



Pracovní  
skupina  
pro IBD



IV. IBD pracovní dny

8. – 9. 3. 2018

Hořovice

# 5 omylů v postupech a terapii v těhotenství



Jana Koželuhová

I. Interní klinika, FN v Plzni, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze



# Idiopatické střevní záněty a těhotenství

IV. IBD pracovní dny 8. – 9. 3. 2018 Hořovice

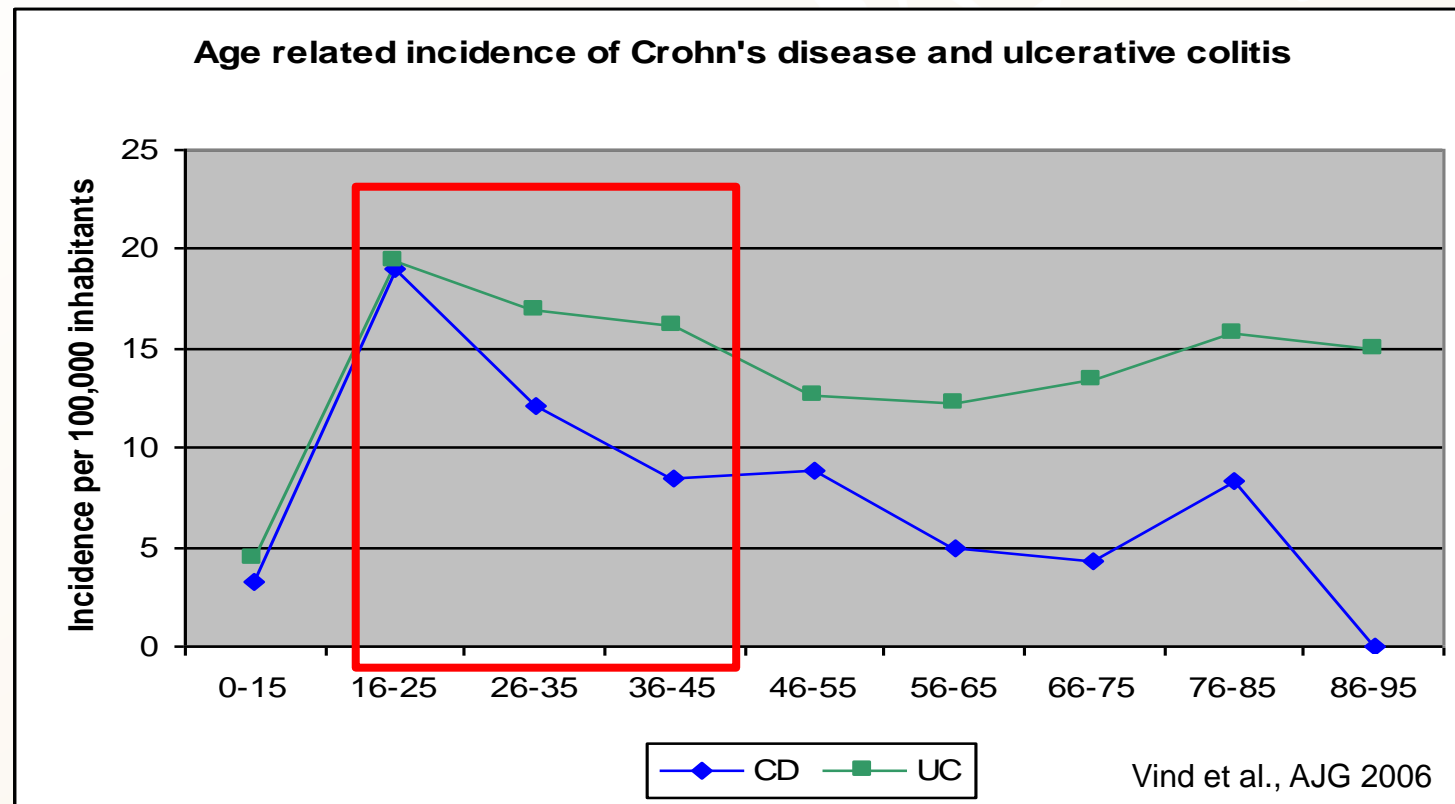
## ▪ Idiopatické střevní záněty (ISZ)

