



CIAŻA W ZAPALNYCH CHOROBYCH STAWÓW: AKTUALNE ZASADY POSTĘPOWANIA

Marzena Olesińska

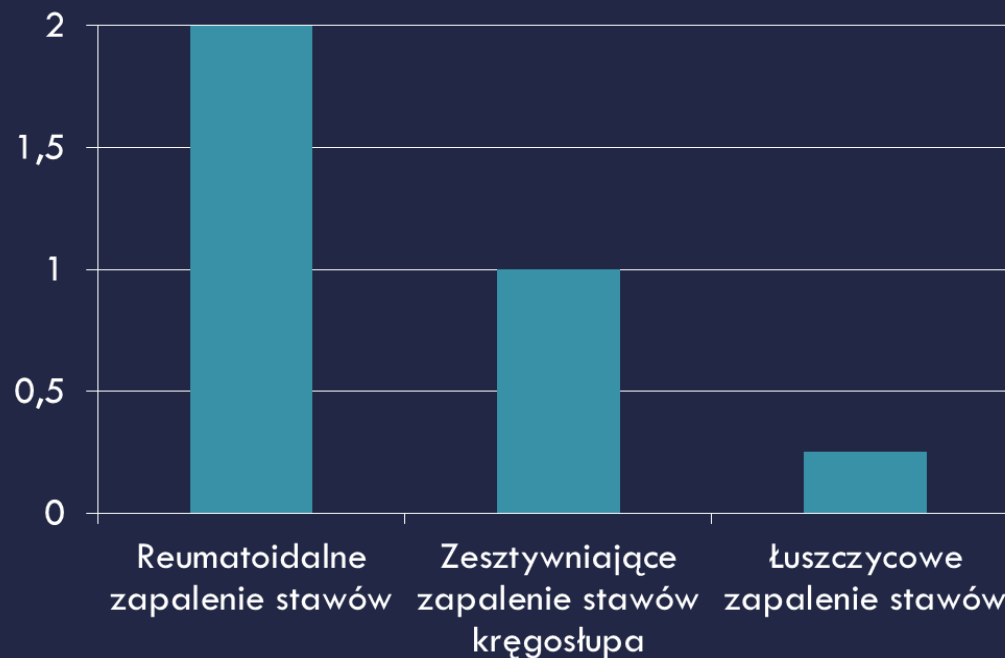
Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej
Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
Warszawa

XXIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego
Szczecin, 21-23 września 2017 r.

Oświadczenie

Prezentacja przedstawia własne poglądy Autora.

Przed zastosowaniem każdego leku należy zapoznać się z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.



K:M

4:1

1:3

1:1

Początek choroby

30-40 rż

20-30 rż

30-40 rż



ZAPALNE CHOROBY STAWÓW A PLANOWANIE RODZINY

Specyfika ciąży i porodu u chorych na zapalne choroby reumatyczne

Grupa badana	Grupa kontrolna zdrowe ciężarne	RZS	TRU
n	4 557 224	1 686	3 264
Średnia wieku, lata	27,5	29,8*	29,6*
Powikłania choroby nadciśnieniowej %	7,8	11,1*	23,2*
Przedwczesne pęknięcie błon płodowych %	3,9	6,4*	5
IUGR %	1,6	3,4*	5,3*
Cięcie cesarskie %	26,5	37,2*	39,4*

