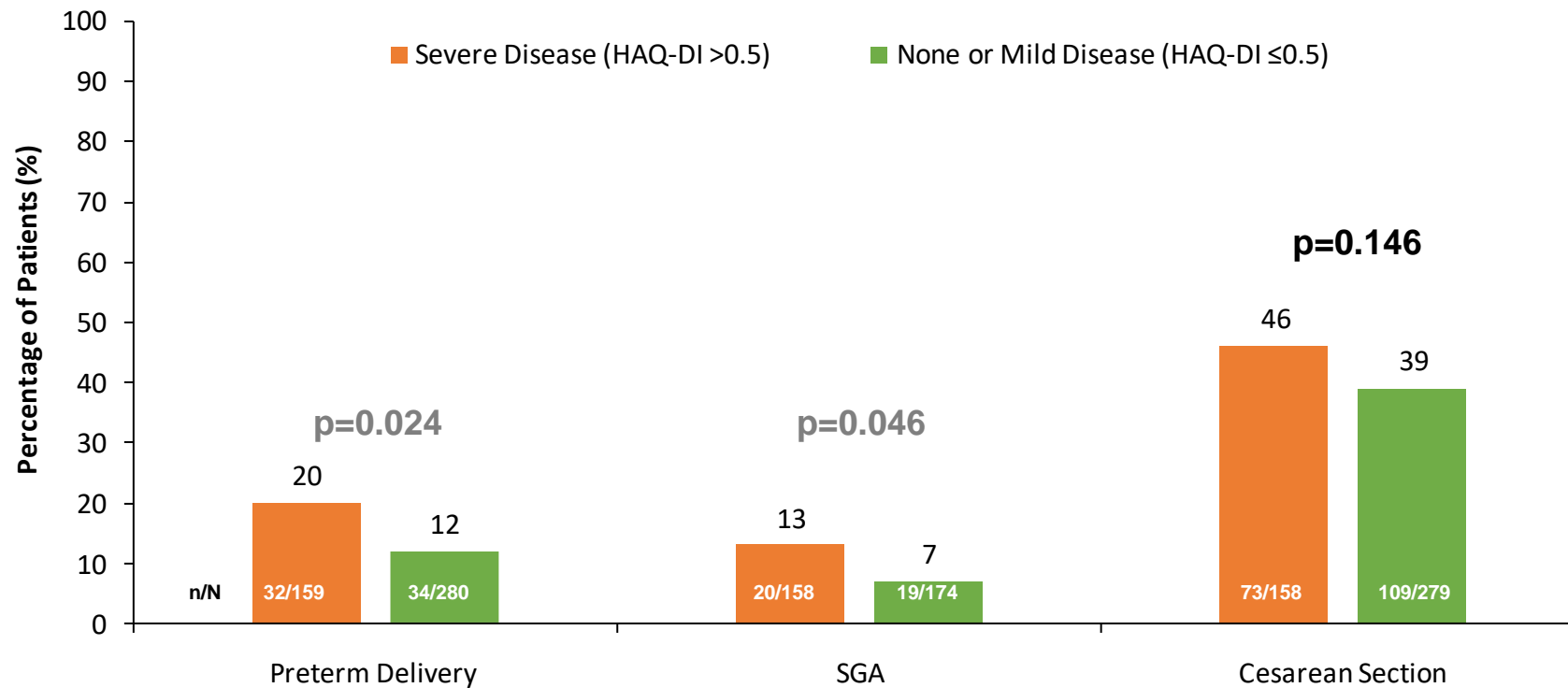
- Η νόσος βελτιώνεται κατά την κύηση? Υποτροπιάζει μετά τον τοκετό.....



- Σε προοπτική μελέτη (190 κυήσεις)
- ΡΑ ασθενείς με ↓ ενεργότητα νόσου το 1^ο τρίμηνο είναι πιθανόν να έχουν LDA ή ΥΦΕΣΗ στο 3^ο τρίμηνο

Επίπτωση ενεργότητας νόσου στην έκβαση της κύησης

In this prospective cohort study, 440 women with RA were enrolled between 2005 and 2013.



