



1. Wörthersee-Symposium „Fetomaternale Medizin“

Maria Wörth, 22.-27. lipanj 2008.

Cijepljenje

Prof. Herbert Kiss

Svaka žena bi u reprodukcijskoj dobi, ovisno o imunološkom statusu (IgG, IgM status), trebala proći docijepljivanje protiv virusnih infekcija tipa morbila, mumpsa, rubeole (MMR trivalentno cjepivo) i varicelle u okviru „*prepare for pregnancy*“ („Empfehlungen des Obersten Sanitätsrates“).

Kalendar docijepljivanja

<i>Vremensko razdoblje</i>	<i>Docijepljivanje:</i>
<i>Svakih 10 godina (životna dob: 25 – 35 – 45 godina)</i>	Difterija Tetanus Pertusis (DiTePer) Poliomielitis Hepatitis A Hepatitis B
<i>Svakih 5 godina</i>	Krpeljski encefalitis (FSME)
<i>Sezonsko cijepljenje</i>	Influenza

Trudnoća nije vrijeme za inzistiranje na redovitom cijepljenju, premda sva cijepljenja nisu kontraindicirana u trudnoći.

Temeljno pravilo je trudnice ne cijepiti s živim cjepivima koja u pravilu izazivaju porast tjelesne temperature, ali nemaju teratogeni učinak (OSR, 1991).

Izuzetak predstavljaju cjepiva protiv **žute groznice i poliomielitisa** koja su posebice indicirana pri putovanjima u endemske krajeve (Centralna Afrika, Južna Amerika, Jugoistočna Azija).

Cijepljenje toksoidima je nasuprot tomu dopušteno tijekom trudnoće (OSR, 1991).

Sezonsko cijepljenje protiv influence svakako treba preporučiti trudnicama koje će se poroditi u zimskom periodu (prosinac – siječanj), kada se očekuje najveći broj oboljelih.

Tijekom perioda dojenja, dopuštena su sva cijepljenja.

Konatalna toksoplazmoza

Prof. Michael Hayde

Pojavnost toksoplazmoze, procjenjena temeljem prisustva protutijela na toksoplazmu u reprodukcijom razdoblju, iznosi oko 40% u Austriji i BRD. Austrija je pored Francuske jedina europska zemlja gdje se rutinski vrši provjera titra protutijela na toksoplazmu u trudnoći.

Učestalost konatalne toksoplazmoze do 1975. godine u Austriji je iznosila 50-70/10.000 živorođene djece.

Podatci iz 2001./2002. godine govore o prisustvu konnatalne toksoplazmoze kod 1,6/10.000 živorođene djece.

„Austrijski model“ se temelji na serološkom testiranju svih trudnica tijekom prvih 12. tjedana trudnoće, te ponavljanju probira svakih 8 tjedana kod seronegativnih trudnica i liječenja kod serokonverzije. Ako je IgG visok ($> 1:64$), a IgM negativan, ponoviti probir za 8 tjedana (mogućnost infekcije neposredno u vrijeme koncepcije). Vrijednosti IgG 1:8 - 1:32 uz negativan IgM označuju prisutan imunitet, dok se vrijednosti IgG $< 1:8$ tretiraju kao negativan test.

Veoma uspješnim se pokazuje i „neonatalni probir“ – serološki test iz krvi pupkovine neonatusa seronegativnih trudnica, koji se provodi zadnjih pet godina.

Liječenje konatalne toksoplazmoze tijekom trudnoće:

- medikamentozna terapija
 - < 16. tjedna: *spiramycin* (Rovamycin ®) 2x3 tab. a 500 mg/dan tijekom 4 tjedna.
 - > 16. tjedna PCR iz plodne vode: ako je PCR negativan spiramycin, ako je PCR pozitivan ili nije rađen spiramycin ili kombinirana terapija: *sulfadiazin* (Sulfadiazin ®) 2x2 tab. a 0,5 g plus *daraprim* (Pyrimethamin ®) 2 tab. a 25 mg prvi dan i potom 1x1 tab a 25 mg tijekom narednih 30 dana + *folna kiselina* (Leucovorin ®) 1 tab a 15 mg oralno, 2x tjedno.
- ultrazvučne kontrole
- direktna fetalna dijagnostika (PCR)
- serološki testovi iz pupkovine
- neonatalni „*follow up*“ tijekom 1. godine života

Rani pretkazatelji preeklampsije

Prof. Erich Hafner

Zahvaljujući snažnom razvitku ultrazvučne dijagnostike i perinatologije uopće, poboljšane tehnike probira kako za kromosomopatije tako i preeklampsiju su zadnjih godina vremenski pomjerene na razdoblje prvog tromjesečja trudnoće.

Rani pretkazatelji preeklampsije obuhvaćaju:

- 1. anamnestičke podatke** (BMI, diabetes melitus, etnicitet, pojava preeklampsije u ranijoj trudnoći ili obitelji, te hipertenzija prije trudnoće),
- 2. genetički polimorfizam** (polimorfizam biljega trombofilije, MTHFR, antifosfolipidni sindrom), *biokemijske biljege* (PAPP-A, Aktivin A, VEGFR, PP-13, ADAM-12, P-selectin, pentraxin) i
- 3. sonografske biljege** (Doppler „mean PI“ Aa. uterinae, volumen placente, power Doppler volumen i vaskularizacijski indeks placente) mjerene u 12. tjednu trudnoće.

Pa ipak, tek njihove kombinacije donose bitno poboljšanje u otkrivanju trudnoća opterećenih povišenim rizikom za preeklampsiju. Najvažnije kombinacije su:

- a) Doppler „mean PI“ Aa. uterinae i mjerenje placentarnog volumena u 12. tjednu,
- b) Doppler „mean PI“ Aa. uterinae i anamnestički podatci u 12. tjednu,
- c) Doppler „mean PI“ Aa. uterinae, PAPP-A i anamnestički podatci i
- d) Doppler „mean PI“ Aa. uterinae uz određivanje PP-13 u 12. tjednu trudnoće.

Kombinacijom ranih pretkazatelja moguće je povećati osjetljivost otkrivanja preeklampsije u prvom tromjesečju na 75% uz 5-10% lažno pozitivnih rezultata.