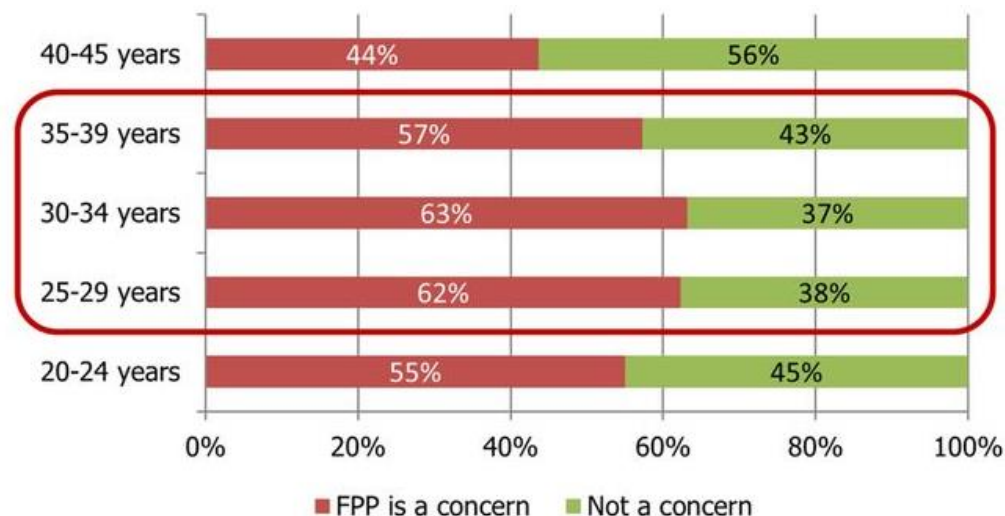
* różnica istotna statystycznie

Family planning and pregnancy issues for women with systemic inflammatory diseases: patient and physician perspectives

- Kwestionariusze wypełnione przez
 - kobiety w wieku rozrodczym chore na przewlekłe choroby zapalne (RZS, TRU, ZChJ) oraz
 - lekarzy (reumatolodzy i gastroenterolodzy)
- Cel badania:
 - zdefiniować które zagadnienia dotyczące planowania rodziny i ciąży są ważne dla pacjentek
 - ocenić czy zagadnienia te są realizowane w praktyce klinicznej

Family planning and pregnancy issues for women with systemic inflammatory diseases: patient and physician perspectives

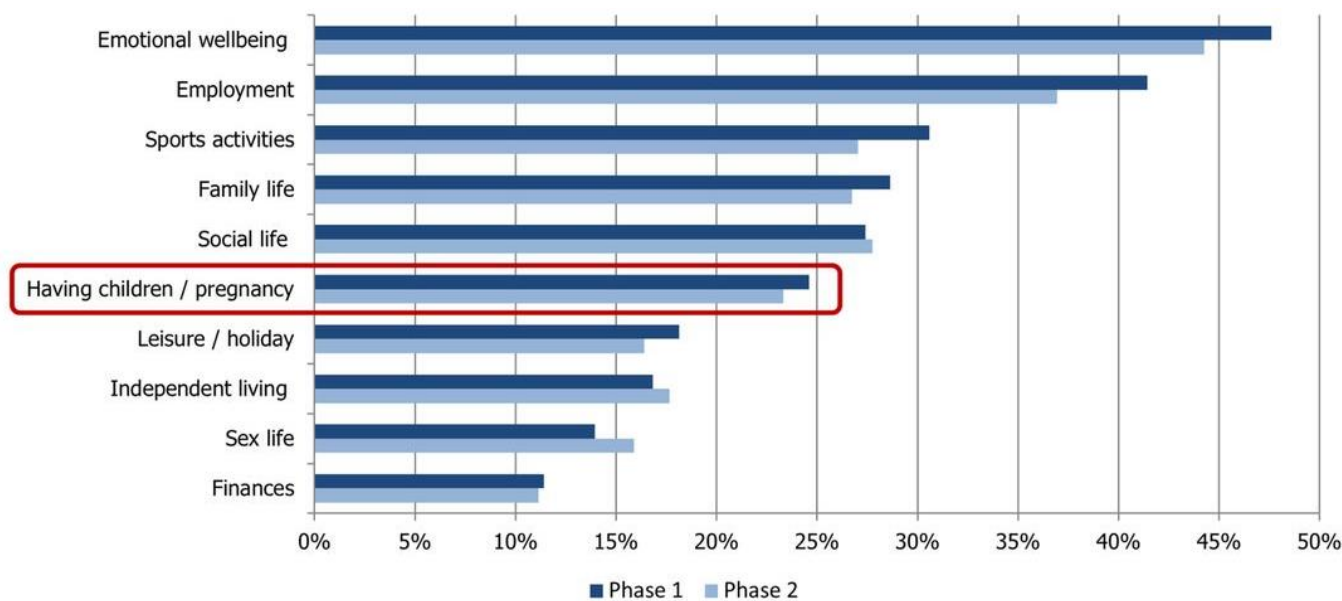
Czy jest Pani zainteresowana zagadnieniem planowania rodziny?



