

P R A C E P O G L Ą D O W E
położnictwo

Nieswoiste choroby zapalne jelit u ciężarnych

Inflammatory bowel diseases in pregnancy

Gutkowski Krzysztof, Hartleb Marek

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJ) i choroba Crohna (CCh) określane są mianem nieswoistych zapaleń jelit (NChZJ). W świetle aktualnego stanu wiedzy uważa się, że wspólną cechą obu schorzeń jest przewlekły stan zapalny jelit będący wypadkową współdziałania czynników genetycznych, immunologicznych i środowiskowych. Szczyt zapadalności przypada na wiek 20-40 lat, co powoduje, że znaczny odsetek pacjentów stanowią kobiety w wieku rozrodczym.

Diagnostyka opiera się na badaniach biochemicznych, endoskopowych i histologicznych, a terapia na przewlekłym stosowaniu leków przeciwzapalnych i immunosupresyjnych. Znajomość wpływu NChZJ na przebieg ciąży i zasad leczenia ciężarnych pozwala na zmniejszenie ryzyka wystąpienia poważnych powikłań położniczych i działań niepożądanych terapii.

W pracy przedstawiamy problematykę nieswoistych chorób zapalnych jelit u ciężarnych w świetle ich wpływu na przebieg ciąży i ryzyko wystąpienia powikłań położniczych oraz w aspekcie bezpieczeństwa stosowanej farmakoterapii.

Słowa kluczowe: **choroby zapalne jelit / wrzodziejące zapalenie jelita grubego / choroba Crohna / ciąża / leczenie /**

Summary

Ulcerative colitis (CU) and Crohn's disease (CD) are called inflammatory bowel diseases (IBD). In the light of contemporary knowledge it is believed that a common feature of CU and CD is chronic gut inflammation which is the result of a combination of genetic, immunologic and environmental factors. CU and CD incidence peak is observed in the age group from 20 to 40 and, therefore, women in reproductive age constitute the bulk of it.

Diagnostics is based on biochemical, endoscopic and histologic examinations whereas treatment is based on long-term anti-inflammatory and immunosuppressive pharmacotherapy. Knowledge of the influence of IBD on pregnancy course and proper treatment allows us to reduce the risk of serious obstetric complications and significant adverse reactions to medication.

In this review we discuss the issue of inflammatory bowel diseases affecting pregnant women, their impact on pregnancy and risk of obstetrical complications, as well as pharmacotherapy safety issues.

Key words: **inflammatory bowel diseases / ulcerative colitis / Crohn disease / pregnancy / treatment /**

Adres do korespondencji:

Krzysztof Gutkowski
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny,
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
40-752 Katowice, ul. Medyków 14,
tel. (032) 252 77 80; fax. (032) 252 31 19
e-mail: kgutski@intertele.pl

Otrzymano: 10.10.2008
Zaakceptowano do druku: 20.03.2009

Wprowadzenie

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ), do których zalicza się wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJ) oraz chorobę Crohna (CCh), należą do schorzeń dotykających w przeważającej większości osoby w wieku rozrodczym. Z tego powodu w praktyce klinicznej pewien odsetek pacjentów stanowią kobiety ciężarne. Znajomość wpływu NChZJ na przebieg ciąży, porodu i połogu jak również zasad leczenia, pozwala na zmniejszenie ryzyka wystąpienia poważnych powikłań położniczych i ewentualnych działań niepożądanych terapii. Dobór leków musi uwzględniać zarówno stan zdrowia ciężarnej jak i rozwijającego się płodu, a schemat leczenia należy dobierać w taki sposób, aby zminimalizować potencjalny toksyczny bądź teratogeny wpływ stosowanych preparatów.

W pracy przedstawiamy problematykę NChZJ u ciężarnych w świetle ich wpływu na przebieg ciąży i ryzyko wystąpienia powikłań położniczych oraz w aspekcie bezpieczeństwa farmakoterapii.

Wpływ WZJ i CCh na przebieg ciąży i wystąpienie powikłań położniczych

Analiza danych klinicznych pozwala na stwierdzenie ewidentnej zależności pomiędzy aktywnością NChZJ, a wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań położniczych. Ryzyko to jest wprost proporcjonalne do aktywności schorzenia bezpośrednio przed zajściem w ciążę i w czasie jej pierwszego trymestru. Z kolei przebieg WZJ w trakcie ciąży jest uzależniony od aktywności choroby w czasie koncepcji [1, 2].

