



Joanna Pazik, Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Planowanie ciąży u biorczyni nerki przeszczepionej

STRESZCZENIE

Planowanie ciąży u biorczyni przeszczepionej nerki umożliwia wybór warunków sprzyjających prawidłowemu rozwojowi płodu i zmniejsza ryzyko pogorszenia funkcji lub utraty narządu. Przygotowanie obejmuje uzyskanie optymalnej i stabilnej czynności przeszczepu oraz wykluczenie czynnych infekcji; modyfikacja farmakoterapii polega na planowym odstawieniu leku o działaniu teratogennym lub fetotoksycznym lub zamianie na inny.

Ze względu na szczególnie wysokie ryzyko powikłań u matki i noworodka pacjentki powinny pozostać pod wnikliwą opieką zarówno transplantologa, jak i położnika. Według aktualnych poglądów u kobiet z prawidłową czynnością nerki i prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego ciąża nie wpływa negatywnie na odległe przeżycie przeszczepu.

Forum Nefrologiczne 2008, tom 1, nr 1, 22–26

Słowa kluczowe: przeszczepienie nerki, przeżycie przeszczepu, ciąża

Przeszczepienie nerki, dzięki doskonaleniu techniki operacyjnej i leczenia immunosupresyjnego, poza istotnym przedłużeniem przeżycia umożliwia pełną aktywność w wymiarze społecznym i osobistym. Jednym z niezbywalnych elementów życia osobistego, o szczególnie doniosłym znaczeniu dla kobiet w wieku rozrodczym, jest możliwość posiadania biologicznego potomstwa. Istotnie krótsza niż w populacji ogólnej średnia długość życia osób leczonych nerkozastępczo, a tym samym ograniczone możliwości sprawowania opieki rodzicielskiej, rodzą dylematy natury etycznej związane z planowaną prokreacją [1]. Kompleksowa opieka potransplantacyjna powinna obejmować także poradnictwo związane z prokreacją i korzystne dla chorych byłoby jego wdrożenie jeszcze przed zabiegiem. Rolą lekarza sprawującego opiekę nad biorczynią nerki przeszczepionej jest informowanie o szybkiej, występującej 1–12 miesięcy po udanej transplantacji, poprawie w funkcjonowaniu osi podwzgorze–przysadka–jajniki i możliwym

wczesnym odzyskaniu płodności [2]. Warto szczególnie omówić z chorą skuteczność i bezpieczeństwo dostępnych metod zapobiegania ciąży, potencjalne teratogenne działanie przyjmowanych przez nią leków oraz korzyści z planowania ciąży. Ścisła współpraca z ginekologiem i położnikiem zapewni optymalne przygotowanie i opiekę w czasie ciąży oraz w okresie okołoporodowym.

ZAPOBIEGANIE CIĄŻY

Spośród dostępnych metod zapobiegania ciąży pacjentkom pozostającym na leczeniu immunosupresyjnym można zaproponować stosowanie doustnych lub przezskórnych skórzonych środków antykoncepcyjnych albo też tabletek jednoskładnikowych. Przeciwwskazaniami do ich stosowania są schorzenia często występujące w populacji biorców przeszczepionej nerki: nadciśnienie tętnicze, toczeń trzewny, zakrzepica żył głębokich związana ze stosowaniem takich preparatów czy zaburzenia czynności wątroby [3]. Stosowanie

Adres do korespondencji:
dr med. Joanna Pazik
Klinika Medycyny Transplantacyjnej
i Nefrologii, Warszawski
Uniwersytet Medyczny
ul. Nowogrodzka 59,
02-006 Warszawa
tel.: (0 22) 502 12 32
faks: (0 22) 502 21 26
e-mail: jpazik@poczta.fm

zarówno doustnych, jak i przezskórnych dwuskładnikowych preparatów antykoncepcyjnych jest skuteczną i bezpieczną metodą zapobiegania ciąży [4].

Mechaniczne środki antykoncepcyjne można stosować podobnie jak w populacji ogólnej, ze świadomością ich mniejszej skuteczności. We wczesnym okresie potransplantacyjnym stosowanie preparatów doustnych może budzić szczególne obawy związane z potencjalną interakcją z lekami immunosupresyjnymi, więc mechaniczne środki zapobiegania ciąży mogłyby znaleźć wówczas zastosowanie. Wkładki domaciczne mogą być nieskuteczne ze względu na konieczność jednoczesnego stosowania immunosupresji i upośledzony miejscowy odczyn na wkładkę. Ponadto uważa się, że obecność ciała obcego niesie nieuzasadnione ryzyko powikłań infekcyjnych [5].