- Zagadnienie planowania rodziny jest ważne dla pacjentek, szczególnie w wieku 25-39 lat

Family planning and pregnancy issues for women with systemic inflammatory diseases: patient and physician perspectives

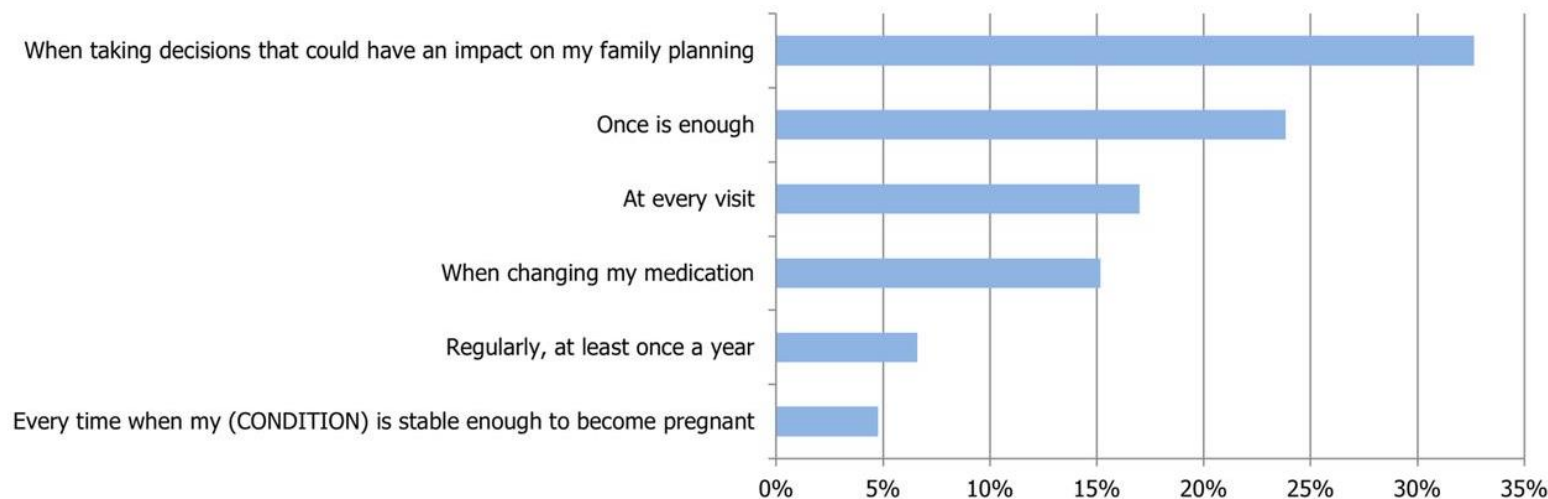
Zagadnienia poruszane podczas ostatnich trzech wizyt lekarskich



- Kwestie planowania ciąży i rodzicielstwa omawiano na 1/4 wizyt

Family planning and pregnancy issues for women with systemic inflammatory diseases: patient and physician perspectives

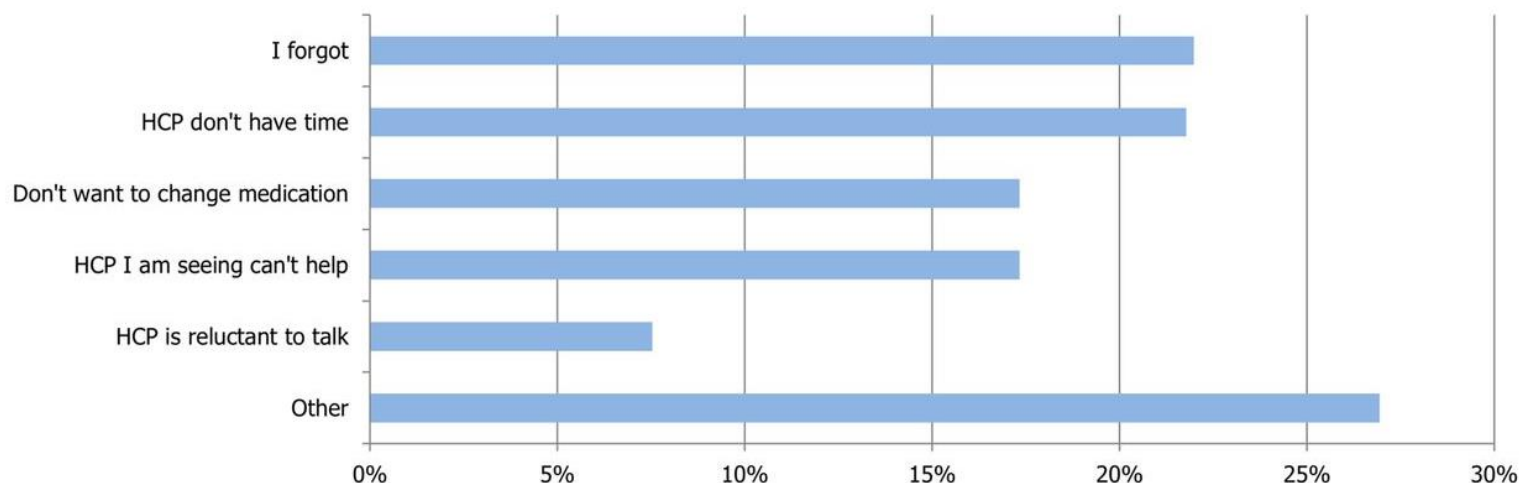
Jak często na wizytach lekarskich powinien być poruszany temat planowania rodziny?



