



## Η επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου κατά την διάρκεια της κύησης

Καρβουνιάρη Χρηστίνα<sup>1</sup>, Καμπισιούλη Ευσταθία<sup>2</sup>, Τουλιά Γεωργία<sup>3</sup>, Μάντζαρης Γεράσιμος<sup>4</sup>, Κατσαούνου Παρασκευή<sup>5</sup>

1. Νοσηλεύτρια, MSc
2. Νοσηλεύτρια, MSc, PhD, Προϊσταμένη Νοσηλευτικής Υπηρεσίας, Υπεύθυνη γραφείου Νοσηλευτικής Εκπαίδευσης, ΓΝΑ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»
3. Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
4. MD, PhD, AGAF, FEBG, Συντονιστής Διευθυντής Γαστρεντερολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»
5. Επίκουρη Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

DOI:10.5281/zenodo.3736801

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι χρόνιες παθήσεις που οφείλονται σε διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Οι ΙΦΝΕ συχνά προσβάλλουν γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Κατά τη διάρκεια της κύησης τους είναι επιβεβλημένη η χορήγηση φαρμάκων, όπου απαιτείται ασφαλής παρακολούθηση και επίβλεψη τους.

**Σκοπός:** Η διερεύνηση της επίδρασης της φαρμακευτικής αγωγής της νόσου της ΙΦΝΕ κατά τη διάρκεια της κύησης και επιπλέον η επίδραση των φαρμάκων στο έμβρυο και στην έκβαση της κύησης.

**Υλικό και Μέθοδος:** Πρόκειται για συστηματική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε από τον Ιανουάριο του 1995 έως και τον Δεκέμβριο του 2019, στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pubmed, Google Scholar και Scopus. Χρησιμοποιήθηκαν οι εξής λέξεις-κλειδιά: IBD, pregnancy, treatment. Από την αναζήτηση εντοπίστηκαν 298 μελέτες και μετά από ενδελεχή μελέτη των άρθρων, βρέθηκαν 36 άρθρα απολύτως σχετικά με το συγκεκριμένο θέμα.

**Αποτελέσματα:** Από την ανάλυση των δεδομένων προκύπτει ότι η φαρμακευτική αγωγή για τη θεραπεία της ΙΦΝΕ κατά τη διάρκεια της κύησης είναι χαμηλού κινδύνου όσον αφορά τα αντιβιοτικά και τα στεροειδή ενώ η μετρονιδαζόλη και η σιπροφλοξασίνη θα πρέπει να αποφεύγονται το πρώτο τρίμηνο. Τα αμινοσαλικυλικά, τα ανοσοτροποποιητικά (θειοπουρίνες) και οι βιολογικοί παράγοντες (anti-tnf) θεωρούνται ασφαλή καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αντιθέτως, η μεθοτρεξάτη και η θαλιδομίδη ενοχοποιούνται και αντενδείκνυνται στην κύηση λόγω της τερατογόνου δράσης τους. Επίσης, είναι ανεπαρκή τα δεδομένα της χρήσης των αντι-ιντεγκρίνων και των αντι-ιντερλευκίνων.

**Συμπεράσματα:** Η μελέτη επιβεβαιώνει ότι η φαρμακευτική αγωγή της ΙΦΝΕ κατά τη διάρκεια της κύησης και γαλουχίας είναι χαμηλού κινδύνου. Εντούτοις, υπάρχουν παρενέργειες που κυρίως οφείλονται στη δραστηριότητα της νόσου.

**Λέξεις Κλειδιά:** Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, κύηση, θεραπεία.

**Υπεύθυνος αλληλογραφίας:** Καρβουνιάρη Χρηστίνα, Αλεξίου 5, Ίλιον, Τ.Κ. 13121, Τηλ: 6976709389, E-mail: christi.nurse@yahoo.com

## The effects of the medication on pregnant women with idiopathic inflammatory bowel diseases

Karvouniari Christina<sup>1</sup>, Kampisiouli Efstathia<sup>2</sup>, Toulia Georgia<sup>3</sup>, Mantzaris Gerasimos<sup>4</sup>, Katsaounou Paraskevi<sup>5</sup>

1. RN, Msc
2. RN, MSc, PhD, Head of nursing education, General Hospital of Athens "Evangelismos", Greece
3. Assistant Professor, Nursing Department, University of West Attica, Greece
4. MD, PhD, AGAF, FEBG, Coordinator Consultant Gastroenterologist, Head Dept of Gastroenterology, General Hospital of Athens "Evangelismos", Greece
5. Assistant Professor, Medical school of Athens, National and Kapodisrian University of Athens, Greece

DOI:10.5281/zenodo.3736801

## ABSTRACT

**Introduction:** Idiopathic inflammatory bowel diseases are chronic illnesses, due to immune system disorders, in people with genetic predisposition. IBD often affects women of reproductive age and several medications are available for the treatment of IBD. Since long-term administration is often necessary, required in daily clinical practice to ensure the best possible safety of pharmaceutical treatment during pregnancy.

**Aim:** Investigating the effect of medication on pregnant women with IBD and in addition the effect of drugs on the fetus and the outcome of pregnancy.

**Method and material:** This is a systematic review in which the bibliography research was conducted through electronic databases (Pubmed, Google Scholar, Scopus) in order to identify all prospective, retrospective, cohort studies and controlled randomized or non-clinical trials, which assess the pregnancy outcome under the influence of medication for the treatment of IBD on pregnant women with IBD. Research was made for articles within the period from January 1995 to December 2019, 298 studies were found, of which 36 met the criteria.

**Results:** Data analysis shows that the drug treatment of IBD during pregnancy is of low risk in antibiotics and steroids, while metronidazole and ciprofloxacin should be avoided in the first trimester. Aminosalicylics (with the possible exception of Asacol) are considered together with immunomodulators (Thiopurines) and biological agents (anti-TNF) are considered safe to be used during pregnancy. There are insufficient data for the safety of the use of anti-integrins and anti-interleukins. Methotrexate and Thalidomide are contraindicated in pregnancy due to their teratogenic action.

**Conclusions:** Studies have shown that the drugs used to maintain the IBD in remission, except for methotrexate and thalidomide, are of low risk during pregnancy and lactation. Side effects of drugs reported during pregnancy appear to be more related to the activity of the disease than to the drug itself.

**Keywords:** Inflammatory Bowel Diseases, pregnancy, treatment.

**Corresponding Author:** Karvouniari Christina, Alexiou 5, Ilion, Athens, 13121. Tel. 6976709389, E-mail: christi.nurse@yahoo.com

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) αποτελούν χρόνιες παθήσεις που οφείλονται σε διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος και σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα που εκτίθενται στην επίδραση αγνώστων περιβαλλοντολογικών παραγόντων.<sup>1</sup> Οι ΙΦΝΕ χωρίζονται σε δύο κύριες κατηγορίες, την νόσο Crohn, και την ελκώδη κολίτιδα ενώ υφίσταται και μια τρίτη κατηγορία η οποία καλείται ως αταξινόμητη κολίτιδα. Οι ΙΦΝΕ προσβάλλουν κυρίως το πεπτικό σύστημα καθώς και τους εξωεντερικούς ιστούς και χαρακτηρίζονται από εξάρσεις, υφέσεις ή χρόνια δραστηριότητα, με σημαντικές επιπλοκές για την ζωή των ασθενών.<sup>2</sup>

