

IDIOPATICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY V GRAVIDITĚ

doc. MUDr. Milan Kment, CSc.

II. interní klinika 3. lékařské fakulty, Praha

Idiopatické střevní záněty, nazývané mezinárodní zkratkou IBD (inflammatory bowel disease), jsou chronickým zánětlivým onemocněním, zahrnujícím Crohnovu chorobu (CD) a ulcerózní kolitidu (UC). Onemocnění velmi často postihuje mladé dospělé v reprodukčním věku. Mladé ženy s IBD přicházejí často s obavami o vliv těchto onemocnění neznámého původu na fertilitu, průběh těhotenství a vývoj plodu, dále o bezpečnost různých vyšetřovacích metod a léků. Článek přináší doporučení pro léčbu gravidních nemocných s IBD včetně vyšetřovacích metod a sumarizuje v současné době dostupné údaje o bezpečnosti medikace v těhotenství a v laktaci.

Klíčová slova: Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, těhotenství, léky, laktace, vyšetřovací metody.

INFLAMMATORY BOWEL DISEASES (IBD) IN PREGNANCY

Idiopathic inflammatory bowel disease (IBD) are chronic inflammatory bowel disease including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) affecting young adults in their reproductive age. Young women often afraid of influence of these disease on fertility, pregnancy course of unknown origin and fetal development, further about safety of different investigational methods and drugs. This article presents an instructions and recommendation for treatment of pregnant patients with IBD including investigational methods and summarise recent date about safe medication and investigation methods during pregnancy and lactation.

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, pregnancy, medication, lactation, investigational methods.

Interní Med. 2008; 10 (7 a 8): 333–335

Úvod

Problematika IBD v graviditě je zaměřena na oblast fertility, udržovací léčby, vzplanutí nové choroby či relaps choroby již známé, volby vhodného léku v těhotenství i laktaci a vhodnosti, bezpečnosti a účinnosti vyšetřovacích metod.

Patogeneze

Crohnova choroba (CD) a ulcerózní kolitida (UC) patří do skupiny idiopatických zánětů, tedy neznámého původu, podobně jako revmatoidní artritida nebo roztroušená skleróza. Podle současných názorů se u CD předpokládá přehnaná imunitní odpověď proti komenzálním střevním bakteriím u geneticky disponované osoby. Dochází k aktivaci lymfocytů a nadměrnému zvýšení exprese prozánětlivých cytokinů, což je společným efektorovým mechanismem vedoucím k chronickému střevnímu zánětu. Tato teorie vedla k vývoji nových léků, které blokují produkci klíčových cytokinů. Tradiční pohled na CD předpokládal, že tato nemoc je patologickou reakcí imunitního systému získaného, zatímco nynější důkazy podporují spíše zásadní účast imunitních mechanismů vrozených. U UC se situace jeví ještě složitěji. Kromě genetických faktorů se nachází zvýšená aktivita přirozených zabijeků (natural killer – NK) a interleukinu 13 včetně dalších vlivů, jako je kouření, apendektomie a účast bakterií (3).

Genetika

Některé ženy zůstávají bezdětné pro obavu z přenosu své nemoci na děti, avšak tato onemocnění nejsou genetickými chorobami ve smyslu mendeliánského přenosu. Kromě genetických faktorů hrají úlohu i faktory další. Současné údaje dokládají, že dítě

postiženého rodiče má 5% riziko vzniku CD a 1,6% riziko vzniku UC. Pokud jsou postiženi oba rodiče, pak se toto riziko zvyšuje až na 37 %. Riziko je také větší u židovských než u nežidovských rodin (7,8 % v. 5,8 %) (4).

Fertilita i schopnost donošení plodu je především závislá na stupni aktivity zánětu a stavu výživy. Pokud je choroba inaktivní a výživa nemocné dostatečná, je průběh gravidity bezproblémový. Největší chybou je vysazení medikace, která dovoila otěhotnění, s obavou o malformace plodu. Jasně zprávy o závažné medikaci jsou hlavně u metotrexátu a cefalosporinu (6).