OPTIMALNE WARUNKI DO PLANOWANEJ CIĄŻY

Według zaleceń *European Renal Association European Dialysis and Transplant Association* (ERA EDTA) decyzję o prokreacji można podjąć po co najmniej 2 latach od zabiegu przeszczepienia nerki, pod warunkiem zadowalającej i stabilnej czynności przeszczepionego organu [6]. Okazuje się jednak, że w praktyce do 30% ciężą rozpoznaje się przed upływem 2 lat od transplantacji, co nie wpływa negatywnie na stan noworodka i dalszą czynność przeszczepu [7]. W najnowszych zaleceniach *American Society of Transplantation* (AST) mówi się już o jednorocznym odstępie czasowym między ciążą a zabiegiem transplantacji [8]. We wczesnym okresie potransplantacyjnym stosuje się duże dawki leków immunosupresyjnych, często dochodzi do powikłań infekcyjnych, które mogą działać uszkadzająco na płód. Dlatego co najmniej roczna karencja czasowa sprzyja uzyskaniu stabilnej czynności przeszczepu przy akceptowanych, podtrzymujących dawkach leków immunosupresyjnych. Szczególne znaczenie dla niepowikłanego przebiegu ciąży mają: zadowalająca czynność nerki, optymalnie ze stężeniem kreatyniny poniżej 1,5 mg/dl, wykluczenie białkomoczu wyższego niż 0,5 g/dobę, normotensja lub nadciśnienie tętnicze dobrze kontrolowane jednym lekiem hipotensyjnym. Ryzyko powikłań jest większe u biorczyń starszych, z innymi schorzeniami ogólnoustrojowymi, dodatkowo rokowanie obciąża brak współpracy z chorą [8].

PRZEWLEKŁA FARMAKOTERAPIA W OKRESIE POTRANSPLANTACYJNYM A CIĄŻA

Warunkiem zachowania zadowalającej czynności przeszczepu i jednocześnie dobrostanu płodu jest kontynuowanie leczenia immunosupresyjnego. Zwykle u biorczyń przeszczepionej nerki leki stosuje się w skojarzeniach, wzajemnie uzupełniających się według mechanizmów działania. I tak, podtrzymująca immunosupresja opiera się na małej dawce glikokortykosteroidu, inhibitora kalcyneuryny i leku antyproliferacyjnego — azatiopryny lub preparatu kwasu mykofenolowego. Ze względu na ograniczoną liczbę badań doświadczalnych na zwierzętach, których przedmiotem była ocena teratogennego działania leków immunosupresyjnych, i obserwacyjny charakter badań na ludziach, większość z tych leków należy do kategorii C według *Food and Drug Administration* (FDA), jeżeli chodzi o bezpieczeństwo ich stosowania w ciąży. Wszystkie stosowane preparaty immunosupresyjne przenikają przez łożysko. U płodu azatiopryna nie jest jednak metabolizowana do aktywnej biologicznie pochodnej, 6-merkaptopuryny, i dlatego nie wywiera efektu teratogennego. Stężenia inhibitorów kalcyneuryny uzyskiwane we krwi pępowinowej sięgają połowy stężeń matczynek, wykazano też kumulację takrolimusu w łożysku [9]. Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych u potomstwa biorczyń nerki szacuje się na 2,8–4%, podobnie jak w populacji ogólnej. Najwięcej doświadczeń, a więc i danych literaturowych dotyczy stosowania glikokortykosteroidów, często w monoterapii i z innych wskazań. Zarówno w modelach doświadczalnych, jak i u ludzi powodują one występowanie rozszczipu podniebienia twardego i miękkiego [10]. Ze stosowaniem azatiopryny kojarzy się niedorozwój grasicy i przejściowe uszkodzenie układu krwiotwórczego. Wewnątrzmaciczna ekspozycja na cyklosporynę A powoduje utrzymujące się do roku od urodzenia zaburzenia funkcji układu immunologicznego [11], po zastosowaniu takrolimusu obserwowano przejściową okołoporodową hiperkaliemię i hiperglikemię. Według pierwszych dostępnych danych częstość wad rozwojowych przy stosowaniu takrolimusu wynosiła około 5% [12], można to wiązać z początkowym stosowaniem leku jako terapii ratunkowej, w wysokich dawkach i u chorych szczególnego ryzyka immunologicznego. Już

» Warunkiem zachowania zadowalającej czynności przeszczepu i jednocześnie dobrostanu płodu jest kontynuowanie leczenia immunosupresyjnego ◀◀

» Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych u potomstwa biorczyń nerki szacuje się na 2,8–4%, podobnie jak w populacji ogólnej ◀◀

w kolejnym raporcie *National Transplant Pregnancy Registry* (NTPR) ich odsetek oceniono na 4,3% [13]. Doświadczenia w stosowaniu kwasu mykofenolowego i sirolimusu są bardzo ograniczone. Pojawiają się kolejne opisy przypadków, według których ekspozycja płodu na mykofenolan mofetylu powoduje wady rozwojowe twarzoczaszki, zniekształcenie małżowin usznych, letalne wady ośrodkowego układu nerwowego i narządów wewnętrznych [14, 15]. Według niepublikowanych danych producenta u gryzoni lek ten, w dawkach niższych od stosowanych w terapii, powoduje liczne wady uniemożliwiające przeżycie płodu [9]. Mimo zaliczenia tego leku do kategorii C, zaleca się jego planowe odstawienie na co najmniej 6 tygodni przed planowaną ciążą. Chociaż pojawiają się pojedyncze doniesienia o urodzeniu zdrowego potomka pomimo ekspozycji na sirolimus, lek ten nie powinien być stosowany w ciąży. W ostatnio dostępnym raporcie NTPR opisano 7 przypadków ciąży z wywiadem stosowania sirolimusu, z czego 3 zakończyły się poronieniem samoistnym, 4 urodzeniem żywego potomka, ale 1 z dzieci miało liczne wady rozwojowe [16]. Według danych rejestracyjnych u szczurów sirolimus powoduje obumarcia i resorpcję płodów. Zaleca się, by minimalny czas od odstawienia leku do poczęcia wynosił 6 tygodni.

W czasie ciąży obserwuje się fluktuacje aktywności poszczególnych izoenzymów cytochromu P450, głównej drogi metabolicznej dla glikokortykosteroidów i inhibitorów kalcyneuryny, wzrost objętości dystrybucji dla leków odpowiedni do przyrostu masy ciała i zwiększenia całkowitej zawartości wody w ustroju oraz pojawienia się lub pogłębienia niedokrwistości. Wszystkie te czynniki łącznie powodują stopniowo rosnące zapotrzebowanie na inhibitory kalcyneuryny, dlatego ich stężenia należy starannie monitorować, a dawki odpowiednio modyfikować. Większość wymienionych mechanizmów ulega szybkiemu odwróceniu w okresie okołoporodowym, kiedy u większości chorych dochodzi do wzrostu stężenia inhibitora kalcyneuryny.

U wielu pacjentek konieczne jest także stosowanie leków hipotensyjnych. Inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę i blokerów receptora AT₁ dla angiotensyny nie powinno się stosować ze względu na ich działanie teratogenne. Największe i najdłuższe doświadczenie obejmuje stosowanie metyldopy — uważa się, że lek ten jest bezpieczny, nie powoduje zaburzeń perfuzji łożyska ani wro-

dzonych wad rozwojowych. Niestety, jest lekiem słabym i najczęściej niewystarczającym do uzyskania optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego. Wśród leków blokujących receptory β -adrenergiczne bezpiecznie można stosować metoprolol; atenolol zaś, stosowany w I trymestrze ciąży, może powodować upóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego. Nie obserwowano bradykardii u płodu i noworodka, a według niektórych doniesień zastosowanie β -blokerów zmniejsza ryzyko rzucawki i białkomoczu. Uzupełniająco stosuje się nifedypinę o przedłużonym działaniu. Lekiem uznanym w przewlekłej terapii nadciśnienia i stanie przedrzucawkowym jest labetalol, blokujący receptory α i β . Stosowanie preparatów moczopędnych, zwłaszcza diuretyków pętlowych, jest kontrowersyjne, ponieważ gwałtowna zmiana objętości krwi krążącej może powodować hipoperfuzję łożyska. Ich zastosowanie jest zwykle konieczne u pacjentek z przewlekłą chorobą nerek albo właśnie biorczyń nerki przeszczepionej. Hydralazyna jest lekiem drugiego wyboru, skutecznym, ale powodującym odruchową tachykardię, dlatego zwykle jest kojarzona z lekami zwalniającymi czynność serca.