Οι ΙΦΝΕ αποτελούν ασθένεια των αναπτυγμένων χωρών ή ασθένεια της δύσης, με τη συχνότερη εμφάνιση στην Αμερική και την Ευρώπη συγκριτικά με την Ασία. Η γεωγραφική κατανομή υποδεικνύει την επίδραση του περιβάλλοντος στην εμφάνιση τους.<sup>3</sup> Η συχνότερη ηλικία εμφάνισης τόσο για την νόσο του Crohn όσο και για την ελκώδη κολίτιδα είναι ανάμεσα στην δεύτερη και τέταρτη δεκαετία της ζωής χωρίς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλλα. Η επίπτωση είναι υψηλότερη στους αστικούς παρά στους αγροτικούς πληθυσμούς, χωρίς σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα, αλλά επηρεάζεται από την φυλή και την εθνικότητα.<sup>3</sup> Ενδεχομένως, οι περιβαλλοντολογικές

αλλαγές παίζουν σημαντικό ρόλο από την στιγμή της σύλληψης έως τον τρόπο γέννησης του εμβρύου, της περιγεννητικής περίοδος και μέχρι της ενηλικίωσης, κατά την οποία εκτίθενται σε βλαβερούς παράγοντες.<sup>4,5</sup>

Οι ΙΦΝΕ δύναται να διαγνωστούν σε κάθε ηλικία. Ωστόσο στη πλειοψηφία αυτών, η νόσος διαγιγνώσκεται στο τέλος της εφηβικής ή στην αρχή της ενήλικης ζωής. Το 50% περίπου των περιπτώσεων εμφανίζεται πριν τα 35 έτη και συνήθως αφορά γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.<sup>6</sup> Αν και η ανενεργός ΙΦΝΕ δεν φαίνεται να επηρεάζει την γονιμότητα, γυναίκες με ενεργό νόσο φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο προωρότητας, λιποβαρών βρεφών και άλλων γενετικών ανωμαλιών. Έτσι, κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι επιβεβλημένη η παρακολούθηση των γυναικών. Οι νεαρές ηλικίες με ΙΦΝΕ έχουν αυξημένες ανησυχίες σχετικά με την εγκυμοσύνη, την γέννηση και την μελλοντική υγεία του βρέφους, που μπορεί να αποκτήσουν. Η παρούσα μελέτη προσπαθεί να αναδείξει ότι οι κυήσεις των επίτοκων θεωρούνται υψηλού κινδύνου και οι γυναίκες θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Η επιτυχής έκβαση της κύησης προϋποθέτει τη διατήρηση της νόσου της ΙΦΝΕ σε κατάσταση ύφεσης, όπου θα πρέπει να γίνεται γνωστό στις επίτοκες και το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει η

φαρμακευτική αγωγή. Οπότε η επίτευξη της ύφεσης, η πρόληψη της υποτροπής/έξαρσης της νόσου, και η ελαχιστοποίηση των συμπτωμάτων και των επιπλοκών διασφαλίζουν την επιτυχή έκβαση της κύησης. Η πλειονότητα της φαρμακευτικής αγωγής που χρησιμοποιείται θεωρείται χαμηλού κινδύνου για την υγεία της εγκύου και του εμβρύου. Συγκεκριμένα, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι τα 5-αμινοσαλικυλικά (5-asa), όπως η σουλφασαλαζίνη, η μεσαλαζίνη, η βαλσαλαζίδη, και η ολσαλαζίνη. Επίσης, τα αντιβιοτικά, οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων, η θαλιδομίδη, και οι βιολογικοί παράγοντες όπως οι anti-tnf παράγοντες, οι παράγοντες αντι-ιντεγκρινών και οι παράγοντες αντι-ιντερλευκινών. Ακόμη, τα ανοσοκατασταλτικά, όπως θειοπουρίνες, η κυκλοσπορίνη, το τακρόλιμους και η μεθοτρεξάτη και επιπλέον τα κορτικοστεροειδή, όπως η μεθυλπρεδνιζολόνη, η υδροκορτιζόνη, η πρεδνιζόνη, η πρεδνιζολόνη, η βουδεσονίδη και η δεξαμεθαζόνη.

## ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της φαρμακευτικής αγωγής της νόσου της ΙΦΝΕ κατά τη διάρκεια της κύησης και επιπρόσθετα η επίδραση της στο έμβρυο και στην έκβαση της κύησης.

## ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, Pubmed, Google Scholar και Scopus, με τις λέξεις κλειδιά "IBD, pregnancy, treatment", από τον Ιανουάριο του 1995 έως το Δεκέμβριο του 2019 και τη δυνατότητα πρόσβασης στο πλήρες κείμενο του άρθρου. Από την αναζήτηση εντοπίστηκαν 298 μελέτες και μετά από ενδελεχή μελέτη των άρθρων, βρέθηκαν 36 άρθρα απολύτως σχετικά με το συγκεκριμένο θέμα.

Τα κριτήρια εισαγωγής περιλάμβαναν τη δημοσίευση στην αγγλική γλώσσα και ήταν τα εξής: α) οι μελέτες ήταν προοπτικές, αναδρομικές, κοόρτης καθώς και ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες ή μη κλινικές δοκιμές, που αξιολογούσαν την έκβαση της κύησης υπό την επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής της ΙΦΝΕ σε έγκυες γυναίκες, β) το δείγμα των μελετών ήταν έγκυες γυναίκες με ΙΦΝΕ, χωρίς άλλη νόσο, και ελάμβαναν θεραπεία μόνο για ΙΦΝΕ κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, και γ) μελέτες που αναδείκνυαν την έκβαση της κύησης, όπως χαμηλού βάρους έμβρυο, πρόωρος τοκετός, αυτόματες αποβολές και μεγαλύτερες συγγενείς ανωμαλίες. Επίσης, οι βιβλιογραφικές παραπομπές των άρθρων που επιλέχθηκαν, εξετάστηκαν για επιπρόσθετες σχετικές μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής. Από κάθε

μελέτη απομονώθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν τα εξής δεδομένα: χρονολογία και είδος μελέτης, δείγμα μελέτης, φαρμακευτική αγωγή και αποτελέσματα. Τα βήματα της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας απεικονίζονται στο σχήμα 1 (διάγραμμα ροής).

