

Terapie idiopatických střevních zánětů v graviditě

MUDr. Jana Koželuhová, MUDr. Karel Balihar, MUDr. Eva Janská, MUDr. Lucie Fremundová,
prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Gastroenterologické a hepatologické oddělení, I. Interní klinika FN a LF v Plzni

Idiopatické střevní záněty (ISZ) postihují zejména mladé jedince v jejich reprodukčním věku. Z toho důvodu má jejich základní diagnóza hlavní vliv v plánování založení rodiny. Řešení ISZ v těhotenství vyžaduje citlivé balancování mezi optimální kontrolou aktivity nemoci a bezpečností zvolené terapie. Studie týkající se tohoto tématu ukazují, že chybí dostatečná informovanost jak pacientů, tak lékařů v oblasti reprodukce pacientek s ISZ. Cílem této souhrnné práce je objektivně posoudit výzkumná data týkající se bezpečnosti a účinnosti dostupné terapie idiopatických střevních zánětů v graviditě a poporodním období.

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, těhotenství, kojení, medikamentózní terapie.

Therapy of inflammatory bowel disease during pregnancy

Inflammatory bowel diseases (IBD) can affect mainly young people in their reproductive years. IBD therefore has a major impact on patient's family planning decisions. Management of IBD in pregnancy requires a challenging balance between optimal disease control and drug safety. Studies have shown a lack of knowledge among both patients and physicians regarding reproductive issues in IBD. The aim of this article is to objective review available research data regarding the safety of IBD medication during pregnancy and postpartum period in women with inflammatory bowel disease.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, pregnancy, breastfeeding, drug treatment.

Interní Med. 2015; 17(5): 218–222

Seznam zkratk:

ISZ – idiopatické střevní záněty
IBD – inflammatory bowel disease
CN – Crohnova nemoc
UC – ulcerózní kolitida
FDA – Food and Drug Administration
ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation
MTX – methotrexát
5 – ASA – 5 – aminosalicilová kyselina
DBP – dibutyl-phtalate
KS – kortikosteroidy
ATB – antibiotika
IPAA – ileal-pouch anální anastomóza

Úvod

Idiopatické střevní záněty (ISZ) jsou chronická zánětlivá onemocnění, jmenovitě se jedná o Crohnovu nemoc (CN) a ulcerózní kolitidu (UC). Jak Crohnova nemoc, tak ulcerózní kolitida postihují zejména mladé nemocné v jejich reprodukčním věku. Mladé ženy s ISZ pochopitelně vyjadřují zájem o vliv jejich základní choroby na fertilitu a průběh těhotenství a také o vliv gravidity na průběh jejich nemoci. Obávají se o vývoj plodu, zajímá je vedení porodu a možnost kojení. Ani v současné době není výjimkou dobrovolná bezdětnost u pacientek s ISZ, která je dána obavou z gravidity, která jim byla v minulosti nepodloženě prezentována jako potencionálně nebezpečná (1, 2). Zájem lékařů i pacientek je dosáhnout optimálního průběhu

gravidity za bezpečné kontroly idiopatického střevního zánětu. Je třeba minimalizovat riziko svévolného ukončení terapie ISZ pacientkou z obavy z nežádoucích účinků na graviditu a plod, a tím vystavení nemocné nebezpečí akutního vzplanutí základní nemoci, které by ve svém důsledku mohlo být pro průběh gravidity a vývoj plodu daleko větším nebezpečím než samotná medikace. Cílem přehledné práce je zhodnotit bezpečnost léčby podávané pacientkám s ISZ v graviditě a současně rozebrat aspekty týkající se léčby idiopatických střevních zánětů ve vztahu k prekoncepčnímu období, graviditě a vlivu na plod. Práce poskytuje praktická doporučení přístupu ke graviditě pacientek s ISZ a k terapii během těhotenství ve snaze předcházet komplikacím s využitím poznatků specializovaného centra pro pacienty s idiopatickými střevními záněty.