- Crohnova choroba
- Ulcerózní kolitida

## ▪ ↑ počet pacientů v reprodukčním věku

## ▪ 25% žen otěhotní po dg ISZ

- efekt ISZ na fertilitu, graviditu
- průběh ISZ během gravidity
- vliv terapie ISZ na graviditu a plod
- vedení porodu – vaginálně? SC?



Mahadevan U, CGH, 2013, Van der Woude J, JCC, 2015

# Idiopatické střevní záněty a těhotenství

IV. IBD pracovní dny 8. – 9. 3. 2018 Hořovice

## • OMYL 1

⇒ Všichni **pacienti s ISZ** mají **sníženou fertilitu**

# Idiopatické střevní záněty a těhotenství

IV. IBD pracovní dny 8. – 9. 3. 2018 Hořovice

## Fertilita

- **ISZ v remisi - 5-14% infertility** – srovnatelné s běžnou populací
- **Faktory redukuující % spontánní gravidity**
  - **aktivita ISZ** - pánevní inflamace, malnutrice, ↓libida, dyspareunie
  - ženy - **pánevní operace** - IPAA (porucha tubárních funkcí)
  - muži - operace v **malé pánvi** - IPAA (poruchy potence/ejakulace)

**Infertilita po IPAA ↑ 48%**

→ laparoskopický přístup ↓ riziko infertility



Van der Woude J, J Crohn Colitis, 2015  
Tavernier N, Aliment Pharmacol Ther, 2013  
Rajanatnam SG, Int J Colorectal Dis, 2011

## • OMYL 2

⇒ Gravidita zhoršuje **průběh ISZ**

⇒ ISZ zhoršuje **průběh gravidity** s rizikem **vrozených malformací** plodu

# Idiopatické střevní záněty a těhotenství

IV. IBD pracovní dny 8. – 9. 3. 2018 Hořovice

## ↑dobrovolná bezdětnost u pacientek s ISZ

17-44% „redukce fertility“ u CN na základě dobrovolné bezdětnosti

## Vliv gravidity na průběh ISZ

- **Remise ISZ** v době koncepce → riziko relapsu v průběhu gravidity stejné jako u negravidních pacientek s ISZ (cca 1/3)
- **Aktivita ISZ** v době koncepce → ↑ riziko trvající aktivity v průběhu těhotenství (cca 2/3)

**!Plánovat těhotenství do období remise!**

Mahadevan U, CGH, 2013,  
Van der Woude J, JCC, 2015  
McConnell RA, Gastroenterol Clin N Am, 2016

# Idiopatické střevní záněty a těhotenství

IV. IBD pracovní dny 8. – 9. 3. 2018 Hořovice

## Vliv gravidity na průběh ISZ

### • Riziko relapsu ISZ po porodu

- **Není zvýšené riziko** relapsu u pacientek s **CN** v remisi na chronické medikaci
- Možné **zvýšení rizika** relapsu u pacientek s **UC**

### • IPAA a gravidita

- **20-30% riziko dysfunkce pouche** v graviditě (zejména v 3. trimestru)  
↑ počtu stolic; zhoršení kontinence → kompletní úprava po porodu

Mahadevan U, CGH, 2013

Van der Woude J, JCC, 2015

McConnell RA, Gastroenterol Clin N Am, 2016

# Idiopatické střevní záněty a těhotenství

IV. IBD pracovní dny 8. – 9. 3. 2018 Hořovice

## Vliv ISZ na průběh těhotenství

- **Remise CN** v období koncepce – důležitá pro výsledek gravidity
- **Aktivita ISZ** ↑ riziko negativních výsledků gravidity oproti běžné populaci
  - předčasného porodu
  - nízké porodní hmotnosti
- **Není** ↑ riziko vrozených malformací u dětí matek s ISZ

