



Tulehduksellinen suolistosairaus; obstetrikon näkökulma

15.11.2012

LT Marja Vääräsmäki
OYS, Synnytys- ja naistentautien klinikka

Fertiliteetti



- Rauhallisessa IBD:ssa infertiliteetti samaa luokkaa kuin väestössä yleensä
 - Aktiivissa CD:ssa hieman lisääntynyt, normalisoituu kun tauti on remissiassa
 - operatiivisesti hoidetuilla fertiliteetti alentunut – esim. IPAA:n jälkeen riski kolminkertainen

Ferguson 2008, Habal 2012, Selinger 2012

Female fertility and childbirth after ileal pouch–anal anastomosis for ulcerative colitis

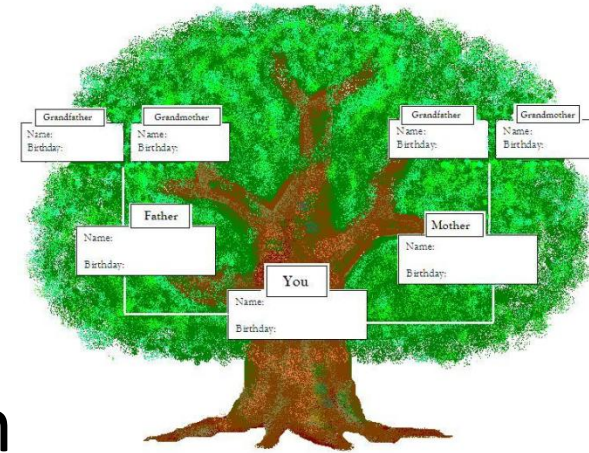
A. Lepistö¹, S. Sarna³, A. Tiitinen² and H. J. Järvinen¹

Departments of ¹Surgery and ²Obstetrics and Gynaecology, Helsinki University Central Hospital, and ³Institute of Public Health, University of Helsinki, Helsinki, Finland

- IPAA-leikatut
 - Tulivat luonnollisesti raskaaksi hieman harvemmin (67 vs 82%)
 - Tarvitsivat useammin lapsettomuushoitoja (24 vs 10 %)
 - Lapsen syntymään päätyneitä raskauksia oli vähemmän (72 vs 88%)

Periytyvyys

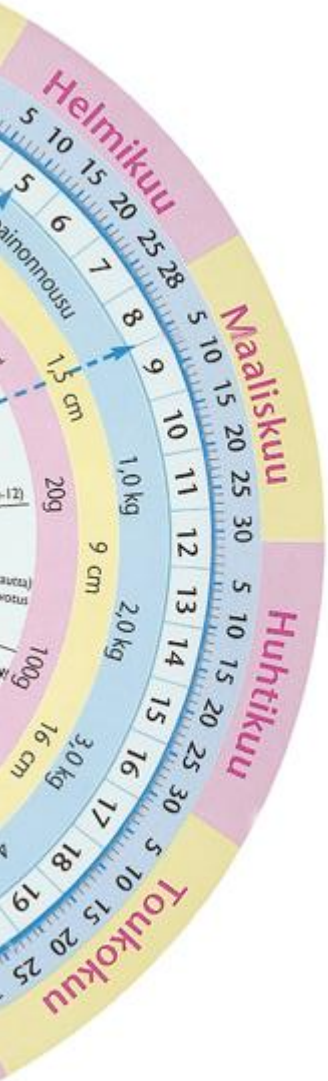
- IBD-vanhempien lasten IBD-sairastumisriski 13-kertainen normaaliväestöön verrattuna *Yang 1993*
 - 8-11 %, jos IBD toisella vanhemmalla
 - 20-35 %, jos molemmilla
- Geneettinen taipumus useammin CD:ssa *Steinlauf 2004*



Raskauden suunnittelu

- Taudin tulisi olla remissiossa mieluiten 3 kk ennen raskauden alkua
- Obstetrikon ja gastroenterologin yhteistyötä
 - Tarvittaessa ravitsemussuunnittelijan konsultaatio
- Tupakointi lisää erityisesti CD-potilaiden raskausongelmien riskiä

Ferguson 2008, Habal 2012



Raskauden suunnittelu



- Foolihappo-substituutio korotetulla annoksella
 - Erityisesti CD-potilaat ja sulfasalatsiinia käyttävät
- Kortisonia käyttäville kalkki- ja D-vitamiinisubstituutio