POWIKŁANIA CIĄŻY U BIORCZYNI NERKI

Wszystkie ciąży u biorczyń przeszczepionych narządów powinno się uznawać za szczególnie ryzykowne. Nadciśnienie tętnicze występuje u 1/4 ciężarnych z przewlekłą chorobą nerek, u biorczyń nerki częściej, bo u 30–70%, zależnie od stosowanego schematu immunosupresji. Stan przedrzucawkowy i rzucawka pojawiają się u 30% chorych leczonych cyklosporyną A, nieco rzadziej u leczonych takrolimusem [13]. Odsetek martwych urodzeń i zgonów okołoporodowych nie przekracza 2%. Połowa noworodków rodzi się przed 37. tygodniem ciąży, z masą urodzeniową poniżej 2500 g, połowa dzieci cierpi z powodu powikłań wymagających przedłużonej hospitalizacji [17]. Cukrzyca ciężarnych występuje 2 razy częściej u biorczyń leczonych takrolimusem niż u przyjmujących cyklosporynę A [13, 18]. Stosowanie immunosupresji wiąże się z podwyższonym ryzykiem powikłań infekcyjnych, które pojawiają się u co najmniej połowy pacjentek. Najczęściej rozpoznaje się zakażenia układu moczowego i do rutynowych badań należą ocena osadu i posiew moczu. Zakażenia wirusowe, zwykle wirusem cytomegalii (CMV, *cytome-*

►► U wielu pacjentek konieczne jest także stosowanie leków hipotensyjnych. Największe i najdłuższe doświadczenie obejmuje stosowanie metyldopy — uważa się, że lek ten jest bezpieczny◄◄

galovirus) lub wirusem opryszczki (HSV, *herpes simplex virus*), występują zdecydowanie rzadziej, ale w swojej postaci pierwotnej wiążą się z wysokim ryzykiem transmisji wertykalnej i uszkodzenia płodu. Dlatego wskazane jest wstępne oznaczenie, a następnie monitorowanie odpowiednich przeciwciał. Ryzyko wrodzonej toksoplazmozy jest podobne jak w populacji ogólnej.

ODLEGŁA CZYNNOŚĆ PRZESZCZEPU NERKOWEGO PO CIĄŻY

Według współczesnych poglądów, przy ostrożnej kwalifikacji do ciąży, nie wpływa ona negatywnie na odległe przeżycie przeszczepu nerkowego [7, 19]. Zwykle w I i II trymestrze ciąży obserwuje się powolne obniżanie stężenia kreatyniny, która wraca do wartości wyjściowej lub ją przekracza w III trymestrze. Czynnikiem obciążającym rokowanie co do dalszej czynności nerki jest obecność białkomoczu przed ciążą lub jego pojawienie się do 20. tygodnia. Chociaż ciąża wywiera efekt immunomodulujący, nie chroni przed ostrym odrzucaniem przeszczepionej nerki. Postępowanie w przypadku wzrostu stężenia kreatyniny jest podobne jak u biorczyń nieciążarnych. Po wykluczeniu innych, oczywistych przyczyn pogorszenia czynności nerki, można, a nawet należy, wykonać biopsję przeszczepu. Częstość występowania ostrego odrzucania przeszczepu w czasie ciąży wynosi 2–4% i rośnie do 9–14,5%, jeśli obserwacja obejmuje 2 lata od rozwiązania [13, 18]. W leczeniu można bezpiecznie podawać wlewy metylprednisolonu, przeciwciała należałoby stosować wyjątkowo, jako terapię ratunkową, gdyż w literaturze funkcjonują tylko pojedyncze doniesienia o ich stosowaniu. Schyłkowa niewydolność przeszczepu pojawia się u 4–12% pacjentek w ciągu 2 lat od zakończenia ciąży. Wieloletnich obserwacji odległych jest znacznie mniej,

Tabela 1. Optymalne warunki do zajścia w ciążę według zaleceń *European Renal Association European Dialysis and Transplant Association* (ERA EDTA) (2002) oraz *American Society of Transplantation* (AST) (2005) [20]

Prawidłowy ultrasonograficzny obraz przeszczepu
W ostatnim roku nie obserwowano ostrego odrzucania
Czynność przeszczepu stabilna i zadowalająca
(kreatynina < 1,7 mg/dl, a optymalnie < 1,5 mg/dl, białkomocz nieobecny lub minimalny)

Dobry stan zdrowia, wykluczono inne schorzenia ogólnoustrojowe, w tym ostre infekcje potencjalnie uszkodzające płód

Dawkowanie leków immunosupresyjnych jest stabilne:

- prednison < 15 mg/d
- azatiopryna < 2 mg/kg masy ciała
- cyklosporyna/takrolimus w stężeniach terapeutycznych
- preparat kwasu mykofenolowego/inhibitor m-TOR odstawiony od co najmniej 6 tygodni

Ciąża akceptowana, gdy wymienione warunki zostają spełnione po co najmniej roku od transplantacji

ale według nowszych publikacji przeżyta ciąża nie wpływa negatywnie na 10-letnie przeżycie przeszczepu [7].

