

Schwangere CED-Patientinnen – worauf sollte jeder achten?



Elena Sonnenberg
Med. Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie
Rheumatologie
Charité, Campus Benjamin Franklin

Warum - Schwangerschaft und CED?

Die höchste altersspezifische Inzidenz in Europa liegt für Morbus Crohn bei den 15-bis 34-Jährigen, für Colitis ulcerosa bei den 16-bis 25-Jährigen.

(Dignass et al. 2011, Hoffman et al. 2008)

CONSENSUS STATEMENT

The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy



Geoffrey C. Nguyen,^{1,*} Cynthia H. Seow,^{2,*} Cynthia Maxwell,³ Vivian Huang,⁴ Yvette Leung,⁵ Jennifer Jones,⁶ Grigorios I. Leontiadis,⁷ Frances Tse,⁷ Uma Mahadevan,⁸ and C. Janneke van der Woude,⁹ on behalf of the IBD in Pregnancy Consensus Group

¹Mount Sinai Hospital Centre for Inflammatory Bowel Disease, Department of Medicine, and ³Department of Obstetrics and Gynecology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ²Departments of Medicine & Community Health Sciences and ⁵Division of Gastroenterology, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; ⁴Division of Gastroenterology, Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; ⁶Department of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada; ⁷Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; ⁸Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California; and ⁹Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

➤ Umfasst 27 Empfehlungen

Familienplanung – allgemeine Fragen



Statement 1.

We recommend that women of reproductive age with IBD receive preconception counseling to improve pregnancy outcomes.

- *“Kann ich Kinder kriegen?”*
- *“Werden meine Kinder die Erkrankung bekommen?”*
- *“Darf ich meine Medikamente weiter einnehmen wenn ich schwanger werde?”*
- *“Was kann ich tun, um ein gesundes Kind zu bekommen?”*

Familienplanung



“Ich hatte gerade einen Schub, sollte ich jetzt schwanger werden?”

Consensus Gruppe empfiehlt:

- Drei Monate steroidfreie Remission vor Empfängnis

Hohe Krankheitsaktivität führt zu:

- Frühgeburten, Wachstumsretardierungen des Fötus und niedrigem Geburtsgewicht

Familienplanung



Statement 2.

In women with IBD who are contemplating pregnancy, we recommend objective disease evaluation before conception to optimize disease management.

Bei **Kinderwunsch** Erhebung von (objektiven) Markern:

- CRP
- Calprotectin
- Eisen, Vitamin B12, Folsäure
- Ggf. Endoskopie
- Ggf. Weiterführende Bildgebung (Sono/MRT)

Medikamentöse Therapie

Kinderwunsch

Schwangerschaft

Geburt

Post partum

Statement 4A.

In women with IBD who are taking methotrexate and contemplating pregnancy, we recommend stopping methotrexate at least 3 months before attempting to conceive to minimize the risk of teratogenicity.

- MTX ist das **einzig**e Medikament in der Therapie von CED mit nachgewiesener Teratogenität und gehört schon vor der eigentlichen Schwangerschaft abgesetzt!

MTX



(Lloyd ME et al. **The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation.** *QJM* 1999)

Medikamentöse Therapie - Mesalazin ?



Statement 8.

In pregnant women with IBD on oral and/or rectal 5-ASA maintenance therapy, we recommend continuation of 5-ASA therapy throughout pregnancy.

Metaanalyse (7 Kohortenstudien n=2,200, exposed n=642, non-exposed n=1,558)

- **Kongenitale Fehlbildungen** (7 Studien): OR 1.16 (95% CI 0.76 to 1.77, p=0.57).
- **Fehlgeburten** (5 Studien): OR 2.38 (95% CI 0.65 to 8.72, p=0.32).
- **Spontanaborte** (4 Studien): OR 1.14 (95% CI 0.65 to 2.01, p=0.73).
- **Frühgeburten** (5 Studien): OR 1.35 (95% CI 0.85 to 2.13, p=0.26).
- **Niedriges Geburtsgewicht** (3 Studien): OR 0.93 (95% CI 0.46 to 1.85, p=0.96).