Ferguson 2008, Habal 2012

Taudin aktiivisuus raskauden aikana

- Jos IBD **rauhallinen** raskauden alkuvaiheessa, 2/3 rauhallinen läpi raskauden
 - 1/3 pahenee – saman verran kuin yleensä
 - Paheneminen tavallisinta 1. trimesterillä, reagoi yleensä hyvin hoitoon
- Jos IBD **aktiivinen** raskauden alussa, se pysyy aktiivisena tai pahenee 2/3 tapauksista

Dubinsky 2008, Longo 2010, Ang 2012

IBD: vaikutus raskaus-ennusteeseen



- Tutkimustulokset ristiriitaisia - ilmeisesti hieman lisääntynyt riski pienipainoisuuteen ja ennenaikaiseen synnytykseen
- Useiden tulosten, muttei kaikkien, mukaan riski rajautuu aktiiviseen tautiin

Ferguson 2008, Habal 2012

A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy

J Cornish, E Tan, J Teare, T G Teoh, R Rai, S K Clark, P P Tekkis

Gut 2007;56:830–837. doi: 10.1136/gut.2006.108324

Table 2 Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease versus controls

Outcome of interest	No of studies	Patients with IBD (n)	Controls (n)	OR (95% CI)	p Value	HG χ^2	HG p value
IBD v Control							
LBW	3	1033	239 864	2.10 (1.38 to 3.19)	<0.001	3.87	0.14
Premature birth	8	1716	298 105	1.87 (1.52 to 2.31)	<0.001	9.4	0.23
SGA	4	1097	240 931	1.87 (0.61 to 5.7)	0.27	52.36	<0.001
Still births	4	1243	240 931	1.48 (0.89 to 2.47)	0.13	11.43	0.01
Congenital abnormalities	4	637	2253	2.37 (1.47 to 3.82)	<0.001	1.43	0.7
Caesarean section	6	1441	297 493	1.50 (1.26 to 1.79)	<0.001	6.39	0.27

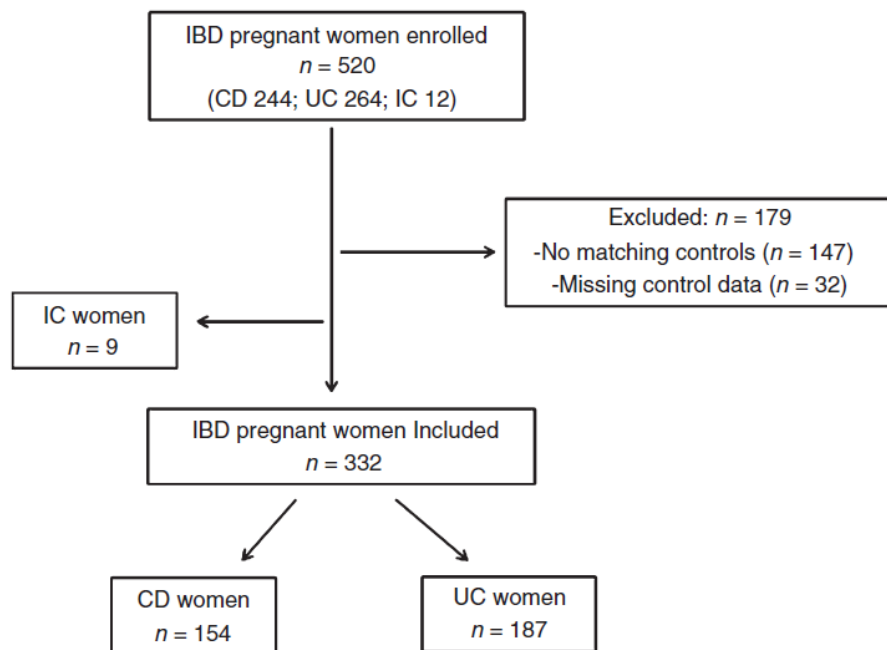
Table 2 Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease versus controls