Mahadevan U, CGH, 2013

Van der Woude J, JCC, 2015

McConnell RA, Gastroenterol Clin N Am, 2016



## •OMYL 3

⇒ **Terapie ISZ je v graviditě s ↑ rizikem pro plod a novorozence**

Představa o núnosti **vysadit stávající medikaci**, pokud má být **těhotenství bez NÚ**, pokud **chce pacientka kojit a nechat očkovat dítě**

# Idiopatické střevní záněty a těhotenství

IV. IBD pracovní dny 8. – 9. 3. 2018 Hořovice

## Bezpečnost ISZ terapie v průběhu gravidity

**medikace** podávaná v graviditě zajišťující **dlouhodobou remisi**, má podstatně **méně závažné důsledky** na vývoj těhotenství a plodu než **aktivita nemoci**

- **Většina léků používaných v léčbě ISZ** (mesalazin, sulfasalazin, thiopuriny, KS, anti-TNF $\alpha$ )  
→ nízké riziko pro matku a plod v průběhu gravidity a laktace
- **Nevysazovat udržovací terapii zajišťující remisi před a v období koncepce** → **riziko relapsu!**
- Nutnost **intenzivní protizánětlivé terapie v případě relapsu ISZ!**  
(mesalazin, kortikosteroidy, anti-TNF $\alpha$ ,....)
- **Methotrexát, thalidomid** – kontraindikovány v graviditě  
– **Nutno vysadit před plánovanou graviditou cca 3-6 měsíců ( ♂ + ♀ )**



McConnell RA, Gastroenterol Clin N Am, 2016  
Mahadevan U, Aliment Pharmacol Ther, 2017

# Idiopatické střevní záněty a těhotenství

IV. IBD pracovní dny 8. – 9. 3. 2018 Hořovice

- **Mesalazin** – zcela bezpečný v graviditě a laktaci
- **Sulfasalazin**
  - interference s absorpcí folátů → suplementace k. listové (2mg/den)
  - **Salazosulfapyridin (mesalazin)**
    - oligospermie u ♂ - reversibilní do 3M po vysazení
- **Kortikosteroidy**
  - Všechny kortikosteroidy procházejí placentou
  - Prednison, methylprednison - efektivně konvertovány placentární 11-hydrogenázou na méně aktivní metabolity → nízké koncentrace v oběhu plodu
- **Laktace** Systémové KS - v nízkých koncentracích v mateřském mléku  
**kojení s odstupem 4 hod od p.o. aplikace**

Mahadevan U, CGH, 2013, Van der Woude J, JCC, 2015  
McConnell RA, Gastroenterol Clin N Am, 2016

# Idiopatické střevní záněty a těhotenství

IV. IBD pracovní dny 8. – 9. 3. 2018 Hořovice

## Thiopuriny SPC

Imuran nemá být podáván těhotným ženám nebo ženám, které mohou v blízké době otěhotnět, bez pečlivého zvážení poměru mezi rizikem pro plod a terapeutickým přínosem pro matku.

Důkazy o teratogenitě přípravku Imuran u lidí nejsou jednoznačné. Je-li jeden z partnerů léčen přípravkem Imuran, je třeba (stejně jako při každé jiné cytotoxické farmakoterapii) doporučit náležitá kontracepční opatření.