Επιπλέον, σημαντική δύναμη της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η συστηματική συλλογή των δεδομένων με μία σύγχρονη στρατηγική αναζήτησης. Όπου ήταν κατάλληλο χρησιμοποιήθηκε το Prisma. Ωστόσο η παρούσα μελέτη παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς. Σημαντικός περιορισμός υπήρξε η ανομοιογένεια στο δείγμα των μελετώμενων πληθυσμών καθώς και στα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, εθνικότητα κ.α.). Επιπλέον, ως συγχυτικοί παράγοντες στην μελέτη μας που αξίζει όμως να αναφερθούν, είναι ο βαθμός ενεργότητας της νόσου και η απουσία πληροφοριών σχετικά με τον τύπο των ΙΦΝΕ. Αφενός γιατί η δραστηριότητα της νόσου φαίνεται να καθορίζει το ποσοστό των υποτροπών της υποκείμενης νόσου και την ανταπόκριση του ασθενή στην θεραπεία, ενώ ο τύπος της ΙΦΝΕ καθορίζει σημαντικά την έκβαση της νόσου και συνεπώς την έκβαση της κύησης. Επίσης παρά την σχολαστική στρατηγική αναζήτησης υπάρχει πάντα η πιθανότητα να έχει χαθεί μέρος της βιβλιογραφίας.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η στρατηγική αναζήτησης εντόπισε 298 μελέτες. Από αυτές, οι 250 εμφανίστηκαν δυνητικά σχετικές και ανακτήθηκαν για αξιολόγηση. Οι συνολικές μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη ήταν 36 άρθρα, όπου περιελάμβαναν συνολικό δείγμα 3.000.541 συμμετέχοντες. Λεπτομερή χαρακτηριστικά των επιλεγμένων ερευνών παρατίθενται στον πίνακα 1, όπου υπογραμμίζουν την διαφορετική επίδραση της συνολικής φαρμακευτικής θεραπείας, που χρησιμοποιήθηκε στις έγκυες γυναίκες με ΙΦΝΕ. Αναδεικνύουν ότι τα περισσότερα φάρμακα που λαμβάνονται για την διατήρηση των ΙΦΝΕ σε ύφεση, είναι χαμηλού κινδύνου για την εγκυμοσύνη, αλλά και για την γαλουχία στο πρώτο τρίμηνο. Μελέτες για τα αμινοσαλικυλικά φάρμακα, αποδεικνύουν ότι δεν επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την έκβαση της κύησης και ο συνδυασμός τους με άλλη φαρμακευτική αγωγή φαίνεται να είναι ο κύριος λόγος αύξησης των περιγεννητικών και συγγενών ανωμαλιών.<sup>7,10</sup> Ωστόσο παραμένει δύσκολο να αποσαφηνιστεί αν οι επιπλοκές προκαλούνται από τη δράση του φαρμάκου ή από την ίδια την νόσο.

Κατά την διάρκεια της κύησης οι έγκυες γυναίκες με ΙΦΝΕ λαμβάνουν συχνά αναστολείς αντλίας πρωτονίων. Μελέτες αποδεικνύουν ότι η χρήση των αναστολέων αντλίας πρωτονίων (PPIs), δεν σχετίζονται με

αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών, δυσπλασιών, περιγεννητικής θνητότητας και τερατογένεσης.<sup>11,13</sup>

Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται συνηθέστερα στις ΙΦΝΕ και δείχνουν ότι η χρήση της αμοξυκιλλίνης κατά την κύηση είναι απίθανο να αυξήσει την πιθανότητα των συγγενών ανωμαλιών.<sup>14,15</sup> Σε παρόμοιο συμπέρασμα κατέληξαν δύο μελέτες με τη χρήση της μετρονιδαζόλης ότι σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης δυσμορφιών, γενετικών ανωμαλιών και τερατογένεσης, ενώ αναφέρεται η εμφάνιση τους σε κάποια βρέφη με μικρό βάρος γέννησης.<sup>16,17</sup> Επιπλέον, από την ανάλυση των μελετών η χρήση των φλουροκινολονών δεν παρουσίασε αυξανόμενο κίνδυνο δυσμορφιών, μυοσκελετικών δυσλειτουργιών, πρόωρου τοκετού ή αυτόματων αποβολών.<sup>18,19</sup>

Σε περίπτωση υποτροπής της νόσου τα κορτικοστεροειδή αποτελούν φάρμακα πρώτης γραμμής στη θεραπευτική προσέγγιση των εγκύων. Αυτό αναφέρεται σε μία μελέτη για τη βουδεσονίδη, που θεωρείται κατάλληλη επιλογή και ασφαλή θεραπεία της νόσου του Crohn κατά την διάρκεια της κύησης.<sup>20</sup> Ορισμένες μελέτες επισημαίνουν ότι η χρήση των κορτικοστεροειδών αυξάνουν τον κίνδυνο για προεκλαμψία, πρόωρο τοκετό, εμβρύων με χαμηλό Apgarscore και μικρό σωματικό βάρος γέννησης.<sup>21,22</sup>

Αντίστοιχα είναι και τα αποτελέσματα για την κυκλοσπορίνη, αν και τα στοιχεία προέρχονται από μικρό αριθμό δείγματος. Αναδεικνύουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χρήσης της κυκλοσπορίνης σε ασθενείς με ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή ελκώδη κολίτιδα, αναφέροντας ότι οι σοβαρές υποτροπές της κολίτιδας κατά την διάρκεια της κύησης, είναι αυτές που αυξάνουν τον κίνδυνο των πρόωρων γεννήσεων και του χαμηλού βάρους αυτών.<sup>23,24</sup> Αντιθέτως, η μεθοτρεξάτη ενέχει τερατογόνο δράση και θα πρέπει να διακόπτεται όσο το δυνατόν νωρίτερα στην κύηση, εκτός και εάν είναι πολύ χαμηλή η δόση της.<sup>25</sup>

Συνεχίζοντας την ανασκόπηση μας με τις θειοπουρίνες, το οποίο θεωρείται σημαντικό φαρμακευτικό μέσο στη θεραπεία των ΙΦΝΕ, μελέτες κατέληξαν ότι η ανεπιθύμητη έκβαση κύησης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και ο αυξημένος κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών, δεν σχετίζεται με την χρήση τους.<sup>28,29</sup> Ενώ σε άλλες μελέτες φαίνεται πως η χρήση των θειοπουρινών οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών (μεσοκολπικής επικοινωνίας), περιγεννητικής θνησιμότητας και πρόωρων γεννήσεων.<sup>26,27,31</sup> Όσον αφορά τους βιολογικούς παράγοντες (anti-tnf) και κυρίως το infliximab και το adalimumab, μελέτες επισήμαναν ότι είναι ασφαλής τόσο κατά την κύηση, όσο και κατά την νεογνική περίοδο.<sup>33,34,38,39</sup> Η άμεση

έκθεση σε anti-tnf κατά την κύηση δεν φαίνεται να σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης δυσμενούς έκβασης. Ορισμένες όμως μελέτες αναδεικνύουν ότι οι γυναίκες που λαμβάνουν anti-tnf θεραπεία έχουν υψηλότερο, αλλά όχι στατιστικά σημαντικό κίνδυνο γεννήσεως βρεφών με γενετική ανωμαλία.<sup>32,35,36</sup> Επίσης, κατά την κύηση, τα επίπεδα του infliximab αυξάνουν σε σχέση με τα αντίστοιχα του adalimumab, που παραμένουν σταθερά, για αυτό συνιστάται να διατηρούνται στα χαμηλότερα θεραπευτικά επίπεδα και να επανελέγχονται στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Επιπλέον, άλλη μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα, πως οι βιολογικοί παράγοντες ανιχνεύονται στα βρέφη έως και 12 μήνες μετά την γέννηση τους και σε συνδυασμό με τις θειοπουρίνες φάνηκε πως αυξάνουν τον κίνδυνο των βρεφικών λοιμώξεων.<sup>37</sup> Με βάση των αποτελεσμάτων των μελετών, η χορήγηση των anti-tnf θα πρέπει να διακοπεί στο δεύτερο τρίμηνο, όταν οι ασθενείς είναι σε ύφεση. Τέλος, μελέτες αναδεικνύουν το συνδυασμό των βιολογικών παραγόντων με τις θειοπουρίνες, ότι δεν αυξάνουν τον κίνδυνο των περιγεννητικών επιπλοκών και λοιμώξεων των βρεφών στο πρώτο έτος γέννησης, αλλά οδηγεί σε πρόωρο τοκετό και χαμηλού σωματικού βάρους βρεφών.<sup>4</sup> Καταλήγοντας στην τελευταία μελέτη της συστηματικής μας ανασκόπησης αναφορικά με τις αντι-ιντεγκρίνες, σε μικρό δείγμα,