Rasprava oko podjele preeklampsije na preeklampsiju sa SGA („*small for gestational age*“) i preeklampsiju bez SGA još nije dovršena, a diskusiji će pored Dopplerskih mjerenja protoka kroz uterine krvne žile i srednje vrijednosti arterijskog tlaka u prvom tromjesečju trudnoće, svakako doprinijeti novija istraživanja važnosti srčanog udarnog i minutnog volumena trudnice.

Tako se tijekom prvog tromjesečja trudnoće bilježe znakovito manji srčani udarni i minutni volumen u trudnoćama opterećenim preeklampsijom sa SGA (<10. pct za gest. dob) i trudnoćama sa SGA bez preeklampsije, dok su u trudnoćama s preeklampsijom bez SGA povećani i srčani udarni i srčani minutni volumen.

Periferni otpor je osobito visok u trudnoćama sa SGA, te preeklampsijom i SGA.

Srednji arterijski tlak tijekom prvog tromjesečja je povišen u trudnoćama s preeklampsijom, dok su trudnice s kasnijim razvitkom SGA bez preeklampsije normotone.

Poboljšanjem ranog otkrića i praćenja trudnoća opterećenih rizikom preeklampsije i SGA bilo bi moguće smanjiti maternalni mortalitet za 46% i fetalni mortalitet za 65%.

Gestacijski diabetes

Doz. Heinz Leipold

Učestalost gestacijskog diabetesa u Austriji je između 5,9 – 18%, pri čemu nije poznato zašto postoje ovakove varijacije u različitim istraživanjima.

Posebice je naglašena važnost OGTT-a kao jedine priznate metode probira u dijagnozi gestacijskog diabetesa.

Dugo očekivani rezultati HAPO studije („*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*“) su potvrdili da s porastom razine glukoze raste učestalost maternalnih i fetalnih komplikacija, te zahtijevaju mijenjanje (snižavanje) kriterija za dijagnozu gestacijskog diabetesa.

Prema kriterijima ACOG iz 2007. godine, OGTT treba kod visoko-rizičnih trudnica učiniti već u prvom tromjesečju trudnoće.

Koagulacija

Prof. Ingrid Pabinger

Trudnoća predstavlja životni period u kojem dolazi do snažnog povećanja hemostatskog potencijala: raste koncentracija faktora koagulacije, te opadaju razina inhibitora koagulacije i fibrinolitički potencijal. Učestalost venske tromboze je 1/1.000 – 2.000 poroda, u slučaju trombofilije ovaj rizik raste 3-7 puta tijekom trudnoće i 5->20 puta postpartalno.

Najvažniji uzroci trombofilije su Leidenova mutacija faktora V (5% pučanstva Europe i Amerike, 10% u Skandinavskim zemljama) i mutacija protrombina, hiperhomocisteinemia (5%), deficit antitrombina (<1%), proteina C (0.3%) i LAC (<1% pučanstva).

Uzrok venske tromboembolije (VTE) u trudnoći je u 80% Leidenova mutacija, a rizik VTE u trudnice s ovom mutacijom se procjenjuje na 1/500.

Daleko veći rizik VTE od 1/3 imaju trudnice s deficitom antitrombina, no učestalost ove mutacije je 1/5.000.

Važnu ulogu u nastanku VTE igra pretilost (BMI>30), pri čemu je rizik VTE povišen 4 puta, dok je rizik pulmonalne embolije povišen 15 puta u pretilih trudnica.

Preporuke za terapiju **akutne VTE u trudnoći** obuhvaćaju primjenu niskomolekularnog heparina (injicijalna doza podešena prema tjelesnoj težini i PTT) uz prekid heparina 24h prije elektivne indukcije poroda.

U slučaju **VTE najmanje tri mjeseca prije trudnoće** obavezan je klinički nadzor, no nije nužno davanje niskomolekularnog heparina, koji se preporučuje samo ukoliko istodobno postoji i trombofilija.

Kod **recidivirajućih VTE i trombofilije** primjena niskomolekularnog heparina je obvezatna tijekom trudnoće.

U slučaju **habitualnog pobačaja i trombofilije** ne postoje jednoznačne smjernice temeljene na „evidence based medicine“, terapija niskomolekularnim heparinom može biti od koristi.

Kod **preeklampsije i trombofilije**, primjena niskomolekularnog heparina ne donosi prednost, te se ne preporučuje osim u kliničkim ispitivanjima.

U slučaju antifosfolipidnog sindroma (AFS) ogromnu ulogu igra prisustvo LAC i anti- β 2-GPI, dok prisustvo ACA nema takovi značaj. U slučaju **habitualnog pobačaja i AFS** može se kao „sigurna i učinkovita“ preporučiti kombinacija niskomolekularnog heparina i aspirina, unatoč nedostatku dokaza temeljenih na medicinskim ispitivanjima.

Vaginalne infekcije i prerani porod

Prof. Harald Leitich

Vaginalna infekcija nije uvijek dovoljna za nastanak korioamnionitisa i preranog poroda.

Pored poznatih:

- a) rizičnih čimbenika** (raniji prijevremeni porod, pušenje, nizak BMI, bakterijska vaginoza, afroameričko podrijetlo i adolescentne trudnoće), važnu ulogu igraju
- b) imunološki odgovor** („hypo- i hyperresponder“) i
- c) genetički polimorfizam** („gene-gene interaction“ i „gene-environment interaction“).

Na primjeru bakterijske vaginoze (BV) i preranog poroda koji je 2,16 puta češći u trudnica s BV -- spontani pobačaj 6,3 puta češći u trudnica s BV! -- citirana su istraživanja čiji rezultati dokumentiraju nastupanje korioamnionitisa i preranog poroda u trudnica s neadekvatnim imunološkim odgovorom.

Korioamnionitis kao rezultat ascendentne BV se pri tome javlja u trudnica čiji je imunološki odgovor manjkav – „**hyporesponder**“ zbog čega nastupa ascendentna infekcija, dok se prerani porod javlja kao prekomjerna reakcija imunološkog sustava uslijed oštećenja tkiva i sistemnog upalnog odgovora - „**hyperresponder**“ („systemic inflammatory response syndrom“).