### nízké riziko pro plod v průběhu gravidity!

-není ↑riziko spontánních abortů, NÚ na plod a novorozence do 1 roku věku

-**nenasazovat v průběhu gravidity** – pomalý nástup účinku, riziko NÚ (útlum kostní dřeně, pankreatitida)

**Laktace - SPC** Doporučuje se, aby matky užívající azathioprin nekojily.

Metabolity thiopurinů v mateřském mléce ve stopových množstvích – **bezpečné v laktaci!**

1236 Kanis et al

Clinical Gastroenterology and Hepatology Vol. 15, No. 8

Table 2. Pregnancy Outcomes and Birth Outcomes: Univariate and Multivariate Logistic Regression Analysis

All pregnancies >24 wk of gestation	Study group (n = 146)	Control group (n = 263)	P value	cOR (95% CI)	aOR (95% CI)	P value
Spontaneous abortions (%)	35 (24.0)	43 (16.3)	.06	1.63 (0.99–2.69)	1.15 (0.66–2.01) <sup>a</sup>	.62
Live births	Study group (n = 108)	Control group (n = 203)				
Median birth weight, g (IQR)	3360 (3018–3630)	3326 (2898–3640)	.74	—	—	—
SGA (%)	5 (4.8)	12 (6.2)	.80	0.77 (0.26–2.25)	0.59 (0.18–1.96) <sup>b</sup>	.39
Median gestational age, wk (IQR)	38.6 (37.4–40.0)	39.0 (38.0–40.0)	.39	—	—	—
Low birth weight (%)	10 (9.4)	21 (10.4)	.84	0.89 (0.40–1.97)	0.66 (0.28–1.57) <sup>b</sup>	.34
Preterm birth (%)	12 (11.4)	21 (10.4)	.85	1.11 (0.52–2.36)	0.90 (0.40–2.0) <sup>b</sup>	.81
Major congenital abnormalities (%)	4 (3.9)	4 (2.1)	.46	—	—	—

<sup>a</sup>Adjusted for disease activity during conception, fertility treatment, and diagnosis.

<sup>b</sup>Adjusted for smoking.

# Idiopatické střevní záněty a těhotenství

IV. IBD pracovní dny 8. – 9. 3. 2018 Hořovice

## Biologická terapie

### • Anti-TNF $\alpha$

– **Hladiny detekovatelné** v oběhu dítěte **až do 12. M** po narození (obvykle do 6 M po narození)

→ aktivní transplacentární přenos anti-TNF $\alpha$  od konce 2. T

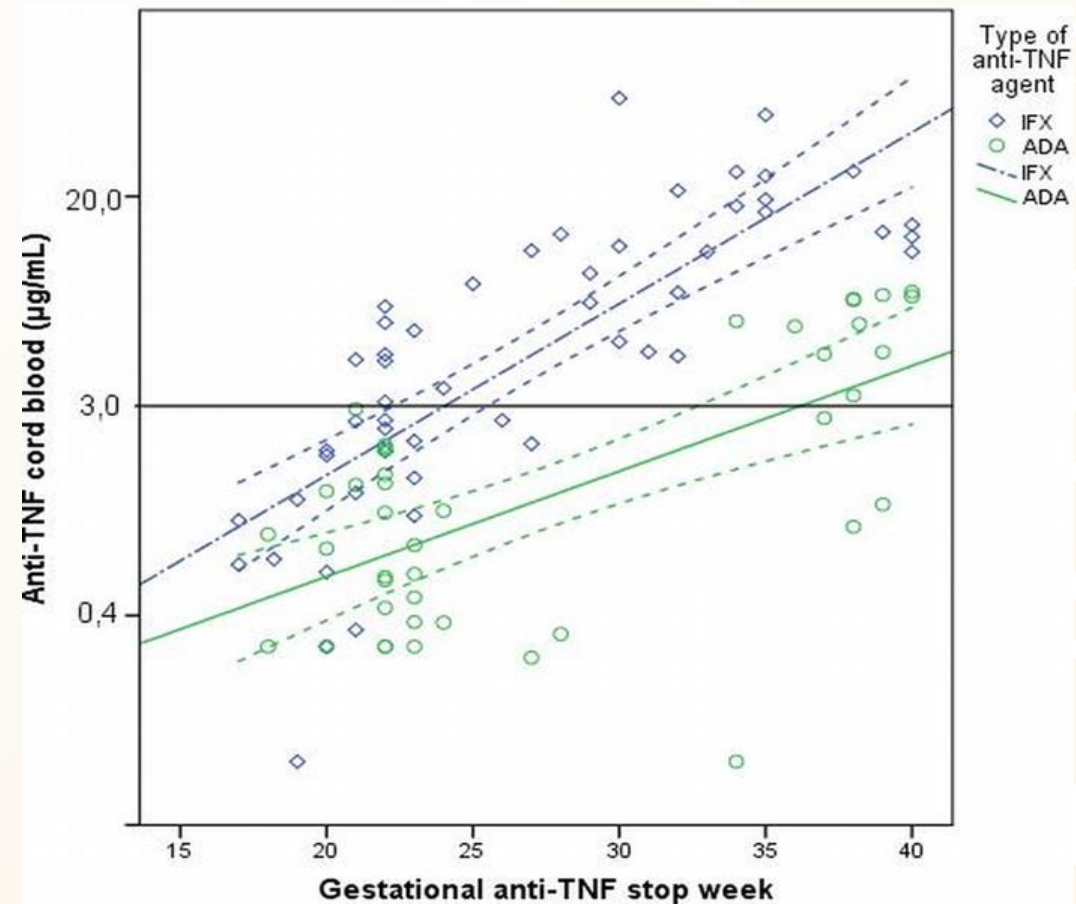
→ ↓ odbourávání anti-TNF $\alpha$  nevyzrálým RES dítěte

