

TRUDNOĆA I ZAPALJENSKE BOLESTI CREVA

Dr Zoran Milenković



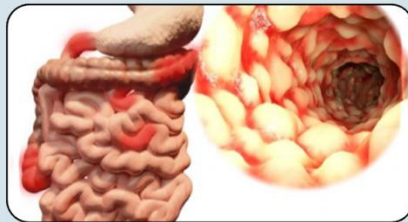
Infamatorne bolesti creva (IBD)

Definicija

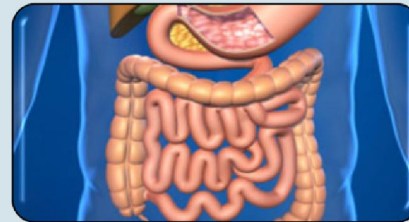
Nespecifične, hronične zapaljenske bolesti nepoznatog uzroka sa dominantnim zahvatom digestivnog trakta , a koje karakteriše promenljiv tok , smenjivanje epizoda pogoršanja i remisije kao i progresivan tok koji vodi trajnom oštećenju digestivnog trakta i invalidnosti



Infamatorne bolesti creva (IBD)



Kronova bolest
ulcerozni kolitis i
nedeterminisani
kolitis
(intermedijarni,
mikroskopski...)



Sistemske bolesti sa
dominantno
zahvaćenim
digestivnim traktom

Infamatorne bolesti creva (IBD)

Nepoznata – multifaktorijalna

- ❑ Genetika
- ❑ Faktori sredine (socio-epidemiološki faktori...)
- ❑ Životne navike (pušenje)
- ❑ Infektivni uzročnici (crevne infekcije, *Mycobacterium paratuberculosis*)

Etologija IBD



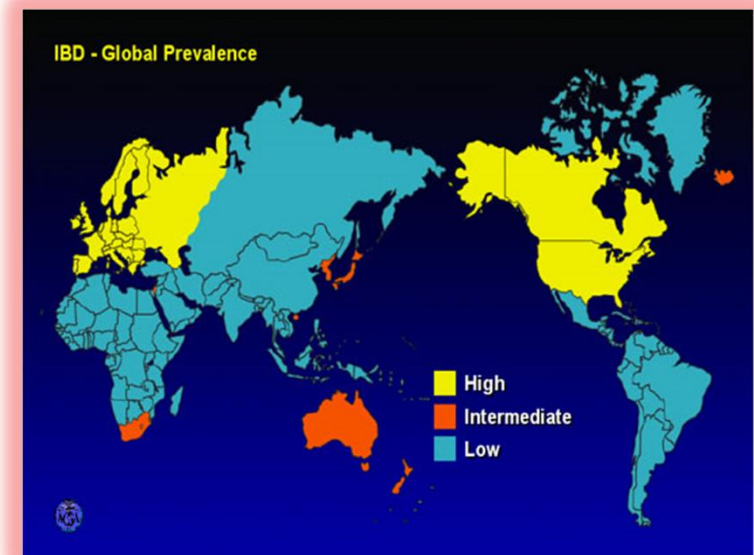
Patofiziologija

- ❑ Nasleđen abnormalni imunološki odgovor na stimuluse (antigene) iz spoljašnje sredine ili organizma (hrana,bakterije...) koji deluju kao okidač za zapaljenski proces
- ❑ Preterana imunološka reakcija posredovana proinflamatornim citokinima koji započinju i održavaju zapaljenski proces

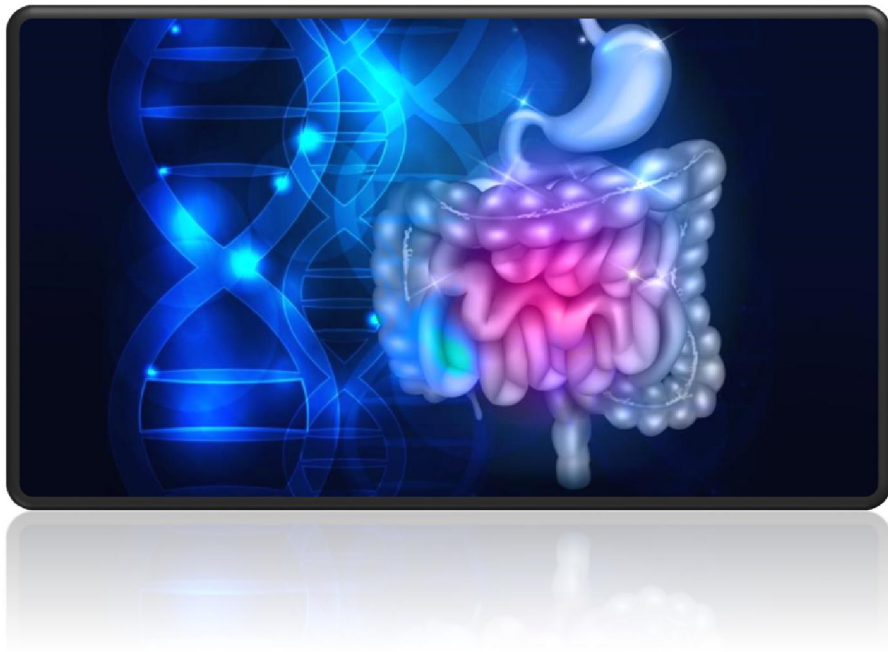


Epidemiologija

- ❑ Bolesti razvijenih zemalja – najveća incidenca u zemljama zapadne hemisfere (USA, zapadna Evropa, Skandinavija)
- ❑ Incidenca 2 - 6 na 100 000 stanovnika
- ❑ **20 – 40 g života (najčešće)**
- ❑ Podjednaka distribucija medju polovima