Procjena imunološkog odgovora temeljem analize vaginalnog sekreta, nalazi sniženu razinu interleukina IL-6; IL-8 i IL-1β ispod 25. percentile kod „hyporespondera“ s kliničkom slikom korioamnionitisa, dok se kod „hyperrespondera“ s preranim porodom < 37. tjedna trudnoće nalazi povišena razina interleukina IL-6 iznad 90. percentile (Romero et al, 2004.).

Kod trudnica s patološkom vaginalnom florom i sniženim odnosom između IL-1ra/IL-1β u vaginalnom sekretu je rizik preranog poroda povišen 4,7 puta (Gene et al; 2004.)

Genetička mutacija TNF-alpha gena označena s TNF-alpha 308A prisutna kod 20% pučanstva, u interakciji s BV povisuje rizik preranog poroda za 10 puta („*gene-environment interaction*“), što upotpunjuje sliku kompleksnog odnosa vaginalne infekcije i preranog poroda.

Preporuke temeljene na „evidence based medicine“ ne preporučuju probir na BV u nisko-rizičnim trudnoćama (Evidence Level D: „više štete nego koristi“!), a podatci o probiru na BV u visoko-rizičnim trudnoćama su insuficijentni da bi se mogla procijeniti dobrobit probira (Evidence Level I).

Rezultati ispitivanja provedeni u Beču (Kiss et al. 2004.) pokazuju 45% manju učestalost preranog poroda (3% vs 5,3%) i 66% manju učestalost porodne težine <1.500 g (0,4% vs 1,1%) u skupini trudnica kod kojih je vršen probir i liječenje BV, kandidijaze i trichomonijaze (prospektivno randomizirano ispitivanje provedeno kod 4.500 asimptomatskih trudnica u razdoblju između 15.-19. tjedna trudnoće, terapija između 16.-20. tjedna trudnoće), zbog čega je njihova praksa rutinski probir i liječenje vaginalnih infekcija.

Preporuke za liječenje:

Bakterijska vaginoza: Clindamycin vag. krema, kontrola nakon 6 tjedana (Gram preparat, vaginalni obrisak kod nalaza leukocita), u slučaju recidiva: Clindamycin 2x1 kaps. a 300 mg tijekom 7 dana.

Kandidijaza: Clotrimazol 1x1 vag 6 tijekom 6 dana.

Trichomonijaza: Metronidazol vag. Metronidazol per os (partner).

Ureaplasma

Prof. Armin Witt

Unatoč snažnom napretku perinatologije, učestalost preranih poroda je tijekom zadnjih 20 – 30 godina gotovo ista, i u Austriji iznosi: < 37. tjedna trudnoće ca 9.5%; < 2.500 g ca 6% i <1.500 g ca 0,9%.

Istraživanja ureaplazma infekcije u trudnoći ukazuju na ulogu ureaplazme ne samo u nastupanju preranog poroda (trostruko veći rizik PROM i prijevremenih trudova), već i nastanku kratkoročnih (periventrikularna leukomalacija, intraventrikularna hemoragija), te dugoročnih (neurološke) neonatalnih komplikacija.

U „CARE Paket“ istraživanju provedenom u bečkoj klinici -- pri čemu su uzimani hemokultura trudnice neposredno prije carskog reza, mikrobiološki brisevi iz uterusa: plodna voda, amnion i placenta za vrijeme carskog reza, kao i hemokultura iz pupkovine nakon carskog reza -- nađeno je intrauterino prisustvo ureaplazme kod 43,9% carskih rezova učinjenih zbog prijevremenog prsnuća vodenjaka ili prijevremenih trudova (ukupno 64% indikacija za carski rez), za razliku od 3% terminskih sekcija i 2,7% sekcija zbog drugih indikacija (Witt et al).

Nisu sve ureaplazme jednake! PCR analizom se može razlikovati 14 seroloških tipova, od toga su 4 serološka tipa iz skupine *Ureaplasma parvum* (serološki tipovi 1, 3, 6 i 14) i 10 seroloških tipova iz skupine *Ureaplasma urealyticum* (Robertson et al, 2002.).

U obriscima amnija je, u spomenutom istraživanju, PCR analizom pokazano kako je 29,6% od ukupno 37,0% amnijskih infekcija izazvano serološkim tipovima iz skupine *Ureaplasma parvum* i 6,1% amnijskih infekcija izazvano serološkim tipovima iz obje skupine *Ureaplasma parvum* i *Ureaplasma urealyticum*. *Ureaplasma parvum* je tako ukupno izolirana kod 35,7% amnijskih

infekcija. Udio intrauterinih infekcija izazvanih samo serološkim tipovima iz skupine *Ureaplasma urealyticum* je iznosio 1,2% (Petricevic et al).

U međuvremenu su poznati i „in vitro“ rezultati (kultura humanih amnijskih stanica) prema kojima *Ureaplasma parvum* 3 dovodi do snažnog porasta izlučivanja proinflammatoryh i prostaglandin-stimulirajućih citokina IL-8 (95 puta), IL-1 β (52 puta), IL-6 (25 puta) i TNF-alpha čija razina raste 12 puta (Petricevic et al), kao i istraživanje prema kojem je *Ureaplasma parvum* infekcija neovisan rizični čimbenik u nastanku preranog poroda < 34. tjedna trudnoće, pri čemu je učestalost preranog poroda trostruko povišena (Katoka et al; 2006.)

Jednoznačnih preporuka još uvijek nema, pa ipak je zbog učestalosti komplikacija u trudnoći probir na ureaplazmu u 1. tromjesečju za preporučiti (PCR test: *Ureaplasma parvum*?!).

Rizik spontanog pobačaja je 2,5-25 puta veći u trudnica sa ureaplasma infekcijom (25% vs 0-10%) u odnosu na odustvo infekcije.

Ureaplasma infekcija dokazana u amnijskoj tekućini dobivenoj pri ACZ iz maternalnog razloga (životna dob) ukazuje na porast rizika preranog poroda za 25-100% (11,4% vs 0,4%) kod dijagnosticirane infekcije.