• Hladiny anti-TNF $\alpha$  v pupečnickové krvi > > v krvi matky

• Dle ECCO guidelines

**vysazení anti-TNF $\alpha$  mezi 22.-24.GT**

– **Kanis S et al, 2017 DDW: pokračování v ADA možné až do poloviny 3.trimestru** aniž by došlo ke ↑anti-TNF v pupečnickové krvi (CAVE - rozdíl ADA x IFX)



Van der Woude J, J Crohn Colitis, 2015  
McConnell RA, Gastroenterol Clin N Am, 2016  
Mahadevan U, Aliment Pharmacol Ther, 2017  
Rowan CR, JCC, 2018

# Hlady anti-TNF $\alpha$ v krvi novorozenců

	Dítě - pupečníková krev ( $\mu\text{g/ml}$ )	Matka ( $\mu\text{g/ml}$ )	Poslední IFX/ADA (gestační t.)
<b>INFLIXIMAB</b>	n=11 <b>11,1 (0,5 - 25,0)*</b>	n=8 4,1 (0 - 18,0)*	28 (24 - 31)*
<b>ADALIMUMAB</b>	n=5 <b>1,2 (0 - 3,3)*</b>	n=5 0,8 (0 - 2,5)*	29 (24 - 35)*

\*průměr (rozmezí)

# Idiopatické střevní záněty a těhotenství

IV. IBD pracovní dny 8. – 9. 3. 2018 Hořovice

• **Vedolizumab** humanizovaná monoklonální protilátka typu IgG<sub>1</sub> proti leukocytárnímu integrinovému receptoru  $\alpha 4\beta 7$

• **PIANO** - není  $\uparrow$  riziko VVV, předčasného porodu,  $\downarrow$  porodní hmotnosti