Obecność remisji WZJ w okresie koncepcji zapowiada z wysokim prawdopodobieństwem remisję choroby podczas przebiegu całej ciąży [3]. Z kolei u ciężarnych, u których koncepcja przypadła na aktywną fazę choroby zazwyczaj obserwuje się wysoką aktywność WZJ podczas ciąży. W związku z powyższym, kobiety z WZJ planujące ciążę, powinny zdecydować o koncepcji podejmować w okresie remisji choroby [4].

Powikłania aktywnych postaci WZJ u ciężarnych nie różnią się istotnie od tych, jakie obserwuje się u kobiet niebędących w ciąży. Za najpoważniejsze powikłanie uznaje się zapalenie okrężnicy o przebiegu piorunującym (*colitis fulminans*) oraz ostre rozdęcie okrężnicy (*dilatatio coli acuta, megacolon toxicum*), które wymagają wykonania kolektomii. Zabieg może łączyć się w pojedynczych przypadkach z porodem przedwczesnym i spontanicznym poronieniem, jednak u większości operowanych nie ma wpływu na stan zdrowia płodu i noworodka [5, 6].

Powikłania WZJ występujące w jednej ciąży nie oznaczają zwiększonego ryzyka ich wystąpienia w przebiegu kolejnych ciąż. Nie wykazano także, aby okres połogu u pacjentek z WZJ łączył się z wystąpieniem zwiększonego ryzyka poważnych powikłań [7].

Oceny szans na poród zakończony urodzeniem zdrowego noworodka u ciężarnych z WZJ są rozbieżne. Według niektórych autorów liczba urodzeń zdrowych noworodków przez matki chore jest zbliżona do populacji kobiet zdrowych [3,8]. Inne badania wykazały, że ciężarne z WZJ cechuje wyższy odsetek urodzeń noworodków z niską masą ciała (poniżej 2500 g). Ponadto autorzy zwrócili uwagę na zwiększony odsetek porodów przedwczesnych w analizowanej populacji [9].

Choroba Crohna ma podobny do WZJ wpływ na przebieg ciąży. Choroba, która jest w fazie remisji w okresie koncepcji, pozostaje z reguły również nieaktywna podczas ciąży [10]. Wulfeck i wsp. [11] wykazali, że aktywność zapalna choroby Crohna podczas ciąży jest niższa w porównaniu z jej aktywnością w okresie roku poprzedzającego koncepcję. Wynika to prawdopodobnie z faktu, iż ciąża stanowi fizjologiczny stan zwiększonej tolerancji immunologicznej. Wykazano bowiem, że w drugiej połowie ciąży liczba komórek NK i cytotoksycznych limfocytów T ulega obniżeniu, a zwiększona produkcja kortykosteroidów, progesteronu i estrogenów może wywoływać efekt immunosupresyjny. Powikłania wynikające z choroby, obserwowane podczas ciąży nie różnią się w zakresie rodzaju i natężenia od obserwowanych w populacji chorych niebędących w ciąży, za wyjątkiem odsetka zapaleń otrzewnej i powikłań septycznych, który jest niższy u ciężarnych [12].

U ciężarnych z aktywną postacią choroby Crohna ze zmianami okołodobytnicznymi poród siłami natury nasila aktywność schorzenia, jakkolwiek wniosek ten oparty jest na nielicznych badaniach [10]. Większość ekspertów stoi na stanowisku, że ciążę u chorych ze zmianami tego typu należy rozważyć na drodze cesarskiego cięcia.

Podobnie jak w przypadku WZJ, przebieg choroby Crohna podczas jednej ciąży nie pozwala na prognozowanie jej przebiegu w trakcie kolejnych ciąż [7]. U ciężarnych z chorobą Crohna odnotowuje się wyższy odsetek niskiej masy urodzeniowej noworodków i porodów przedwczesnych w porównaniu z populacją zdrowych ciężarnych [2, 13]. Odsetek ten w zakresie niskiej masy urodzeniowej (poniżej 2500g) przedstawia się jak 10,4 vs 4,7%, natomiast w zakresie porodu przedwczesnego (poniżej 37 tygodnia ciąży) jak 7,3 vs 4,8%. Co ciekawe, wpływ CCh na masę urodzeniową noworodków jest podobny do wpływu palenia papierosów przez kobiety zdrowe [14].