- Przy podejmowaniu ważnych decyzji mających wpływ na planowanie mojej rodziny, np. zmiana leczenia.

Family planning and pregnancy issues for women with systemic inflammatory diseases: patient and physician perspectives

Jakie sytuacje przeszkadzają w rozpoczęciu rozmowy na ten temat?



Według chorych na choroby reumatyczne dostęp do informacji nt ciąży/planowania rodziny jest niewystarczający

- Pacjentki wolą rozmawiać nt ciąży/planowania rodziny w kontekście
 - aktualnego przebiegu choroby i zmienianego leczenia

Rozmawiać, gdy planowane są interwencje o wpływie na płodność i ciążę

- Pacjentki nie poruszają tematu ciąży/planowania rodziny na wizycie kontrolnej, gdyż:
 - Nie pamiętały o tym
 - Lekarz nie miał czasu
- Pacjentki wskazują na niespójność uzyskiwanych informacji
- Niedostateczny poziom wiedzy lekarzy POZ, specjalistów, pacjentek

Lekarz powinien inicjować rozmowę

Konieczność systematycznego kształcenia profesjonalistów opieki zdrowotnej i pacjentów

- niepłodność:
niemożność zajścia w ciążę po 12 miesiącach regularnego współżycia bez stosowania metod zapobiegania ciąży
- diagnostyka ginekologiczna niepłodności obejmuje:
 - wykluczenie cykli bezowulacyjnych - oznaczenie stężenia progesteronu w fazie lutealnej
 - ocena płodności partnera - badanie nasienia
 - ocena drożności jajowodów
 - badanie przesiewowe przeciwciał anti-Chlamydia
 - laparoscopia / histerosalpingografia
- niepłodność nieznanego pochodzenia gdy badania diagnostyczne nie wykazują wiarygodnej przyczyny opóźnienia w zajściu w ciążę