Mb. Crohn

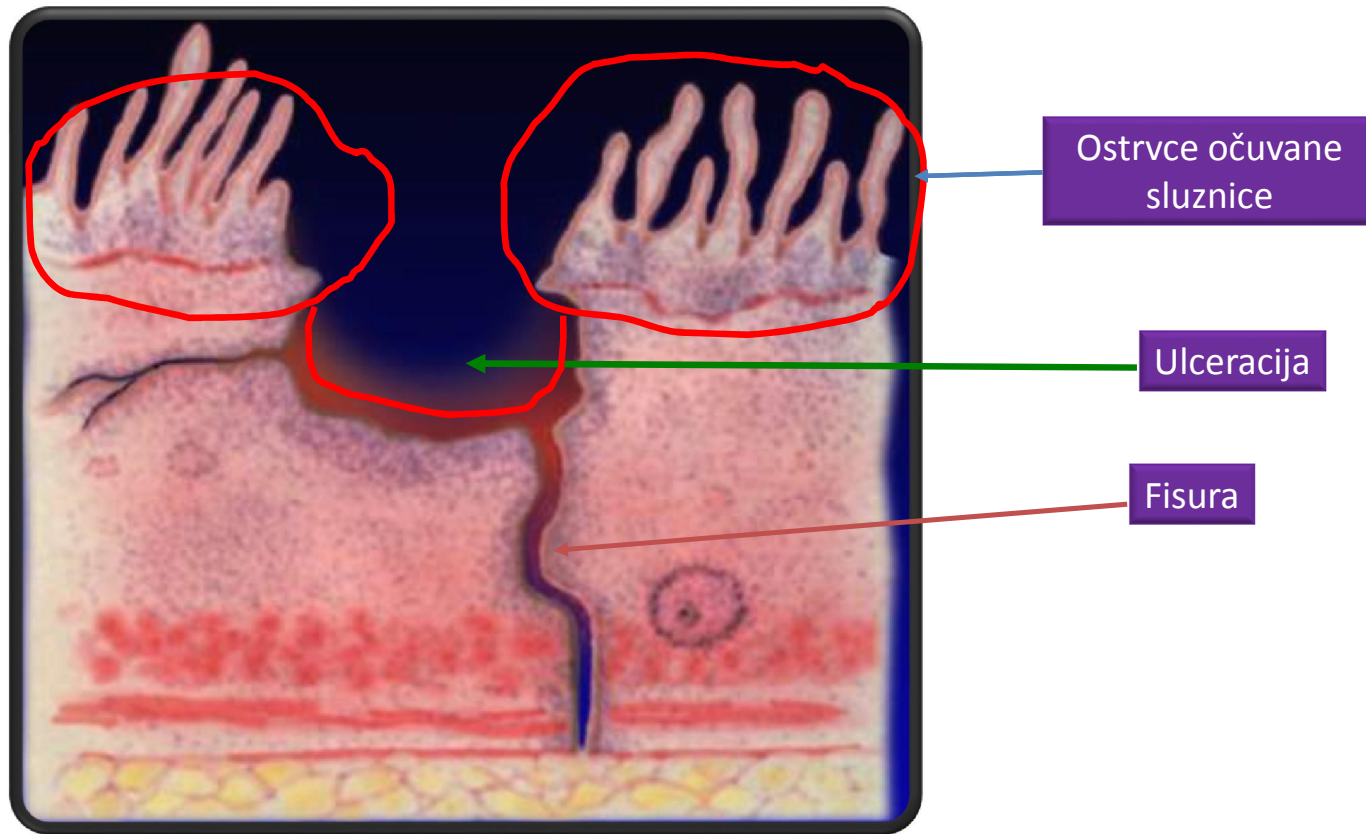


Crohn-ova bolest je hronična inflamatorna bolest koja može da zahvati bilo koji deo digestivnog tubusa.