PODSUMOWANIE

Poradnictwo związane z prokreacją i opieką nad ciężarną biorczynią przeszczepu są w dzisiejszych czasach stałym elementem opieki medycznej. Szanse na zachowanie dobrej czynności nerki przeszczepionej i urodzenie zdrowego potomka są największe przy przestrzeganiu wytycznych zamieszczonych w tabeli 1. W celu zapewnienia optymalnej odległej czynności przeszczepu konieczna jest ścisła współpraca chorej z zespołem leczącym, nefrologiem lub transplantologiem i położnikiem, mającymi doświadczenie w sprawowaniu opieki potransplantacyjnej.

►► Poradnictwo związane z prokreacją i opieką nad ciężarną biorczynią przeszczepu są w dzisiejszych czasach stałym elementem opieki medycznej ◀◀

1. Ross L.F. Ethical Considerations Related to Pregnancy in Transplant Recipients. *N. Eng. J. Med.* 2006; 354 (12): 1313–1316.
2. Ghahramani N., Behzadi A., Gholami S. i wsp. Postrenal transplant improvement of sexual function. *Transplant. Proc.* 1999; 31 (8): 3144.
3. Kramer H.J.M., Toloff-Rubin N.E., Williams W.W. i wsp. Reproductive and contraceptive characteristics of premenopausal kidney transplant recipients. *Prog. Transplant.* 2003; 13: 193.
4. Pietrzak B., Bobrowska K., Jabiry-Zieniewicz Z. i wsp. Oral and transdermal hormonal contraception in women after kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2007; 39 (9): 2759–2762.
5. Watnick S. Pregnancy and contraceptive counseling of women with chronic kidney disease and kidney transplant. *Adv. in Chronic Kidney Dis.* 2007; 14 (2): 126–131.
6. European Best Practice Guidelines for Transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (supl. 4).
7. Fischer T., Neumayer H.H., Fischer R. i wsp. Effect of pregnancy on long-term kidney function in renal transplant recipients treated with cyclosporine and with azathioprine. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2732–2733.
8. McKay D.B., Josephson M.A. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 1592–1599.
9. Fusch K.M., Coustan D.R. Immunosuppressant therapy in pregnant organ transplant recipient. *Semin. in Perinat.* 2007; 31: 363–371.
10. Park-Wyllie L., Mazzotta P., Pastuszak A i wsp. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62 (6): 385–392.
11. Di Paolo S., Schena A., Morrone L.F. i wsp. Immunologic evaluation during the first year of life of infants born to cyclosporine-treated female kidney transplant recipients: analysis of lymphocyte subpopulations and immunoglobulin serum levels. *Transplantation* 2000; 69 (10): 2049–2054.
12. Kainz A., Harabacz I., Cowlirck I.S. i wsp. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus *Transplant. Int.* 2000; 70 (12): 1718–1721.
13. Armenti T.V., Radomsky J.S., Moritz M.J. i wsp. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of Pregnancy after Transplantation. W: Cecka J.M., Terasaki P.L. (red.). *Clinical Transplants 2004.* Los Angeles: UCLA Immunogenetics Center, 2004: 103–119.
14. Perez-Aytes A., Ledo A., Boso V i wsp. In utero exposure to mycophenolate mofetil: a characteristic phenotype? *Am. J. Med. Genet. A.* 2008; 146 (1): 1–7.
15. Schoner K., Steinhard J., Figiel J. i wsp. Severe facial clefts in acrofacial dysostosis: a consequence of prenatal exposure to mycophenolate mofetil? *Obstet. Gynecol.* 2008; 111 (2 Pt 2): 483–436.
16. Sifontis N.M., Coscia L.A., Constantinescu S. i wsp. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006; 82 (12): 1698–1702.
17. McKay D.B., Josephson M.A. Pregnancy in recipients of solid organs-effects on mother and child. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (12): 1281–1293.
18. Armenti T.V., Radomsky J.S., Moritz M.J. i wsp. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after Transplantation. W: Cecka J.M., Terasaki P.L. (red.). *Clinical Transplants 2002.* Los Angeles: UCLA Immunogenetics Center, 2002: 121–130.
19. Sibanda N., Briggs J.D., Davison J.M. i wsp. Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant pregnancy registry. *Transplantation* 2007; 83 (10): 1301–1307.
20. Dębska Ślizień A., Pazik J., Preis K. Cięża u pacjentki po przeszczepieniu nerki i/lub trzustki. W: Rutkowski B. (red.). *Leczenie nerkozastępcze.* Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007.