Outcome of interest	No of studies	Patients with IBD (n)	Controls (n)	OR (95% CI)	p Value	HG χ^2	HG p value
IBD v Control							
LBW	3	1033	239 864	2.10 (1.38 to 3.19)	<0.001	3.87	0.14
Premature birth	8	1716	298 105	1.87 (1.52 to 2.31)	<0.001	9.4	0.23
SGA	4	1097	240 931	1.87 (0.61 to 5.7)	0.27	52.36	<0.001
Still births	4	1243	240 931	1.48 (0.89 to 2.47)	0.13	11.43	0.01
Congenital abnormalities	4	637	2253	2.37 (1.47 to 3.82)	<0.001	1.43	0.7
Caesarean section	6	1441	297 493	1.50 (1.26 to 1.79)	<0.001	6.39	0.27
UC v control							
LBW	2	1590	9410	1.66 (0.48 to 5.66)	0.42	4.52	0.03
Premature birth	6	1831	67 524	1.34 (1.09 to 1.64)	0.005	4.02	0.55
SGA	2	1546	9926	1.05 (0.51 to 2.16)	0.90	3.18	0.07
Caesarean section	3	204	57 780	1.30 (0.86 to 1.96)	0.21	2.49	0.29
Congenital abnormalities	2	170	1647	3.88 (1.41 to 10.67)	0.009	1.2	0.27
Crohn's disease v control							
LBW	2	597	3357	2.82 (1.42 to 5.60)	0.003	2.05	0.15
Premature birth	7	1005	61 565	1.97 (1.36 to 2.87)	<0.001	13.40	0.04
Still births	3	589	3558	1.91 (0.69 to 5.31)	0.22	3.12	0.04
SGA	2	220	1373	5.72 (0.62 to 52.81)	0.12	4.60	0.03
Caesarean section	4	321	57 935	1.65 (1.19 to 2.29)	0.003	3.77	0.29
Congenital abnormalities	3	307	1712	2.14 (0.97 to 4.74)	0.06	0.48	0.79
Crohn's disease v UC							
Premature birth	5	308	427	1.84 (0.78 to 4.34)	0.16	15.70	0.003
SGA	2	160	218	0.99 (0.29 to 3.35)	0.99	1.89	0.17
Caesarean section	4	230	269	1.33 (0.73 to 2.41)	0.35	4.49	0.21

HG, heterogeneity; SGA, small for gestational age; UC, ulcerative colitis.
Significant results are shown in bold.

Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006

A. Bortoli^{*}, N. Pedersen[†], D. Duricova[‡], R. D'Inca[§], P. Gionchetti[¶], M. R. Panelli^{**}, S. Ardizzone^{††}, A. L. Sanroman^{‡‡}, J. P. Gisbert^{§§}, I. Arena^{*}, G. Riegler^{¶¶}, M. Marrollo^{***}, D. Valpiani^{†††}, A. Corbellini^{‡‡‡}, S. Segato^{§§§}, F. Castiglione^{¶¶¶} & P. Munkholm[†] on behalf of the European Crohn-Colitis Organisation (ECCO) study group of Epidemiologic Committee (EpiCom)



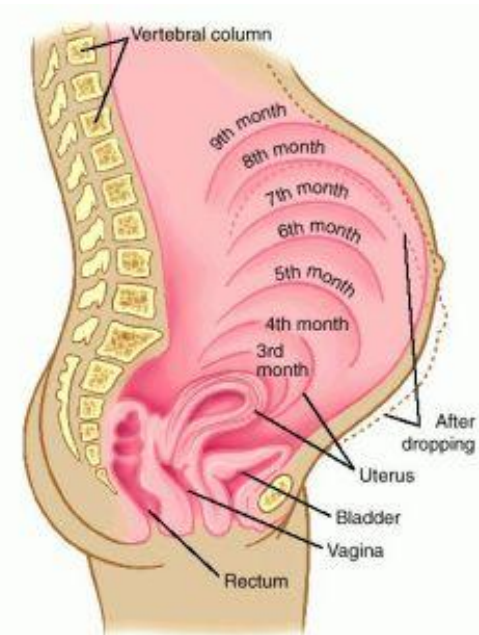
Conclusion

In this prospective case-control study, women with either Crohn's disease or ulcerative colitis have a similar pregnancy outcome when compared with a population of non-inflammatory bowel disease pregnant women.

**Hoitamaton tauti on raskaudelle
lääkitystä suurempi uhka**

Lääkehoito raskauden aikana

- Ainoastaan metotreksaatti vasta-aiheinen raskauden aikana
 - Lopetus eri ohjeistuksen mukaan vähintään 6 vk - 6 kk ennen ehkäisyn lopettamista *Ferguson 2008, Dubinsky 2008*
- Lääkitys aina ensisijainen hoito, operatiivinen hoito vain hätätilanteissa



Safety of commonly used drugs for inflammatory bowel disease during pregnancy and when breast feeding¹⁶