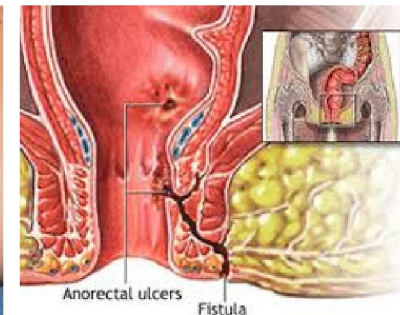
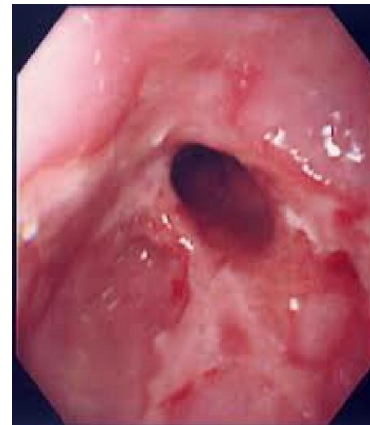
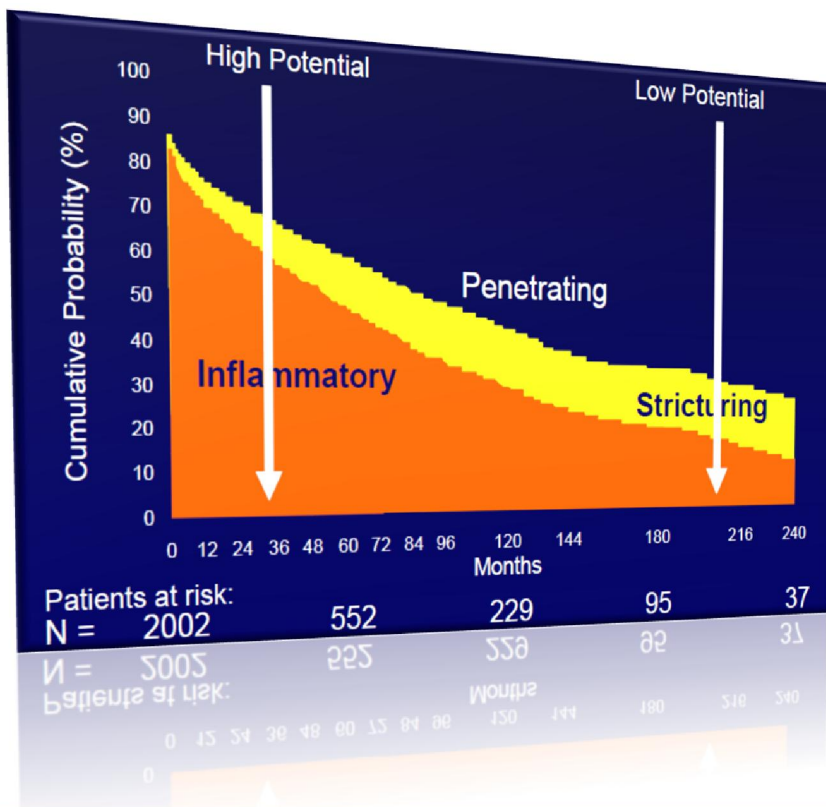
- 35% terminalni ileum
- 35 % desni kolon
- 20% kolon
- 5 % jejunum – ileum
- 5 % želudac - duodenum

Mb. Crohn

Transmuralni patološki proces – luminalni, stenozantni, penetrantni



Komplikovaná bolest



Kliničke manifestacije

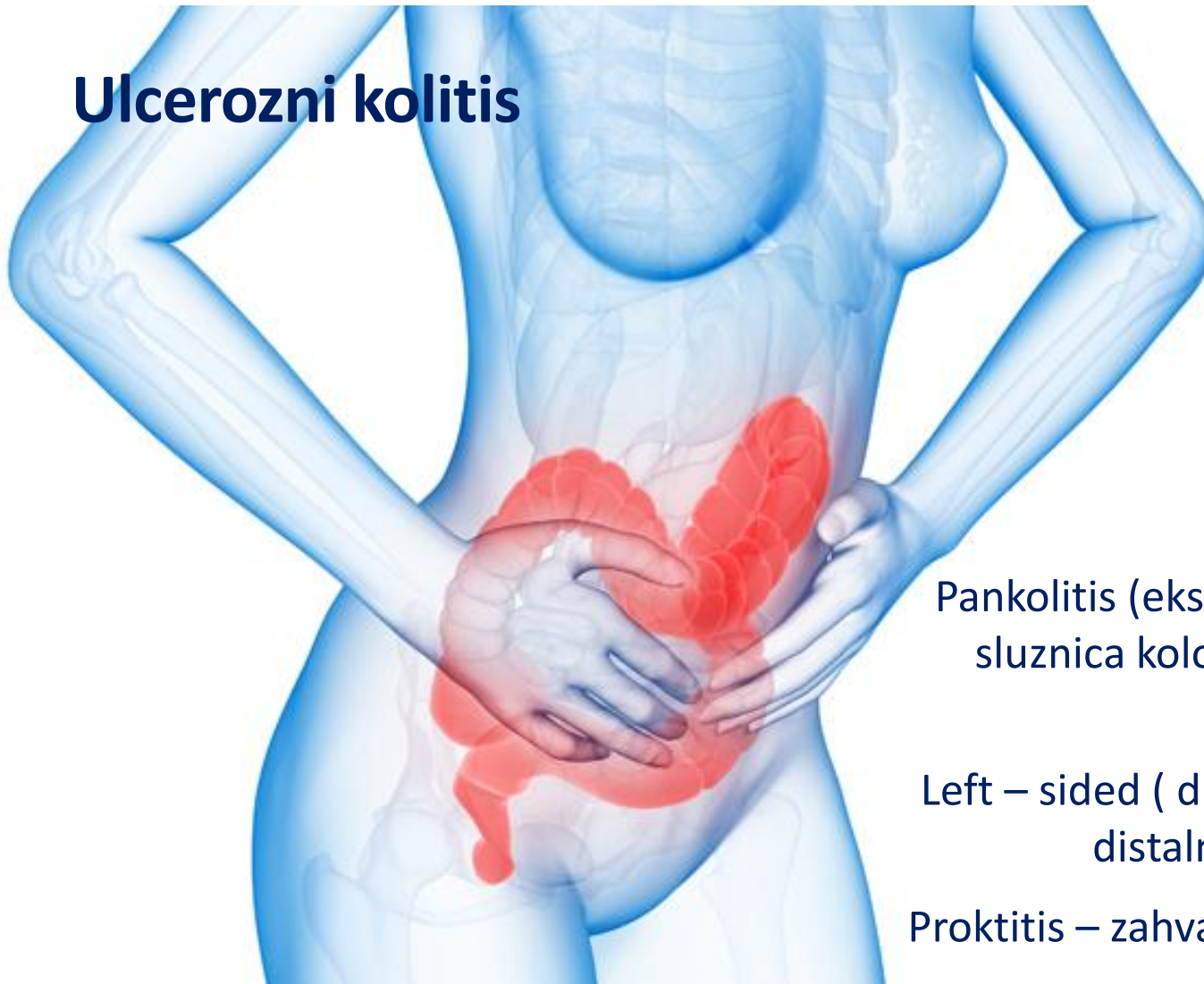
Abdominalne sistemske i ekstraintestinalne manifestacije

