

Andrzej Moniuszko

Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Zapalnych Chorób Jelit,
Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

Zaostrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna w III trymestrze ciąży — kiedy podać infliksymab? Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

When to consider infliximab in pregnancy? Crohn`s disease flare in the third trimester — case report and systematic review

STRESZCZENIE

Pacjentka z chorobą Leśniowskiego-Crohna (33 lata), w 27. tygodniu ciąży została przyjęta do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia NChZJ w Warszawie z powodu ciężkiego zaostrzenia oraz z objawami znacznego niedożywienia. Mimo stosowanej wcześniej steroidoterapii systemowej, antybiotykoterapii oraz żywienia parenteralnego nie uzyskano poprawy klinicznej. Oprócz krwistej biegunki, do 8 stolców na dobę, występowały stany podgorączkowe, silne bóle jamy brzusznej oraz wysokie parametry zapalne. Ciężka hypoalbuminemia przyczyniła się do powstania masywnych obrzęków obwodowych oraz wodobrzusza.

Po pomyślnym przeprowadzeniu kwalifikacji, chorej podano 300 mg infliksymabu dożylnie zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi, leczenia indukcyjnego nie kontynuowano. Efekt kliniczny zaobserwowano 3 dni po podaniu jednorazowej dawki leku. Osiągnięto w krótkim

czasie remisję kliniczną, ponadto znacznie ustąpiły obrzęki obwodowe. Zastosowane leczenie pozwoliło na bezpieczne przedłużenie okresu trwania ciąży o ponad 2 miesiące. Poród odbył się w 36. tygodniu, dziecko urodziło się prawidłowo rozwinięte: o masie 2100 g, w punktacji APGAR: 10. Wytyczne europejskie zalecają kontynuację leków anty-TNF α w ciąży u wszystkich chorych do początku III trymestru, natomiast opublikowane rok później wytyczne amerykańskie przesuwają granicę bezpiecznego podania ostatniej dawki leku do 30.–32. tygodnia ciąży w przypadku infliksymabu i 34.–36. tygodnia — adalimumabu. Należy odroczyć podanie szczepionek żywych u noworodków o minimum 6 miesięcy. Podanie leków biologicznych nie wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań okołoporodowych ani wzrostem częstości infekcji w pierwszych latach życia.

Gastroenterologia Kliniczna 2017, tom 9, nr 2, 57–61

Słowa kluczowe: choroba Leśniowskiego-Crohna, leczenie biologiczne, ciąża, terapia ratunkowa

ABSTRACT

33-year-old patient suffering from Crohn`s disease was admitted to the Department of Internal Diseases and Gastroenterology with IBD Subdivision in Warsaw due to the acute exacerbation of the disease with signs of severe malnutrition, at the 27th week of pregnancy. Although the patient previously received intravenous steroids,

antibiotics and parenteral nutrition, no clinical effect was observed. She suffered from bloody diarrhoea with 8 stools/day, fever and severe abdominal pain, followed by raised inflammatory parameters. Moreover, severe hypoalbuminemia caused massive peripheral oedema and ascites.

After the positive qualification to biological treatment, the patient received a single dose of infliximab (300 mg) intravenously according to the latest guidelines. The

Adres do korespondencji:

dr n. med. Andrzej Moniuszko
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Gastroenterologii
z Pododdziałem Leczenia
Nieswoistych Zapalnych
Chorób Jelit
Centralny Szpital Kliniczny MSWiA
ul. Wołoska 137,
02–507 Warszawa
tel.: 22 508 12 40
e-mail: moniuszko.a@gmail.com

induction treatment was not continued. We could observe an impressive clinical effect 3 days after the injection: in short period of time the patient entered clinical remission, the peripheral oedema resolved promptly. Thanks to the adapted treatment, the pre-mature birth could be safely delayed by more than 2 months. The patient gave birth in 36th week of pregnancy without complications, the newborn received 10 points in APGAR scale.

According to the European guidelines, the anti-TNF α treatment should be continued in all pregnant patients till the beginning of third trimester. However, the Ame-

rican guidelines published one year later suggest that the last dose of infliximab can be safely administered at 30–32nd week of pregnancy, whereas adalimumab — at 34–36th week. Live vaccinations are not recommended within the first 6 months of life. Biological treatment does not increase the risk of adverse pregnancy outcomes or infectious diseases in first years of life in the offspring.