(Rahimi et al. **Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis.** [Reprod Toxicol.](#) 2008)

Medikamentöse Therapie - Mesalazin ?



Statement 8.

In pregnant women with IBD on oral and/or rectal 5-ASA maintenance therapy, we recommend continuation of 5-ASA therapy throughout pregnancy.

Mesalazin

Metaanalyse (7 Kohortenstudien n=2,200, exposed n:

- **Kongenitale Fehlbildungen** (7 Studien): OR 1.16 (95% CI 0.65 to 1.99)
- **Fehlgeburten** (5 Studien): OR 2.38 (95% CI 0.65 to 8.57)
- **Spontanaborte** (4 Studien): OR 1.14 (95% CI 0.65 to 1.99)
- **Frühgeburten** (5 Studien): OR 1.35 (95% CI 0.85 to 2.14)
- **Niedriges Geburtsgewicht** (3 Studien): OR 0.93 (95% CI 0.65 to 1.35)

(Rahimi et al. **Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease on 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis.** [Reprod Toxicol.](#) 2008)



Medikamentöse Therapie - Azathioprin



Statement 9.

In pregnant women with IBD on thiopurine maintenance therapy, we recommend continuation of thiopurine therapy throughout pregnancy.

- **Kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko** im Vergleich zu gesunden Schwangeren (2 Metanalysen insgesamt 9 Studien: Akbari M et al. *IBD* 2013; Hutson JR et al. *J Obstet Gynaecol* 2013)
- Heterogene Studienlage **bezüglich Frühgeburt**, niedrigem Geburtsgewicht (Broms G et al. 2014; Akbari M et al. 2013)
- Große schwedische Registerstudie zeigt: Patientinnen mit ruhendem M. Crohn unter Aza haben **kaum erhöhtes Risiko für Frühgeburten**, hohes Risiko jedoch bei Aza und hoher Krankheitsaktivität. (Broms G et al. 2014)

Medikamentöse Therapie - Azathioprin



Statement 9.

In pregnant women with IBD on thiopurine maintenance therapy, we recommend continuation of thiopurine therapy throughout pregnancy.

- **Kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko** im Vergleich Schwangeren (2 Meta-Analysen (Metar M et al 2013))
- Heterogene Studienlage **bezüglich Frühgeburt** und **Geburtsgewicht** (Broms G et al 2014; Akbari M et al 2014)
- Große schwedische Registerstudie zeigt: Patienten mit Crohn unter Aza haben **kaum erhöhtes Risiko** für Frühgeburt, ein hohes Risiko jedoch bei Aza und hoher Krankheitsaktivität (Lindholm M et al 2014)

Azathioprin



Medikamentöse Therapie – Anti-TNF



Statement 10A.

In pregnant women with IBD on anti-tumor necrosis factor (TNF) maintenance therapy, we recommend continuation of anti-TNF therapy.

- Große Moleküle, die erst ab dem 2./3. Trimester über die Placenta auf den Fötus übertragen werden.
- **PIANO: A 1500 Patient Prospective Registry of Pregnancy Outcomes in Women With IBD Exposed to Immunomodulators and Biologic Therapy**
 - >260 Infliximab, >150 Adalimumab, >65 Certolizumab und 29 mehrere Biologika → keine vermehrten Fehlbildungen
 - Frühgeburtlichkeit sowie Infektionen bei Kind im 1.LJ erhöht bei Kombinationstherapie mit Immunmodulator

(Mahadevan et al. **Drug Safety and Risk of Adverse Outcomes for Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease.** *Gastroenterology* 2017)

Medikamentöse Therapie – Anti-TNF

Kinderwunsch

Schwangerschaft

Geburt

Post partum

Statement 10A.