– poločas VEDO – 3x delší než IFX

• důsledky pro novorozence

• úprava terapie během gravidity

• **Ustekinumab** humanizovaná IgG monoklonální protilla proti IL-12 and IL-23

první **report o změřených hladinách USK** v průběhu gravidity

poslední dávka ve 33.GT, zkrácen interval na 1x/4T

✓ u matky hladiny USK stabilní po celou graviditu

✓ a v pupečnickové krvi  $2x\uparrow$  než u matky

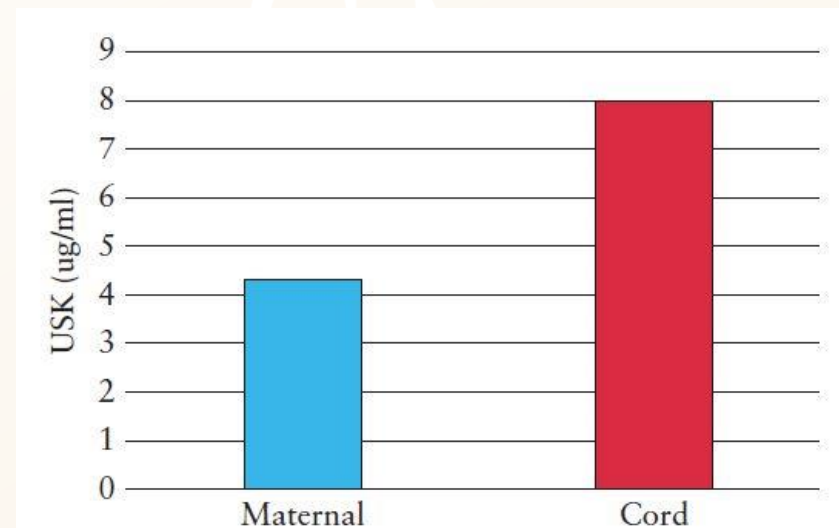


Figure 1. Maternal serum ustekinumab levels compared with cord blood ustekinumab levels at time of delivery [37 weeks of gestation].

Mahadevan U, Aliment Pharmacol Ther, 2017  
Rowan CR, JCC, 2018

# Idiopatické střevní záněty a těhotenství

IV. IBD pracovní dny 8. – 9. 3. 2018 Hořovice

## Kojení v průběhu anti-TNF $\alpha$ terapie není omezeno

Přenos anti-TNF $\alpha$  do mateřského mléka v  $\downarrow\downarrow$  koncentracích

- hladiny IFX - 0.5% mateřské hladiny 2-3 dny po infuzi
- hladiny ADA - 1% mateřské hladiny s maximem 6. den po aplikaci

## Vakcinace

- očkování novorozenců/kojenců živými vakcínami -(TBC), rotaviry - až při negativních hladinách anti-TNF $\alpha$  v krvi dítěte (po 6-7. M života)
- Očkování neživými vakcínami možné bez omezení (nezávisle na hladinách anti-TNF $\alpha$ )

Van der Woude J, J Crohn Colitis, 2015  
McConnell RA, Gastroenterol Clin N Am, 2016



## • OMYL 4

⇒ **Endoskopické vyšetření** je s vysokým rizikem NÚ v graviditě

⇒ nelze nahradit endoskopií vyšetřením **fekálního kalprotektinu**

# Idiopatické střevní záněty a těhotenství

IV. IBD pracovní dny 8. – 9. 3. 2018 Hořovice



## • sigmo/koloskopie

- pečlivě zvážit indikaci
- bezpečná pro matku a plod v průběhu gravidity
  - optimálně po 1. trimestru

☞ **2. a 3. T** - poloha na L boku/podložení L části těla (prevence komprese v. cava inferior)!

## • Fekální kalprotektin

- FK těsně koreloval s PGA během těhotenství
  - ✓ na rozdíl od HBI, SCCAI, CRP

## • Fyziologické změny během těhotenství

- neovlivňují výsledky FK

## • **Kombinace FK a PGA**

- optimální stanovení aktivity ISZ v těhotenství

*Inflamm Bowel Dis* • Volume 23, Number 7, July 2017

Calprotectin Use During Pregnancy in IBD

TABLE 2. Different Indices for Disease Activity in 46 Pregnant Women with IBD

	Conception	First Trimester	Second Trimester	Third Trimester	Postpartum
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
FC >250 µg/g	20 (43.5)	13 (28.3)	11 (23.9)	12 (26.1)	14 (30.4)
CRP >5 mg/L	12 (26.1)	15 (32.6)	16 (34.8)	11 (23.9)	9 (19.6)
PGA (active disease)	19 (41.3)	13 (28.3)	15 (32.6)	17 (37.0)	18 (39.1)
HBI ≥ 5 and SCCAI > 2 <sup>a</sup>	15 (32.6)	10 (21.7)	14 (30.5)	16 (34.8)	15 (32.6)
Mild (HBI 5–7 and SCCAI 3–5)	7 (15.2)	6 (13.0)	9 (19.6)	9 (19.6)	6 (13.0)
Moderate (HBI 8–16 and SCCAI 6–11)	8 (17.4)	3 (6.5)	5 (10.9)	6 (13.0)	9 (19.6)
Severe (HBI ≥ 16 and SCCAI ≥ 12)	0 (—)	1 (2.2)	0 (—)	1 (2.2)	0 (—)