διαπιστώθηκε ότι παρατηρήθηκαν αυξημένες αποβολές και γενετικές ανωμαλίες εξαιτίας της χρήσης του natalizumab.<sup>42</sup> Ωστόσο, λόγω των περιορισμένων βιβλιογραφικών δεδομένων, το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται αν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη διεξήχθη μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, για την αξιολόγηση της ασφάλειας και του κινδύνου των θεραπειών για τις ΙΦΝΕ σε έγκυες γυναίκες. Ιδανικά κάθε γυναίκα με ΙΦΝΕ που επιθυμεί να τεκνοποιήσει, θα πρέπει να συμβουλευτεί τόσο τον γαστρεντερολόγο όσο και τον μαιευτήρα της, ώστε να γνωρίζει όλες τις δυνατές θεραπευτικές επιλογές, καθώς και τους κινδύνους που σχετίζονται με την δραστηριότητα της νόσου. Η εγκυμοσύνη θα πρέπει να προγραμματιστεί, εφόσον ελεγχθεί η νόσος πριν την σύλληψη. Η κύηση να θεωρείται υψηλού κινδύνου και οφείλεται να τονισθεί η ανάγκη της πρόληψης της υποτροπής.

Η πλειονότητα των φαρμάκων που απαιτούνται για την σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου, θεωρούνται χαμηλού κινδύνου για την υγεία του εμβρύου, αλλά ο κίνδυνος των μαιευτικών επιπλοκών παραμένει σχετικά υψηλός. Η μελέτη των

Moskonitz και συν κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα 5-asa οδηγούν σε πρόωρη γέννηση του εμβρύου χωρίς να επηρεάζουν την έκβαση της κύησης.<sup>7</sup> Αντίθετα, στις μελέτες των Kallen και συν και Nogart και συν, παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιγένεια και πρόωρη γέννηση, αλλά χωρίς να συνοδεύεται από σημαντική αύξηση των δυσπλασιών.<sup>9</sup> Η ταυτόχρονη χρήση των 5-Asa με γλυκοκορτικοειδή ή ανοσοκατασταλτικά φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών και κυρίως καρδιαγγειακού τύπου.<sup>9</sup> Επιπλέον, η χρήση της μεσαλαζίνης φάνηκε να έχει τοξική επίδραση στην εμβρυογένεση, κυρίως λόγω των υψηλών φθαλικών ενώσεων που περιέχει.<sup>10</sup> Εξαιτίας των περιορισμένων βιβλιογραφικών δεδομένων, είναι δύσκολο να αποσαφηνιστεί αν οι συγγενείς ανωμαλίες προκαλούνται από την ίδια την νόσο ή αποτελούν παρενέργειες της δράσης του φαρμάκου και απαιτείται περαιτέρω μελέτη.

Οι μελέτες των Matok και συν, Diav-Citrin και συν, Nielsen και συν., κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι η έκθεση σε αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs) δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών, τερατογένεσης, χαμηλού βάρους γέννησης, περιγεννητικής θνητότητας και θνησιμότητας.<sup>11-13</sup>

Ως προς τα αντιβιοτικά που χορηγούνται συνηθέστερα στις ΙΦΝΕ και κυρίως η μετρονιδαζόλη, η σιπροφλοξασίνη και η

αμοξυκιλλίνη έχει δειχθεί πως έχουν περιορισμένο όφελος στη μακροχρόνια θεραπεία των ΙΦΝΕ. Χρησιμοποιούνται ως βραχυπρόθεσμη θεραπεία στη ληκυθίτιδα και την περιπρωκτική νόσο, με χαμηλό κίνδυνο για την έγκυο. Η αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ είναι η προτιμότερη αντιβιοτική αγωγή κατά την κύηση, διότι είναι πιο ασφαλής και συμβατή με την γαλουχία.<sup>14</sup> Σε συνήθεις θεραπευτικές δόσεις δεν παρατηρείται αύξηση των συγγενών ανωμαλιών, γεγονός που εξήχθη ως συμπέρασμα και από την μελέτη των Bercovitch και συν.<sup>15</sup> Όσον αφορά στην μετρονιδαζόλη, οι μελέτες των Dian-Citrin και Sorensen έδειξαν πως δεν υπάρχει κίνδυνος τερατογένεσης και γενετικών ανωμαλιών από την χρήση της.<sup>16,17</sup> Ωστόσο, άλλη μελέτη έδειξε ότι γεννιούνται βρέφη με χειλοεσχιστίες ή σχιστίες υπερώας μετά την χρήση της στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης.<sup>43</sup> Επίσης, μελέτες έδειξαν πως οι φλουροκινολόνες δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο δυσμορφιών και σημαντικών μυοσκελετικών δυσλειτουργιών, ενώ η χορήγηση τους σε ζωικά πειραματικά μοντέλα στην βιβλιογραφία, φάνηκε να σχετίζεται με μυοσκελετικές ανωμαλίες λόγω της μεγάλης συνάφειας τους με τον οστίτη ιστό και τους χόνδρους.<sup>18,19,44</sup> Συνεπώς, η χρήση των αντιβιοτικών συστήνεται να αποφεύγεται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Όλα τα κορτικοστεροειδή φάρμακα που χορηγούνται συστηματικά, δια στόματος και

τοπικά, διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό αλλά βρίσκονται σε χαμηλή συγκέντρωση στην εμβρυϊκή κυκλοφορία του αίματος. Η μελέτη των Beaulieu και συν όρισε την βουδεσονίδη ως ασφαλή επιλογή στη θεραπεία της νόσου του Crohn κατά την διάρκεια της κύησης.<sup>20</sup> Σε αντίθεση, η μελέτη των Boyd και συν σε 80.643 δείγμα εγκύων γυναικών στην Δανία και των Laura Park Wyllie και συν κατέδειξαν, πως η χρήση των κορτικοστεροειδών σε έγκυες γυναίκες με ΙΦΝΕ αυξάνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας, πρόωρου τοκετού, εμβρύων με χαμηλό Apgarscore για σημαντικές γενετικές ανωμαλίες.<sup>21,22</sup>

Τόσο για την κυκλοσπορίνη, όσο και το τακρόλιμους δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα. Μελέτη αναφέρει ότι η χρήση της κυκλοσπορίνης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, εμφάνισαν σοβαρές υποτροπές κατά την κύηση, οι οποίες αφορούσαν μικρό δείγμα γυναικών.<sup>23</sup> Ενώ η μελέτη των Branche και συν με μικρό δείγμα συμμετεχόντων, 18 έγκυες γυναίκες, έδειξαν ότι η χρήση της κυκλοσπορίνης σε ασθενείς με ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή ελκώδη κολίτιδα, είναι αποτελεσματική και σχετικά ασφαλής κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.<sup>24</sup> Από τα συμπεράσματα τους φάνηκε η αύξηση των πρόωρων και χαμηλού σωματικού βάρους γεννήσεων, οφειλόταν κύριος στις σοβαρές υποτροπές της νόσου και όχι στην δράση του φαρμάκου.