Ginekološke pacijentice nije potrebno liječiti zbog visoke učestalosti infekcije (70-90%), dok se pacijentice koje žele ostvariti trudnoću mogu terapiirati makrolidima (azitromicin, klaritromicin, eritromicin, roksitromicin, josamicin) ili doksiciklinom 1x200 mg/dan tijekom 10-14 dana (oprečni rezultati, neke studije ukazuju na redukciju fertiliteta kod ureaplazma infekcije za 11-41%).

Problem ostaje terapija u trudnoći, jer jedino klaritromicin (Fromilid ®) učinkovito prolazi fetoplacentarnu barijeru.

Nažalost, terapija klaritromicinom se u ovom trenutku ne može preporučiti zbog nedostatka podataka o utjecaju lijeka u humanim trudnoćama.

Progesteron

Doz. Heinz Leipold

Blokiranje aktivacije („*contraction-associated protein expression*“) i stimulacije miometrija (*citokini, prostaglandini*), te hiperpolarizacija miometralnih stanica, pored modulacije imunološkog odgovora stavljaju progesteron u red lijekova s visokim potencijalom u sprječavanju preranog poroda.

Dosadašnja istraživanja su pokazala da primjena 17alpha-OH-progesterona u visoko-rizičnom kolektivu trudnica u dozi od 150 mg intramuskularno tjedno (Meis et al. 2003), s početkom između 16.-20. tjedna trudnoće do 37. tjedna trudnoće, statistički znakovito (20,6% vs 30,7%) snizuje učestalost preranih poroda, pri čemu nema utjecaja na sniženje učestalosti poroda <1.500 g (Evidence Level B). U rizike ove terapije se ubraja gestacijski diabetes.

Iste godine, objavljeno je istraživanje s vaginalnom primjenom 150 mg progesterona u visoko-rizičnom kolektivu (raniji spontani pobačaj > 20. tjedna ili prerani porod > 34+0 tjedna), u razdoblju između 24. – 34. tjedna trudnoće. Učestalost preranog poroda je u skupini koja je uzimala progesteron iznosila 2,8% u odnosu na 18,6% u skupini koja je koristila placebo, što je statistički znakovita razlika. No međutim, niti u ovom istraživanju nije nađena razlika u učestalosti teških neonatalnih komplikacija (Evidence Level A).

Trudnice s cervixom ≤ 15 mm (18.-20. tjedana trudnoće) treba upoznati s rezultatima istraživanja skupine prof. Nicolaidesa (Fonseca et al. 2007.), koje je pokazalo da intravaginalna primjena 200 mg/dan progesterona (Utrogestan ®) u trudnica s cervixom ≤ 15 mm također statistički znakovito snizuje učestalost preranih poroda (19% vs 34%), kao i poroda <1.500 g (13% vs 19%), dok nema utjecaja na učestalost teških neonatalnih komplikacija kod prerano rođene djece. Primjena se preporučuje nakon 20. tjedna do 34. tjedna trudnoće (Evidence Level A).

Istraživanje s vaginalnom primjenom progesteronskog gela u dozi od 90 mg/dan u dvostruko-slijepoj, placebo-kontroliranoj studiji (O' Brien et al., 2007.) nije dalo statistički znakovite rezultate, zbog čega još uvijek nema zvaničnih smjernica za primjenu progesterona (doza, način primjene, koje trudnice, kada započeti i koliko dugo primjenjivati??).

Unatoč tomu, trudnice s rizikom za prerani porod bi trebalo upoznati s rezultatima navedenih istraživanja u slučaju prisustva rizičnih čimbenika za prerani porod ili cerviksa kraćeg od 15 mm između 18.-20. tjedna trudnoće, te ih poticati na učešće u istraživanju uloge progesterona u smanjenju rizika preranog poroda (Evidence Level A).

Između 22. – 26. tjedna trudnoće, svaki dan trudnoće povišuje stopu preživljenja za 3%.

Epilepsija i trudnoća

Walter Amberger

Učestalost komplikacija u trudnoći nije povećana kod žena s epilepsijom, osim povećane učestalosti epileptičkih napadaja uslijed prekida uzimanja antiepileptika. Ne postoje zvanična istraživanja o utjecaju teških epileptičkih napada na fetus, naše pretpostavke su da je ovaj utjecaj vrlo štetan kako na majku tako i na fetus. Nasuprot tomu, dobro su poznati utjecaji antiepileptičkih lijekova kao IUGR, fetalne malformacija i postpartalne smetnje u razvitku.

Genetički rizik epilepsije za fetus iznosi 5-20%.

Učestalost fetalnih malformacija, koja u trudnica s epilepsijom iznosi 4-9%, raste s dozom i brojem lijekova, te ovisi o vrsti antiepileptika. Učestalost fetalnih malformacija je oko 2% kod trudnica bez epilepsije, a kod trudnica s epilepsijom koje ne uzimaju antiepileptike 3,5%, kod trudnica s epilepsijom koje uzimaju samo jedan lijek iznosi 3,7%, i kod trudnica s epilepsijom na politerapiji 6,0%. Otuda se ne može govoriti o apsolutnoj sigurnosti antiepileptičke medikacije u trudnoći.

Malformacije se najčešće javljaju pri uporabi valproinske kiseline (6,2%), potom fenitoina (3,7%), lamotrigina (Lamictal ®!!!) i gabapentina (3,2%), dok su najrjeđe pri uporabi karbamazepina (2,2%).

Ako se koristi doza karbamazepina od 400 mg (često se koristi i niža doza!) učestalost fetalnih malformacija je 1,7%. Učestalost malformacija pri uporabi lamotrigina >200 mg je 5,4% (vrlo često je ovo nedovoljna doza!).

Preporuka je izbjegavati ne samo valproinsku kiselinu, već i čestu kombinaciju valproinske kiseline i lamotrigina.

Trudnica s epilepsijom treba uzimati folnu kiselinu u dozi od 5 mg tijekom prekonceptijskog razdoblja i cijelog razdoblja trudnoće, uz vitamin K tijekom

posljednjeg mjeseca trudnoće ako uzima antiepileptike koji izazivaju enzimsku indukciju. U slučaju primjene kortikosteroida tijekom trudnoće, dozu kortizona je potrebno povisiti (dvostruka doza) također zbog enzimske indukcije.