<sup>a</sup>HBI for CD and SCCAI for UC.

Zelinkova Z, JCC, 2015

Van der Woude et al, J Crohn Colitis 2015

Julsgaard M, Inflamm Bowel Dis, 2017

## • OMYL 5

- ⇒ Ženy s ISZ **nemohou rodit vaginálně**
  - Zhoršení perianální nemoci, rektálního ISZ
  - Riziko inkontinence po porodu

# Idiopatické střevní záněty a těhotenství

IV. IBD pracovní dny 8. – 9. 3. 2018 Hořovice

## Porod u pacientek s ISZ

- **Vyšší frekvence Sectio caesarea u pacientek s ISZ**
- **Vedení porodu by se mělo primárně řídit porodnickými indikacemi!**
- **Doporučení pro Sectio Caesarea z důvodu ISZ**
  - aktivní onemocnění s postižením rekta
  - perianální onemocnění (CN)
  - IPAA (UC)

Mahadevan U, CGH, 2013,  
Van der Woude J, JCC, 2015  
McConnell RA, Gastroenterol Clin N Am, 2016

# Idiopatické střevní záněty a těhotenství

IV. IBD pracovní dny 8. – 9. 3. 2018 Hořovice

## Porod u pacientek s ISZ

- V případě možnosti **vyhnout se epiziotomii**  
(↑ riziko rozvoje perianální píštěle, poranění svěrače)
- **Ileostomie a kolostomie**  
– **není KI** k vaginálnímu porodu



Mahadevan U, CGH, 2013, Van der Woude J, JCC, 2015  
McConnell RA, Gastroenterol Clin N Am, 2016

# Riziko rozvoje anální inkontinence u žen s ISZ po porodu

## Výsledky

**celkem 57 žen**  
**UC 17 (29,8%)**  
**CN 23 (40,4%)**  
**ZD 17 (29,8%)**  
**medián věku 29 let**

**Výskyt PPAI je srovnatelný**  
**ve sledovaných skupinách**

**Tab. 6. Results of St. Mark's Anal Incontinence questionnaire survey taken after delivery, study groups: Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC), healthy controls (results are given as median and inter-quartile range).**

	CN (n=23)	UC (n=17)	ZD (n=17)	p value
Involuntary leaks – solid stool	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	n.s.
Involuntary leaks – liquid stool	0 (0–1)	0 (0–1)	1 (1–1)	n.s.
Involuntary flatulence	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)	n.s.
Lifestyle change	1 (0–2.5)	1 (0–2)	0 (0–0)	n.s.
Use of hygiene aids	0 (0–0)	0 (0–2)	0 (0–0)	n.s.
Use of antidiarrhetics	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	n.s.
Urge to defecate	0 (0–0)	0 (0–4)	0 (0–0)	n.s.
Total – before delivery	3 (1–7.5)	2 (1–11)	2 (2–3)	n.s.