Τόσο η μεθοτρεξάτη, όσο και η θαλιδομίδη είναι φάρμακα τερατογόνα και αντενδείκνυται η χρήση τους κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία η έκθεση σε μεθοτρεξάτη, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο, μπορεί να οδηγήσει σε αποβολή, επιβράδυνση της ανάπτυξης και διάφορες γενετικές ανωμαλίες.<sup>45</sup> Συνιστάται δε να λαμβάνονται μέθοδοι αντισύλληψης, προκειμένου να αποφευχθεί η εγκυμοσύνη κατά την διάρκεια της θεραπείας με την μεθοτρεξάτη. Αν η σύλληψη προκύψει τυχαία, τότε η διακοπή της κύησης θα πρέπει να συζητηθεί. Κατά την ανασκόπηση μας η μελέτη του Lewden και συν φάνηκε πως η χαμηλή δόση της μεθοτρεξάτης δεν ενείχε σοβαρό κίνδυνο τερατογένεσης, έτσι, θα πρέπει να διακόπτεται όσο το δυνατόν νωρίτερα στην κύηση.<sup>25</sup>

Η έκθεση των εμβρύων στις θειοπουρίνες (αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη) έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες ασθενών έως σήμερα. Η αζαθειοπρίνη διαπερνάει τον πλακουντιακό φραγμό και οι μεταβολίτες της προσδιορίζονται στην εμβρυϊκή αιματική κυκλοφορία. Στην μελέτη των BindiaJharap και συν φάνηκε πως η κύηση επηρεάζει τον μεταβολισμό των θειοπουρινών, μειώνοντας τη 6-θειογουανίνη και αυξάνοντας την 6-μερκαπτοπουρίνη, χωρίς να προκαλείται μυελοτοξικότητα ή ηπατοτοξικότητα στο έμβρυο.<sup>31</sup> Μελέτες με μεγάλο δείγμα εγκύων

γυναικών με ΙΦΝΕ, απέδειξαν πως η χρήση των θειοπουρινών κατά την κύηση, οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών, περιγεννητικής θνησιμότητας, πρόωρων και χαμηλού βάρους γεννήσεων εμβρύων.<sup>26,27,30</sup> Αντιθέτως, άλλες μελέτες δείχνουν ότι η χρήση των θειοπουρινών κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών και η τυχόν ανεπιθύμητη έκβαση της κύησης προκαλείται από την υποκείμενη ασθένεια και όχι από την χρήση της αζαθειοπρίνης ή της μερκαπτοπουρίνης.<sup>28,29</sup>

Ομοίως και οι βιολογικοί παράγοντες έχουν μελετηθεί σε πολλές μελετών μέχρι τώρα. Οι μελέτες των Gary Lichtens και συν και Seirafi και συν συμφώνησαν πως η κλινική κατάσταση των βρεφών που εκτέθηκαν στο infliximab κατά την κύηση, είναι παρόμοια με αυτών που δεν εκτέθηκαν και τα anti-tnf διατηρούν καλό προφίλ ασφαλείας τόσο κατά την κύηση, όσο και κατά την νεογνική περίοδο.<sup>33,34</sup> Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τις μελέτες των Schnitzler, των Ko Eun Lee και των Casanova και συν οι οποίες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η άμεση έκθεση των εγκύων με ΙΦΝΕ σε ύφεση, σε anti-tnf παράγοντες δεν σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα δυσμενούς έκβασης της κύησης και η ανοσία των παιδιών που γεννήθηκαν, δεν φάνηκε να επηρεάστηκε.<sup>38-40</sup> Σε πλήρη διαφωνία με τα παραπάνω αποτελέσματα είναι οι μελέτες των Broms και

συν και Julsgaard και συν που έδειξαν ότι οι anti-tnf παράγοντες ανιχνεύονται στα βρέφη έως και 12 μήνες μετά από την γέννηση τους, χωρίς όμως τερατογόνος δράση.<sup>35,37</sup> Ο συνδυασμός των θειοπουρινών με τους anti-tnf παράγοντες φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο των βρεφικών λοιμώξεων.<sup>37</sup> Επιπλέον, ο κίνδυνος από την έκθεση στην θεραπεία οδηγεί σε υψηλότερο αλλά όχι στατιστικά σημαντικό κίνδυνο γεννήσεων βρεφών με γενετική ανωμαλία.<sup>35</sup> Παρά την έλλειψη επαρκών δεδομένων, θα πρέπει να εξετάζεται η έναρξη ενός anti-tnf παράγοντα, σε περιπτώσεις δυσανεξίας στα στεροειδή ή ανεπιθύμητων ενεργειών τους, λαμβάνοντας υπόψιν τους κινδύνους για την μητέρα και του εμβρύου, που σχετίζονται με την δραστηριότητα της νόσου.

Τέλος, όπως έχει ήδη προαναφερθεί, για τους παράγοντες των αντι-ιντεγκρινών και των αντι-ιντερλευκινών υπάρχουν λίγα κλινικά δεδομένα για να προσδιοριστεί η ασφάλεια της χορήγησης τους κατά την κύηση. Στη μελέτη των Susan Friend και συν, από την χρήση του natalizumab δεν παρατηρήθηκαν αυξημένες αποβολές και γενετικές ανωμαλίες.<sup>42</sup> Ωστόσο, το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται, αν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στο σύνολο των μελετών, γίνεται εμφανές πως οι γυναίκες με ΙΦΝΕ κατά την κύηση έχουν παρόμοιες πιθανότητες σύλληψης με τις γυναίκες χωρίς ΙΦΝΕ, διατρέχουν όμως αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων έκβασων της εγκυμοσύνης και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως γυναικολογικοί ασθενείς, ακόμη και αν η νόσος βρίσκεται σε ύφεση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων που έχουν αναφερθεί κατά την διάρκεια της κύησης, φαίνεται ότι σχετίζονται πιο πολύ με την δραστηριότητα της νόσου παρά με την δράση των φαρμάκων. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την διατήρηση των ΙΦΝΕ σε ύφεση, είναι χαμηλού κινδύνου για την κύηση και την γαλουχία με εξαίρεση της μεθοτρεξάτης και της θαλιδομίδης. Επίσης, ο μεγαλύτερος κίνδυνος επιπλοκών της κύησης, όπως ο πρόωρος τοκετός, ο εμβρυϊκός θάνατος και το χαμηλό βάρος γέννησης οφείλονται κυρίως σε έξαρση της νόσου και είναι πολύ σημαντικό να τονιστεί αυτό κατά την διαδικασία απόφαση διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής.

Εν κατακλείδι, η υγεία της μητέρας είναι ο σημαντικότερος παράγοντας για την εξασφάλιση της καλύτερης περιγεννητικής έκβασης για το βρέφος. Υπάρχει επιτακτική ανάγκη να δημιουργηθούν κατευθυντήριες οδηγίες για το συγκεκριμένο θέμα, ώστε να αναγνωρίζονται έγκαιρα οι ανεπιθύμητες