Simptomi:

- Učestale, prolivaste stolice sa ili bez (češće) primesa krvi i sluzi > 80%
- Bolovi u stomaku > 75 %
- Febrilnost > 50 %
- Anoreksija, poremećaj opšteg stanja, malaksalost, bolovi u zglobovima i mišićima
- Simptomi vezani za znake komplikovane bolesti – EIM, stenoza, perforacija, apsces, fistule



Ulcerozni kolitis



Pankolitis (ekstenzivni kolitis) – zahvaćena sluznica kolona proksimalno od lijenalne fleksure 33 %

Left – sided (distalni) – zahvaćena sluznica distalno od lijenalne fleksure 47%

Proktitis – zahvaćena sluznica rektuma 20 %

Ulcerozni kolitis - kliničke manifestacije

Abdominalne

- Prolivaste stolice sa primesama krvi i sluzi
- Abdominalni bolovi i grčevi

Elektrolitni disbalans, hypoproteinemia

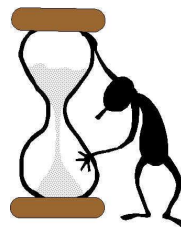
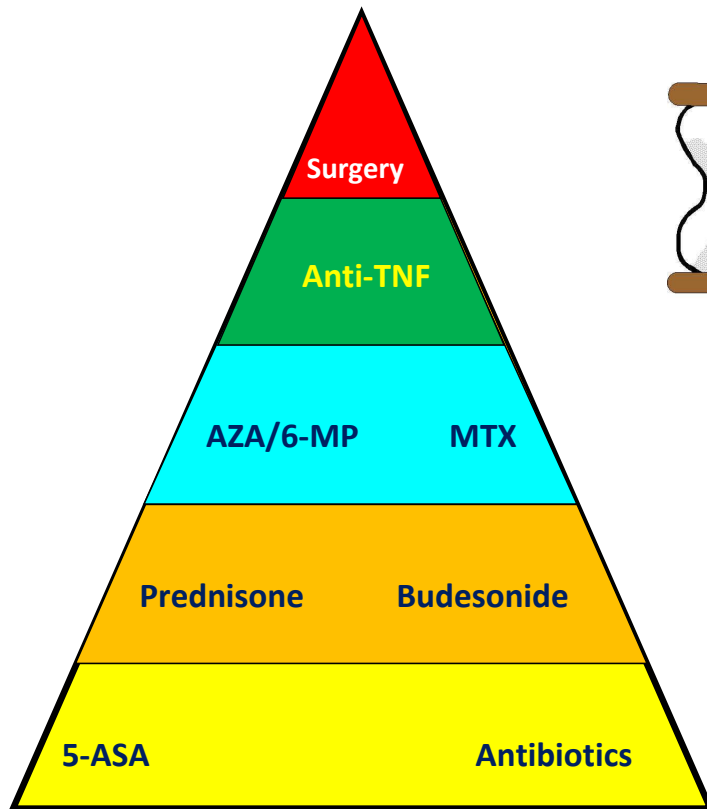
Ekstraintestinalne manifestacije