SGA = Small for Gestational Age

Κίνδυνος εξάρσεων κατά την κύηση μετά από διακοπή των anti-TNFs

Συγκρίθηκε η συχνότητα των εξάρσεων κατά την κύηση σε γυναίκες με RA που διέκοψαν τη θεραπεία με αντι-TNF κατά την σύλληψη με γυναίκες που έλαβαν συμβατικά φάρμακα

	46 RA-pregnancies included 4 ended with early miscarriages	
	DAS28-CRP in 42 pregnancies	
	Pregnancies with anti-TNF exposure until conception (n=18)	Pregnancies without anti-TNF exposure (n=24)
DAS \leq 3.2 (prior conception)	13 (72%)	18 (82%)
flare	12 (67%)	4 (17%)

Γυναίκες με RA που διέκοψαν τη θεραπεία με αντι-TNF κατά την σύλληψη αντιμετώπισαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εξάρσεων κατά την διάρκεια της κύησης (67% vs 17%)

Φαρμακευτική αγωγή στην κύηση

Υπολογισμός οφέλους/κινδύνου

Φαρμακευτική αγωγή στην κύηση σε ασθενείς με ΡΑ

FDA category		Description
Therapy	FDA pregnancy category ¹	Toxicity concerns
NSAIDs	B	Concern for risk in third trimester exposure including closure of ductus arteriosus
Corticosteroids	B	Question of increased risk of cleft abnormalities
Sulfasalazine	B	No reported risk
TNFα inhibitors	B	Question of concerns for VACTERL abnormalities
Anakinra	B	Inadequate data
COX 2 inhibitors	C	Concern for risk in third trimester exposure including closure of ductus arteriosus
Hydroxychloroquine	C	No reported risk
Rituximab	C	Reports of hematologic abnormalities, infection
Abatacept	C	Inadequate data
Tocilizumab	C	Inadequate data
Tofacitinib	C	Inadequate data
Azathioprine	D	Rare reports of congenital abnormalities but overall not felt to increase risk
Methotrexate	X	Aminopterin syndrome
Leftunomide	X	Toxicity in animal studies

total risk based on adverse reaction reports from investigational or marketing experience, or both, and the risk of the use of the drug in a pregnant woman clearly outweighs any possible benefit.

Όχι απόλυτα ακριβές για τον βαθμό εμβρυϊκής επικινδυνότητας

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

A Prospective Multicenter Cohort Study

MTX<30mg/w

	ΑΥΤΟΜΑΤΕΣ 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

Φάρμακα που απαγορεύονται στην κύηση

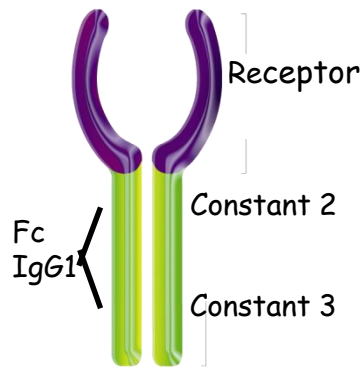
ΦΑΡΜΑΚΑ	FDA κατηγορία	Κίνδυνοι	Συστάσεις
Μεθοτρεξάτη	X	<ul style="list-style-type: none"> •Προ σύλληψης: <ul style="list-style-type: none"> -14% αυτόματες αποβολές -3.5% δυσμορφίες •1^ο 3μηνο: <ul style="list-style-type: none"> -42% αυτόματες αποβολές (vs 22.5%) -6.6% σοβαρές δυσμορφίες (vs 3.6%) 	<ul style="list-style-type: none"> •Διακοπή 3 μήνες προ της σύλληψης •Χορήγηση φυλλικού οξέος •Προσπάθεια σύλληψης μετά από έναν εμμηνορυσιακό κύκλο
Λεφλουνομίδη	X	Εμβρυοτοξικότητα και τερατογένεση στα πειραματόζωα	<ul style="list-style-type: none"> •Διακοπή 2 χρόνια πριν την εγκυμοσύνη •Χολεστυραμίνη 8mg/TID για 11 d στην εγκυμοσύνη