Přístup k léčbě ISZ během těhotenství

Většina léků užívaných k léčbě ISZ v těhotenství není spojena s nežádoucím vlivem na plod, nevyskytuje se zvýšené riziko kongenitálních malformací a terapie byla shledána bezpečnou a kompatibilní s graviditou i kojením. Je prokázáno, že ukončení nastavené medikace, která dlouhodobě zajišťuje remisi ISZ, přináší riziko akutního vzplanutí nemoci, které je ve svém důsledku více rizikové pro vývoj gravidity a plod než vlastní terapie

(3–5). Je naprosto esenciální vést důkladný pohovor s pacientkou ještě před koncepcí v rámci zamezení svévolné manipulace v zavedené léčbě, jak samotnou nemocnou, tak jejím praktickým lékařem či gynekologem. Je nutné pacientku předem poučit, že každou změnu medikace, ač navrhovanou lékaři jiných odborností, je třeba nejdříve prodiskutovat s ošetřujícím gastroenterologem. Je zjištěno nízké skóre adherence k terapii v graviditě, pouze třetina nemocných s ISZ považuje svoji léčbu bezpečnou pro nenarozené dítě. Ukazuje se, že pacientka, která obdrží důkladné vysvětlení problému a má jasný léčebný plán před koncepcí, je více adherentní k zavedené terapii i v těhotenství a z toho vyplývá méně komplikací v graviditě (6).

Agentura pro potraviny a léky Spojených Států (US Food and Drug Administration – FDA) a Evropská organizace pro ISZ (European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO) prohlašují veškerou medikaci ISZ, kromě methotrexátu (MTX), za pravděpodobně bezpečnou, se kterou se může pokračovat v graviditě. Je prokázáno, že benefit terapie převažuje nad jejím rizikem. Víme, že komplikace v průběhu gravidity nastávají zejména u pacientek s aktivní chorobou (4). Hlavním zájmem je tedy dosáhnout remise ISZ ještě před koncepcí a toto klidové stadium udržovat v průběhu gravidity adekvátní medikací. Většina preparátů buď neprokazuje ve zvířecích

Tabulka 1. Medikace a riziko v těhotenství – kategorizace léčiva dle FDA

FDA kategorie	Podrobný popis
A	Adekvátní a dobře kontrolované studie demonstrující riziko pro plod v prvním trimestru gravidity, žádné evidence o riziku v dalším průběhu gravidity
B	Animální studie neprokazují riziko pro plod, ale chybí adekvátní a kontrolované studie u těhotných žen, nebo studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinek na plod, který nebyl v kontrolovaných studiích prokázán u těhotných žen během prvního trimestru, nejsou evidence jeho rizika v dalších dvou trimestrech
C	studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinek na plod, nejsou adekvátní, kontrolované studie u lidí, avšak výhoda léku v graviditě je akceptovatelné i přes jeho potencionální riziko, nebo nejsou studie na zvířatech ani adekvátní, kontrolované humánní studie
D	Jsou evidence o riziku léku na plod z hlášení o nežádoucích účincích léku z výzkumných a marketingových zkušeností u lidí, nicméně potencionální benefit užití léku v graviditě je akceptovatelné i přes potencionální riziko
X	Zvířecí i humánní studie demonstrují kongenitální malformace nebo je evidence rizika léku na plod z výzkumné nebo marketingové zkušenosti nebo obou a riziko užití léku v graviditě jednoznačně převažuje možný benefit

Tabulka 2. Terapie ISZ a riziko v těhotenství – kategorizace léčiva dle ECCO

Léčivo bezpečné	Pravděpodobně bezpečné	Kontraindikované
Orální 5-ASA	Infliximab	Methotrexát
Topické 5-ASA	Adalimumab	Thalidomid
Sulfasalazine	Certolizumab	6-thioguanin
Kortikosteroidy	Cyclosporin	
Azathioprine	Tacrolimus	
6-merkaptopurin	Budesonide	
	Metronidazol	
	Ciprofloxacín	

studiích riziko pro plod, ale chybí adekvátní studie u lidí, nebo animální studie vykazaly nežádoucí účinek léku, nicméně adekvátní, dobře kontrolované studie u těhotných žen tento nežádoucí účinek nepotvrzují v prvním trimestru s možným předpokladem, že se neobjeví ani v dalším průběhu gravidity (tabulka 1). Tabulka 2 a tabulka 3 poskytují přehled léků užívaných v terapii idiopatických střevních zánětů společně s uvedením rizika

dle ECCO a FDA, které je asociováno s jejich užitím v graviditě. Populační studie reportují adherenci k medikamentózní léčbě u 72 % nemocných s Crohnovou nemocí a u 60 % s ulcerózní kolitidou během těhotenství. Obava z negativního vlivu léčby na plod je hlavní příčinou nedodržování doporučené medikace u pacientek s ISZ (7). Pacientky s ISZ, které správně užívají doporučenou medikaci v prekoncepčním období, zůstávají i nadále

adherentní k terapii v graviditě (7). Důležitou roli hraje správná informovanost nemocných s ISZ o výhodách zavedené terapie na udržení remise onemocnění, která podporuje optimální průběh gravidity. Ženy, které potřebovaly medikaci k dosažení a udržení remise ISZ, by měly v této terapii (kromě MTX) pokračovat v průběhu gravidity (8).