Bezpieczeństwo badań diagnostycznych

Powszechnie stosowane w diagnostyce WZJ i CCh badania endoskopowe tj. rektoskopia i sigmoidoskopia są uznane za bezpieczne u ciężarnych [15,16]. Dopuszcza się także wykonanie kolonoskopii jednak uzasadnienie dla tego badania musi wynikać z potrzeby uzyskania informacji, od których uzależnia się podjęcie ważnych decyzji terapeutycznych [16].

Badania z zastosowaniem promieniowania rentgenowskiego należy ograniczyć wyłącznie do przypadków, w których zagrożenie życia matki wymaga ich bezwzględnego wykonania.

Bezpieczeństwo leczenia farmakologicznego podczas ciąży i laktacji

W wyborze farmakoterapii u ciężarnej i matki karmiącej piersią należy kierować się przede wszystkim ciężkością NChZJ oraz potencjalnym działaniem toksycznym i teratogenym stosowanego leku.

Glikokortykosteroidy (GS).

Do najczęściej stosowanych glikokortykosteroidów należą preparaty krótko działające (prednizon, prednizolon, metylprednizolon), a znacznie rzadziej długo działające (deksametazon, betametazon). Leki te przenikają przez łożysko, jednak różnią się zakresem stężeń, jakie osiągają we krwi pępowinowej, co wynika z ich metabolizmu łożyskowego.

Nieswoiste choroby zapalne jelit u ciężarnych.

Intensywnie metabolizowane przez łożysko prednizon i prednizolon występują w znacznie niższych stężeniach we krwi pępowinowej niż deksametazon i betametazon [17].

Pomimo, że w wielu badaniach nie stwierdzano u ciężarnych z NChZJ negatywnego wpływu GS na stan zdrowia płodu, to każdorazowe podjęcie decyzji o włączeniu tych leków powinno być dokładnie rozważone [18]. Wynika to z faktu, że dane pochodzące z badań oceniających stosowanie GS u ciężarnych z innymi niż NChZJ schorzeniami wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań. Do najistotniejszych zalicza się przedwczesne odklejenie lub pęknięcie łożyska, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, rozwój nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i osteoporozy oraz skłonność do infekcji bakteryjnych [19, 20].

W świetle aktualnych zaleceń, GS stosowane u ciężarnych z NChZJ uznaje się za leki bezpieczne, jakkolwiek potrzeby ich stosowania, szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży należy dokładnie rozważyć.

Zarówno prednizon jak i jego metabolit prednizolon przenikają w niewielkiej ilości do mleka karmiących matek. Noworodek matki leczonej prednizolonem spożywa wraz z mlekiem około 0,1% dawki leku [21]. W przypadku konieczności stosowania GS, karmienie piersią jest dopuszczalne.

Sulfasalazyna i kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA)

Kilkadziesiąt lat stosowania sulfasalazyny pozwala uznać ten lek za bezpieczny dla ciężarnej i płodu. W trakcie jego stosowania nie obserwuje się wzrostu śmiertelności i/lub występowania wad wrodzonych u noworodków [18]. Sulfasalazyna i jej metabolit sulfapyrydyna przenikają przez łożysko i występują we krwi pępowinowej w stężeniach porównywalnych do stężeń we krwi ciężarnej. Preparat ten nie powoduje istotnego uwalniania bilirubiny z połączeń z albuminą, przez co nie stwarza ryzyka uszkodzenia jąder podkorowych mózgu. Nie ma też przeciwwskazań do stosowania sulfasalazyny podczas karmienia piersią [22]. Doświadczenie z zastosowaniem 5-ASA nie jest tak duże jak w przypadku sulfasalazyny, jednak analiza dostępnych danych pozwala uznać ten preparat za bezpieczny podczas ciąży i laktacji zarówno w przypadku podaży doustnej jak i doodbytniczej [23].

Antybiotyki

Do najczęściej stosowanych leków przeciwbakteryjnych u pacjentów z chorobą Crohna i WZJ należą chinolony (głównie ciprofloksacyna) i metronidazol. Stosowanie obu preparatów w ciąży jest dopuszczalne i akceptowane w krótkich cyklach terapeutycznych, natomiast niezalecane w terapii długofalowej [25].