Fertilita mužská

Sulfasalazin způsobuje přechodnou sterilitu mužů svou sulfátovou složkou, která působí oligospermii a azospermii. Účinek je plně reverzibilní po 3 měsících od ukončení podávání a přechodu na některý z preparátů mesalazinu, který tento účinek nemá. Tento lék by měl být tedy u potenciálních otců lékem volby. U dětí mužů užívajících sulfasalazin bylo také popsáno zvýšené riziko kongenitálních malformací. O účinku steroidů na mužskou sterilitu existuje málo prací. Snižují hladinu testosteronu, a měly by se tedy použít jen ke krátkodobému zvládnutí akutní ataky onemocnění. O azathioprinu existují rozporné informace, je však zřejmě nevhodné přerušovat tuto imunosupresivní léčbu k dosažení fertility.

Fertilita ženská

Infertilita u žen nemocných s IBD je udávána mezi 7–12 %, což se neliší od běžné populace. Dřívější studie udávaly až 66% infertilitu, což bylo způsobeno tehdejší méně efektivní léčbou.

Sulfasalazin nemá vliv na ženskou plodnost, steroidy a azathioprin rovněž. Vliv biologické léčby na fertilitu není dosud znám, animální studie jsou povzbudivé. Snížená fertilita byla zaznamenána po ileoanálních anastomózách (4).

Vliv IBD na průběh těhotenství

Pokud je IBD v klidovém období alespoň 12 měsíců v době početí, je vliv na průběh těhotenství minimální. Většina studií se shoduje v tom, že spontánní potraty, porodní komplikace a malformace plodu odpovídají dané populaci, a nejsou tedy častější. Avšak široce založená recentní dánská studie ukázala na zvýšené riziko předčasného porodu, nízké porodní váhy a nízký gestační věk pro ženy s CD. Pokud je onemocnění v době koncepce a gravidity aktivní, pak lze očekávat horší průběh. Prevalence kouření je u CD pacientek častější oproti všeobecné populaci a je nezávislým rizikovým faktorem pro aktivitu choroby a nízkou porodní váhu plodu. U UC to ze známých důvodů neplatí, nicméně jistě takové nemocné nedeme kouření doporučovat ani schvalovat. Nově se ukázala důležitá úloha tumor necrosis factor alfa (TNF- α) nejen jako hlavního představitele cytokinů u IBD. TNF- α je u aktivní IBD zvýšen, více u CD než UC, ale má svůj význam i u gravidních. Dříve jsme se domnívali, že vysoká hladina TNF- α je odpovědná za spuštění imunologického mechanismu vedoucího ke ztrátě plodu. Nynější poznatky ukazují, že vysoká hladina TNF- α signalizuje poškození plodu, který by byl neschopný života.

Vliv těhotenství na IBD

Pokud dojde k početí v době inaktivity UC, pak 70–80 % pacientek zůstává během těhotenství v remisi.

si. Pokud UC relabuje, pak bývá většinou průběh mírný, zvládnutelný medikamentózně. Dříve se udávalo zhoršení v prvním trimestru, ale dnešní studie tento názor nepodporují, což je dáno především pokroky v léčbě. Pokud bylo onemocnění inaktivní, relaps v šestinedělí se projevil pouze u 13 % nemocných, avšak u aktivní choroby až v 53 %.

Porod se častěji vede **císařským řezem** z obavy o narušení análních sfinkterů, a to zvláště u CD s perianálním postižením, kde by byla vaginální cesta vzhledem k epiziotomii riskantní.

Podobně jako UC se chová v graviditě i CD. Došlo-li k počertí v období remise, pak u 70 % probíhá těhotenství normálně. Některé studie popisují dokonce během gravidity zlepšení onemocnění. K případnému relapsu častěji dochází v prvním trimestru a v šestinedělí. O průběhu CD, která se prvně manifestovala v graviditě, existuje doposud málo publikací.

Těhotenství nepředstavuje pro další průběh IBD větší riziko, a není proto důvodem k jeho ukončení. Nebylo prokázáno, že gravidita narušuje průběh choroby, naopak existují práce prokazující dlouhodobé zlepšení IBD, projevující se snížením počtu relapsů v následujících 3 letech (9).