Medikamentózní terapie idiopatických střevních zánětů v graviditě

Aminosaliciláty a sulfasalazine

Aminosaliciláty a sulfasalazine jsou běžně používané v terapii lehké až středně těžké UC či lehké CN. Nebylo prokázáno zvýšené riziko potratů či předčasných porodů u gravidních žen, které tyto léky užívaly (4, 9). Současně nebyla zjištěna žádná souvislost s užíváním 5-aminosalicylové kyseliny (5-ASA) a komplikovaným průběhem těhotenství (9–11). Nicméně metaanalýza, zabývající se medikací 5-ASA v graviditě, prokazuje, i když statisticky nesignifikantní, ale přesto nepatrné zvýšení kongenitálních malformací, zamklých těhotenství, potratů a předčasných porodů. V této metaanalýze však nelze zjistit, zda se na výsledcích nepodílí aktivita základního onemocnění, nelze detekovat druh 5-ASA preparátu a typ nemoci (11). Je třeba být na pozoru při užívání 5-ASA preparátů obsahujících dibutyl-phalate (DBP), který je komponentou obalu léku (např. Asacol) s měřitelnou koncentrací ftalátových metabolitů v moči. Vystavení vlivu vysokých dávek mesalazinu s DBP v těhotenství může vést ke kongenitální malformaci urogenitálního

Tabulka 3. Terapie ISZ a riziko v těhotenství – kategorizace léčiva dle FDA

Léčivo	FDA kategorie	Klinické doporučení
Aminosaliciláty	B	Není zvýšené riziko NÚ v graviditě
Sulfasalazine	C	Kombinovat sulfasalazine s kyselinou listovou
Metronidazol	B	Neprokázané vrozené malformace, v jedné populační studii prokázáno mírně zvýšené riziko rozvoje rozštěpu rtu
Chinolony	C	V humánních studiích nejsou data o zvýšeném riziku abortu nebo kongenitálních malformací. Vhodné vynechat v prvním trimestru z důvodu rizika kongenitální arropatie
Anti-TNFα	B	Možno použít v prvních dvou trimestrech. IFX, ADA možno ponechat při kojení, u GLM nejsou data
Natalizumab	C	Neznámá bezpečnost během gravidity a laktace. K dispozici limitovaná data
Kortikosteroidy	C	Užití v prvním trimestru vede k riziku orálního rozštěpu. Je zvýšené riziko adrenální insuficience u novorozence
Cyclosporine	C	Nejeví se jako hlavní teratogen, možné ho použít v graviditě i při laktaci v rámci rescue léčby akutního vzplanutí u steroid-refrakterní UC
Azathioprine	D	Ponechat v udržení remise během těhotenství i laktace
Tacrolimus	C	Je možné užít v graviditě a laktaci. Užití v rámci rescue léčby akutního vzplanutí u steroid-refrakterní UC
Methotrexát	X	Kontraindikován v graviditě
Thalidomide	X	Kontraindikován v graviditě

traktu plodů mužského pohlaví (5). Sulfasalazine inhibuje syntézu folátů, proto je nutné k zavedené medikaci dodat kyselinu listovou v běžném dávkování v prevenci neurologických defektů novorozence. Teoreticky se může sulfasalazin podílet na rozvoji jadrového ikteru novorozenců, ale dosud nebyl publikován žádný případ s touto komplikací (12). Aminosalicyláty a sulfasalazine mohou být užívány v průběhu gravidity žen s ISZ a nejsou signifikantně spojovány s nepříznivým průběhem gravidity a vývoje plodu. Koncentrace mesalazinu a sulfasalazinu v mateřském mléce pacientek užívajících tyto preparáty v terapeutických dávkách jsou nízké a jejich užívání při kojení je bezpečné (4, 5).