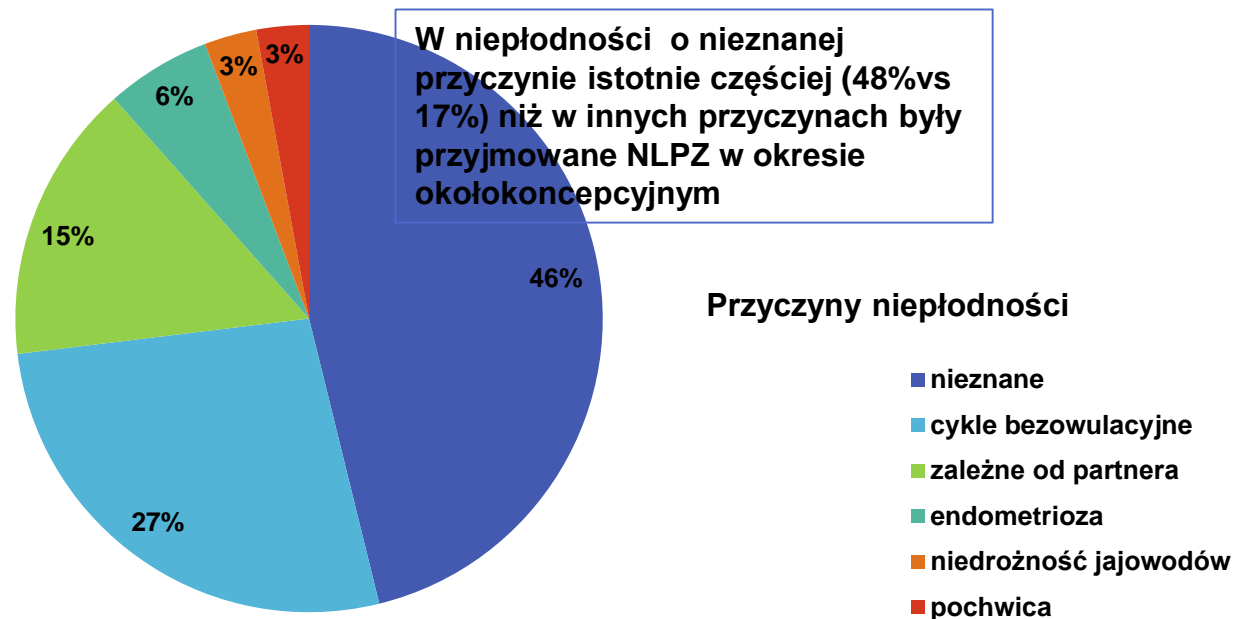


NIEPŁODNOŚĆ W ZAPALNYCH CHOROBYCH STAWÓW

Subfertility in Women With Rheumatoid Arthritis and the Outcome of Fertility Assessments

JENNY BROUWER, ROSALIE FLEURBAAIJ, JOHANNA M. W. HAZES, RADBOUD J. E. M. DOLHAIN, AND JOOP S. E. LAVEN

- 178 pts z RZS badanych w okresie 2002 - 2010
 - 96 pts – prawidłowa płodność, 244 ciąż
 - 82 pts (46%) - zmniejszona płodność
 - 76 pts po leczeniu-168 ciąż; ale 6 pts nie zaszło w ciążę



Wpływ leków przeciwreumatycznych na płodność

Prednizon	Bez wpływu
Chlorochina	Bez wpływu
Hydroksychlorochina	
Azatiopryna, Cyklosporyna, Mykofenolan mofetylu	Bez wpływu
Etanercept, Inflixymab, Adalimumab, Certolizumab pegol	Bez wpływu
Abatacept, Tocilizumab, Rytuksymab	Brak danych
Sulfasalazyna, Metotreksat	
Leflunomid	
Cyklofosfamid	
NLPZ	

Wpływ leków przeciwreumatycznych na płodność

Prednizon	Bez wpływu
Chlorochina Hydroksychlorochina	Bez wpływu
Azatiopryna, Cyklosporyna, Mykofenolan mofetylu	Bez wpływu
Etanercept, Infliksymab, Adalimumab, Certolizumab pegol	Bez wpływu
Abatacept, Tocilizumab, Rytuksymab	Brak danych
Sulfasalazyna, Metotreksat	♀ Bez wpływu ♂ przemijająca niepłodność (oligospermia, zmniejszona ruchliwość, częściej komórki nieprawidłowe); odstawić na 3 mies.przed planowaną prokreacją
Leflunomid	♀ Bez wpływu ♂ prawdopodobnie bez wpływu (mało danych)
Cyklofosfamid	
NLPZ	

Wpływ leków przeciwreumatycznych na płodność

Prednizon	Bez wpływu
Chlorochina Hydroksychlorochina	Bez wpływu
Azatiopryna, Cyklosporyna, Mykofenolan mofetylu	Bez wpływu
Etanercept, Inflixymab, Adalimumab, Certolizumab pegol	Bez wpływu
Abatacept, Tocilizumab, Rytuksymab	Brak danych
Sulfasalazyna, Metotreksat	♀ Bez wpływu ♂ przemijająca niepłodność (oligospermia, zmniejszona ruchliwość, częściej komórki nieprawidłowe); odstawić na 3 mies.przed planowaną prokreacją
Leflunomid	♀ Bez wpływu ♂ prawdopodobnie bez wpływu (mało danych)
Cyklofosfamid	♀ wzrost ryzyka niepłodności proporcjonalnie do dawki przyjętej i gdy terapia po 31rż; agoniści GRH dla zachowania funkcji gonad ♂ wzrost ryzyka niepłodności proporcjonalnie do dawki przyjętej; przed leczeniem krioprezerwacja nasienia
NLPZ	♀ wpływ na zahamowanie lub opóźnienie owulacji ♂ bez wpływu na spermatogenezę

Czy leczenie DMARD mężczyzn w okresie prekoncepcji jest ryzykowne dla ich dzieci?

