



CED und Schwangerschaft

Stand: 2024/Q3

Autoren (für die AG CED): Simone Megymorecz¹, Clemens Dejaco²

Review: ÖGGH AG CED

¹ Abteilung Innere Medizin und Gastroenterologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

² Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Klinik für Innere Medizin III, MedUni Wien

Präkonzeptionelle Empfehlungen

- CED = kein Grund auf eine Schwangerschaft zu verzichten!
- **Remission vor SSW anstreben:** dann keine verminderte Fertilität, kein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen, kein erhöhtes Schubrisiko während Schwangerschaft!
- Verwandte 1. Grades: haben 12-20% erhöhtes Risiko CED zu entwickeln
- Risiko für M. Crohn: 8 fach erhöht, für Colitis ulcerosa (CU): 4 fach erhöht (steigt weiter an bis 30%, wenn beide Elternteile von einer CED betroffen)
- Malnutrition ausgleichen, Anämie?
- Absetzen potentiell teratogener Substanzen
- Unter Sulfasalazintherapie: 2 mg Folsäure /d
- Männer mit Kinderwunsch: Sulfasalazin auf Mesalazin umstellen (reversible Oligospermie, Asthenozoospermie)
- Thromboserisiko – zusätzliche Risikofaktoren bei aktiver Erkrankung?
- Auf Ko.-Morbiditäten achten!

Monitoring während der Schwangerschaft

- Calprotectin = einfacher, verlässlicher Parameter
- Darmsonographie: Methode der Wahl!
- Bei klinischer Notwendigkeit auch sichere Endoskopie möglich
- MRT möglich, aber ohne Gadolinium
- Kapselendoskopie kontraindiziert

Medikamentöse Therapie

- Nach aktuellen Guidelines wie für „Nicht Schwangere“!
- Sichere Anwendung von:
- 5-ASA: bis zu 3g/d unbedenklich, auch in der Stillzeit (auf Einläufe im 3. Trimenon eher verzichten – kann Wehentätigkeit fördern)
- Corticosteroide: nicht prolongiert geben - TNF Alpha Blocker präferieren!
- PIANO Studie: mehr Frühgeburten, neonat. Intensivaufenthalte, in T2 u T3: schwere Infektionen nach 9 und 12 Monaten unter Cortisontherapie während SSW
- TNF Alpha Blocker: fortführen (Krankheitsverlauf beachten !)
- Thiopurine: zur Remissionserhaltung fortführen, nicht beginnen (NW, verzögerte Wirkung)
- Budesonid: bei mildem M.Crohn, wenig Daten
- Antibiotika : Ciprofloxacin (generell Fluorchinolone) im 1. Trimenon meiden. (Arthropathien bei Kindern), Anaerobex nur kurzfristig

Therapieadaptierung /akuter Schub

- 1. Wahl: TNF Blocker: **generell Fortführung empfohlen (PIANO Studie)**
- Bei Unterbrechung: erst im 3. Trimenon, Gabe mit Geburtstermin koordinieren, nach Geburt fortführen
- Fulminante CU: Infliximab erste Wahl, aber auch Ciclosporin möglich
- Kein Neubeginn von Thiopurinen, jedoch Fortführung bei bestehender Therapie möglich
- Corticosteroide (nicht prolongiert- TNF Alpha Blocker präferieren)
- Budesonid (milde Erkrankung, wenig Daten)
- 5- ASA sicher anwendbar
- Vedolizumab/ Ustekinumab individuell entscheiden, durchaus möglich!
- Ab 37. Schwangerschaftswoche: frühe Entbindung vor Therapiebeginn in Betracht ziehen

Vedolizumab/Ustekinumab

- Sorgfältige Nutzen/Risikoabwägung bei schwacher Datenlage
- Vedolizumab: NOVA (n=50), CONCEIVE (n=79) Studie, jedoch keine Events unter der Therapie
- Retrospektive Kohortenstudie 2020 (Pregnancy GETAID Register):

Vergleich Vedolizumab (n= 44) und Ustekinumab (n=29) exponierte Schwangere vs. Anti TNF exponierte (n=88) : Komplikationsraten vergleichbar!

- Rezent erstmals Empfehlung Vedolizumab bzw. Ustekinumab während SSW fortzuführen!

(Chugh-R et al. AJG 2023)

Jak Inhibitoren, S1P Rezeptor Modulatoren, IL 23 Inhibitoren

- **Kontraindiziert** da unzureichende Datenlage und/oder teratogene Effekte im Tierversuch
- **Sichere Verhütung bzw rechtzeitiges Absetzen !**
- Empfehlungen:
 - Upadacitinib und Tofacitinib: 4 Wochen
 - Filgotinib: 1 Woche
 - Ozanimod: 3 Monate
 - Mirikizumab: 10 Wochen
 - Risankizumab: 21 Wochen vor Konzeption

Art der Entbindung

- Kein Einfluss auf Krankheitsverlauf
 - Wann Sectio favorisieren?
 - bei aktiver perianaler Erkrankung
 - vorangegangener rectovaginaler Fistel
 - vor/nach Proktocolektomie
- > **Multidisziplinäre Entscheidung**

Stillzeit/Impfungen

- Stillen hat protektiven Effekt für das Kind
- Gilt als unbedenklich aufgrund niedriger Medikamenten- bzw Biologicaspiegel
- Bei CU besteht postpartal ein erhöhtes Schubrisiko
- Impfungen bei in utero Biologika exponierten Säuglingen im 1. Lebensjahr:
 - Keine Lebendimpfungen!

In Österreich daher:

- > keine Rotavirusimpfung und
- > verzögerte MMR Impfung insbesondere bei IFX-Therapie während der gesamten SSW, ansonsten kompatibel mit Impfempfehlung 9-12 Monate nach Geburt!