Kortikosteroidy a budesonid

Kortikosteroidy (KS) jsou lékem volby pro terapii akutního vzplanutí idiopatického střevního zánětu v graviditě a jsou klasifikovány jako bezpečné dle ECCO doporučení v léčbě ISZ v graviditě (3, 4). Snadno procházejí placentární bariérou, nicméně jsou konvertovány placentárními enzymy na méně aktivní metabolity dexamethason a betamethason (3). Některé studie na zvířatech ukázaly zvýšené riziko výskytu rozštěpu rtu a patra, avšak data z humánních studií nejsou přesvědčivá a výsledky nejsou konzistentní (13). O této skutečnosti je nutné předem pacientku informovat, pokud je medikace zapotřebí. Ukazuje se totiž, že nekontrolované akutní vzplanutí ISZ je pro vývoj plodu a průběh gravidity podstatně vyšším rizikem než potencionální nežádoucí účinky kortikosteroidů. Adrenální suprese pacientů léčených kortikosteroidy je dobře známá, na rozdíl od této skutečnosti, neonatální adrenální suprese je referována jen ve sporadických případech a jedná se rozhodně o vzácnou komplikaci. Prednison, prednisolon a methylprednisolon jsou v graviditě preferovány, všeobecně není zvýšené riziko kongenitálních abnormalit při jejich použití (12). Budesonid je doporučen pro léčbu středně aktivní lokalizované ileocékální Crohnovy nemoci (14). Existuje pouze jedna retrospektivní studie s malým počtem pacientek užívajících v graviditě 6–9 mg budesonidu/den, bez rozvoje nežádoucích účinků na graviditu a plod (15). MMX budesonid, technologicky zcela nové léčivo určené k léčbě středně aktivní levostranné UC, se jeví jako bezpečný při užívání v graviditě, nicméně chybí dostatečná data (16). Hladiny prednisonu a prednisolonu novorozence jsou závislé na sérové koncentraci léku matky,

nicméně nebylo shledáno signifikantní riziko pro kojené děti matek na KS. Plazmatické koncentrace budesonidu matek, stejně tak systémové hladiny u kojených dětí jsou velmi nízké, tudíž se jeví užívání budesonidu v laktaci bezpečné, nicméně bychom měli indikovat tuto terapii kojícím matkám přísně individuálně (4, 5).

Thiopuriny

Thiopuriny jsou indikovány v terapii chronicky aktivní Crohnovy nemoci nebo ulcerózní kolitidy, které jsou dependentní nebo refrakterní na podávání kortikosteroidů. Klinická zkušenost s užíváním thiopurinů v graviditě je letitá a bohatá, studie se stovkami pacientek s thiopuriny v medikaci během gravidity neprokázaly vyšší riziko potratů, zamlklých těhotenství, malformací plodů či předčasných porodů ve srovnání se ženami, které v graviditě tyto preparáty neužívaly. Současně nebyl shledán negativní vliv na dlouhodobý vývoj dětí ani na jejich imunitní systém. Thiopuriny se jeví jako bezpečné v těhotenství a je vhodné pokračovat v jejich podávání během gravidity v neměnné dávce v prevenci relapsu ISZ. Studie Peyrin-Birouleta prokázala, že asi 90 % ISZ expertů ponechává nastavenou terapii azathioprinem u pacientek s Crohnovou nemocí během těhotenství i v laktaci (17). Vzhledem k tomu, že koncentrace thiopurinů a jejich metabolitů je v mateřském mléce a v krvi kojených novorozenců velmi nízká (kolem 1 %), není tato medikace ve standardních dávkách kontraindikována ani v době laktace (4, 18).

Kalcineurinové inhibitory

Cyklosporin, potažmo takrolimus, jsou kalcineurinové inhibitory, které by měly být v graviditě využívány zejména v terapii těžké UC nereagující na úvodní parenterální podání kortikosteroidů. Nejvíce dat, zabývajících se aplikací kalcineurinových inhibitorů, jsme přebrali z transplantologie, kdy se v souborech čítajících tisíce gravidních žen na kombinované imunosupresi v podobě cyclosporinu nebo takrolimu společně s kortikosteroidem nevyskytlo statisticky více kongenitálních malformací oproti zdravé populaci (19). Zdá se, že ani cyclosporin, ani tacrolimus nemají relevantní teratogenní potenciál (13). European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) doporučení uvádí, že je možné použít kalcineurinové inhibitory jako záchrannou terapii pro těžkou, steroid-refrakterní ulcerózní kolitidu. Je však pravdou, že data o bezpečnosti užívání cyclosporinu či takrolimu v graviditě jsou

limitovaná pouze na nekontrolované studie či jednotlivé zprávy o jednotlivých případech. Cyclosporin i takrolimus mohou být detekovány v mateřském mléce kojících matek užívajících standardní dávky těchto preparátů. Hladina kalcineurinových inhibitorů a jejich absorpce novorozencem je však velmi nízká s kojení se zdá být kompatibilní s užíváním uvedené medikace (4, 20).