- Analiza danych NOR-DMARD (2001-2011)
- Mężczyźni z zapalną chorobą stawów
 - eksponowani na DMARD w ciągu 12 tyg.koncepcji – 110 urodzeń
 - Nie eksponowani – 230 urodzeń
 - Dane porównano z norweskim medycznym rejestrem urodzeń – 600 000 urodzeń
- DMARD: antyTNF – 57, MTX – 49, SSZ – 17, inne (LEF, AZA, HCQ) – 8
- Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci ani powikłań ciąży w przebiegu leczenia mężczyzn lekami DMARD

- profilaktyka wpływu teratogennego leków
 - informacja o bezpieczeństwie leku / potencjalnym działaniu teratogennym
 - poinstruować o konieczności skutecznej antykoncepcji
 - wykluczyć testem ciążowym możliwość aktualnej ciąży
- konieczność zaplanowania ciąży
 - gdy mała aktywność choroby/ remisja i
 - odpowiednie leczenie
- wpływ choroby na przebieg ciąży
- wpływ ciąży na przebieg choroby



EDUKACJA CHOREGO

Wpływ choroby na przebieg ciąży

Choroba reumatyczna		Poronienia do 20 tyg.c.	Straty ciąży po 20 tyg.c.	Porody przedwczesne	IUGR/SGA
RZS i inne ZChS		-	-	+	+
Z.Sjögrena		+	+	-	+
Twardzina układowa		+	+	++	++
SLE		++	++	+++	++
APS		+++	+++	+++	++
Miopatie zapalne		++	+++	++	++
Zapalenie naczyń	Takayasu	++	++	++	++
	PAN	++	++	+++	NA
	ANCA +/-	+	+	++	++
	Behçet	+	+	+	NA
	Henoch-Schoenlein	-	-	-	-

IUGR – zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu
 SGA – mała masa dziecka w stosunku do wieku płodowego

Carvalho G et al. Autoimmunity Rev. 2011

Wpływ ciąży na przebieg zapalnej choroby stawów

Choroba reumatyczna	Przebieg choroby reumatycznej	
	w czasie ciąży	po porodzie
RZS	10-25% pozostaje aktywna, poprawa u 50-75%	Zaostrzenie *
ZZSK	60% pozostaje aktywna w I-II trym, w III poprawa; u 20% zaostrzenia	Zaostrzenie *
ŁZS	Remisja / poprawa w 80%	Zaostrzenie *

* w 3-4 miesiące po porodzie

- W badaniu 152 pts na RZS średnia masa ciała noworodków była porównywalna z pop.og.
- Ale u kobiet z wyższym DAS28 masa ciała noworodków była istotnie mniejsza
- U kobiet przyjmujących prednizon
 - ciąża trwała krócej (38.8 vs 39.9 tyg.)
 - I częściej dochodziło do porodów przedwczesnych (<37 tyg.)
- **! Mała masa urodzeniowa jest czynnikiem ryzyka zespołu metabolicznego i choroby sercowo- naczyniowej w wieku dorosłym**

- Jaka jest aktywność choroby?
- Jaki jest stopień zaawansowania choroby?
 - Zajęcie narządów wewnętrznych: nerek, serca, płuc, PAH
 - Utrwalone deformacje stawów
- Czy istnieją czynniki ryzyka powikłań w ciąży?
 - Powikłania we wcześniejszych ciążach/ wywiad zakrzepicy/ ciąża mnoga/ wiek > 40 r.ż.
 - Choroby towarzyszące: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zakażenia dróg moczowych.
 - Czynniki immunologiczne: przeciwciała antyfosfolipidowe, anty-SSA /Ro, anty-SSB /La



OCENA NIEKORZYSTNEGO WPŁYWU CHOROBY

W okresie prekoncepcji/ po stwierdzeniu ciąży należy wykonać:

- Badania laboratoryjne:
 - Morfologia krwi obwodowej
 - Mocznik, kreatynina, elektrolity, kwas moczowy
 - Glukoza, transaminazy, albuminy, układ krzepnięcia
 - Badanie ogólne moczu (wałeczki!), współczynnik białkomocz/kreatynina, DZM na białko
 - ANA
 - Anty-dsDNA, C3, C4
 - ENA, szczególnie anty-Ro/SSA, anty-La/SSB
 - aPL (LA, aCl, anty- β 2 GPI)
- RR, BMI, nikotynizm?
- Badania dodatkowe odpowiednie do oceny zajęcia narządów wewn.
 - m.in. Ekg \pm Echokg, testy czynnościowe płuc

- opieka nad chorą w ciąży powinna być sprawowana przez zespół specjalistów: reumatologa, położnika i pediatrę (neonatologa)
 - oraz innych specjalistów, zależnie od przebiegu choroby matki
- częstość wizyt zależy
 - od ciężkości choroby
 - rodzaju leczenia
 - stopnia zaawansowania ciąży
- w przypadkach stabilnych zaleca się kontrolę co 4-12 tygodni, w zależności od stanu pacjentki.