ενέργειες και να οδηγούν σε ομαλή έκβαση της κύησης της εγκύου.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009;361(21):2066-78.
2. Sairenji T, Collins KL, Evans UV. An update on inflammatory bowel disease. *Prim Care Clin Office Pract* 2017; 44(4):673-692.
3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases with time based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142(1):46-54.
4. Orholm M, Munkholm P, Langhoiz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familiar occurrence of inflammatory bowel disease. *N. Engl J Med* 1995;324(2):84-8.
5. Anathakrishnan AN. Epidemiology and risk Factors for IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2015;12(4):205-217.
6. Αναστασάκης Ε. Αντσακλής Α. Θεραπευτικά διλήμματα στην κύηση σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. *Περιγεννητική Ιατρική & Νεογνολογία* 2006;1(1):141-150.
7. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, Rubin PH, Scheri E et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol* 2005; 102(8):1897-8.
8. Kallen B. Maternal use of 5-aminosalicylates in early pregnancy and congenital malformation risk in the offspring. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2014;49:442-448.
9. Nogard B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, Sorensen HT. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut* 2003;52:243-247.
10. Hernandez-Diaz S, Yung Cheng SU, Mitchell A, Kelley K E, Calafat AM, Hauser R. Medications as a potential source of exposure to phthalates among of childbearing age. *Reproductive Toxicology* 2013;37:1-5.
11. Matok I, Levy A, Wiznitzer A, Uziel E, Koren G, Gorodischer R. The safety of fetal exposure to proton inhibitors during pregnancy. *Dig Dis Sci* 2012;57(3) :699-705.
12. Diav- Citrin O, Arnon J, Shechtman S, Schaefer C, Tonningen MR, Clementi M, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicenter prospective controlled study. *Alimen Pharmacol Ther* 2005;21(3): 269-75.
13. Nielsen GL, Sorensen HT, Thulstrup AM, Tage- Gensen U, Olesen C, Ekbom A. The safety of proton pump inhibitors in

- 
- pregnancy. *Alimen Pharmacol Ther* 1999;13(8): 1085-9.
14. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J . Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities: a population – based case- control teratologic study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 97(2):188-92.
15. Berkovitch M, Diav Citrin O, Greenberg R, Cohen M, Bulkowstein M, Shechtman S, et al. First-trimester exposure to amoxicillin/clavulanic acid: a prospective controlled study. *Br Clin Pharmacol* 2004;58(3):298-302.
16. Diav- Citrin O, Shechtman S, Gotteiner T, Arnon J . Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: A prospective controlled Cohort study. *Teratology* 2001;63:186-192.
17. Sorensen HT, Larsen H, Jensen E, Thulstrup AM, Schonheyder HC, Nielsen GL, et al. Safety of metronidazole during pregnancy :a cohort study of risk of congenital abnormalities preterm delivery and low birth weight in 124 women. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:854-855.
18. Lobstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(6): 1336-9.
19. Larsen H, Nielsen L, Schonheyder HC, Olesen C, Sorensen HT . Birth outcome following maternal use of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18(3): 259-62.
20. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, Rosenbaum L, Skaros S, Newcomer JR, et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn’s disease during pregnancy .*Inflamm Bowel Dis* 2009;15:25-28.
21. Boyd HA, Basit S, Harpsoe MC, Wohlfahrt J, Jess T. Inflammatory Bowel Disease and risk of adverse pregnancy outcomes. *Plos One* 2015;10(6): e0129567.
22. Park Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defect after maternal exposure to corticosteroids. Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-392.
23. Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, Present DH, Kornbluth AA. Relapse of inflammatory bowel disease during pregnancy: in hospital management and birth outcomes. *Am J Gastroenterol* 2008;103(5):1203-9.
24. Branche J, Cortot A, Bourreille A, Coffin B, Vos M, Saussure P et al. Cycloporine treatment of steroid- refractory ulcerative colitis during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1044-1048.
-



25. Lewden B, Vial T, Elefant E, Nelva A, Carlier P, Descotes J, et al. Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: results of a French collaborative study. *J Rheumatol* 2004;31(12): 2360-5.
26. Nørgård B, Pedersen L, Fonager K, Rasmussen SN, Sørensen HT. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome :a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:827-834.
27. Cleary BJ, Kallen B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mole Teratol* 2009;85(7):647-54.
28. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, Nørgård B, Sørensen HT. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(1):73-81.
29. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, Hembuterne X, Lerebours E, Lemann M, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from SESAME study. *Gut* 2011;60:198-203.
30. Norgard B, Pedersen L, Christensen LA, Sørensen HT. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102(7):1406-13.
31. Jharap, De Boer NK, Stokkers P, Hommes DW, Oldenburg B, Dijkstra G et al. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2014; 63(3): 451-7.
32. De Lima A, Zelinkova Z, Van der Ent C, Steegers EA, Van der Woude CJ. Tailored anti-tnf therapy during pregnancy in patients with IBD: maternal and fetal safety. *Gut* 2015;0:1-8.
33. Lichtenstein GR, Feagan BG, Mahadevan U, Salzberg BA, Langholff W, Morgan GJ et al. Pregnancy outcomes reported during the 1- year treat registry : a descriptive report. *Am J Gastroenterol* 2018;113(11):1678-1688.
34. Seirafi M, Vroey de B, Amiot A, Seksik P, Roblin X, Allez M, et al. Factors associated with pregnancy outcome in anti-tnf treated women with inflammatory bowel disease. *APT* 2014;40:363-373.
35. Broms G, Granath F, Ekbohm A, Hellgren K, Pedersen L, Sørensen HT et al. Low risk of birth defects for infants whose mothers are treated with anti-tumor necrosis factor agents during pregnancy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016;14:234-241.

- 
36. Seow SH, Leung Y, Vande Casteele N, Ehteshami Afshar E, Tanyingoh D, Bindra G et al. The effects of pregnancy on the pharmacokinetics of infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1329-1338.
37. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, Geary RB, Fallingborg J, Hvas CL, et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in Mothers and newborns and effects on infection. *Gastroenterology* 2016;151:110-119.
38. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Ballet V, Noman M, Van Assche G et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(9):1846-1854.
39. Lee KE, Jung SA, Park SH, Moon CM, Shim SY, Kim ES et al. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy to pregnant inflammatory bowel disease women and their children's immunity. *Intest Res* 2019;17(2):237-243
40. Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Bermejo F, Iglesias E et al. Safety of thiopurines and anti-tnf- $\alpha$  drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108(3):433-40.
41. Madahevan U, Martin, CF, Sandler, RS, Kane, SV, Dubinsky, M, Lewis, JD et al. 865 PIANO : a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology* 2012;142(5):S-149.
42. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from Tysabri (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global observational follow-up study. *BMC Neurology* 2016;16:150.
43. Koss CA, Baras DC, Lane SD, Aubry R, Marcus M, Markowitz LE, et al. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4800-5.
44. Linseman DA, Hampton LA, Branstetter DG. Quinolone induced arthropathy in the neonatal mouse. Morphological analysis of articular lesions produced by piperidic acid and ciprofloxacin. *Fundam Appl Toxicol* 1995;28:59-64.
45. Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, Clough JD, Wilke WS, Segal AM. Outcome of 1-st trimester exposure to low-dose methotrexate in patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990;88:589-92.
-

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Χαρακτηριστικών των μελετών των γυναικών με ΙΦΝΕ, που εκτέθησαν σε θεραπεία της νόσου κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.