Χρήση anti-TNFs βιολογικών στην κύηση

Η χορήγηση bDMARDs κατά την κύηση και θηλασμό είναι εκτός επίσημης ένδειξης (off label)

Anti-TNF Βιολογικοί παράγοντες

Human recombinant
receptor/Fc fusion
protein



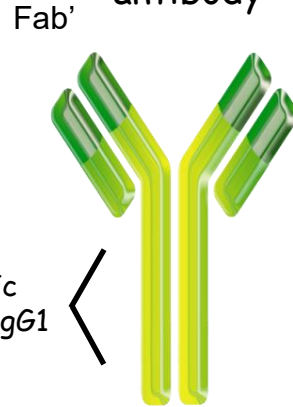
Etanercept
Abatacept

Chimeric
monoclonal
antibody



Infliximab

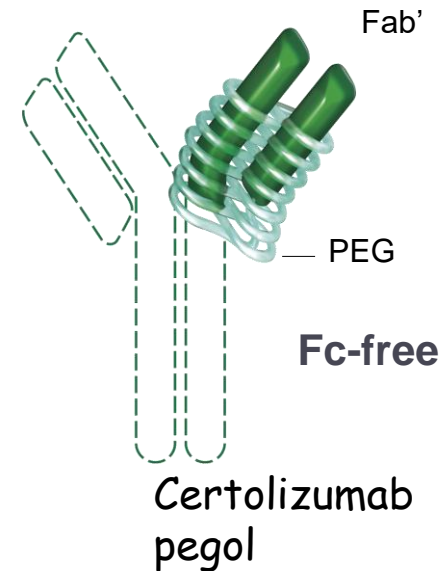
Human
monoclonal
antibody



Adalimumab
Golimumab

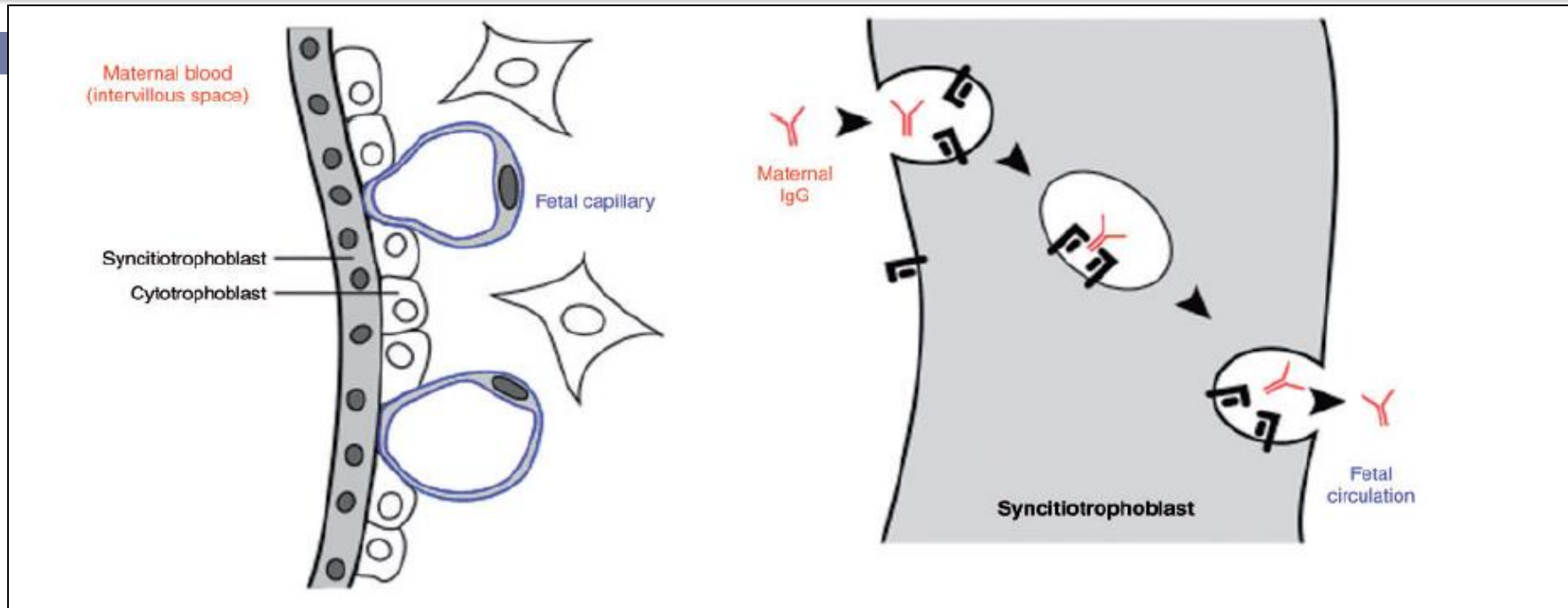
■ Murine components
■ Human components

Humanized
PEGylated Fab' fragment



Οι περισσότεροι βιολογικοί παράγοντες είναι IgG1 μόρια,
πλήρη ή πρωτείνες σύντηξης με το fc τμήμα της IgG1

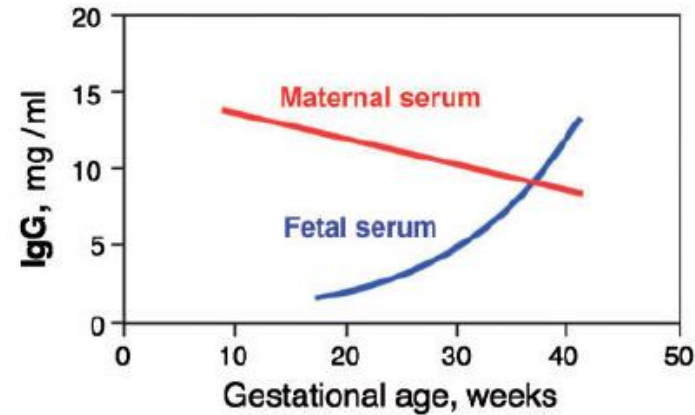
Διαπλακουντιακή διαπερατότητα των anti-TNFs



Τα IgG αντισώματα **δεν περνούν** τον πλακούντα το 1^ο τρίμηνο
Ενεργητική μεταφορά **μητρικών IgG anti-TNF Abs** που περιέχουν το Fc
τμήμα γίνεται μέσω του εμβρυικού fc υποδοχέα. Η μεταφορά αυτή
αυξάνεται μετά την 13^η εβδομάδα, ξεπερνώντας τα μητρικά επίπεδα στο
τέλος της κύησης

Η διαπλακουντιακή μεταφορά εξαρτάται από τη δομή του μορίου, τη
συγγένεια με τον Fc υποδοχέα και το χρόνο ημίσειας ζωής του φαρμάκου

Οι anti-TNFs στο αίμα του ομφαλίου λώρου



Anti-TNFs	Ποσοστό στο αίμα ομφαλίου λώρου σε σχέση με τη συγκέντρωση στον ορό της μητέρας
INFLIXIMAB	160%
ADALIMUMAB	179%
ETANERCEPT	2.6-7.4%
CERTOLIZUMAB	3.9%