ŁĄCZONA OPIEKA SPECJALISTYCZNA



FARMAKOTERAPIA ZAPALNYCH CHOROÓB STAWÓW W CIAŻY

Review

Arthritis Research & Therapy 2006, **8**:209**Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction**

Monika Østensen¹, Munther Khamashta², Michael Lockshin³, Ann Parke⁴, Antonio Brucato⁵, Howard Carp⁶, Andrea Doria⁷, Raj Rai⁸, Pierluigi Meroni⁹, Irene Cetin¹⁰, Ronald Derksen¹¹, Ware Branch¹², Ma

Rheumatology 2008;47:iii28–iii31

doi:10.1093/rheumatology/ken168

Deborah Friedman¹¹Ricard Cervera²¹, RYehuda Shoenfeld²⁵**Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs**

M. Østensen¹, M. Lockshin², A. Doria³, G. Valesini⁴, P. Meroni⁵, C. Gordon⁶, A. Brucato⁷ and A. Tincani⁸

Recommendation

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

Götestam Skorpen C, et al. *Ann Rheum Dis* 2016;0:1–16.

- Systematyczny przegląd literatury 01.01.2008-01.04.2015
 - Wpływ na ciążę i rozwój zarodka: Embase, Medline, PubMed, Cochrane Library
 - Laktacja: LactMed – część bazy Toxicology Data Network of NIH
 - Dane z 2 centrów monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego i 4 baz danych firm farmaceutycznych
 - Siła zaleceń – system GRADE, jakość danych – 5-stopniowa skala Oxfordzka

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

Zasady nadrzędne

- Z każdym pacjentem w wieku reprodukcyjnym
 - należy przeprowadzić rozmowę nt planowania rodziny
 - przed planowaną ciążą należy dostosować terapię
- Leczenie chorych na choroby reumatyczne przed / w czasie ciąży i w okresie laktacji powinno mieć na celu
 - zapobieżenie zaostrzeniom lub redukcję aktywności choroby u matki i
 - bezpieczeństwo rozwijającego się dziecka
- Zagrożenie dziecka w związku z terapią matki
 - należy rozpatrywać w porównaniu do zagrożenia dziecka w sytuacji, gdyby matka nie była leczona
- Decyzja co do wyboru leczenia w okresie ciąży i laktacji powinna wynikać ze wspólnych ustaleń
 - reumatologa, położnika/ginekologa,
 - pacjenta
 - oraz jeśli konieczne – specjalistów innych dziedzin medycyny

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

Stosowanie leków przeciwreumatycznych w okresie ciąży

ksLMPCH	HCQ, CQ, SS, AZA, CyA, TAK, KOL	• dozwolone do kontynuacji terapii podtrzymującej remisję i leczenia zaostrzeń
	MTX, MMF, CYC	• zabronione, odstawić w okresie prekoncepcji – działanie teratogenne
	LEF	• zabronione
tsLMPCh	TOFA	• niedostateczna dokumentacja nt stosowania w ciąży
GKS	Prednizon	• dozwolone do kontroli aktywnych objawów choroby
NSLPZ	Nieselektywne	• nie stosować NSLPZ w 3. trym. ciąży
	Selektywne COX2i	• zabronione • niedostateczna dokumentacja nt stosowania w ciąży