Diagnóza. V těhotenství je důležité se spoléhat především na **klinický obraz**. Sledujeme teplotu, frekvenci stolice, příměs hlenu a krve a především noční defekace. **Laboratorní nálezy** ustupují do pozadí. V rámci hemodiluze je nižší obsah hemoglobinu a albuminu, sedimentace erytrocytů je vzhledem k proteinovým disproporcím zvýšena. C-reaktivní protein (CRP) zůstává jediným ukazatelem aktivity, ale i jeho význam často selhává, neboť u řady nemocných s CD s jasnou klinikou aktivitou je jeho hodnota normální.

Ze **zobrazovacích metod** můžeme užít k posouzení hrozícího toxického megakolonu nebo ileózního stavu jednorázový nativní snímek břicha. Riziko pro plod je v tomto případě minimální, o čemž je třeba především těhotné přesvědčit. Ovšem denní opakované snímky břicha určitě nejsou vhodné a je nutné se jim vyhnout. K průkazu **abscesu** je možno použít **ultrazvuk** nebo **magnetickou rezonanci** bez rizika pro matku i plod. Vyšetření **CT** a případně použití **baryové suspenze** se pokud možno vyhneme.

Endoskopie

Invasivní výkony jsou odůvodněné tehdy, když jejich neprovedení by mohlo vést k poškození matky nebo plodu. Nebezpečí endoskopického vyšetření gravidních žen spočívá především v možné hypotenzi a hypoxii matky, které vyvolají hypoxii plodu, což může být způsobeno také vlivem premedikace. Rizika provádění **horní endoskopie** se neliší u gravidních od negravidních. Ve studiích nedošlo k předčasnému porodu ani ke kongenitálním malformacím. Studie

o **koloskopiích** jsou nedostatečné. Pokud nejde o závažný důvod, odkládáme vyšetření a další zákrok na dobu po porodu (např. polypektomie). V graviditě dáváme přednost sigmoidoskopii. V indikovaných případech je však koloskopie bezpečná (1).

Příprava před endoskopií tlustého střeva

Polyethylenglykol a **fosfát** se pro přípravu tlustého střeva sice nedoporučují, protože jsou v kategorii C a nejsou studie u gravidních, ale v případě nezbytnosti dáváme přednost **polyethylenglykolu**, neboť fosfát může vyvolávat iontovou dysbalanci. Nejbezpečnější je použití klyzmatu s obyčejnou vodou pro sigmoidoskopii, kterou v graviditě preferujeme.

Léčba

Sulfasalazin. Jeho účinek je prověřen více než 60letým používáním. Snadno sice prostupuje placentární bariérou a koncentrace v krvi matky a plodu je stejná, ale jen 20 % se vstřebává. Riziko pro vznik jadrového iktu nebylo potvrzeno. Nebyl zjištěn zvýšený počet malformací plodu, spontánních potratů ani předčasných porodů. Průměrná dávka je 2 g denně. Doplněk kyseliny listové 400 µg je v současné době doporučován všem těhotným ženám jako prevence defektů kardiovaskulárních, defektů nervové trubice a rozštěpů patra. Protože sulfasalazin interferuje s folátem na buněčné membráně a snižuje jeho resorpci, je při léčbě sulfasalazinem v graviditě nutná suplementace kyselinou listovou v dávce až 2 mg denně. Výhodnější je proto přejít na **mesalazin**, který tento účinek nemá. Zkušenosti s dávkou 2–3 g denně jsou podobně dobré jako u sulfasalazinu. Běžnou denní dávku kyseliny listové 400 µg pro gravidní doporučujeme i v případě mesalazinu. Studie s **vyššími dávkami** sulfasalazinu i mesalazinu jsou dosud neuzavřené, ale po dávce 4 g denně byla popsána vrozená intersticiální nefritida u plodu. Některé studie zaznamenaly po vyšších dávkách předčasný porod a nízkou porodní váhu (10).