Methotrexát

Methotrexát byl potvrzen v řadě studií jako významný teratogen a jeho podávání v těhotenství je přísně kontraindikováno (4, 12). Pacienti, kteří užívají MTX v rámci udržovací terapie ISZ, většinou CN, by měli být informováni o nutnosti kontrolované koncepce vhodnou antikoncepční metodou. Pokud by tito pacienti plánovali těhotenství, pak je nutné methotrexát vysadit minimálně 3 měsíce před koncepcí. Přestože je exkrece MTX do mateřského mléka nízká, užívání MTX se v době kojení nedoporučuje pro možnou kumulaci léku v tkáních novorozence (1, 4).

Antibiotika

Antibiotika (ATB), zejména metronidazol a ciprofloxacin se běžně užívají v léčbě infekčních komplikací ISZ, k terapii perianální Crohnovy nemoci ve smyslu píštělí či abscesů a konečně i k terapii pouchitidy po ileal-pouch anální anastomóze (IPAA). Studie na zvířatech prokázaly jistý teratogenní efekt s rizikem vzniku rozštěpu rtu (12). Tyto nežádoucí účinky však nebyly shledány u lidí (21). Metronidazol není asociován s rizikem vyššího výskytu předčasných porodů, nízké porodní hmotnosti novorozence či vrozených malformací (21). Terapie metronidazolem těhotných žen s ISZ by měla být vyhrazena ke krátkodobé terapii zánětlivých komplikací jejich základního onemocnění a pouchitidy (5). V minulosti bylo užívání chinolonů v graviditě spojováno s rizikem vzniku artropatie, avšak řada studií neprokázala žádné následné muskuloskeletální problémy po použití ciprofloxacinu během těhotenství, současně nebylo shledáno vyšší riziko kongenitálních malformací, zamlklých těhotenství, předčasných porodů či potratů. Nicméně s ohledem na znalost nežádoucích účinků ciprofloxacinu na kosti a chrupavky není toto antibiotikum během gravidity běžně doporučováno (12). Penicilinová antibiotika nejsou spojována s rizikem vrozených malformací či zhoršení průběhu gravidity a jsou běžně indikována jako ATB první volby. Amoxicilin může být využíván v terapii abscesů

či jiných zánětlivých komplikací ISZ v graviditě (12). Rifaximin volíme k terapii pouchitidy dle ECCO doporučení. Data, která by podpořila podávání rifaximinu v graviditě, však stále chybějí, takže jeho užívání není v tomto období všeobecně doporučováno (4, 13). Ciprofloxacin a metronidazol se dostávají do mateřského mléka v nízkých hladinách a dochází k jejich významnému poklesu po 12–24 hodinách od požití antibiotika. Pokud je třeba tato ATB indikovat z důvodu aktivního idiopatického střevního zánětu, pak je doporučeno počkat s kojením minimálně 12 hodin po jejich užití. Metronidazol či ciprofloxacin jsou potencionální příčinou vzniku průjmů u kojených dětí. Údaje o možnosti aplikace těchto antibiotik při kojení jsou nekonzistentní, všeobecně se zdají být kompatibilní s kojením, nicméně některé výsledky shledávají bezpečnější je v době laktace nepodávat. Rozhodně by nemělo dojít k dlouhodobému užívání metronidazolu během laktace (1, 5, 13).