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

Stosowanie leków przeciwreumatycznych w okresie ciąży

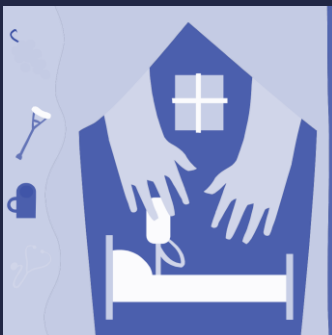
ksLMPCh	HCQ, CQ, SS, AZA, CyA, TAK, KOL	• dozwolone do kontynuacji terapii podtrzymującej remisję i leczenia zaostrzeń
	MTX, MMF, CYC	• zabronione, odstawić w okresie prekoncepcji – działanie teratogenne
	LEF	• zabronione
tsLMPCh	TOFA	• niedostateczna dokumentacja nt stosowania w ciąży
GKS	Prednizon	• dozwolone do kontroli aktywnych objawów choroby
NSLPZ	Nieselektywne	• nie stosować NSLPZ w 3. trym. ciąży
	Selektywne COX2i	• zabronione • niedostateczna dokumentacja nt stosowania w ciąży
bLMPCh	Inhibitory TNF α	• można rozważyć kontynuację w 1 trym. ciąży • ETA i CZP można rozważyć stosowanie w okresie ciąży z powodu małego pasażu przez łożysko
	RTX, ANA, TCZ, ABA, BELI, USTE	• zabronione, odstawić w okresie prekoncepcji • niedostateczna dokumentacja nt stosowania w ciąży • zastosować jedynie gdy nie ma innej opcji terapeutycznej dla choroby matki
Pulsy metyloprednizolonu, dożylna immunoglobulina, w 2-3. trym. cyklofosfamid		• można rozważyć w ciężkiej, odpornej chorobie matki

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

Stosowanie leków przeciwreumatycznych w okresie laktacji

ksLMPCH	HCQ, CQ, SS, AZA, CyA, TAK, KOL	<ul style="list-style-type: none"> • dozwolone do kontynuacji w okresie laktacji, pod warunkiem, że dla dziecka nie są przeciwwskazane
	MTX, MMF, CYC, LEF	<ul style="list-style-type: none"> • zabronione • brak lub niewystarczające dane nt stosowania w laktacji
tsLMPCh	TOFA	<ul style="list-style-type: none"> • brak lub niewystarczające dane nt stosowania w laktacji
GKS	Prednizon	<ul style="list-style-type: none"> • dozwolone do kontynuacji w okresie laktacji, pod warunkiem, że dla dziecka nie są przeciwwskazane
NSLPZ	Niselektywne	<ul style="list-style-type: none"> • dozwolone do kontynuacji w okresie laktacji, pod warunkiem, że dla dziecka nie są przeciwwskazane
	selektywne COX2i (inne niż celecoxib)	<ul style="list-style-type: none"> • zabronione • brak lub niewystarczające dane nt stosowania w laktacji
bLMPCh	inhibitory TNF α (IFX, ADA, ETA, CZP)	<ul style="list-style-type: none"> • dozwolone • małe stężenie w mleku matki
	RTX, ANA, TCZ, ABA, BELI, USTE	<ul style="list-style-type: none"> • zabronione • brak lub niewystarczające dane nt stosowania w laktacji • zastosować jedynie gdy nie ma innej opcji terapeutycznej dla choroby matki

- z uwagi na szczególną sytuację emocjonalną pacjentów z chorobą reumatyczną planujących rodzinę
- w przypadku nie planowanej ciąży u pacjentki przyjmującej potencjalnie teratogenne leki
 - możliwie najpełniejsze, na podstawie aktualnych danych naukowych, poinformowanie o ryzyku wystąpienia wady wrodzonej u rozwijającego się płodu,
 - wyjaśnienie natury tych zaburzeń i możliwym rokowaniu
 - celem właściwej oceny ewentualnych zaburzeń rozwojowych zaleca się monitorowanie organogenezy w specjalistycznym ośrodku położniczym.
 - wsparcie psychiczne chorej, ewentualna pomoc psychologa
 - gdy zajdzie taka konieczność, decyzja o rozwiązaniu ciąży lub jej kontynuacji powinna zostać podjęta autonomicznie przez pacjentkę



WSPARCIE CHOREGO

Ciąża w chorobach reumatycznych

Wstępnie założyć,
że jest to ciąża wysokiego ryzyka

- Opieka łączona położnika, reumatologa, neonatologa (pediatry)
- Zaplanowanie ciąży:
im dłuższy okres remisji tym większe prawdopodobieństwo pomyślnego zakończenia ciąży
- Właściwa farmakoterapia
- Ścisłe monitorowanie i ocena aktywności choroby
- Wczesne wykrywanie i leczenie powikłań
- Dobry kontakt lekarz-pacjent



Dziękuję za uwagę