Anti-TNF στην κύηση

Φάρμακα	Πηγή δεδομένων	Αρ. εγκυμοσύνες	Επίδραση στην εγκυμοσύνη
Infliximab	Cohorts, registry, others	1160	Όχι ↑ αποβολών ή δυσμορφιών ή πρότυπο δυσμορφιών
Adalimumab	OTIS+Cohorts, registry, others	590	Όχι ↑ αποβολών ή δυσμορφιών ή πρότυπο δυσμορφιών
Etarnecept		500	Όχι ↑ αποβολών ή δυσμορφιών
Certolizumab	Global data base	369	Όχι ↑ αποβολών ή δυσμορφιών, ελάχιστη μεταφορά στο έμβρυο
Golimumab	pregnancy registry-abstract	50	↑ αποβολών στη συγχορήγηση με MTX

>2000 εγκυμοσύνες το 1ο τρίμηνο. Η χρήση τους φαίνεται να είναι ασφαλής και η διατήρηση ύφεσης της νόσου να ξεπερνά τον κίνδυνο έκθεσης του εμβρύου



RESEARCH NEWS

Rheumatic diseases should be actively treated in pregnancy, new guidelines say

EULAR points to consider: Antirheumatic drugs in pregnancy

- **csDmards** proven **compatible** with pregnancy: HCQ, AZA ,CSA , SSZ, prednisone, classical NSAIDs*
- **csDmards** proven **non compatible** with pregnancy: **MTX, LEF, COX II**
- **bDmards** continuation of **TNF(i)** during the first part of pregnancy **should be considered**. **ETA, CZT**, may be considered for use throughout pregnancy due to low rate of transplacental passage
- **bDmards**: the rest of **bDmards** **should be replaced** before pregnancy, they should be used during pregnancy when no other compatible drug can control maternal disease

* during first 2 trimesters

EULAR points to consider: Results of Delphi Voting

Consensus on statements and expert opinion on use of anti-TNFs in clinical pregnant patients

Pregnancy			
Drug	Statement on compatibility of drug with pregnancy based on evidence	Percentage of agreement with statement	Expert opinion on use of drug in clinical practice (%) [*]
IFX	Current evidence indicates no increased rate of congenital malformations; IFX can be continued up to gestational week 20 ; <u>if indicated</u> , it can be used throughout pregnancy	100	
ADA	Current evidence indicates no increased rate of congenital malformations; ADA can be continued up to gestational week 20 ; <u>if indicated</u> , it can be used throughout pregnancy	100	
GOL	Current evidence does not indicate an increased rate of congenital malformations; because of <u>limited evidence</u> , alternative medications should be considered for treatment throughout pregnancy	100	
ETA	Current evidence indicates no increased rate of congenital malformations; ETA can be continued up to gestational week 30–32 ; <u>if indicated</u> , it can be used throughout pregnancy	100	
CZP	Current evidence indicates no increased rate of congenital malformations; CZP can be continued throughout pregnancy	100	

^{*}As an expert in the field:

Götestam Skorpen C et al. Ann Rheum Dis 2016 I would recommend the drug in the same way as if the patient was not pregnant.

I would only recommend the drug if I feared at least moderate disease activity in its absence.

I would only recommend the drug if I feared at least severe disease activity in its absence.

I would never recommend the drug in pregnancy.

EULAR points to consider: Results of Delphi Voting

Consensus on statements and expert opinion on use of the other bDMARDs, in clinical practice in pregnant patients

Drug	Pregnancy		
	Statement on compatibility of drug with pregnancy based on evidence	Percentage of agreement with statement	Expert opinion on use of drug in clinical practice (%) [*]
Rituximab	Current evidence indicates no increased rate of congenital malformations; in exceptional it can be used early in gestation, later stages-risk of B-depletion and cytopenias in the neonate	100	
Anakinra	Current evidence indicates no increased rate of congenital malformations; Anakinra can be used before and during pregnancy when there are no well studied options available for treatment	100	
Ustekinumab	Current evidence does not indicate an increased rate of congenital malformations; because of limited evidence, alternative medications should be considered for treatment throughout pregnancy	100	
Tocilizumab	No statement can be made in regard to safety during pregnancy due to scarce documentation, treatment with tocilizumab is therefore best avoided	100	
Abatacept	No statement can be made in regard to safety during pregnancy due to scarce documentation, treatment with Abatacept is therefore best avoided	100	