Steroidy

Nepředstavují větší riziko pro vznik malformací plodu ani pro matku. Nejvhodnější je **prednisolon (Medrol®)**, který je metabolizován fetální 11-hydroxylázou, a proto je jeho fetální hladina nízká. Ostatní typy kortikosteroidů nejsou tímto enzymem hydrolyzovány. Prednisolon, resp. prednisolon, je účinný především ke zvládnutí relapsu onemocnění, které se v graviditě objevilo. Rektální formy steroidů lze aplikovat v celém průběhu těhotenství, neboť je jejich resorpce nízká. Zkušenosti s budesonidem, moderním, lokálně ve střevě působícím steroidem, jsou v graviditě značně omezené, navíc jeho účinnost je limitovaná (7, 8, 9).

Azathioprin

Ačkoliv studie na zvířatech prokázaly jeho teratogenitu, v klinických studiích prokázána nebyla. V graviditě jej asi nebudeme nasazovat jako novou léčbu, ale ani vysazovat, pokud udržuje remisi. V současné době se objevují zprávy o jeho negativním účinku na plod při jeho aplikaci otcům v prekoncepčním období. Také nedávná dánská studie vyzývá k opatrnosti při užívání azathioprinu nebo 6-merkaptopurinu, což je základní látka, z níž je azathioprin uvolňován (5).

Biologická léčba

Biologická léčba **infiximabem (INF – Remicade®)** je uvedena v kategorii B podle FDA kritérií pro použití léků v graviditě. Je to monoklonální protilátka chimerická, což znamená, že tento imunoglobulin obsahuje lidskou a myší součást. Váže se specificky na lidský TNF-α. Vyrábí se metodou genetického inženýrství rekombinantními buněčnými liniemi. Dodává se na trh jako sterilní prášek pro intravenózní infuzi. V jedné ampulce je 100 mg účinné látky, terapeutická dávka je 5 mg/1 kg váhy.

TNF-α hraje hlavní roli v imunitním systému jako obrana proti infekci. Je důležitým mediátorem zánětu, který udržuje lokalizovaný. Aktivuje vaskulární endotel, uvolňuje oxid dusnatý způsobující vasodilataci a zvyšuje propustnost cév. Dochází ke zvýšené expresi adhezních molekul na cévní endotel a ke zvýšené expresi II. třídy MHC. Blokáda TNF-α má za úkol jeho nadměrnou aktivitu, která tyto choroby provází, potlačit.

Pro léčbu zánětlivých chorob střevních se biologická léčba užívá teprve 8 let. Podává se v intravenózní infuzi opakovaně v různých časových schématech. Po tuto dobu je schopna udržet nemocné v remisi a zvláště hojit píštěle. Rizikem léčby jsou především **infekce**, a to i vzácné, včetně tuberkulózy a dalších méně obvyklých infekčních agens, které se projevují v různých lokalizacích. Touto léčbou totiž blokuje proces normální imunity, která je u IBD patologicky změněna. Dostupné informace udávají, že podávání léku není provázáno zvýšeným počtem malformací, spontánních potratů ani odumrtí plodů. INF obsahuje lidský imunoglobulin G1, který může procházet placentární bariérou, avšak vliv INF na imunitní systém plodu a vývoj dítěte není znám. Studie na laboratorních zvířatech neukázaly teratogenní účinek ani vliv na matku. Dosavadní zkušenosti jsou založeny pouze na zprávách ojedinělých případů a publikacích kazuistik. Biologická léčba je indikována především u nemocných **rezistentních na konvenční léčbu**. Zvláště se osvědčila v léčbě **píštělí** a perianálních afekcí, kde ovšem není přítomen absces ani jiná infekční komplikace. Vzhledem ke krátkodobému používání léku a nemožnosti provádění klinických