Biologická terapie

Všechny anti-TNF α preparáty, konkrétně infliximab, adalimumab, golimumab a certolizumab-pegol jsou podle Evropské organizace pro ISZ (ECCO) klasifikované v graviditě jako pravděpodobně bezpečné (tabulka 2) a Administrační agenturou pro potraviny a léky Spojených států (US Food and Drug Administration – FDA) zařazené do kategorie B (Tab. 3), což značí, že animální studie neprokazují riziko pro plod, ale chybí adekvátní a kontrolované studie u těhotných žen, nebo studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinek na plod, který nebyl v kontrolovaných studiích prokázán u těhotných žen během prvního trimestru, a nejsou evidence jeho rizika v dalších dvou trimestrech lék ve zvířecích studiích (tabulka 1). Recentní rozsáhlá systematická metaanalýza zahrnující 58 publikací s celkovým počtem 472 pacientek léčených v těhotenství biologiky neprokázala vztah mezi anti-TNF alfa preparáty aplikovanými v době gravidity a výskytem vrozených malformací plodu ani zhoršení průběhu těhotenství (12, 22–24). Předběžná analýza z roku 2013 neukázala zvýšený výskyt vrozených malformací, není větší riziko závažných infekcí do 1 roku života novorozence, nebyl shledán rozdíl v porodní výšce či hmotnosti novorozence ve vztahu k výše uvedené léčbě. Ve skupině pacientek léčených kombinací anti-TNF alfa s azathioprinem je vyšší riziko předčasného porodu ve srovnání s ženami, které nejsou léčené

ani jedním z uvedených preparátů. Gravidní nemocné s Crohnovou nemocí nevykazují žádné nežádoucí okolnosti ve vztahu k léčbě v průběhu gravidity na rozdíl od žen s ulcerózní kolitidou, u kterých je zaznamenán vyšší výskyt předčasných porodů a nízké porodní hmotnosti novorozence. Zajímavým zjištěním je fakt, že nemocné s ulcerózní kolitidou mají tendenci mít vyšší procento aktivity nemoci než ženy s Crohnovou nemocí (1, 5). Databáze FDA sledující bezpečnost léků uvádí, že terapie anti-TNF alfa preparáty může být asociována s výskytem mnohočetných vrozených vad nazývaných komplexně jako VACTERL syndrom (vertebral abnormalities, anal atresia, cardiac abnormalities, tracheoesophagel fistula, esophageal atresia, renal abnormalities, limb abnormalities), jedná se o výskyt mnohočetných vrozených vad týkajících se různých orgánů. Nicméně aby se mohlo hovořit o VACTERL syndromu, musí se najednou objevit minimálně tři z výše uvedených vrozených malformací, což nebylo nikdy prokázáno u novorozenců žen léčených v graviditě biologickou terapií (5, 12).

Strategie podávání biologické léčby v graviditě

Anti-TNF alfa preparáty přestupují placentu minimálně již od brzkého druhého a zejména ve třetím trimestru (25). Existuje pozitivní korelace mezi výší hladiny léku v pupečnickové krvi s délkou gravidity na biologiku vyjádřenou počtem gestačních týdnů v době poslední expozice (26, 27). Při porodu dosahuje hladina IFX a ADA v pupečnickové krvi a novorozence přibližně 1,5 $\times$ vyšší hodnoty, než je zjištěna u matky, a lék je detekovatelný ještě v 6. měsíci věku novorozence (27, 28). Anti-TNF alfa produkty s Fc komponentou (IFX, ADA) jsou transportovány placentou aktivně, na rozdíl od toho je u preparátů bez Fc fragmentu zaznamenán pasivní transplacentární přestup. Tyto preparáty, kterým je např. certolizumab, jsou zjištěné v pupečnickové krvi novorozence v nepatrném množství (28). Na základě těchto znalostí je nutné optimálně načasovat ukončení anti-TNF alfa terapie během gravidity. Je jasné, že certolizumab je možné aplikovat po celou dobu gravidity bez vlivu na plod, potažmo novorozence. Zatím není zcela evidentní, kdy ukončit ostatní anti-TNF alfa preparáty před porodem. Teoretické riziko vlivu léku na plod a novorozence musí převážet riziko imunizace matky, která by po vysazení remise udržující léčby mohla dospět do významného relapsu ISZ. Relaps, jak již víme, může ohrozit vývoj plodu více