Highlights from the BSR and BHPR Guidelines

Recommendations

	Compatible Peri-conception?	Compatible with First Trimester?	Compatible with Second/ Third Trimester?	Compatible with Breastfeeding?	Compatible with Paternal Exposure?
csDmards					
HCQ	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes ^a
MTX	Stop 3 months	No	No	No	Yes ^a
LEF	No	No	No	No data	Yes ^a
SSZ	Yes	Yes	Yes	Yes ^b	Yes ^c
CSA	Yes	Yes ^d	Yes ^d	Yes ^a	Yes ^a

a- Data are limited

b- in healthy full infants only

c- conception may be enhanced by stopping SSZ 3 months prior to conception

d- Suggested monitoring of maternal blood pressure, renal function, blood glucose and drug levels

Highlights from the BSR and BHPR Guidelines

Recommendations

	Compatible Peri-conception?	Compatible with First Trimester?	Compatible with Second/ Third Trimester?	Compatible with Breastfeeding?	Compatible with Paternal Exposure?
Anti-TNF					
IFX	Yes	Yes	Stop at 16 weeks	Yes ^a	Yes ^a
ETA	Yes	Yes	Second but not third	Yes ^a	Yes ^a
ADA	Yes	Yes	Second but not third	Yes ^a	Yes ^a
CZP	Yes	Yes	Yes^a	Yes ^a	No data
GOL	No data	No data	No data	No data	No data

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

a- Data are limited

Highlights from the BSR and BHPR Guidelines

Recommendations

	Compatible Peri-conception?	Compatible with First Trimester?	Compatible with Second/ Third Trimester?	Compatible with Breastfeeding?	Compatible with Paternal Exposure?
Other-bDmards					
Rituximab	Stop 6 months	No^f	No	No data	Yes ^a
Tocilizumab	Stop 3 months	No^f	No	No data	No data ^g
Anakinra	No	No^f	No	No data	No data ^g
Abatacept	No	No^f	No	No data	No data ^g

a- Data are limited

f- Unintentional first trimester exposure is unlikely to be harmful

g- Unlikely to be harmful

EULAR points to consider: Antirheumatic drugs during lactation

- csDmards proven **compatible** with lactation (provided that the child does not have conditions that contraindicate): **HCQ, AZA ,CSA , SSZ, prednisone ,classical NSAIDs**

- csDmards proven **non compatible** with lactating women: **MTX, LEF, COX2**

- bDmards TNF(i)(**IFX ,GOL, ADA, ETA, CZT**) during lactation **should be considered** for postpartum flares

- bDmards: the rest of **bDmards should be avoided** during lactation, they should be used during lactation when no other compatible drug can control maternal disease

The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy and during pregnancy and lactation

Βασικές αρχές

A. Οικογενειακός προγραμματισμός και τροποποίηση Θεραπείας

B. Η θεραπεία κατά την διάρκεια της κύησης/γαλουχίας θα πρέπει να στοχεύει στην πρόληψη ή καταστολή ενεργότητας νόσου της μητέρας χωρίς έκθεση του εμβρύου/νεογνού σε κίνδυνο

Γ. Ο κίνδυνος για το παιδί (από την χρήση κάποιου φαρμάκου) θα πρέπει να υπερσχύει του κινδύνου «έξαρσης νόσου» και επικινδυνότητα τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο/νεογνό

Δ. Η απόφαση θεραπευτικής επιλογής κατά την κύηση και τη γαλουχία θα πρέπει να συναποφασίζεται με την συμβολή παθολόγου/ρευματολόγου, μαιευτήρα/γυναικολόγου και ασθενούς, με την συμμετοχή ιατρών και άλλων ειδικοτήτων, αν υπάρχει ανάγκη