Zastrzeżenia odnoszące się do tych leków mają swoje źródła w badaniach eksperymentalnych. Metronidazol stosowany przewlekłe u samic ciężarnych szczurów zwiększał ryzyko wystąpienia wad wrodzonych i nowotworów [24].

Z kolei ciprofloksacyna hamowała rozwój chrząstki u zwierząt i ludzi. Z tego powodu ciprofloksacyna nie jest zalecana w terapii długofalowej u osób poniżej 18 roku życia i kobiet ciężarnych. Zarówno metronidazol jak i ciprofloksacyna pojawiają się w mleku karmiących matek i z tego powodu ich stosowanie nie jest rekomendowane w okresie laktacji.

Azatiopryna i 6-merkaptopuryna

Azatiopryna (AZA) jest metabolizowana *in vivo* do 6-merkaptopuryny (6-MP), dlatego działania niepożądane obu preparatów są podobne. W oparciu o zastosowanie radioznakowanej AZA wykazano, że 64-93% leku przyjmowanego przez ciężarną przenika do krwi płodu, w której krąży w postaci nieaktywnych metabolitów. Wątroba płodu metabolizuje AZA głównie do kwasu tiomoczowego. U noworodka następuje zmiana w metabolizmie AZA i przewagę uzyskuje szlak metaboliczny prowadzący do powstania 6-MP [26].

Dane oceniające bezpieczeństwo stosowania AZA u ciężarnych pochodzą głównie z obserwacji pacjentek po przeszczepach narządowych. Analiza tych danych wskazuje na podwyższone ryzyko porodu przedwczesnego oraz niższą masę urodzeniową i wyższy odsetek zespołu ostrej niewydolności oddechowej u noworodków. Częstość występowania niedoborów immunoglobulin, nieprawidłowości chromosomalnych i różnego typu malformacji somatycznych jest porównywalna z częstością obserwowaną wśród noworodków matek zdrowych [20].

Dane oceniające bezpieczeństwo stosowania AZA i 6-MP u ciężarnych leczonych z powodu choroby Crohna wykazują rozbieżności. Należy jednak zaznaczyć, że pochodzą one z nielicznych badań. Norgard i wsp. [27] wykazali, że ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u noworodków i porodu przedwczesnego u ciężarnych leczonych AZA i 6-MP było znacznie wyższe niż u chorych nieleczonych tymi preparatami. Dwa inne badania retrospektywne, którymi objęto łącznie 256 ciężarnych leczonych AZA i 6-MP z powodu NChZJ nie wykazały znamiennych statystycznie różnic w zakresie występowania wyżej wymienionych nieprawidłowości [28,29].

Aktualnie uważa się, że w przypadkach ciężarnych, u których inne, cechujące się wyższym stopniem bezpieczeństwa leki są nieskuteczne w podtrzymaniu remisji, leczenie azatiopryną i 6-merkaptopuryną jest dopuszczalne [28].

AZA i 6-MP osiągają w mleku matek karmiących bardzo niskie stężenia, jednak z powodu braku dostatecznej liczby badań, Światowa Organizacja Zdrowia nie zaleca karmienia piersią przez matki leczone tymi preparatami.

Leki biologiczne

Zarejestrowanymi w większości krajów lekami biologicznymi do stosowania w NChZJ są infliksimab i adalimumab. Są one przeciwciałami skierowanymi przeciw czynnikowi martwicy guza (*tumor necrosis factor*, TNF). W opublikowanych w ciągu ostatnich 2 lat pracach zwraca się uwagę na możliwość wystąpienia wad wrodzonych i anomalii rozwojowych u noworodków matek leczonych lekami biologicznymi [30].

Z tego powodu ich zastosowanie w ciąży jest zarezerwowane wyłącznie dla przypadków bezwzględnie zagrożenia życia matki, z jednoczesnym brakiem efektu terapeutycznego konwencjonalnych leków. Ze względu na brak wystarczającej liczby badań, ocena bezpieczeństwa leków biologicznych u matek karmiących z NChZJ nie jest możliwa.

Gutkowski K, et al.