\* significance level:  $p < 0.05$  compared to healthy controls, evaluated by Kruskal–Wallis non-parametric test

# Riziko rozvoje anální inkontinence u žen s ISZ po porodu

## Výsledky

**Skóre anální inkontinence po porodu významně pozitivně koreluje s mírou porodního poranění**

Pacientky s UC a CN po porodu



Zdravé kontroly po porodu



$R = 0,80$ ;  $p < 0,0001$ , Pearsonova lineární korelace

# Závěry

---

- Ženy s **ISZ v remisi nevykazují vyšší incidenci PPAI** po vaginálním porodu ve srovnání se zdravými kontrolami
- Diagnóza **CN a UC není rizikovým faktorem** vzniku poporodní anální inkontinence
- Klíčovým vlivem na rozvoj PPAI (významná pozitivní korelace) je **míra porodního poranění hráze**
- **Obavy z rozvoje PPAI u žen s ISZ by neměly být primární indikací k porodu sekčí**



# Idiopatické střevní záněty a těhotenství

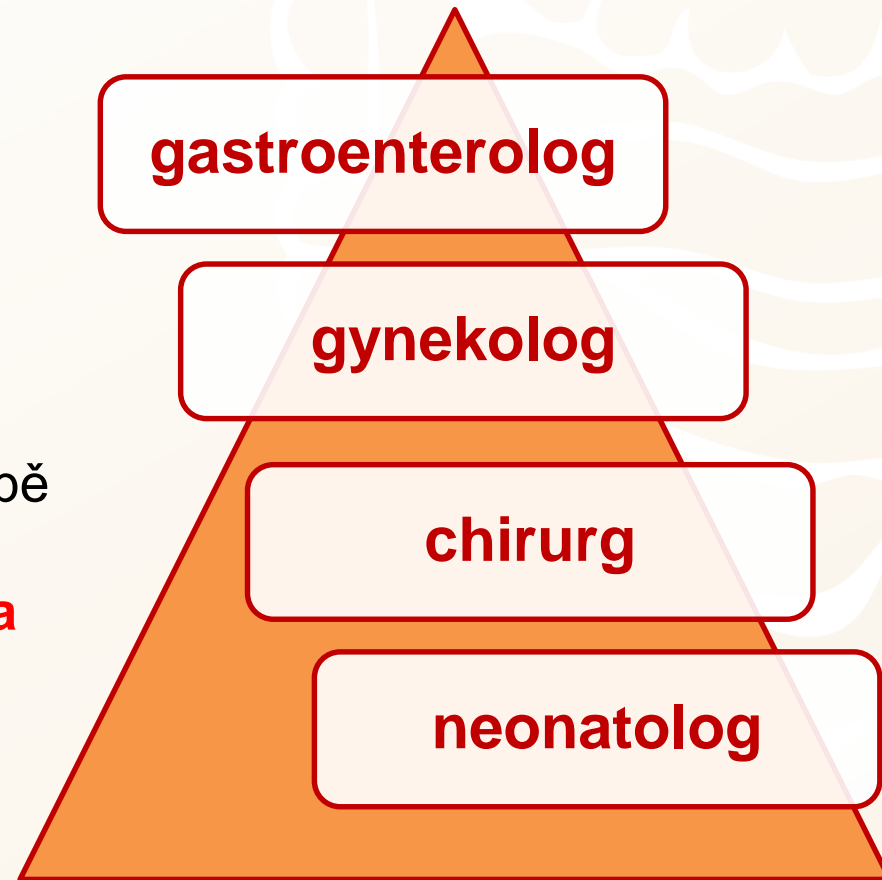
IV. IBD pracovní dny 8. – 9. 3. 2018 Hořovice

## Závěr

Vhodné sledování těhotných žen s ISZ na pracovišti se zkušenostmi s danou problematikou

→ **Nutná důsledná prekoncepční edukace sledování během gravidity**

- **Vysoká aktivita ISZ** ↑ riziko komplikovaného průběhu gravidity
- **Primární cíl** → navodit remisi ISZ před koncepcí a udržovat ji v době těhotenství **bezpečnou medikací**
- Většina léků užívaných v **terapii ISZ je bezpečná v těhotenství a laktaci**
  - ~~MTX, thalidomid~~
- Rozhodnutí o **vedení porodu** primárně z **porodnické indikace** (SC- aktivní perianální nemoc, rektálního ISZ, IPAA)



**DĚKUJI ZA POZORNOST**