Gastroenterologia Kliniczna 2017, tom 9, nr 2, 58–61

Key words: Crohn's disease, biological treatment, pregnancy, induction treatment

OPIS PRZYPADKU

Trzydziestotrzyletnia letnia pacjentka z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w 27. tygodniu ciąży, została przyjęta do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Zapalnych Chorób Jelit z objawami ciężkiego zaostrzenia oraz powikłaniami długotrwałej steroidoterapii.

Rozpoznanie choroby postawiono w 2012 roku, zasięg zmian był rozległy — z zajęciem okrężnicy i jelita cienkiego. Wówczas po krótkiej indukcji glukokortykosteroidami, przez następne 4 lata pacjentka pozostawała w pełnej remisji klinicznej, przyjmując wyłącznie mesalazynę. Z uwagi na łagodny przebieg choroby pacjentka zdecydowała się na zajście w ciążę po raz pierwszy i przebiegała ona bez jakichkolwiek powikłań, pacjentka urodziła zdrowe dziecko w 38. tygodniu. W lipcu 2015 roku ponownie zaszła w ciążę, która w początkowej fazie również przebiegała fizjologicznie. Przez ten okres przyjmowała regularnie mesalazynę.

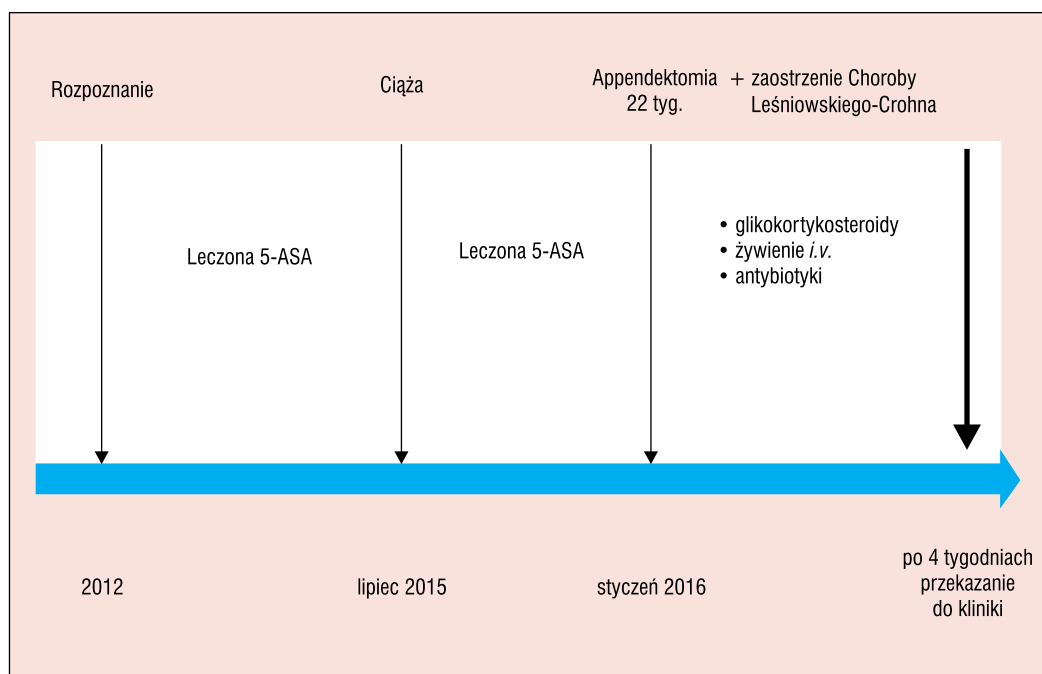
W 22. tygodniu ciąży pacjentka trafiła jednak w trybie pilnym na oddział chirurgiczny z objawami ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego, gdzie wykonano appendektomię techniką laparoskopową. W trakcie hospitalizacji wystąpiły cechy zaostrzenia choroby Leśniowskiego-Crohna pod postacią przewlekłej biegunki, stanów podgorączkowych, silnych dolegliwości bólowych jamy brzusznej oraz utrzymujących się wysokich parametrów stanu zapalnego. Po wykluczeniu przyczyn infekcyjnych oraz powikłań

pooperacyjnych zastosowano steroidoterapię systemową, żywienie parenteralne oraz antybiotykoterapię, jednak mimo to obserwowano stopniowe pogarszanie się stanu chorej. Pacjentkę po 4 tygodniach terapii przekazano do kliniki autorów niniejszej pracy (ryc. 1).