Piśmiennictwo

- Mahadevan U, Sandborn W, Li D, [et al.]. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology*. 2007, 133, 1106-1112.
- Cornish J, Tan E, Teare J, [et al.]. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut*. 2007, 56, 830-837.
- Nielsen O, Andreasson B, Bondesen S, [et al.]. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1983, 18, 735-742.
- Hanan I, Kirsner J. Inflammatory bowel disease in the pregnant woman. *Clin Perinatol*. 1985, 12, 669-682.
- Boulton R, Hamilton M, Lewis A, [et al.]. Fulminant ulcerative colitis in pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 1994, 89, 931-933.
- Watson W, Gaines T. Third-trimester colectomy for severe ulcerative colitis. A case report. *J Reprod Med*. 1987, 32, 869-872.
- Castiglione F, Pignata S, Morace F, [et al.]. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol*. 1996, 28, 199-204.
- Baiocco P, Korelitz B. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. *J Clin Gastroenterol*. 1984, 6, 211-216.
- Kornfeld D, Cnattingius S, Ekbohm A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease—a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 1997, 177, 942-946.
- Rogers R, Katz V. Course of Crohn's disease during pregnancy and its effect on pregnancy outcome: A retrospective review. *Am J Perinatol*. 1995, 12, 262-264.
- Agret F, Cosnes J, Hassani Z, [et al.]. Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005, 21, 509-513.
- Hill J, Clark A, Scott N. Surgical treatment of acute manifestations of Crohn's disease during pregnancy. *J R Soc Med*. 1997, 90, 64-66.
- Nielsen O, Andreasson B, Bondesen S, [et al.]. Pregnancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 1984, 19, 724-732.
- Olsen J. Cigarette smoking in pregnancy and fetal growth. Does the type of tobacco play a role? *Int J Epidemiol*. 1992, 21, 279-284.
- Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Gastroenterol Pol*. 2007, 14, supl. 1, 3-13.
- Cappell M, Colon V, Sidhom O. A study at 10 medical centers of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. *Dig Dis Sci*. 1996, 41, 2353-2361.
- Yang K. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: barrier to maternal glucocorticoids. *Rev Reprod*. 1997, 2, 129-132.
- Mogadam M, Dobbins W III, Korelitz B, [et al.]. Pregnancy in inflammatory bowel disease: Effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology*. 1981, 80, 72-76.
- Guller S, Kong L, Wozniak R, [et al.]. Reduction of extracellular matrix protein expression in human amnion epithelial cells by glucocorticoids: A potential role in preterm rupture of the fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995, 80, 2244-250.
- Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, [et al.]. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006, 8, 209.
- Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, [et al.]. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr*. 1985, 106, 1008-1011.
- Jarnerot G, Andersen S, Esbjorner E, [et al.]. Albumin reserve for binding of bilirubin in maternal and cord serum under treatment with sulphasalazine. *Scand J Gastroenterol*. 1981, 16, 1049-1055.
- Diav-Citrin O, Park Y, Veerasantharam G, [et al.]. The safety of mesalamine in human pregnancy: A prospective controlled cohort study. *Gastroenterology*. 1998, 114, 23-28.
- Czeizel A, Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998, 105, 322-327.
- Loebstein R, Addis A, Ho E, [et al.]. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: A multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998, 42, 1336-1339.
- Saarikoski S, Seppala M. Immunosuppression during pregnancy: Transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 1973, 115, 1100-1106.
- Norgard B, Pedersen L, Christensen LA, [et al.]. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2007, 102, 1406-1413.
- Francella A, Dyan A, Bodian C, [et al.]. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2003, 124, 9-17.
- Moskowitz D, Bodian C, Chapman ML, [et al.]. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2004, 99, 656-661.
- Carter J, Valeriano J, Vasey F. Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association: a causal relationship. *J Rheumatol*. 2006, 33, 1014-1017.

V Kongres Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patologii Szyjki Macicy

12th Congress of the International College of Out-patient Gynecology

KRAKÓW

**15-18 października
2009**

•
Nowości przydatne w codziennej praktyce
ginekologiczno-położniczej

•
Interesujące wykłady

•
Warsztaty z kolposkopii i ultrasonografii

•
Kurs kolposkopowy
w ramach warsztatów zakończony zostanie egzaminem
z certyfikatem

European Federation for Colposcopy (EFC)

Program, rejestracja i rezerwacja hoteli wraz ze specjalną ofertą cenową
dostępne na stronie internetowej:

www.icog-cracow.pl

Organizator Konferencji:

Klinika Ginekologii i Onkologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum
Kraków, ul. Kopernika 23
tel/ fax: +4812 424 85 84

e-mail: office@icog-cracow.pl