Enzimsku indukciju izazivaju slijedeći antiepileptici:

<i>Enzimska indukcija</i>	<i>Ne izazivaju enzimsku indukciju</i>
Karbamazepin (Tegretol ®)	Gabapentin (Neurontin ®)
Lamitrigin (Lamictal ®)	Valproat (Depakine ®)
Topiramate (Topamax ®)	Vigibatrin (Sabril ®)
Primidone ®(Mysoline ®)	Levetiracetam (Keppra ®)
Feniton (Epilan ®)	Zonisamide (Zonegran ®)
Fenobarbital	Pregabalin (Lyrica ®)
Felbamate (Taloxa ®)	Tiagabin (Gabitril ®)
Okskarbazepin (Trileptal ®)	
Rufinamide (Inovelon ®)	

Indikacija za carski rez kod trudnica s epilepsijom predstavlja epileptički napadaj (ne samo „grand mal“, već i „absencen“), dok u većini slučajeva je moguć spontani vaginalni porod.

Hiperventilacija, izmorenost i neispavanost, bolovi i emocionalni stres povisuju rizik epileptičkog napadaja tijekom poroda, zbog čega treba pravovremeno dati epiduralnu anesteziju.

Oko 1-2% roditelja s aktivnom epilepsijom će tijekom poroda i daljnjih 1-2% slijedećih 24 sata po porodu doživjeti epileptički napadaj.

Uporaba antiepileptika nije kontraindikacija za dojenje! Uporaba fenobarbitala i primidona može izazvati pospanost djeteta, kada se preporučuje naizmjenično dojenje i nadohrana.

Epilepsija i kontracepcija

Walter Amberger

Epilepsija i uporaba antiepileptika utječu na mnogobrojne aspekte života žene s epilepsijom kao što su:

- seksualitet (smanjen libido, smanjena mogućnost doživljaja orgazma),
- menstruacijski ciklus (50% žena s epilepsijom ima poremetnje ciklusa, od toga u 20% se javlja amenoreja i 30% anovulacija),
- endokrinopatije (PCOS, hiperprolaktinemija uslijed generaliziranih toničko-kloničkih grčeva, hipogonadotropni hipogonadizam),
- aspekti kontracepcije (enzimska indukcija jetrenih enzima koju izazivaju antiepileptici),
- fertilitet i reprodukcija (žene s epilepsijom rađaju tek 1/4 - 1/3 djece u odnosu na zdrave žene iz opće populacije iste životne dobi).

Do sada je uobičajena preporuka za kontracepciju bila oralna kontracepcija s 50 µg EE2, pri čemu niti u jednom istraživanju nije pokazana učinkovitost ove kontracepcije u žena s epilepsijom, s druge strane za blokiranje ovulacije je potrebno 100 µg EE2.

<i>Nije idealna kontracepcija:</i>	<i>Bolje preporuke za kontracepciju su:</i>	<i>Učinkovita kontracepcija</i>	<i>Hitna kontracepcija</i>
Oralna (OK), transdermalna (Evra ®), intravaginalna (Nuva Ring ®) hormonska kontracepcija.	Kontinuirana primjena kombinirane oralne kontracepcije s većim udjelom progesterona.	„Dreimonats-spritze“-MPA 150 mg im svakih 3 mjeseca (rizik osteoporoze!)	„Pille danach“: 1,5 mg LNG plus 0,75 mg 12 sati kasnije
„Čista“ gestagenska kontracepcija (Cerazette ®)	Kod većih doza antiepileptika dodatno koristiti neku od metoda barijera.	Intrauterini uložak	Praktički: Vikela ® 1 tab + 12 sati kasnije ½ tab. Vikele ®
Kontraceptivni implantati (Implanon ®, Jadelle ®)		LNG-IUD (Mirena ®)	

Štitnjača i trudnoća

Doz. Peter Lind

Određivanje razine TSH treba uvrstiti u prekonceptcijsku obradu, pri čemu je idealna bazalna vrijednost TSH između 1-1,5 mU/L (utjecaj na fertilitet putem hiperprolaktinemije).

U slučaju planiranja trudnoće kao i tijekom trudnoće, hormon štitnjače je potrebno supstituirati već kod vrijednosti TSH >2,5 mU/L; obično Euthyrox 50 mcg/dan (Evidence Level A). Neadekvatna funkcija štitnjače (hipo- i hipertireoza) povisuje učestalost spontanih pobačaja i fetalnih malformacija (Evidence Level A).

Tijekom trudnoće postoji povišena potreba za jodom zbog pojačane potrošnje i pojačanog izlučivanja urinom, dnevna potreba je 250 mcg/dan, normalno 100-150 mcg/dan (Evidence Level A).

Hipotireoza u trudnoći je odgovorna za veću učestalost preeklampsije, abrupcije posteljice, perinatalni morbiditet, mentalnu i motoričku retardaciju fetusa. Čak i latentna hipotireoza (fT3 u području normalnih vrijednosti, TSH povišen) povisuje učestalost spontanih pobačaja tijekom 1. tromjesečja trudnoće. Tijekom trudnoće se doza hormona povisuje za 1/3, hormonske kontrole svakih 2-3 mjeseca, posebice ako su pozitivna protutijela! (Evidence Level A). Po porodu je potreba za hormonima štitnjače smanjena, te hormonska kontrola treba uslijediti 6 tjedana nakon poroda kako bi se doza adekvatno smanjila (Evidence Level A).

U slučaju propusta prekonceptcijskog probira, TSH treba kontrolirati nakon 14. tjedna trudnoće zbog latentne gestacijske hipertireoze koja se javlja u 5-20% trudnoća (izrazito visoke β-hCG vrijednosti suprimiraju izlučivanje TSH, zbog čega dolazi do prolazne gestacijske hipertireoze).

U 2% trudnica se javlja manifestna gestacijska hipertireoza, najčešće kombinacija gestacijske hipertireoze i drugih formi (0,2%) hiperfunkcije štitnjače (Mb Basedow, autonomija, subakutni tiroiditis, veoma rijetko mola hydatiformis i struma ovarii). Gestacijska hipertireoza sa snažno povišenim vrijednostima fT4 i suprimiranim vrijednostima TSH potrebno je tako dugo liječiti tireostaticima koliko je to klinički potrebno (Evidence Level I).