Przy przyjęciu uwagę zwracały znaczne wyniszczenie (BMI [*body mass index*] 15) oraz silne obrzęki obwodowe, chora uskarżała się na bóle śródbrzusza promieniujące do kręgosłupa; wypróżnienia do 8–10/dobę z domieszką śluzu i krwi. W badaniach laboratoryjnych wykazano z istotnych odchyłeń cechy głębokiego niedożywienia, niedokrwiistość mikrocytarną, wysokie parametry stanu zapalnego oraz hipokalemię, w posiewie stolca wykluczono zakażenie o etiologii *C. difficile* (tab. 1). W USG jamy brzusznej stwierdzono masywne wodobrzusze oraz powiększenie wątroby, natomiast w RTG klatki piersiowej obecność płynu w obu jamach opłucnowych. Obrzęki obwodowe były nasilone do tego stopnia, że konsultujący ginekolog-położnik nie mógł przeprowadzić badania wzornikiem z uwagi na powiększenie warg sromowych.

Chorą objęto opieką wielodyscyplinarną, codziennie odbywała się konsultacja ginekologiczna, wykonywano regularnie KTG płodu, które nie wykazywało nieprawidłowości. W USG wykazano cechy prawidłowego rozwoju płodu, masę oceniono na 826 gramów, oszacowano czas trwania ciąży na 27. tydzień. Nie wykonywano badań endoskopowych.

Z uwagi na ciężki przebieg choroby i brak skuteczności dotychczasowego leczenia zdecydowano o zastosowaniu



Rycina 1. Historia dotychczasowego leczenia przed przyjęciem do kliniki; ASA — kwas acetylosalicylowy

Tabela 1. Wybrane parametry biochemiczne pacjentki oznaczone przy przyjęciu do kliniki

Parametr	Stężenie we krwi
CRP	76 mg/dl
Albuminy	2,6 g/dl
Białko całk.	4,1 g/dl
Hb	9,5 g/dl
Fe	30 µg/l
K+	3,23
D-dimer	4500 µg/l

CRP — białko C-reaktywne

terapii biologicznej. Po pomyślnym przeprowadzeniu kwalifikacji, chorej podano jednorazowo 300 mg infliksymabu dożylnie zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi [1–3]. Z uwagi na 27. tydzień ciąży nie kontynuowano terapii indukcyjnej.

Efekty zastosowanej terapii zaobserwowano już po 3 dniach od podania leku. Osiągnięto w ciągu tygodnia remisję kliniczną, ponadto znacznie ustąpiły obrzęki obwodowe, a masa ciała uległa redukcji aż o 15 kg w ciągu kolejnych dwóch tygodni. Do chwili porodu chora pozostawała w pełnej remisji klinicznej.

Zastosowane leczenie pozwoliło na bezpieczne przedłużenie okresu trwania ciąży o 9 tygodni. Poród odbył się w 36. tygodniu, dziecko urodziło się prawidłowo rozwinięte: o masie 2100 g, długości 54 cm, w punktacji APGAR: 10.

DYSKUSJA

Dlaczego obawiamy się leczenia biologicznego u pacjentek w ciąży? Czy faktycznie terapia może istotnie wpłynąć na rozwój płodu? W świetle najnowszych wytycznych ryzyko jest minimalne [1, 2].