Drug	Pregnancy	Breast feeding	Comments
Aminosalicylates	Considered safe	Considered safe	Sulfasalazine should be switched to an alternative aminosalicylate or supplemented with folic acid (2 mg daily) because it interferes with folate absorption; mesalazine and sulfasalazine are considered safe for breastfeeding mothers in standard doses and olsalazine is probably safe
Prednisolone	Considered safe	Considered safe	Seems to increase the risk of cleft lip and palate but benefits probably outweigh the risk in active disease
Budesonide	Probably safe	Considered safe	Limited data for the oral preparation; safe when inhaled by pregnant women with asthma
Thiopurines	Probably safe	Probably safe	Data come from the transplant literature mostly; these drugs seem to be safe, although some studies show increased rates of preterm delivery, stillbirth, and congenital malformations
Anti-tumour necrosis factor- α	Considered safe	Probably safe	Limited data for adalimumab; more data for infliximab, which seems to be safe
Methotrexate	Contraindicated	Contraindicated	Mutagenic and teratogenic; advise men and women to use reliable contraception while taking and for at least six weeks after discontinuing.
Metronidazole	Safe after first trimester	Contraindicated	Some concerns exist regarding teratogenicity but a meta-analysis showed no increase in birth defects
Fluoroquinolones	Probably safe	Contraindicated	Skeletal abnormalities in animal studies, which have not been reproduced in humans
Loperamide	Probably safe	Contraindicated	Some reports of congenital malformations; excreted in high concentrations in breast milk

Ferguson 2008

Biologiset lääkkeet

- Eniten tutkittu on infliksimabi (Remicade®)
 - Ei läpäise istukkaa 1. trimesterillä
 - Läpäisee istukan myöhemmin ja lääkepitoisuuksia on todettu lapsissa useiden viikkojen iässä. Käytön lopettamista suositellaan h 30
 - Riski vastasyntyneen immunosuppressioon – rokotukset suositetaan annettavan myöhemmin
- Adalimumabi (Humira®)

Habal 2012, Selinger 2012

Taudin aktiivisuuden seuranta

- Kliiniset oireet tärkeimmät
 - Kipu, vatsan toiminta, veriulosteet
- Lab.kokeista CRP stabiilein raskauden aikana
- Sigmoideoskopia mahdollinen raskauden aikana – 1.-2. trimesteri
- Radiologisista tutkimuksista ultraääni- ja MRI-tutkimukset ensisijaiset

Synnytystapa

- Sektiofrekvenssi lisääntynyt terveisiin äiteihin verrattuna – syynä pelko sfinkterivauriosta tai perianaalitaudin pahenemisesta
- Synnytystavan valinta obstetrisin indikaatioin paria poikkeusta lukuun ottamatta
 - Episiotomian teko harkiten

Ferguson 2008, Longo 2010

Sektiota suositellaan

- Aina, jos perianaalinen Crohnin tauti on aktiivinen
- Harkinnan mukaan, jos
 - Anaalikontinenssi-ongelmia
 - Arpinen tai joustamaton perineum – episiotomia tai repeämät voivat aiheuttaa fistelöintiä



Erilaisia suosituksia on

- ECCO suosittelee sektiota IPAA-leikkauksen jälkeen sekä inaktiivisissa perianaalisissa taudeissa *Van Assche 2010*, muissa suosituksissa ei nämä eivät ole sektioindikaatioita – niistä on hyvä kuitenkin informoida synnyttäjää.