Wirkstoff	Während Schwangerschaft	Während Stillzeit
Mesalazin	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Sulfasalazin	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Kortikosteroide	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Metronidazol	Niedriges Risiko	Vermeiden
Ciprofloxazin	Vermeiden in Trimenon 1	Niedriges Risiko*
Thiopurine	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Thiopurine und Allopurinol	Limitierte Daten	Limitierte Daten
Ciclosporin/Tacrolimus	Niedriges Risiko/limitierte Daten	Limitierte Daten
Anti-TNF	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Vedolizumab	Niedriges Risiko/limitierte Daten	Niedriges Risiko/limitierte Daten
Ustekinumab	Niedriges Risiko/limitierte Daten	Niedriges Risiko/limitierte Daten
Methotrexat	Kontraindiziert	Kontraindiziert
Talidomid	Kontraindiziert	Kontraindiziert
Tofacitinib	Kontraindiziert	Keine Daten; vermeiden
Filgotinib	Kontraindiziert	Keine Daten; vermeiden
Ozanimod	Kontraindiziert	Keine Daten; vermeiden

** Kann kurzzeitig bei perianaler Erkrankung eingesetzt werden, wenn möglich andere Optionen erwägen*

Tab. 1: Risiko ausgewählter Medikamente bei CED (modifiziert nach Torres J et al. 2023)²

Literatur

1. Puchner, A. et al. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation: A consensus report issued by the Austrian Societies of Gastroenterology and Hepatology and Rheumatology and Rehabilitation. *Wien. Klin. Wochenschr.* 131, 29–44 (2019).
2. Torres, J. et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J. Crohns Colitis* 17, 1–27 (2023).
3. Zapata, L. B., Paulen, M. E., Cansino, C., Marchbanks, P. A. & Curtis, K. M. Contraceptive use among women with inflammatory bowel disease: A systematic review. *Contraception* 82, 72–85 (2010).
4. Curtis, K. M. et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm. Rep.* 65, 1–103 (2016).
5. Orholm, M. et al. Familial Occurrence of Inflammatory Bowel Disease. *N. Engl. J. Med.* 324, 84–88 (1991).
6. Peeters, M. et al. Familial aggregation in Crohn's disease: Increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 111, 597–603 (1996).
7. Loftus, E. V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 126, 1504–1517 (2004).
8. Abhyankar, A., Ham, M. & Moss, A. C. Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 38, 460–466 (2013).
9. Mahadevan, U. et al. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Gastroenterology* 156, 1508–1524 (2019).
10. Pedersen, N. et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 38, 501–512 (2013).
11. Bröms, G. et al. Birth Outcomes in Women with Inflammatory Bowel Disease: Effects of Disease Activity and Drug Exposure. *Inflamm. Bowel Dis.* 1 (2014) doi:10.1097/MIB.0000000000000060.
12. Palomba, S. Inflammatory bowel diseases and human reproduction: A comprehensive evidence-based review. *World J. Gastroenterol.* 20, 7123 (2014).
13. Ananthakrishnan, A. N., Martin, C., Kane, S., Sandler, R. S. & Long, M. D. Paternal Disease Activity Is Associated With Difficulty in Conception Among Men With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 17, 203–204 (2019).
14. Rottenstreich, A. et al. Clinical utility of fecal calprotectin in monitoring disease activity and predicting relapse in pregnant patients with inflammatory bowel diseases. *Eur. J. Intern. Med.* 77, 105–110 (2020).
15. Bandorski, D. et al. Contraindications for video capsule endoscopy. *World J. Gastroenterol.* 22, 9898 (2016).

16. Ludvigsson, J. F. et al. Outcomes of Pregnancies for Women Undergoing Endoscopy While They Were Pregnant: A Nationwide Cohort Study. *Gastroenterology* 152, 554-563.e9 (2017).
17. Stern, M. D., Kopylov, U., Ben-Horin, S., Apter, S. & Amitai, M. M. Magnetic resonance enterography in pregnant women with Crohn's disease: case series and literature review. *BMC Gastroenterol.* 14, 146 (2014).
18. Bates, S. M. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2, 3317–3359 (2018).
19. Torres, J. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J. Crohns Colitis* 14, 4–22 (2020).
20. Raine, T. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J. Crohns Colitis* 16, 2–17 (2022).
21. Gur, C., Diav-Citrin, O., Shechtman, S., Arnon, J. & Ornoy, A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod. Toxicol.* 18, 93–101 (2004).
22. Beaulieu, D. B. et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy: *Inflamm. Bowel Dis.* 15, 25–28 (2009).
23. Branche, J. et al. Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy: *Inflamm. Bowel Dis.* 15, 1044–1048 (2009).
24. Langagergaard, V., Pedersen, L., Gislum, M., Nørgard, B. & Sørensen, H. T. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 25, 73–81 (2007).
25. Nguyen, G. C. et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology* 150, 734-757.e1 (2016).
26. Martin, P. L. et al. Development in the cynomolgus macaque following administration of ustekinumab, a human anti-il-12/23p40 monoclonal antibody, during pregnancy and lactation. *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* 89, 351–363 (2010).
27. Foulon, A. et al. Defining the Most Appropriate Delivery Mode in Women with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm. Bowel Dis.* 23, 712–720 (2017).
28. Cheng, A. G. et al. Impact of Mode of Delivery on Outcomes in Patients with Perianal Crohn's Disease: *Inflamm. Bowel Dis.* 20, 1391–1398 (2014)
29. Park, S. H. et al. Safety and Optimal Timing of BCG Vaccination in Infants Born to Mothers Receiving Anti-TNF Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *J. Crohns Colitis* 14, 1780–1784 (2020)