Simptomi hipertireoze u trudnoći su: hiperemeza, lupanje srca, pojačano znojenje, nervoza i gubitak na težini. Što je veća razina β -hCG to je veća supresija TSH, otuda pri svakoj intenzivnijoj hiperemezi kontrolirati funkciju štitnjače! (Evidence Level B). Neke trudnice s hiperomezom će trebati liječenje tireostaticima (Evidence Level A). U slučaju Mb Basedow tijekom 1. tromjesečja trudnoće se očekuje prolazno pogoršanje, remisija tijekom 2. polovice trudnoće, kao i egzacerbacija nakon poroda.

Rizici hipertireoze (majka: gestoza, srčana insuficijencija, koma; fetus: niska porodna težina, povišeni neonatalni morbiditet, veća učestalost fetalnih malformacija, fetalna hipertireoza) nadmašuju rizike primjene tireostatika (majka: artralgija, kolestaza, urtikarija, leukopenija, agranulocitoza; fetus: fetalne malformacije – aplasia cutis?, hipotireoza kod predoziranja).

Nakon primjene radioaktivnog joda se trudnoća ne preporučuje narednih 6 mjeseci (Evidence Level I). Radioaktivni jod se ne primjenjuje tijekom dojenja (Evidence Level B).

Terapija hipertireoze: tireostatici (metimazol – Favistan ®, propiltiouracil - Prothiucil ®), najmanja moguća doza zbog diaplacentarnog prolaza, kao i izlučivanja putem mlijeka. Najčešće je dovoljno $\frac{1}{4}$ tablete metimazola za postizanje eutireoze, odnosno razina fT4 se treba nalaziti u gornjem dijelu normalnih vrijednosti (Evidence Level A).

Propiltiouracil je lijek 1. izbora zbog povećane učestalosti fetalnih malformacija -- 8 slučajeva aplasia cutis u američkoj literaturi -- pri terapiji metimazolom (Evidence Level B). U europskim zemljama, osobito Austriji i Njemačkoj se nadalje metimazol koristi kao lijek 1. izbora, u vrlo niskim dozama. Tijekom trudnoće se latentna hipertireoza ne liječi (Evidence Level I).

Za sada nema dovoljno podataka o dobrobiti postpartalnog probira za postpartalni tireoiditis (Evidence Level I). Kod pacijentica s protutijelima (TPO), potrebno je kontrolirati razinu TSH 3 i 6 mjeseci post partum (Evidence Level A). Pojavnost postpartalnog tireoiditisa je tri puta češća kod diabetesa tip I (Evidence Level B).

Cervikalna displazija u trudnoći

Prof. Gerhard Sliutz

ASCUS:

- Kontrola PAPA testa, HPV tipizacija.
- Ako je ponovno displazija: kolposkopija.
- Biopsija ako je HPV „high risk“ i abnormalan kolposkopski nalaz.
- Ako je HPV negativan: citološka kontrola!

LSIL: CIN1

- Spontani HPV clearance u trudnoći: 90%!
- Kolposkopija i biopsija 1x svakih 3 mjeseca. Vrlo važno je dobiti histološku dijagnozu!

HSIL: ASC-H/CIN2/CIN3

- Kolposkopija i biopsija 1x svakih 3 mjeseca. Vrlo važno je dobiti histološku dijagnozu!
- Konizacija samo ukoliko se može planirati porod.
- Visoka stopa spontane remisije CIN2 i CIN3 tijekom trudnoće do oko 70%, neovisno o načinu poroda.
- Citologija, kolposkopija i histologija 6-12 tjedana post partum.
- „See and Treat“ ili LLETZ post partum.

Karcinom cerviksa

0,8-1,5/10.000 poroda

- Ekspertna kolposkopija i biopsija.
- Konizacija samo ukoliko postoji histološka verifikacija, i ako konizacija može utjecati na način i vrijeme poroda, inače
- liječenje prema smjernicama ovisno o gestacijskoj dobi -- prekid trudnoće, vaginalni porod, carski rez s Wertheimom, prekid trudnoće s Wertheimom, kemo-iradijacija -- primarna sistemna kemoterapija kod IVB, neoadjuvantna kemoterapija kod IB2, IIA i IIB – interdisciplinarni konzilij.

VIN, VAIN, AIN

- Kolposkopija i biopsija
- Visoka učestalost remisija tijekom trudnoće
- Operativni zahvat samo u slučaju sumnje na invazivni karcinom
- Konzervativna terapija u trudnoći nema smisla (Aldara, 5FU, podofilin)

Adneksalni tumori u trudnoći

Prof. Alexander Reinhaller

Tijekom trudnoće za očekivati je slijedeće vrste adneksalnih tumora:

- funkcionalne ciste: cista žutog tijela, hiperstimulacijski sindrom
- endometriomi
- neoplastički procesi:
 - dobroćudni: leiomiomi, dermoidne ciste, cistadenomi
 - zloćudni: epitelni tumori (borderline, karcinom), tumori spolnih stanica, tumori strome

Vrste adneksalnih tumora prema životnoj dobi:

- < 30. godina – prije svega tumori spolnih stanica:
 - zreli teratomi – dermoidne ciste
 - maligni tumori spolnih stanica – 5% svih zloćudnih tumora jajnika
- 30. – 50. godina:
 - cistadenomi
 - tumori strome: fibrom, tekom, granulozatekom, tumor Sertolijevih i Leydigovih stanica,
 - Borderline tumori, epitelni karcinomi jajnika
- > 50. godina:
 - cistadenomi
 - borderline tumori i karcinomi jajnika

Tijekom trudnoće dominiraju tumori spolnih stanica, potom tumori strome i borderline tumori, za razliku od epitelnih tumora koji su najčešći u općoj populaciji.

Učestalost adneksalnih tumora u trudnoći se procjenjuje na 0,19 – 2% trudnoća, pri čemu su malignomi prisutni u 0,93%, odnosno 0,179 malignoma/10.000 poroda (Leiserowitz et al, 2006.). Čak 83,8% malignoma i 95% BTO se tijekom trudnoće dijagnosticiraju u FIGO stadiju I, otuda je karcinom-specifični mortalitet 4,7%.