- Koreliraju sa aktivnošću bolesti

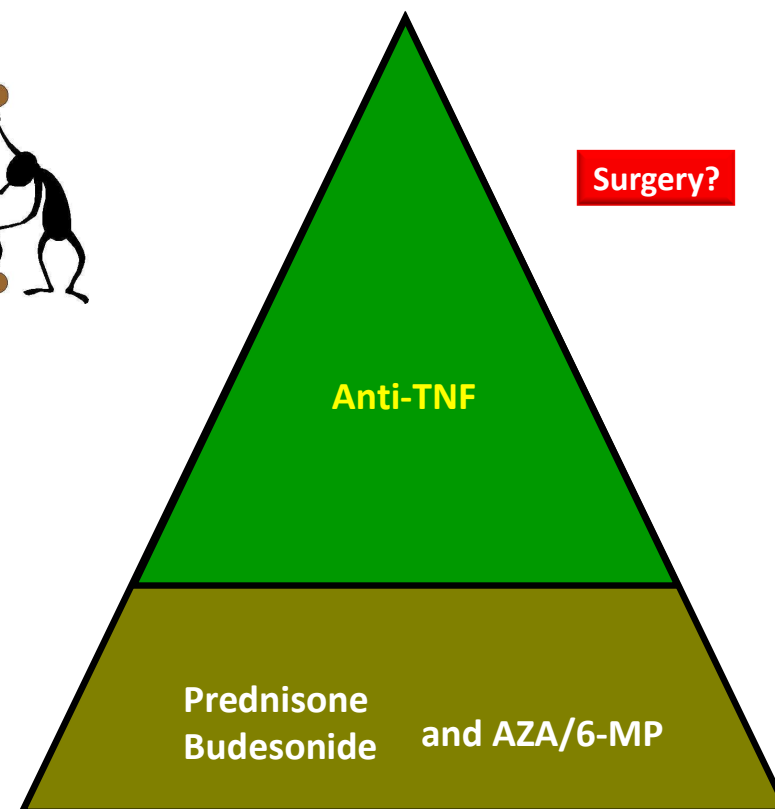


Terapija IBD

Postepeni step-up pristup



Ubrzani step-up pristup



Trudnoća i IBD – ključna pitanja

- ? Seksualna funkcija i fertilitet
- ? Tok i ishod trudnoće
- ? Lekovi u trudnoći
- ? Porođaj
- ? Dojenje
- ? Uticaj na razvoj deteta (genetski faktori)



Pitanja koje pacijentkinje najčešće postavljaju doktoru

 Da li mogu da ostanem trudna ?

 Da li će trudnoća pogoršati moju bolest ?

 Da li su moji lekovi štetni za bebu ?

 Mogu li da dojim dete ?



Trudnoća i IBD

- ❑ IBD – reproduktivni period
- ❑ 50% se dijagnostikuje pre 35. godine života
- ❑ Seksualna funkcija i aktivnost – ne razlikuje se u odnosu na opštu populaciju
- ❑ Smanjena u sklopu izraženije aktivnosti bolesti (neraspoloženje , depresija , bol , temperatura, prolivaste stolice , krvarenje ...)
- ❑ Ponekad i povećana (nakon operacije)



Fertilitet



Sličan onom u opštoj populaciji

Infertilitet – u 12 % IBD populacije

Smanjen i pogoršan u specifičnim situacijama :

- IPAA – infertilitet 26 %
- Ekscizija rektuma – uticaj na ejakulatornu funkciju
- Primena sulfasalazina – reverzibilno smanjen fertilitet kod muškarca

Planiranje trudnoće i koncepcija

Odluka u komunikaciji pacijent – doktor



Trudnoća i IBD

Rizik za trudnoću predstavlja medikamentozna terapija već **aktivna bolest**

- Efikasna kontrola aktivnosti bolesti je od vitalne važnosti tokom koncepcije i trudnoće !



Tok i ishod trudnoće



- *Remisija bolesti – normalna trudnoća*
- ✓ *Minimalni rizik prevremeno rođenih ili beba male telesne težine*
- ✓ *minimalno povećan rizik od kongenitalnih anomalija u UC*

Tok i ishod trudnoće

- Aktivna bolest – spontani pobačaj, prevremeni porođaj, restrikcija intrauternog rasta, mala telesna težina
- Trudnoća se savetuje pacijentkinjama samo kada su u fazi mirne bolesti – remisije

Optimizacija terapije i uspostavljanje remisije pre koncepcije (rizik od relapsa u trudnoći je isti kao kod pacijentkinja koje nisu trudne).



Tok i ishod trudnoće

CILJ – održati trudnicu zdravom , bez znakova pothranjenosti , bez upotrebe kortikosteroida i boravka u bolnici

Agresivno lečiti pogoršanje u cilju sprečavanja komplikacija

Potreba za hirurškim lečenjem komplikacija (apsces, stenoza, krvarenje..) u trudnoći nosi manji rizik od izražene aktivnosti bolesti



Lekovi u trudnoći

Table 2 Drug treatment for IBD and risks during pregnancy.⁷²

Drug class	FDA category	ECCO rating	Clinical recommendations
Aminosalicylates	B	Safe	No increased risk Combine sulfasalazine with folate supplements
	C		Dibutyl phthalate-coated mesalamine formulations Increased risk of malformations in the male urogenital tract associated with DBP.
Metronidazole	B	Probably safe	No birth defects 1 population-based case-control study found that infants of women exposed to Metro in 2nd to 3rd months of pregnancy had higher rates of cleft lip with or without cleft palate
Quinolones	C	Probably safe	Musculoskeletal abnormalities in animal studies, human data do not show increased abortion or congenital malformation rates. Should be avoided in the first trimester due to potential increased risk of arthropathy
Anti-TNF	B	Probably safe	No transfer to the embryo/fetus in first trimester. Can be used in the first two trimesters of pregnancy and during lactation.
Natalizumab	C		Safety during pregnancy and lactation still unknown. Limited data available
Corticosteroids	C	Safe	Use during the first trimester associated with increased risk of oral cleft in the newborn Increased risk of adrenal insufficiency
Cyclosporine	C	Probably safe	Does not appear to be a major teratogen
Azathioprine	D	Safe	Can be continued to maintain remission during pregnancy.
Methotrexate	X	Contraindicated	Contraindicated in pregnancy. Discontinue 3–6 months before conception.
Thalidomide & lenalidomide	X	Contraindicated	Contraindicated in pregnancy.