než samotná terapie (5, 12). Pokud je nemocná v dlouhodobé hluboké remisi ISZ, někteří autoři doporučují brzké vysazení biologické terapie již ve 20. gestačním týdnu těhotenství (24), v další studii se jako nejspolehlivější interval ukončení zdá být 22.–24. týden gravidity (29). V ostatních případech je načasování poslední dávky anti-TNF alfa preparátu nutné tak, aby se mohla pacientka ihned po porodu bezpečně vrátit ke své zavedené terapii bez rizika nežádoucích reakcí. Změna terapie na certolizumab v průběhu těhotenství se nedoporučuje, pokud je žena s ISZ v remisi na IFX či ADA, z důvodu placentárního přenosu anti-TNF alfa na plod. Rozhodnutí o načasování ukončení biologické terapie v těhotenství musí být přísně individuální (3, 5, 12). Aplikace anti-TNF alfa preparáty v těhotenství žen s ISZ má však i praktické důsledky pro jejich dítě. Transfer anti-TNF alfa protilátek do fetální krve v posledním trimestru gravidity může znamenat pro novorozence během jeho prvních měsíců života potencionální riziko infekce a nežádoucí odpovědi na běžně zavedenou vakcinaci (22). Byl prezentován případ úmrtí zdravého nekojeného novorozence, který byl kalmetizován BCG vakcinou ve 3. měsíci života a krátce poté zemřel na těžkou sepsi z důvodu diseminované tuberkulózy. Jednalo se o dítě matky s ISZ léčené po celou dobu gravidity infliximabem (30). Z tohoto důvodu a s ohledem na znalost vysokých hladin biologik v krvi novorozenců byla stanovena doporučení v plánování běžného očkovacího kalendáře dětí narozených matkám s ISZ, které byly v průběhu gravidity léčeny jedním z anti-TNF alfa preparátů. Očkování vakcínami (rubeola, varicela zooster, rotavirus, poliomyelitida a BCG) musí být posunuto minimálně o 3 měsíce dle ECCO doporučení (4). Avšak v průběhu let a se znalostí dlouhodobého přetrvávání hladin anti-TNF alfa protilátek v krvi novorozenců je navrženo odložení vakcinace živými vakcínami až po 6.–7. měsíci života novorozence, do doby, kdy se již předpokládá adekvátní humorální imunitní odpověď. Současná vakcinační strategie s neživými vakcínami není limitována a je možné je aplikovat podle zvyklostí (4, 5, 23). Všechny anti-TNF alfa preparáty jsou detekovány v mateřském mléce v zanedbatelném množství. Nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky u dětí kojených matkami na této terapii. Avšak vzhledem k tomu, že se jedná o výsledky prací s malými soubory, musí být terapie kojící matky anti-TNF alfa preparáty pečlivě monitorována, a pokud by bylo možné, je doporučováno měření protilátek v mléce a u novorozenců.

Recentně žádné studie nezjistily vztah mezi kojením a zvýšeným rizikem infekce dítěte a sledávají kojení při terapii anti-TNF alfa preparáty bezpečným (1, 4, 23).

Závěr

Pacientky s idiopatickými střevními záněty mají srovnatelnou fertilitu se zdravou populací. Vysoká aktivita nemoci má významný negativní vliv na vývoj plodu a průběh gravidity, proto je naší klíčovou snahou dosažení klidového stadia ISZ před koncepcí a tuto remisi udržovat po celou dobu těhotenství s ohledem na redukci rizikového průběhu gravidity. Většina ISZ medikace je bezpečně podávána v průběhu gravidity a laktace. Terapie je dobře tolerována, bez vedlejších účinků na průběh těhotenství a plod. Léčebné možnosti v posledních letech významně pokročily, zejména na poli biologické terapie. Pro gastroenterology a ostatní lékaře starající se o těhotné ženy s ISZ je důležité znát všechna data týkající se terapie idiopatických střevních zánětů v průběhu gravidity, aby jejich následná doporučení vedla k úspěšnému průběhu těhotenství a narození zdravého dítěte. Některé důležité praktické body pro léčbu ISZ pacientek před, v průběhu gravidity a po porodu jsou sumarizovány v tabulce 4 (5). Další prospektivní sledování by měla přinést informace umožňující optimalizovat terapii těhotných pacientek s idiopatickými střevními záněty.

Podpořeno MZ ČR – RVO

(Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806).