zkoušek nových léků v graviditě je třeba zachovat opatrnost. Jistě důležitou poznámkou je nepoužívat nejen tento lék, ale každý lék nový nebo ten, s nímž nemáme dostatečné zkušenosti, u nedostatečně závažně nemocných. To v tomto případě konečně limitují i vysoké finanční náklady na léčbu. Na druhé straně je však třeba zvážit jeho dobrý účinek na uvedení nemocné do remise, která zvyšuje naději na další bezproblémový osud matky a dítěte. Je popsán jeden případ mnohočetných kongenitálních defektů a úmrtí plodu po podání infliximabu, avšak pacientka byla též léčena metronidazolem a sulfasalazinem. Jiné kazuistiky dokumentují úspěšnou léčbu infliximabem v graviditě. Postmarketingové studie ukazují, že užití infliximabu před početím nebo v graviditě je bezpečné a nevyžaduje přerušování těhotenství. Mezi 99 pacientkami, které dostávaly infliximab v graviditě, bylo 73 % živě narozených dětí, 13 % potratů a 18 % ukončení těhotenství. Tyto výsledky se neliší od běžné populace těhotných v USA nebo gravidních žen s CD, které infliximab nedostávaly. Ovšem pozdní možné následky vlivu infliximabu na plod nejsou dosud známy, a to včetně jeho pozdního vlivu na vývoj imunitního systému. V mateřském mléce však nebyl detekován. Nový preparát pro biologickou léčbu **adalimumab**, který se podává subkutánně, nebyl dosud povolen pro použití u zánětlivých střevních chorob (2, 5).

Podle současných názorů na biologickou léčbu IBD lze gastroenterology rozdělit na dva proudy: jeden považuje tuto léčbu za základní a podává ji často a druhý, který ji indikuje až po selhání metod běžných, zavedených a známých. Ke druhé skupině také patří gastroenterologové v České republice. Zde je léčba v současné době soustředěna do center, která mají s biologickou léčbou, jejím průběhem, indikací i vedlejšími účinky zkušenosti, a jsou tedy dostatečnou zárukou, že nákladná a obtížná léčba bude užita efektivně.

Použití nejběžnějších léků pro IBD v graviditě a laktaci je shrnuto v tabulce 1.

Problematika farmakoterapie v graviditě a laktaci. Jistě nás v této souvislosti napadnou zkušenosti s thalidomidovou aférou pozdních 50. let, které nakonec vděčíme za zavedení klinických zkoušek, které se dříve neprováděly buď vůbec, nebo jen na zvířatech. A právě negativní teratogenní účinek na zvířatech vedl k zavedení thalidomidu do úspěšné léčby raného těhotenského zvracení. Souvislost se vznikem náhlého nárůstu amelie a dalších defektů byla objevena až později. V současné době představují klinické zkoušky značný pokrok vzhledem k dosažení maximálního posouzení účinnosti, bezpečnosti i správných indikací jakéhokoliv nového léku, i když se jich nemohou těhotné ženy pro značné riziko zúčastnit. S tím souvisí i snaha podat nějaký doporučující postup, který lék je

Tabulka 1. Léky nejčastěji užívané v léčbě IBD v těhotenství a laktaci

Lék	FDA	Gravidita	Laktace
sulfasalazin	B	nízké riziko	nízké riziko, možný průjem dítěte
mesalazin	B	nízké riziko	nízké riziko, možný průjem dítěte
steroidy	C	nízké riziko	užití možné
azathioprin	D	nízké riziko	nedoporučeno
amoksiklav	B	nízké riziko	užití možné
metronidazol	B	nedostatek studií o dlouhodobém podávání	nedoporučeno
ciprofloxacilin	C	nedostatek studií o dlouhodobém podávání	nedoporučeno
loperamid	B	nízké riziko, nepodávat dlouhodobě	nedoporučeno
infliximab	B	pravděpodobně nízké riziko, nedostatek dat z humánních studií	pravděpodobně nízké riziko, nedostatek dat z humánních studií