Aminosalicilati u trudnoći

Sulfasalazin + 2mg/d folic acid

- Bezbedan u toku trudnoće i dojenja

Mesalazin

- Bezbedan u dozi do 3g/d

(Asacol – oprez zbog pomoćnih supstanci – ftalat)



Antibiotici u trudnoći

Smatraju se bezbednim :

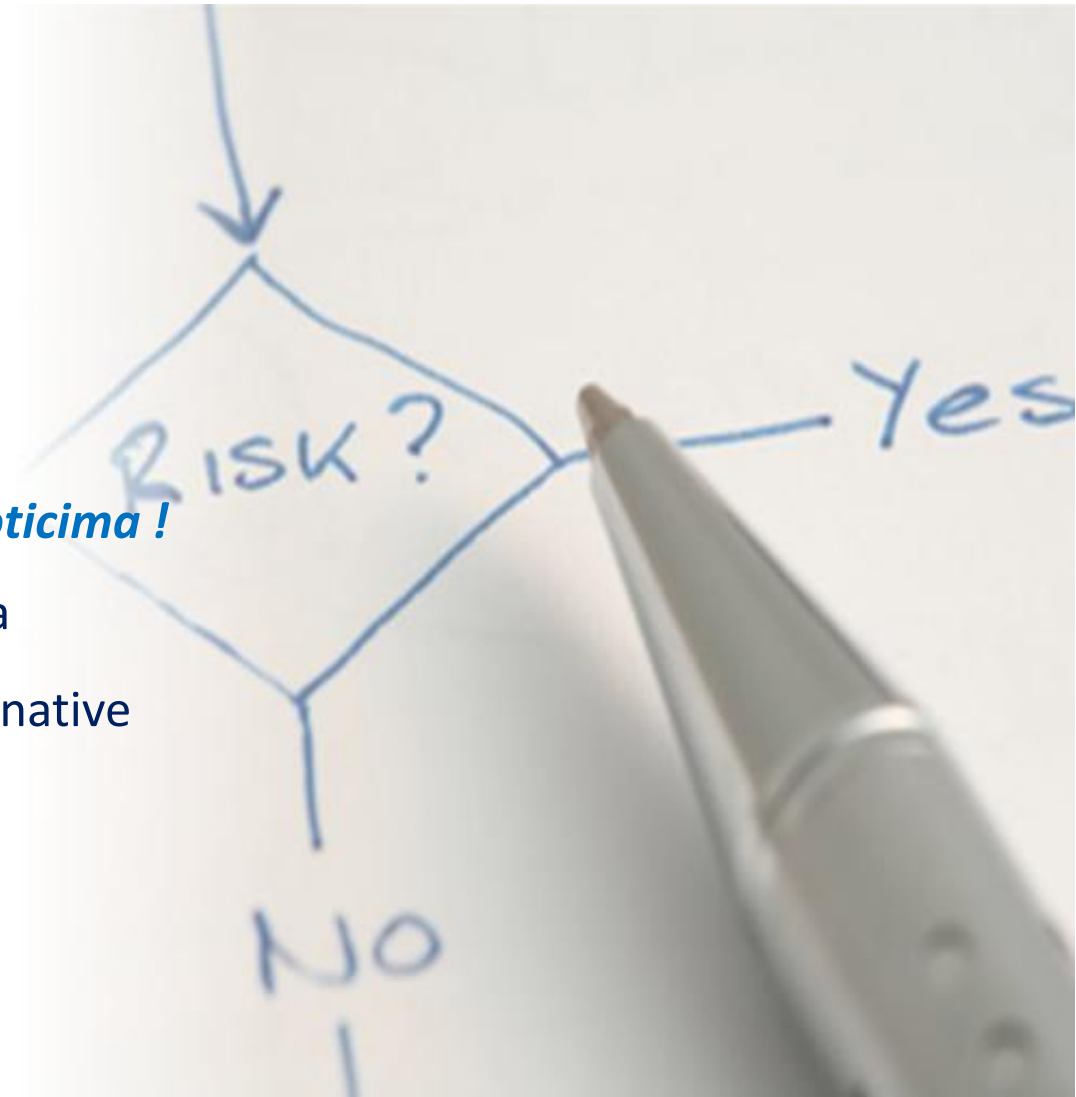
- Amoxicillin ± Klavulonska kiselina
- Fluorohinoloni
- ***Najkraće potrebno izlaganje antibioticima !***

Metronidazole – nakon prvog trimestra

- Oprezna primena ukoliko nema alternative

Kontraindikovani :

- Tetraciklini
- Sulfonamidi



Kortikosteroidi u trudnoći



- ❑ Slabo aktivni metaboliti – niska koncentracija u fetalnoj krvi (prednison, prednisolon)
- ❑ Minimalni rizik – rascep usne duplje, prematuritet - izbegavati ih u 1. trimestru
- ❑ Klizme i supozitorije dozvoljene do 3. trimestra
- ❑ ***Budezonid - smatra se bezbednim***
 - Nema kontrolisanih studija

Imunomodulatori

- ❑ Azatioprim / 6 MP – smatraju se bezbednim i dobro podnošljivim u trudnoći, iako spadaju u D kategoriju
- ❑ CESAME 1 -19 486 IBD pacijenata
 - 215 trudnoća – 204 IBD pacijentkinje