Literatura

- Huang VW, Habal FM. From conception to delivery: managing the pregnant inflammatory bowel disease patient. *World J Gastroenterol* 2014; 20(13): 3495–3506.
- Mahadevan U. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 2010; 94(1): 53–73.
- van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4(5): 493–510.
- Van AG, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De VM, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4(1): 63–101.
- Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, Geenen V, Hazes JM, Masson PL et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis* 2012; 6(8): 811–823.
- Selinger CP, Eaden J, Selby W, Jones DB, Katelaris P, Chapman G et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohns Colitis* 2013; 7(6): e206–e213.
- Julsgaard M, Norgaard M, Hvas CL, Grosen A, Hasseriis S, Christensen LA. Self-reported adherence to medical treatment, breastfeeding behaviour, and disease activity during the postpartum period in women with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49(8): 958–966.

Tabulka 4. Praktická doporučení pro léčbu ISZ pacientek před, v průběhu gravidity a po porodu

Před koncepcí
Dosažení remise ISZ
Diskutovat s pacientkou nutnost nastavené terapie k udržení remise ISZ
Zjistit a léčit potencionální nutriční deficit (kyselina listová, železo, vitamin B12)
Během těhotenství
Monitorování pacientek minimálně 8–12 týdnů s kontrolou klinického stavu a laboratorních parametrů (zejména pacientky na azathioprinu či anti-TNFa preparátech)
Vysadit anti-TNFa, pokud možno, ve 20.–24. týdnu gravidity
Pokud dojde k akutnímu relapsu ISZ i.v. kortikosteroidy
Antibiotikem první volby v terapii infekcí v graviditě je preferenčně amoxicilin/kyselina klavulanová
Po porodu
Těsné monitorování ISZ z důvodu vyššího rizika akutního relapsu po porodu
Dle aktuálního stavu pacientky zvážit, jestli a kdy restartovat anti-TNFa
Diskutovat s pacientkou možnost kojení
Informovat pediatrii o terapii pacientky v době gravidity (zejména anti-TNFa) s ohledem na možné konsekvence vyplývající pro novorozence – úprava očkovacího kalendáře novorozence

8. Nielsen MJ, Norgaard M, Holland-Fisher P, Christensen LA. Self-reported antenatal adherence to medical treatment among pregnant women with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(1): 49–58.

9. Ng SW, Mahadevan U. My treatment approach to management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(3): 355–360.

10. Marteau P. IBD and pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(Suppl 2): S43–S44.

11. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008; 25(2): 271–275.

12. Nielsen OH, Maxwell C, Hendel J. IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11(2): 116–127.

13. Schulze H, Esters P, Dignass A. Review article: the management of Crohn's disease and ulcerative colitis during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(9): 991–1008.

14. Dignass AU, Hartmann F, Sturm A, Stein J. Management of inflammatory bowel diseases during pregnancy. *Dig Dis* 2009; 27(3): 341–346.

15. Beaulieu DB, Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2011; 17(22): 2696–2701.

16. Lichtenstein GR, Travis S, Danese S, D'Haens G, Moro L, Jones R et al. Budesonide MMX for the Induction of Remission of Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Pooled Safety Analysis. *J Crohns Colitis* 2015.

17. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Roblin X, Sparrow MP. The use of azathioprine in Crohn's disease during pregnancy and in the post-operative setting: a worldwide survey of experts. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(6): 707–713.

18. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(10): 1209–1213.

19. Baumgart DC, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU. Uneventful pregnancy and neonatal outcome with tacrolimus in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2005; 54(12): 1822–1823.

20. Lahiff C, Moss AC. Cyclosporine in the management of severe ulcerative colitis while breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(7): E78.

21. Mylonas I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283(1): 7–18.

22. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti

F, Travis SP et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(2): 214–223.

23. Yauri A, Kane SV. Update on pregnancy and breastfeeding in the era of biologics. *Dig Liver Dis* 2013; 45(10): 787–794.

24. Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, van BO, Vermeulen HG, Smalbraak HJ et al. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(3): 318–321.

25. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(9): 1426–1438.

26. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Kozeluhova J, Kohout P, Hrdlicka L, et al. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(3): 495–501.

27. Zelinkova Z, de HC, de RL, Pierik MJ, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(9): 1053–1058.

28. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(3): 286–292.

29. Bortlik M, Machkova N, Duricova D, Malickova K, Hrdlicka L, Lukas M et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF-alpha therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(8): 951–958.

30. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4(5): 603–605.

Článek přijat redakcí: 23. 8. 2015

Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2015

MUDr. Jana Kozeluhová

Gastroenterologické a hepatologické oddělení

I. Interní klinika FN a LF Plzeň

Alej svobody 80, 304 60 Plzeň

kozeluhova@fnplzen.cz