| Μελέτη  | Είδος μελέτης | Δείγμα<br>(έγκυες γυναίκες)                                  | Φάρμακο                       | Αποτελέσματα  |
|---|---------------|--|-------------------------------|---|
| Moskonitz και συν <sup>7</sup> (2004)         | Προοπτική     | 113  | 5- Asa                        | Δεν επηρεάζουν την έκβαση κύησης  |
| Kallen Bengt και συν <sup>8</sup><br>(2013)   | Αναδρομική    | 1.552.109  | 5- Asa                        | Ταυτόχρονη χρήση με γλυκοκορτικοειδή ή ανοσοκατασταλτικά αυξάνει τον κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών και κυρίως καρδιαγγειακού τύπου. Είναι δύσκολο να διαχωριστεί αν προκαλείται από την νόσο ή είναι παρενέργειες του φαρμάκου |
| B.Nogart και συν <sup>9</sup><br>(2003)       | Κοόρτης       | 19566<br>(144 εκτέθησαν στο φάρμακο,<br>19418 ομάδα ελέγχου) | 5- Asa                        | Αυξημένη θνησιγένεια και πρόωρη γέννηση λόγω χρήσης 5 – Asa αλλά μη σημαντική αύξηση δυσπλασιών. Είναι δύσκολο να διαχωριστεί αν οφείλεται στο φάρμακο ή στην ίδια την νόσο.  |
| Sonia Hernandez-Diaz <sup>10</sup><br>(2013)  | Αναδρομική    | 23<br>(8 έλαβαν το φάρμακο,<br>15 ομάδα ελέγχου)             | 5 –asa<br>(Asacol)            | Τοξική επίδραση του φαρμάκου κατά την εμβρυογένεση λόγω υψηλών δόσεων φθαλικών ενώσεων  |
| Matok και συν <sup>11</sup><br>(2012)         | Αναδρομική    | 110783   | Proton-pump inhibitors (PPIs) | Έκθεση σε PPIs δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών, περιγενετική θνητότητα και θνησιμότητα   |
| Diav- CitrinO και συν <sup>12</sup><br>(2005) | Προοπτική     | 295  | Proton-pump inhibitors (PPIs) | Τα PPIs δεν ενέχουν κίνδυνο τερατογένεσης   |

|  |            |   |                                   |   |
|--|------------|---|-----------------------------------|---|
| Nielsen GI και συν <sup>13</sup><br>(1999)           | Αναδρομική | 13327<br>(51 έλαβαν το φάρμακο)                                 | Proton – pump inhibitors<br>(PPI) | Δεν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης δυσπλασιών και χαμηλού βάρους γέννησης                               |
| Czeizel AE και συν <sup>14</sup><br>(2001)           | Αναδρομική | 108<br>(52 έλαβαν το φάρμακο,<br>56 η ομάδα ελέγχου)            | Amoxycillin                       | Συνήθεις θεραπευτικές δόσεις αμοξυκιλλίνης δεν αυξάνουν την πιθανότητα συγγενών ανωμαλιών                     |
| Bercovitch M και συν <sup>15</sup><br>(2004)         | Κοόρτης    | 382 (191 έλαβαν amoxicillin, 191 έλαβαν amoxicillin/clavulanic) | Amoxycillin                       | Χρήση αμοξυκιλλίνης κατά την κύηση είναι απίθανο να αυξήσει τον κίνδυνο των γενετικών δυσμορφιών              |
| OrnaDiav-Citrin και συν <sup>16</sup><br>(2001)      | Κοόρτης    | 857 (228 έλαβαν φάρμακο,<br>629 η ομάδα ελέγχου)                | Metronidazole                     | Δεν παρατηρήθηκε σημαντικός κίνδυνος τερατογένεσης, ωστόσο παρατηρήθηκε μικρό βάρος γέννησης σε κάποια βρέφη. |
| Henrik Toft Sorensen και συν <sup>17</sup><br>(1999) | Κοόρτης    | 13451 (124 έλαβαν φάρμακο, 13327 η ομάδα ελέγχου)               | Metronidazole                     | Δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών λόγω χρήσης της μετρονιδαζόλης                        |
| Loebstein R. και συν <sup>18</sup><br>(1998)         | Προοπτική  | 400<br>(200 έλαβαν φάρμακο, 200 η ομάδα ελέγχου)                | fluoroquinolones                  | Δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο δυσμορφιών, ούτε σημαντικών μυοσκελετικών δυσλειτουργιών                   |
| Helle Larsen και συν <sup>19</sup><br>(2001)         | Κοόρτης    | 17316<br>(57 έλαβαν φάρμακο,<br>17259 η ομάδα ελέγχου)          | fluoroquinolones                  | Έκθεση σε φλουροκινολόνες δεν ενέχει κίνδυνο για το έμβρυο  |
| Beaulieu Dawn B. και συν <sup>20</sup>               | Αναδρομική | 8   | Κορτικοστεροειδή<br>(Budesonide)  | Η βουδεσονίδη είναι ασφαλής επιλογή θεραπείας της νόσου του Crohn κατά την διάρκεια της κύησης                |



|   |            |   |   |   |
|---|------------|---|---|---|
| (2009)  |            |   | de)   |   |
| Heather A.Boyd και συν <sup>21</sup><br>(2015)    | Κοόρτης    | 80643 (603 έλαβαν φάρμακο, 82040 η ομάδα ελέγχου) | Κορτικοστεροειδή                                | Αυξημένος κίνδυνος προεκλαμψίας, πρόωρου τοκετού, εμβρύων με χαμηλό Argarscore σημαντικών γενετικών ανωμαλιών   |
| Laura Park Wyllie και συν <sup>22</sup><br>(2000) | Προοπτική  | 222 (34 έλαβαν φάρμακο, 188 η ομάδα ελέγχου)      | Κορτικοστεροειδή (Prednison e)                  | Η λήψη πρεδνιζόνης προκαλεί μικρότερο βάρος νεογνών, περισσότερους εκλεκτικούς τερματισμούς εγκυμοσύνων και πιο συχνή προωρότητα γεννήσεων των βρεφών   |
| Reddy D. και συν <sup>23</sup><br>(2008)          | Αναδρομική | 59 (18 έλαβαν φάρμακο, 41 η ομάδα ελέγχου)        | Cyclosporine                                    | Σοβαρές υποτροπές της κολίτιδας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνουν τον κίνδυνο πρόωρων γεννήσεων και του χαμηλού βάρους γεννήσεων               |
| Julien Branche και συν <sup>24</sup><br>(2009)    | Αναδρομική | 18  | Cyclosporine                                    | Η χρήση κυκλοσπορίνης σε ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή ελκώδη κολίτιδα είναι αποτελεσματική και ασφαλής κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης              |
| Lewden και συν <sup>25</sup><br>(2005)            | Προοπτική  | 26  | Μεθοτρεξάτη                                     | Χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης δεν ενέχει σοβαρό κίνδυνο τερατογένεσης<br><br>Συνιστάται η διακοπή της μεθοτρεξάτης το δυνατόν νωρίτερα στην κύηση            |
| Nogart B.και συν <sup>26</sup><br>(2003)          | Κοόρτης    | 19424 (6 έλαβαν φάρμακο, 19418 η ομάδα ελέγχου)   | Θειοπουρίνες (Αζαθειοπρίνη και μερκαπτοπουρίνη) | Αυξημένος κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών, περιγεννητικής θνησιμότητας και πρόωρων γεννήσεων από την χρήση αζαθειοπρίνης ή μερκαπτοπουρίνης κατά την κύηση |