Outcome	Group A (n=86)	Group B (n=84)	Group C (n=45)	p Value
Live births*	64.0% (53.9% to 74.1%)	66.6% (56.5% to 76.7%)	60.0% (45.7% to 74.3%)	NS ‡
Prematurity*	21.8% (10.9% to 32.7%)	16.0% (6.4% to 25.6%)	14.8% (1.4% to 28.2%)	NS §
Birth weight †	3114±654 (1495–4500)	3088±645 (1250–4150)	3289±465 (2300–4070)	NS §
Low birth weight <2500 g*	15.8% (6.3% to 25.3%)	13.8% (5.0% to 22.6%)	7.4% (0.0% to 17.3%)	NS §
No. of congenital abnormalities*	2 3.6% (0.0% to 8.5%)	4 7.1% (0.5% to 13.7%)	0 0.0% (0.0% to 0.0%)	NS §

Group A, women exposed to thiopurines; Group B, women receiving a drug other than thiopurines; Group C, women receiving no medication.

Trudnoća i IBD



- ❑ ***PIANO** registar - američka nacionalna prospektivna kohorta*
- ❑ *Longitudinalno praćenje – kroz svaki trimestar do 4. god deteta*
- ❑ *896 žena – 279 na AZA/6MP - bez povećanog rizika za kongenitalne anomalije ili druge komplikacije ²*
- ❑ *Prospektivna studija - ishod trudnoće (očevi tretirani AZA/6MP za vreme koncepcije) - bez povećanog rizika od kongenitalnih malformacija, uz nešto veći broj elektivnih abortusa ³*

2. DDW 2012

3. Hoeltzenbein M et al. Reprod. Toxicol 2012

Imunosupresori - drugi

- ❑ Cyclosporine, Tacrolimus
 - Nema kontrolisanih studija – rheumatology, transplantation
- ❑ **Metotrexat - kontraindikovano !!**
 - Teratogen, embriotoksičan, oštećenje hromozoma
 - Terapijski abortus



Biološka terapija – anti TNF

- ❑ *IFX , ADA,CZP – bezbedni za vreme koncepcije kod muškaraca i žena, kao i u prva dva trimestra trudnoće i tokom dojenja*
- ❑ *„B rating „ - bezbednost na osnovu studija na životinjama, odgovarajuće kontrolisane studije na trudnim ženama nisu dostupne*
- ❑ *British Society for Rheumatology Biologic Register – anti TNF tokom koncepcije – spontani abortusi*
- ❑ ***TREAT** registar (CD)– prospektivno praćenje – 66 trudnoća – 36 fetusa izloženih IFX bez povećanja stope malformacija, spont abortusa, komplikacija – 5 god. praćenja.*
- ❑ *IFX Safety Register- 96 žena – 100 trudnoća – samo 2 malformacije*
- ❑ *OTIS registar – ADA – 38 trudnoća (prospektivno + 133) – bez povećanih rizika*

Biološka terapija – anti TNF

- ❑ IgG1 klasa antitela – prelaze placentarnim krvotokom u fetus u *II / III trimestru (20. - 22.nedelje trudnoće)*
- ❑ Pitanje rizika od infekcija kod novorođenčeta, pitanje planiranja vakcinacije
- ❑ *Preporuka – prekid anti TNF terapije od 20 do 22 nedelje trudnoće !*



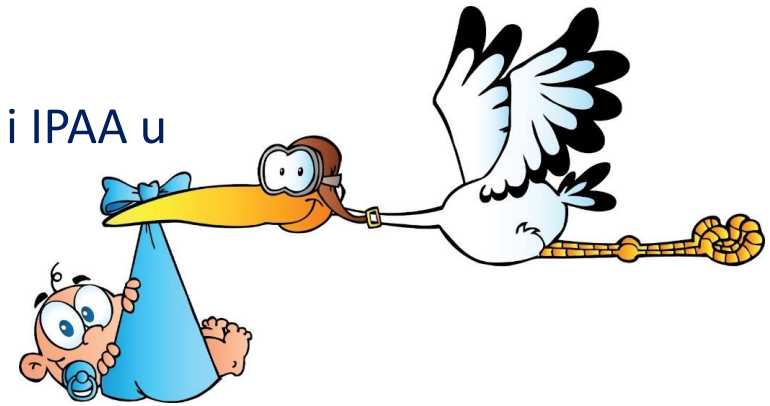
Biološka terapija – anti TNF

- ❑ Koncentracija anti TNF u krvi bebe, uticaj na formiranje imunološkog sistema
- ❑ Nivo leka se održava u prvih 6 meseci života
- ❑ Kod primene kombinovane terapije (anti TNF i imunomodulatori – sinergistički efekat) – povećan rizik za infekcije u prvih 12 meseci života
- ❑ Zabranjena primena živih vakcina u prvih 6 meseci života (dok se u krvi bebe detektuje anti TNF)!