Synnytystavan vaikutus

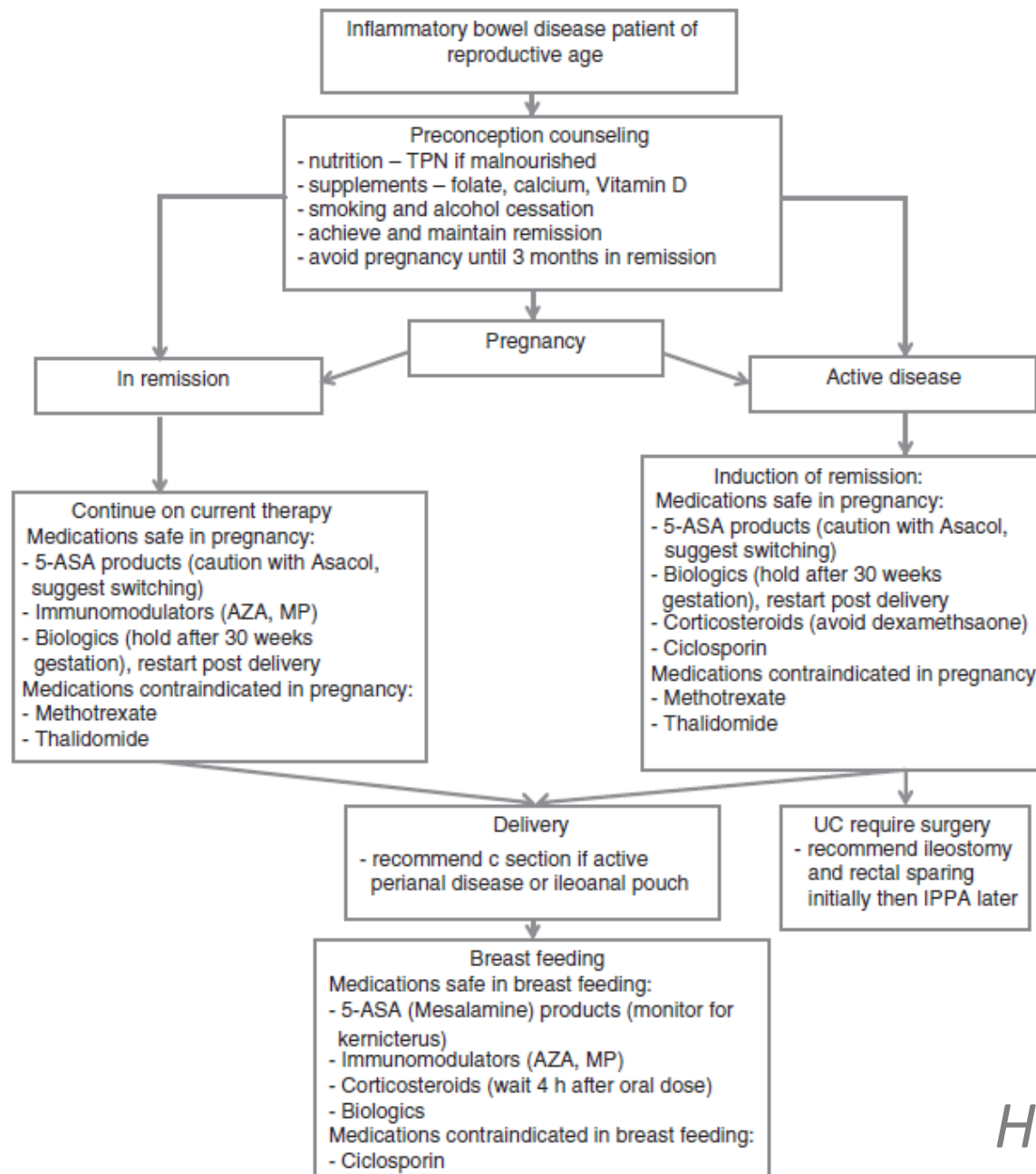
- Perianaalimuutokset aiemmin oireettomilla CD-potilailla harvinaisia synnytyksen jälkeen
Selinger 2012
- Kotimaisessa tutkimuksessa anaali-inkontinenssia oli vähemmän IPAA-leikatuilla kuin kontrollipotilailla *Lepistö 2007*

Synnytyksen jälkeen

- Raskauden jälkeen tauti usein rauhoittuu tilapäisesti
 - HLA II yhteensopimattomuus vaikuttaa immunotoleranssiin?
- Joissain tutkimuksissa todettu taudin lisääntynyt aktiivisuus johtuu lääkityksen vähentämisestä

Imetys

- Joissakin suosituksissa siklosporiini kontraindisoitu imetyksen aikana *Habal 2012*
 - Lactbase: ”Siklosporiinilääkitys ei ole este imettämiselle, mutta imeväisen munuaistoiminnan seuraaminen on tärkeää.”
- Atsatiopriini
 - Lactbase: ”Toistaiseksi kirjallisuudessa ei ole kuvattu äidin atsatiopriinilääkitykseen liittyviä haittavaikutuksia rintaruokituilla imeväisillä. Mahdollisia haittoja voidaan joka tapauksessa vähentää pitämällä imettämisessä 3-4 tunnin tauko lääkkeen ottamisen jälkeen”.



Habal 2012

Figure 1 | Proposed decision-making algorithm for the management of pregnancy in IBD patients.

Seuranta raskauden aikana



- Raskauden suunnittelu ja yhteistyö gastroenterologin kanssa tärkeää – erityisesti aktiivista tautia sairastavilla
- Rakenne-ultraääni
- Kasvun ja ennenaikaisuuden merkkien seuranta
 - Neuvolalääkärikäyntien ajankohtina?

**Hoitamaton tauti huonoin vaihtoehto –
ongelmat keskittynevät
tauteihin**

Sikiön kasvun seuranta



Alatiesynnytys pääsääntöisesti mahdollinen