Jeszcze kilka lat temu brakowało wystarczających dowodów potwierdzających bezpieczeństwo stosowania terapii biologicznej w ciąży. W ciągu ostatnich dwóch lat opublikowano jednak przekonujące wyniki wielośrodkowych, prospektywnych badań oraz metaanaliz [4–8]. Obowiązujący od 2015 roku konsensus *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) dotyczący leczenia NChZJ w ciąży mówi jednoznacznie, że w przypadku zaostrzenia choroby należy wdrażać bez niepotrzebnej zwłoki intensywne leczenie, gdyż korzyści z niego płynące znacznie przeważają ryzyko potencjalnych działań niepożądanych u płodu [1]. Przykładowo, w powyższym przypadku klinicznym

niepodjęcie terapii biologicznej i zakończenie ciąży w 27. tygodniu wiązałyby się z dużym ryzykiem wystąpienia ciężkich powikłań u noworodka, takich jak martwicze zapalenie jelit, krwawienie do komór mózgu czy dysplazja oskrzelowo-płucna, a także około 20-procentowym ryzykiem zgonu.

Istotnym aspektem jest również bezpieczeństwo matki. Zasadność opublikowanych wytycznych potwierdzają wyniki metaanalizy z 2016 roku, do której włączono prospektywne badania z lat 2014–2016 i oceniono wpływ leczenia biologicznego na powikłania położnicze [4]. Analizą objęto ponad 500 pacjentek z NChZJ. W analizie wieloczynnikowej nie wykazano istotnego statystycznie wpływu leków anti-TNF α na wzrost częstości występowania: porodu przedwczesnego (OR [odds ratio] 1,21), powikłań w trakcie ciąży (OR 1,14) czy wad wrodzonych u dzieci (OR 0,89).

Warto mieć na względzie fakt, że w przypadku stosowania leku w trakcie III trymetru ciąży ekspozycja płodu na leki anti-TNF α wiąże się z osiąganiem wysokich stężeń we krwi pępowinowej. Leky te są przeciwciałami z grupy IgG1, dlatego są aktywnie transportowane przez łożysko tym intensywniej, im bardziej zaawansowana jest ciąża [6]. Dodatkowo klirens leku u dziecka jest od dwóch do czterech razy niższy w porównaniu z matką.

Ponadto istnieją doniesienia, iż adalimumab jest w mniejszym stopniu aktywnie transportowany przez łożysko aniżeli infliksymab. Według badania Kanis i wsp. [8] istotne stężenie adalimumabu we krwi płodu jest osiągane dopiero w przypadku podania go po 36. tygodniu ciąży [8]. W przypadku opisywanej pacjentki zdecydowano jednak o podaniu infliksymabu z uwagi na nieznacznie szybszy czas działania po podaniu pierwszej dawki.

Rok po publikacji wytycznych europejskich z 2015 roku ukazał się konsensus kanadyjski, w którym zalecenia dotyczące terapii biologicznej są jeszcze bardziej liberalne [2]. Zaleca się bowiem kontynuację leków biologicznych do ostatnich tygodni ciąży, a odstawienie terapii należy rozważyć

wyłącznie u pacjentek, u których ryzyko zaostrzenia choroby w trakcie ciąży czy w połogu jest niskie. Granicę bezpiecznego stosowania leków biologicznych określono bowiem na 30.–32. tydzień ciąży dla ostatniej dawki infliksymabu oraz 34.–36. tydzień — adalimumabu.

Co wiadomo obecnie o rozwoju dzieci eksponowanych na leki biologiczne w pierwszych latach życia? Jedną z najistotniejszych obaw przed stosowaniem terapii biologicznej w ciąży było początkowo podejrzenie, że leki te mogą predysponować do ciężkich infekcji, zwłaszcza że stężenie leku we krwi płodu jest wyższe niż u matki. Dysponujemy już wynikami kilkuletnich obserwacji, a dotychczasowe dane zaprzeczają tej tezie. Pierwsze wyniki wielośrodkowych badań ukazały się dwa lata temu [6, 7]. Największe rejestry pacjentów prowadzone są w USA (PIANO Registry) oraz Danii i Australii. Podczas konferencji *Digestive Diseases Week* w maju 2017 roku przedstawiono dane z prospektywnego, wielośrodkowego rejestru amerykańskiego, w którym średni czas obserwacji wynosił 4 lata, a łączna liczba dzieci — 1284 [5]. Wykazano, że leczenie biologiczne nie miało wpływu ani na częstość infekcji w pierwszym roku życia (nawet jeśli lek był podawany w III trymestrze ciąży), ani na rozwój psychomotoryczny czy społeczny. Nie zaobserwowano także wzrostu częstości występowania powikłań neurologicznych, takich jak padaczka czy ADHD. Podobne wyniki uzyskano także w podgrupie dzieci, których matki stosowały terapię „combo” — leczenie biologiczne łącznie z immunomodulatorami.