Najčešće je tijekom asimptomatski, ili su simptomi nespecifični: bolovi, gubitak apetita, ascites, opstipacija, porast opsega trbuha.

Dijagnoza se postavlja u okviru antenatalne skrbi - pri kliničkom ili ultrazvučnom pregledu, MRI i kontrolom tumorskih biljega: CA 125, CEA, AFP, HCG, LDH, Inhibin.

Sonomorfološki kriteriji:

- veličina, ograničenost,
- homogenost unutrašnjeg eho-signalu,
- prisustvo zadebljanja i septa
- ascites
- solidni dijelovi, papilarne strukture, nakupine, centralna vaskularizacija
- znaci infiltracije
- „tipične ultrazvučne slike“: endometriom, dermoid, jednostavna cista, paraovarijska cista, hemoragička cista žutog tijela
- sonomorfološki tijek: funkcionalna cista.

Najvažniji nalaz je nalaz solidnih areala, pri dopplerskom pregledu je to centralna vaskularizacija (95% senzitivnost, 68% specifičnost).

Tumorski biljezi su po svojoj prirodi onkofetalni antigeni involvirani u fetalni razvitak, zrelost i diferenciranje, čija razina fluktuiru ovisno o gestacijskoj dobi, s izuzetkom **CA 15-3 i LDH**. Razina tumorskih biljega - onkofetalnih antigena je povišena u slučaju abnormalne placentacije i fetalnih malformacija, ali i kod preeklampsije, Downovog sindroma i defekata neuralne cijevi.

Razina HCG je u trudnoći vrlo visoka, te se niti nakon 16. tjedna kada se razina HCG smanjuje, ne može koristiti kao tumorski biljeg.

CA 125 tijekom trudnoće produciraju fetus, amnijske stanice, kao i endometrij tako da su vrijednosti tijekom trudnoće povišene. Određivanje razine inhibina također nije korisno tijekom trudnoće. Otuda je određivanje razine ovih tumorskih biljega tijekom trudnoće ograničeno.

Dijelom ograničena je i primjena AFP. Tek vrlo visoka razina **AFP** > 300 ug/L i osobito >1.000 ug/L kod tumora žumanjčane vreće ili uznapredovalog karcinoma može služiti kao tumorski biljeg.

Razina **CEA i CA 19-9** se gotovo ne mijenja u majčinom serumu, te je ove biljege moguće određivati i tijekom trudnoće.

Indikacija za kirurški zahvat:

- perzistencija tumora tijekom 2. tromjesečja trudnoće
- veličina ciste/tumora > 8 cm,
- sonografski nalaz suspektnih znakova: solidni areali, centralna vaskularizacija,
- porast razine tumorskih biljega (ograničena primjena)

Optimalno vrijeme kirurškog zahvata:

- nakon završene organogeneze,
- nakon preuzimanja funkcije žutog tijela u produkciji hormona trudnoće od strane placentе
- najmanji rizik spontanog pobačaja nakon kirurškog zahvata je u 2. tromjesečju
- rizik spontanog pobačaja je općenito nizak u 2. tromjesečja, > 16. tjedna trudnoće
- praktički povlačenje funkcionalnih cista tijekom 2. tromjesečja

Kemoterapija:

- principijelno je kemoterapija moguća u trudnoći
- koriste se platina, taksani, BEP shema.

Ektopična trudnoća

Prof. Elisabeth Kucera-Sliutz

Lokalizacija:

- > 95% je tubarna trudnoća:
 - 70% ampulla tube
 - 12% isthmus
 - 11% fimbrije
- 1-3% ovarij
- 1-3% intersticijsa lokalizacija
- 1% abdominalna trudnoća
- 1% cerviks
- 1% heterotopna
- vrlo rijetko: intramiometrijska lokalizacija ili u području ožiljka carskog reza.

Rizične skupine:

Visoki rizik:

- St. post GEU
- Mikrokirurški zahvat i patologija na jajovodima
- IUD

Srednji rizik:

- Infertilitet
- Spolne infekcije: gonoreja, klamidija, PID
- promiskuitet
- pušenje

Niski rizik:

- abdominalni kirurški zahvat u anamnezi
- prvi spolni odnos prije 18. godine

Simptomi GEU obuhvaćaju: bolove u trbuhu (99%), amenoreja (74%) i vaginalno krvarenje (56%). Mogu se javiti bolovi u ramenu zbog krvarenja iz tube i nadaražaja diafragme, pritisak na debelo crijevo zbog krvarenja u Douglas ili simptomi šoka kod rupture tube. Pa ipak, 50% pacijentica su asimptomatske pacijentice, bez rizičnih čimbenika u anamnezi.

Ukoliko se dijagnoza postavi prije rupture postoje **OPCIJE** u liječenju, ako je pak došlo do rupture liječenje se sastoji u operativnom zahvatu.

Razina hCG je u serumu i urinu već 8 dana nakon „LH peaka“ u pozitivnom području ukoliko je nastupila trudnoća. Kod intaktne intrauterine trudnoće, hCG se udvostručuje svakih 1,4 do 2,1 dana do 41. dana gestacije. U 85% svih intrauterinih trudnoća hCG raste 66% svakih 48 sati (minimum 53%). Ovaj porast izostaje kod pobačaja, odnosno abnormalne trudnoće, tubarnog pobačaja i spontane rezolucije.

Drugi dijagnostički testovi: određivanje razine progesterona, curettage, Doppler, LPSC, punkcija C.Douglasi, MRI.

Posebno mjesto zauzima kombinacija transvaginalnog ultrazvučnog pregled i određivanja hCG razine:

- GV se registrira pri vrijednostima od 1.500 – 2.000 mIU/mL (TVUZV)
- GS se registrira pri vrijednostima od 6.500 mIU/mL (abdominalni ultrazvuk)
- hCG < 1.500-2.000 mIU/mL serijske kontrole svakih 3 dana
- GV nedostaje a hCG > 1.500-2.00 mIU/ml, CAVE: Višeploidne trudnoće!
- hCG < 1.500-2.000 mIU/ml, usporedni porast hCG <53% označuje u 30% abnormalnu intaruterinu trudnoću, 70% GEU.