|   |            |   |   |  |
|---|------------|---|---|--|
| Brian J Cleary <sup>27</sup><br>(2009)          | Προοπτική  | 1163554 (300 έλαβαν φάρμακο, 1163078 η ομάδα ελέγχου)   | Θειοπουρίνες (αζαθειοπρίνη)                   | Χρήση αζαθειοπρίνης σε αρχική εγκυμοσύνη ενέχει αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών και μεσοκολπικής επικοινωνίας   |
| V.Langagergaard και συν <sup>28</sup><br>(2007) | Αναδρομική | 1315 (41 έλαβαν φάρμακο, 1274 η ομάδα ελέγχου)  | Θειοπουρίνες (Αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνη) | Ανεπιθύμητη έκβαση κύησης προκαλείται από την υποκείμενη ασθένεια και όχι από την αζαθειοπρίνη ή την μερκαπτοπουρίνη   |
| Jessica Coelho και συν <sup>29</sup><br>(2014)  | Κοόρτης    | 215 (86 έλαβαν φάρμακο, 84 έλαβαν άλλο φάρμακο, 45 δεν έλαβαν κανένα φάρμακο)                                       | Θειοπουρίνες                                  | Η χρήση θειοπουρινών κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών  |
| Nogard και συν <sup>30</sup><br>(2007)          | Κοόρτης    | 900 ( 628 δεν έλαβαν κανένα φάρμακο, 179 γυναίκες έλαβαν 5-asa, 73 έλαβαν κορτικοστεροειδή, 20 έλαβαν αζαθειοπρίνη) | 5- asa<br>Θειοπουρίνες<br>Κορτικοστεροειδή    | Αυξημένος κίνδυνος πρόωρων γεννήσεων και γενετικών ανωμαλιών υπάρχει κατά την χρήση θειοπουρινών στην διάρκεια της κύησης  |
| BindiaJharapka και συν <sup>31</sup><br>(2014)  | Προοπτική  | 30  | Θειοπουρίνες (Αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνη) | Η κύηση επηρεάζει τον μεταβολισμό των θειοπουρινών, μειώνοντας την 6 θειογουανίνη και αυξάνοντας 6 μερκαπτοπουρίνη, χωρίς να προκαλεί μυελοτοξικότητα ή ηπατοτοξικότητα στο έμβρυο |
| A De Lima και συν <sup>32</sup>                 | Προοπτική  | 887 (83 έλαβαν  | anti- tnf                                     | Η χορήγηση anti-tnf πρέπει να σταματήσει με ασφάλεια το 2 <sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης όταν η ασθενής είναι σε ύφεση. Σε ασθενείς που δεν                                       |

|  |            |  |  |  |
|--|------------|--|--|--|
| (2015)   |            | φάρμακο,<br>804 ομάδα<br>ελέγχου)                                      |  | βρίσκονται σε ύφεση πρέπει να<br>συνεχίζετε χωρίς να είναι γνωστός ο<br>κινδύνου για το έμβρυο   |
| Gary<br>R.Lichtensteink<br>αισυν <sup>33</sup><br><br>(2018) | Προοπτική  | 252<br><br>(162 έλαβαν<br>φάρμακο<br><br>90 ομάδα<br>ελέγχου)          | anti -tnf<br><br>(infliximab<br>)                  | Η κλινική κατάσταση των βρεφών<br>που εκτέθησαν στο infliximab κατά<br>την κύηση, είναι παρόμοια με αυτών<br>που δεν εκτέθηκαν. Ωστόσο<br>μικρότερος αριθμός γεννήσεων<br>αναφέρεται στις έγκυες που<br>εκτέθηκαν στο infliximab   |
| M. Seirafi<br>και συν <sup>34</sup><br><br>(2013)            | Αναδρομική | 232<br><br>(133 έλαβαν<br>φάρμακο,<br><br>99 άτομα η<br>ομάδα ελέγχου) | anti -tnf  | Τα anti - tnf διατηρούν καλό προφίλ<br>ασφαλείας τόσο κατά την κύηση,<br>όσο και κατά την νεογνική περίοδο   |
| Gabriela Broms<br>και συν <sup>35</sup><br><br>(2016)        | Αναδρομική | 21774<br><br>(225 έλαβαν<br>φάρμακο, 21549<br>η ομάδα<br>ελέγχου)      | Anti-tnf   | Οι έγκυες γυναίκες που λαμβάνουν<br>anti- tnf θεραπεία έχουν υψηλότερο,<br>αλλά όχι στατιστικά σημαντικό,<br>κίνδυνο γεννήσεως βρεφών με<br>γενετική ανωμαλία  |
| C. H. Seow και<br>συν <sup>36</sup><br><br>(2017)            | Προοπτική  | 26<br><br>(15 έλαβαν<br>infliximab, 11<br>έλαβαν<br>adalimumab)        | Anti -tnf<br>(Infliximab<br>και<br>adalimum<br>ab) | Κατά την κύηση τα επίπεδα του<br>infliximab ανεβαίνουν σε σχέση με<br>τα σταθερά του adalimumab. Έτσι<br>πρέπει να τα διατηρούμε στα<br>χαμηλότερα θεραπευτικά, να τα<br>ξαναελέγχουμε στο δεύτερο τρίμηνο<br>και να αποφασιστεί με πολύ<br>προσοχή στο τρίτο αν θα<br>συνεχιστεί η χορήγηση τους. |
| Mette Julsgaard<br>και συν <sup>37</sup><br><br>(2016)       | Προοπτική  | 80   | Anti -tnf<br>(Infliximab<br>κα<br>adalimum<br>ab)  | Οι anti-tnf παράγοντες ανιχνεύονται<br>στα βρέφη έως και 12 μήνες μετά<br>την γέννηση τους. Ο συνδυασμός<br>anti-tnf και θειοπουρινών στην<br>κύηση αυξάνει το κίνδυνο των<br>βρεφικών λοιμώξεων   |
| Fabian<br>Schnitzler και                                     | Προοπτική  | 212  | Anti -tnf<br>(Infliximab<br>καιadalim              | Η άμμεση έκθεση των anti-tnf κατά<br>την κύηση δεν σχετίζεται με<br>υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης  |

|   |            |   |  |   |
|---|------------|---|--|---|
| συν <sup>38</sup><br>(2011)                   |            |   | umab)  | δυσμενούς έκβασης κύησης  |
| KoEun Leekai και συν <sup>39</sup><br>(2018)  | Αναδρομική | 18  | Anti- tnf                                      | Οι έγκυες γυναίκες που έλαβαν anti -tnf παράγοντες δεν εμφάνισαν σημαντικές περιγεννητικές επιπλοκές σε κατάσταση ύφεσης και η ανοσία των παιδιών που γεννήθηκαν δεν φαίνεται να επηρεάστηκε  |
| M.J.Casanova και συν <sup>40</sup><br>(2013)  | Αναδρομική | 571<br>(253 έλαβαν φάρμακο, 318 ομάδα ελέγχου )   | Anti - tnf και θειοπουρίνες                    | Η θεραπεία με θειοπουρίνες και anti - tnf κατά την εγκυμοσύνη δεν φαίνεται να αυξάνουν τις επιπλοκές και δείχνουν να είναι ασφαλείς για το νεογέννητο   |
| Uma Mahadevan και συν <sup>41</sup><br>(2012) | Προοπτική  | 763<br>(265 έλαβαν αζαθειοπρίνη / 6 μερκαπτοπουρίνη, 102 έλαβαν anti- tnf, 59 συνδυασμό και 337 δεν έλαβαν κανένα φάρμακο | Anti - tnf αζαθειοπρίνη<br>6 - μερκαπτοπουρίνη | Δεν παρατηρήθηκαν αυξημένος κίνδυνος περιγεννητικών επιπλοκών και λοιμώξεων στο πρώτο έτος ζωής των βρεφών. Παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους γέννησης στις γυναίκες που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία |
| Susan Friend και συν <sup>42</sup><br>(2016)  | Προοπτική  | 6   | Αντι - ιντεγκρίνες (natalizumab)               | Οι γενετικές ανωμαλίες και οι αποβολές δεν παρατηρούνται αυξημένες λόγω χρήσης του natalizumab. Ωστόσο το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται αν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο                          |

## Σχήμα1: Διάγραμμα Ροής