Warto podkreślić, że u noworodków eksponowanych w trakcie ciąży na leki anti-TNF α należy zmodyfikować kalendarz szczepień [1, 2] z uwagi na utrzymywanie się leków we krwi nawet do 12. miesiąca życia dziecka. Modyfikacja dotyczy szczepionek żywych (np. polio, BCG, rotawirusy), należy je odroczyć o minimum 6 miesięcy, podając je dopiero spadku stężenia leku w surowicy do wartości nieoznaczalnych [2]. Pozostałe szczepienia należy wykonywać zgodnie z obowiązującym kalendarzem.

PODSUMOWANIE

Zastosowanie infliksymabu u pacjentki z ciężkim zaostrzeniem choroby Leśniowskiego-Crohna w III trymestrze ciąży pozwoliło na osiągnięcie remisji klinicznej i podtrzymanie ciąży przez następne 9 tygodni. Terapia nie wiązała się z wystąpieniem powikłań okołoporodowych i pozwoliła na osiągnięcie prawidłowej masy urodzeniowej. Dziecko opisywanej pacjentki ma już kilkanaście miesięcy i rozwija się prawidłowo.

Wytyczne europejskie zalecają kontynuację leków anty-TNF α do III trymestru, natomiast opublikowane rok później wytyczne amerykańskie przesuwają granicę bezpiecznego podania ostatniej dawki leku do 30.–32. tygodnia ciąży w przypadku infliksymabu i 34.–36. tygodnia — adalimumabu. U noworodków ekspozowanych na leki anty-TNF α w ciąży należy zmodyfikować kalendarz szczepień i odroczyć podanie szczepionek żywych o minimum 6 miesięcy.

Piśmiennictwo:

1. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(2): 107–124, doi: [10.1093/ecco-jcc/jju006](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju006), indexed in Pubmed: [25602023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25602023/).
2. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. IBD in Pregnancy Consensus Group, Canadian Association of Gastroenterology. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*. 2016; 150(3): 734–757.e1, doi: [10.1053/j.gastro.2015.12.003](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.003), indexed in Pubmed: [26688268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26688268/).
3. Łodyga M, Eder P, Bartnik W, et al. Guidelines for the management of Crohn's disease. Recommendations of the Working Group of the Polish National Consultant in Gastroenterology and the Polish Society of Gastroenterology. *Gastroenterology Review*. 2012; 6: 317–338, doi: [10.5114/pg.2012.33040](https://doi.org/10.5114/pg.2012.33040).
4. Shihab Z, Yeomans ND, De Cruz P. Anti-Tumour Necrosis Factor α Therapies and Inflammatory Bowel Disease Pregnancy Outcomes: A Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2016; 10(8): 979–988, doi: [10.1093/ecco-jcc/jjv234](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv234), indexed in Pubmed: [26755733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26755733/).
5. Roy A, Chambers C, Martin C, et al. Exposure to Biologic Therapy and Childhood Development among Offspring of Women with Inflammatory Bowel Disease: Results from the Piano Registry. *Gastroenterology*. 2017; 152(5): S85–S86, doi: [10.1016/s0016-5085\(17\)30634-0](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(17)30634-0).
6. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR. Adalimumab and Infliximab Levels in Neonates (ERA Study). *Gastroenterol*. 2015; 148(4): S108.
7. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*. 2016; 151(1): 110–119, doi: [10.1053/j.gastro.2016.04.002](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.04.002), indexed in Pubmed: [27063728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27063728/).
8. Kanis S, Lima Ade, Woude CV. Optimal Anti-TNF Stop Week during Pregnancy Depends on Anti-TNF Type. *Gastroenterology*. 2017; 152(5): S85, doi: [10.1016/s0016-5085\(17\)30633-9](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(17)30633-9).