Porodaj i IBD

- ❑ **Način porođaja određuje i indikuje primarno ginekolog – opstetičar** u saradnji sa gastroenterologom i kolorektalnim hirurgom
- ❑ **Vaginalni porođaj** – nekomplikovana Kronova bolest (bez znakova perianalne bolesti i zahvata rektuma)
- ❑ **Carski rez** - perianalna bolest, bolest rektuma i IPAA u ulceroznom kolitisu
- ❑ **Pacijentkinje sa ileostomom / kolostomom**
Vaginalni porođaj
- ❑ **Epiziotomija** – perianalna intervencija - oprez
- ❑ **Persistentna fekalna inkontinencija** - vaginalni porođaj



Dojenje

Dojenje nije povezano sa većim rizikom od relap bolesti, ukidanje terapije vodi aktivaciji bolesti:

- ❑ 43% postpartalni relaps ¹
- ❑ Optimizacija th posle porođaja !
- ❑ Male studije – merenje koncentracije metabolita u mleku



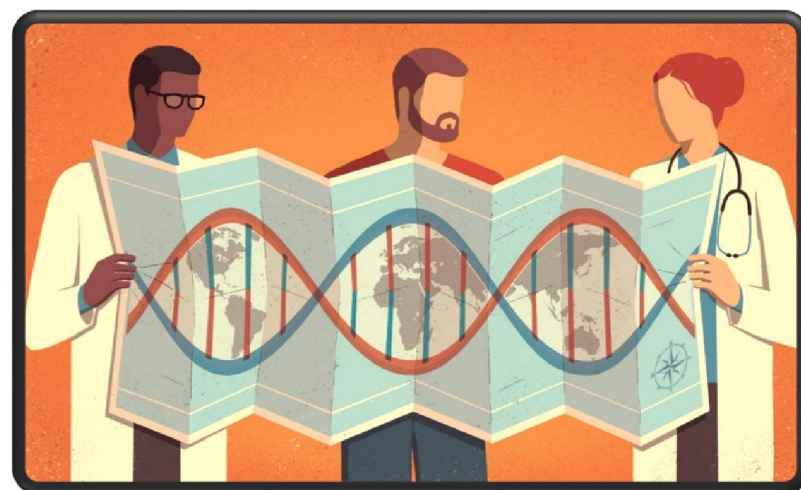
Dojenje

1. **Aminosalicilati** - generalno bezbedni
2. **Steroidi** – minimalne koncentracije u mleku 4 h nakon uzimanja
3. **Metronidazol/ Ciprofloxacina** ne preporučuju se
4. **Tiopurini**: <1% majčine doze AZA izluči se mlekom tokom 24h veći deo metabolita ekskretuje u prva 4h po uzimanju AZA dojenje posle pauze od 4h
4. **MTX** – kontraindikovano
5. **Biološka terapija** - Bezbedna



IBD i potomstvo

- ❑ 5 – 22 % IBD pacijenata imaju u porodici još nekog obolelog
- ❑ Ukupni rizik kod dece jednog roditelja koji ima IBD je 2-13 puta veći u odnosu na opštu populaciju
- ❑ Rizik je veći kod Kronove bolesti i ako su oba roditelja oboleli
- ❑ Kronova bolest se češće nasleđuje od majki i tada češće oboljevaju deca ženskog pola



ECCO Guidelines/Consensus Paper

The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease

C.J. van der Woude, S. Ardizzone, M.B. Bengtson, G. Fiorino, G. Fraser, K. Katsanos, S. Kolacek, P. Juillerat, A.G.M.G.J. Mulders, N. Pedersen, J. C. Selinger, K. S. Sebastian, A. Sturm, Z. Zelinkova, F. Magro for the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) -2015.



Generalne preporuke

Pre koncepcije – postizanje remisije bolesti:

- ☐ Diskusija u vezi potrebe za upotrebom lekova koji održavaju remisiju
- ☐ Proveriti nutritivni status i deficijenciju ,supstitucija folnom kiselinom

U toku trudnoće:

- ☐ Monitoring na 8-12 nedelja – lab.analize kod pacijentkinja na th sa AZA i anti TNF
- ☐ Diskusija u vezi načina porođaja
- ☐ Prekid anti TNF terapije od 20 - 22 nedelje trudnoce
- ☐ Tretirati pogorsanje primenom IV steroida ili anti TNF
- ☐ Od antibiotika koristiti amoksicilin + klavulonsku kiselinu



Generalne preporuke

Posle porodjaja

- ☐ Diskusija o ponovnom uvođenju prekinute terapije
- ☐ Diskusija o dojenju
- ☐ Opres vezan za vakcinaciju novorođenčadi čije majke su lečene sa anti TNF
- ☐ Obratiti pažnju na pojavu relapsa u nedeljama nakon porođaja





#worldibdday
#unitedwestand
Vrnjačka banja - spa

Oboleli od zapaljenjskih bolesti creva

2.500 000 u Evropi

5.000 000 u Svetu

ECCO – Evropsko Udruženje lekara za Kronovu bolest i ulcerozni kolitis

EFCCA – Evropsko Udruženje obolelih od Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa

IMPACT studija:

- 85% hospitalizovano u prethodnih 5 godina
- 83% se oseća malaksalo i u remisiji
- 53 % misli da ne može da diskutuje o svojoj bolesti sa medicinskim osobljem
- 40 % zbog bolesti ne može da ostvaruje intimne kontakte
- 74 % je izostalo sa posla zbog bolesti unutar godinu dana

HVALA NA PAŽNJI



www.ukuks.org



EFCCA
European Federation of Crohn's &
Ulcerative Colitis Associations



ECCO
European
Crohn's and Colitis
Organisation



<http://www.sibda.org>