Tabulka 2. Kategorizace léků pro těhotné podle FDA

Kategorie A	Dostatečné a dobře řízené studie neukázaly riziko pro plod v prvním trimestru těhotenství (důkazy o riziku v dalších trimestrech nejsou).
Kategorie B	Při zkouškách na zvířatech nebylo prokázáno riziko pro plod, ale dostatečné a dobře řízené studie na těhotných ženách nejsou.
Kategorie C	Studie reprodukce na zvířatech neukázaly nepříznivé účinky na plod, ale dostatečné a dobře řízené studie u lidí chybějí. Potenciální zisk z léčby lze u těhotných zvážit vzhledem k potenciálnímu riziku pro plod.
Kategorie D	Jsou jasné důkazy rizika pro lidský plod, které jsou založené na marketingových i výzkumných zkušenostech z humánních studií. Potenciální užitek však může převážit nad rizikem pro plod.
Kategorie X	Humánní i zvířecí studie prokázaly abnormality plodu. Jasné důkazy svědčí pro to, že riziko pro plod jednoznačně převažuje nad výhodou pro matku. Důkazy jsou založeny na marketingových a výzkumných zkušenostech.

pro graviditu bezpečný a který nikoliv. Nejpoužívanější je schéma vydané americkou FDA (Federal Drug Administration), která léky dle bezpečnosti dělí do několika skupin (tabulka 2). Názory a výsledky se mění v souvislosti se zkušenostmi, proto při úvaze o podání léků těhotné ženě musíme být vždy opatrní, vyhledat současný postoj k danému léku a posoudit jeho vhodnost, nezbytnost a bezpečnost pro danou těhotnou (7).

Nutriční léčba

Totální parenterální i enterální výživa byla s úspěchem použita u těhotných s IBD a úspěšně zvládla malnutriční provázející tyto nemoci. Teoretická možnost tukové embolizace podávaných roztoků lipidů do placenty nebyla prokázána. Nezbytná je úzká spolupráce nutricionisty s těhotnou s IBD, neboť její nutriční potřeby jsou rozdílné oproti netěhotným nemocným s IBD. Pokud pacientky užívají steroidy, doplňujeme k prevenci osteoporózy vápník a vitamin D.

Literatura

1. Cappel MS. The fetal safety and clinical efficacy of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Gastroenterol Clinics of North America* 2003; 32: 123–179.
2. Hatal MF, Ravindran NC. Management of inflammatory bowel disease in the pregnant patient. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (9): 1326–1332.
3. Hanauer SB. Update on the etiology, pathogenesis and diagnosis of ulcerative colitis. *Nature Clin Pract Hepatol* 2004; 1: 26–31.
4. Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterol Clinics of North America* 2003; 32: 323–340.
5. Katz JA. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 328–332.
6. Kment M (ed). *Choroby gastrointestinálního traktu v graviditě*. Triton Praha 2003.
7. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *NEJM* 1998; 338: 1128–1137.
8. Little BB. *Drugs in pregnancy. A handbook*. London: Hodder Arnold 2007.
9. Mahadevan U, Kane S. American Gastroenterological Association Institute Medical Position statement on the use of Gastrointestinal medication in pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131: 278–282.
10. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, et al. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic drug: a meta analysis. *Reproductive toxicology* 2008; 25: 271–275.

Chirurgické zákroky v těhotenství

Elektivní chirurgické výkony u těhotných s IBD jsou neobvyklé. Indikace pro akutní chirurgický výkon jsou stejné jako pro netěhotné, tedy ileus, perforace, krvácení a absces. Neúspěšná konzervativní léčba matky přináší plodu větší riziko než chirurgický zákrok. Co je tedy prospěšné pro matku, bude prospěšné i pro dítě. V literatuře se objevují především kazuistiky, které ovšem publikují většinou pouze úspěšné případy. Jedna malá série případů shrnuje literární zkušenosti. Primární sutura u totální kolektomie pro fulminantní UC je riskantní, a proto se doporučuje dočasná ileostomie. Pokud je plod dostatečně zralý, je možno připojit ke střevní operaci i císařský řez. Odpovědi na otázky týkající se ženské fertility a kvality sexuální funkce po totální proktokolektomii s pouchem jsou nejednotné.

doc. MUDr. Milan Kment, CSc.

II. interní klinika 3. lékařské fakulty
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: kment@fnkv.cz