In pregnant women with IBD on anti-tumor necrosis factor (TNF) maintenance therapy, we recommend continuation of anti-TNF therapy.

- Große Moleküle, die erst ab dem 2./3. Trimester über die Plazenta auf den Fötus übertragen werden.
- **PIANO: A 1500 Patient I in Women With IBD Exp Therapy**
Anti - TNF
 - >260 Infliximab, >150 Adalimumab, >65 C mehrere Biologika → keine vermehrten Fe
 - Frühgeburtlichkeit sowie Infektionen bei Ki Kombinationstherapie mit Immunmodulatc



(Mahadevan et al. **Drug Safety and Risk of Adverse Outcomes for Pregnant Gastroenterology** 2017)

Medikamentöse Therapie – Anti-TNF

Kinderwunsch

Schwangerschaft

Geburt

Post partum

Statement 10B.

*In select pregnant women at **low risk for a relapse of IBD** who have a compelling reason to discontinue anti-TNF therapy to minimize fetal exposure, we suggest administering the last dose at 22 to 24 weeks gestation.*

Absetzen von

Adalimumab Woche 32 (24)

Infliximab Woche 22-24

- Niedriges Risiko Schub (Remission 12 Monate vor Konzeption, keine endoskopische Aktivität präkonzeptionell, kein sekundärer anti-TNF Wirkverlust oder Dosisescalation in der Anamnese...)

(Torres J et al. **Systematic Review of Effects of Withdrawal of Immunomodulators or Biologic Agents From Patients With Inflammatory Bowel Disease.** *Gastroenterology* 2015)

(C. Janneke van der Woude et al. **European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease,** *JCC* 2015)

Medikamentöse Therapie – Vedo/UST



Given the limited experience with vedolizumab and ustekinumab during pregnancy and the postpartum period, the consensus group determined that it would be premature to provide guidance regarding their use in pregnant women at this time.

Vedolizumab?

In den Zulassungsstudien wurden insgesamt 24 Schwangerschaften bei Studienteilnehmerinnen dokumentiert

Ustekinumab?

Bisher wenige Daten, Daten aus der Dermatologie ohne Hinweis auf größere Risiken

→ Wenn möglich letzte Gabe 8-10 Wochen vor Geburtstermin

Medikamentöse Therapie – Vedo/UST

Kinderwunsch

Schwangerschaft

Geburt

Post partum

Given the limited experience with vedolizumab and ustekinumab during pregnancy and the postpartum period, the consensus group determined that it would be premature to provide guidance regarding their use in pregnant women at this time.

Vedolizumab?

In den Zulassungsstudien
Schwangerschaften bei S

Vedolizumab

Ustekinumab?

Bisher wenige Daten, Daten aus der
Hinweis auf größere Risiken

Ustekinumab



→ Wenn möglich letzte Gabe 8-10 Wochen vor Geburtstermin

Medikamentöse Therapie - Steroide



Statement 14.

*In pregnant women with IBD who have a **disease flare** on optimal 5-ASA or thiopurine maintenance therapy, we recommend treatment with systemic **corticosteroids** or anti-TNF therapy to induce symptomatic remission.*

- Früher bestehende Sorge für Fehlbildungen (Lippen-Kiefer-Gaumenspalte) in aktuellen Arbeiten nicht bestätigt.
(Hviid A et al. *CMAJ* 2011; Lin K et al. *Gastroenterology* 2014)
- Aber erhöhtes Risiko für Frühgeburt, Gestationsdiabetes und niedriges Geburtsgewicht (Lin K et al. *Gastroenterology* 2014 – Piano Register)
- Krankheitsaktivität großer Confounder!

Medikamentöse Therapie - Schub

Kinderwunsch

Schwangerschaft

Geburt

Post partum

Statement 14.

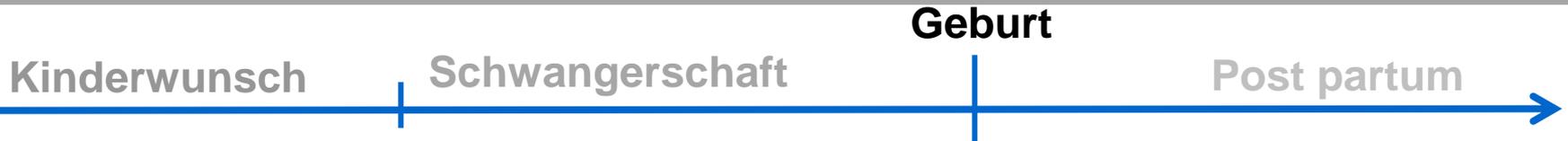
*In pregnant women with IBD who have a **disease flare** on optimal 5-ASA or thiopurine maintenance therapy, we recommend treatment with systemic **corticosteroids** or anti-TNF therapy to induce symptomatic remission.*

- Früher bestehende Sorge für Fehlbildung (Gaumenspalte) in aktueller Schwangerschaft (Hviid A et al 2011; Lin K et al 2014) **Steroide**
- Aber erhöhtes Risiko für Frühgeburt, Geringeres Geburtsgewicht (Lin K et al 2014 – Piano Reg)
- Krankheitsaktivität großer Confounder!



S

Medikamentöse Therapie - Geburt



Geburt

- Entbindung in einer Klinik mit angeschlossenem Perinatalzentrum
- **Gemeinsame** Entscheidung mit Gynäkologie bzgl. des **Geburtsmodus**
- Aber **vaginale** Geburten meist möglich
- Empfehlung zur **primären Sectio** bei:
 - aktivem perianalem Fistelleiden
 - Z.n. Kolektomie und Pouchanlage

Anti-TNF post partum



Statement 27.

For newborns of women who were on anti-TNF therapy during pregnancy, we recommend against administration of live vaccinations within the first 6 months of life.

Anti-TNF – post partum - Was ist zu beachten?

- Keine Lebendimpfungen mindestens in den ersten 6 -12 Lebensmonaten des Kindes (in Deutschland nur Rotaviren)
- Fremdbetreuung mit vielen anderen Kindern (Kinderkrippe) wenn möglich im 1. Lebensjahr vermeiden

Stillen



Statement 25.

In women with IBD, we suggest that use of 5-ASA, systemic corticosteroid, thiopurine, or anti-TNF therapy should not influence the decision to breast-feed, and breast-feeding should not influence the decision to use these medications.

Sicher	Wahrscheinlich sicher	Unklar	Kontraindiziert
Mesalazin	Infliximab	Metronidazol	MTX
Sulfasalazin	Adalimumab	Ciprofloxacin	Cyclosporin
Prednisolon (4h Abstand)	Certolizumab	Budesonid	
	Azathioprin	<i>Vedolizumab</i>	
	Tacrolimus	<i>Ustekinumab</i>	

(C. Janneke van der Woude et al. **European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease**, *JCC* 2015)

Bei Fragen



[www.embryo](http://www.embryotox.de)tox.de Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit

Spezialsprechstunde für
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
Campus Benjamin Franklin
CED-Ambulanz@charite.de

Zusammenfassung



- Gute Betreuung schwangerer CED-Patientinnen beginnt mit der Familienplanung also weit vor der eigentlichen Schwangerschaft.
- Schub in der Schwangerschaft gefährdet das Kind mehr als ein Großteil der Medikamente
- Sichere Medikamente: Mesalazin, Azathioprin, Anti-TNF 
- Kontraindizierte Medikamente: MTX 
- Wahrscheinlich sicher: Vedolizumab, Ustekinumab 
- Beratung postpartum (Impfungen, Fremdbetreuung bei Anti-TNF Exposition)
- Stillen, ja! Außer bei MTX