TH: Curettage vs „single-dose“ MTX

Terapijske opcije:

1. „Gold standard“: opLPSC

- a. 2% intraoperativne komplikacije
- b. 9% postoperativne komplikacije
- c. 15% recidiv GEU

2. Konzervativna terapija s MTX

- a. 10% neželjena djelovanja - stomatitis, konjuktivitis, bolovi u trbuhu unutar 6-7 dana nakon MTX aplikacije / komplikacije lakšeg tipa
- b. 7% neželjena djelovanja – gastritis, enteritis, mielosupresija, mukositis, nefro- i hepatotoksicitet, pneumonia / komplikacije teškog karaktera (ruptura)
- c. 8% recidiv GEU

Preduvjeti za konzervativnu terapiju:

- pismeni pristanak pacijentice!!!
- hemodinamska stabilnost
- hCG < 5.000 mIU/ml
- promjer tube < 3 cm
- negativni KČS

Indikacije za operativni zahvat:

- ruptura tube, hemodinamski nestabilne pacijentice
- odbijanje terapije s MTX
- zakazivanje terapije s MTX
- nakon prethodne ligature tube, kao trajna kontracepcija
- kod planiranog IVF postupka uslijed tubarnog faktora
- heterotopična trudnoća

Salpingotomie:

- hemodinamski stabilne pacijentice
- intaktna tubarna funkcija

Salpingectomy:

- krvarenje iz mjesta implantacije
- recidiv GEU, oštećena tuba
- promjer tube > 5 cm
- završeno planiranje obitelji
- planirani IVF postupak

Rizični čimbenici za rupturu:

- pacijentice koje nikada nisu koristile oralnu kontracepciju
- oštećenja tube s infertilitetom
- nakon indukcije ovulacije
- hCG > 10.000 mIU/ml

U 4-15% GEU dolazi do perzistencije trofoblasta, opadanje hCG vrijednosti je slično u obje skupine: salpingotomija vs salpingektomija. Tijekom 1. postoperativnog dana dolazi do pada hCG za 50%, nakon jednog tjedna vrijednosti hCG su u području 5% od preoperativnih vrijednosti.

Trudnoća nakon GEU je u 38-89% uredna intrauterina trudnoća. Čak 93% svih spontanih trudnoća nakon GEU se ostvaruje tijekom 18 mjeseci nakon operacije, u 31% „live birth“.

Čimbenici koji utječu na daljnji fertilitet obuhvaćaju infertilitet prije GEU, oštećenje tuba, ipsi-/kontralateralne adhezije, IUD u vrijeme dijagnoze GEU.

MTX shema:

„Single dose“ MTX 50 mg/m² tjelesne površine im. U razdoblju 4-7 dana nakon aplikacije MTX je za očekivati pad hCG od najmanje 15%. Ukoliko je pad hCG < 25% od početne vrijednosti nakon tjedan dana, potrebno je dati drugu dozu MTX (20%).

Pri planiranju daljnje trudnoće sačekati 3-6 mjeseci nakon MTX terapije.

Karcinom dojke i trudnoća

Prof. Christian Singer

U karcinom dojke u trudnoći se računa svaki karcinom dojke koji se javlja tijekom trudnoće i prve godine nakon poroda. Učestalost u premenopauzalnih žena iznosi 1 od 3-4 slučaja raka dojke, a 3% svih karcinoma dojke se dijagnosticira tijekom trudnoće.

Pojavnost raka dojke u trudnoći je u porastu zbog porasta životne dobi trudnica i u Austriji iznosi 1/3.000 trudnica. Nakon karcinoma cerviksa u trudnoći, karcinom dojke je drugi najčešći karcinom u trudnoći. Vrlo često postoji kašnjenje u postavljanju dijagnoze, što je povezano s lošijom prognozom.

Sveukupno, trudnoća smanjuje rizik nastanka raka dojke ukoliko je prva trudnoća nastupila prije 35. godine život, kod multipara i dugotrajnog dojenja.

No međutim, istraživanja pokazuju da je rak dojke kod žena koje su rodile < 40. godine života viši nego u nulipara, tek nakon 40. godine života se rizik obolijevanja od raka dojke snizuje u žena koje su rodile („crossover effect“). Trudnoće nakon 35. godine života povisuju rizik raka dojke, a 3-5 godina nakon poroda u bilo kojoj životnoj dobi, rizik raka dojke je povišen. Multipare s BR-CA1 mutacijom imaju snižen rizik raka dojke, dok je u multipara s BR-CA2 mutacijom ovaj rizik povišen, zbog čega je protektivni učinak trudnoće nestabilan („inconsistent“) i nastupa tek više godina poslije poroda.

Hormonske promjene tijekom trudnoće kao što su kontinuirani porast razine estrogena, hPL i progesterona, porast hCG tijekom 1. tromjesečja, porast niza citokina i faktora rasta, vode stimulaciji estrogenih receptora, te pregradnji tkiva dojke tijekom i nakon trudnoće („ECM remodeling“).

Dijagnoza u trudnoći

Idealna dijagnostička metoda u trudnoći je ultrazvuk dojki. Mamografija s abdominalnom zaštitom se može provoditi i tijekom trudnoće s minimalnim rizikom (0,004 Gy pro mamografiji). Problem može biti u interpretaciji nalaza zbog povećane gustoće tkiva, te je senzitivnost pretrage snižena. Potvrda dijagnoze se vrši citopunkcijom i „core“ biopsijom.

Staging u trudnoći

Rtg thoraxa: fetalna doza 0,0001 Gy

Low dose scan (skelet): fetalna ekspozicija 0,0008 Gy (> 0,05 Gy kongenitalna malformacije i spontani pobačaj)

UZV dojki

MRI u 1. tromjesečju: premalo podataka da bi se pretraga mogla koristiti u 1. tromjesečju trudnoće. Tipično se koristi gadolinij, koji prolazi fetoplacentarnu barijeru.

Liječenje u trudnoći

- Operativni postupak kao izvan trudnoće
- Povišen je rizik spontanog pobačaja i prijevremenihi trudova 1,6 – 2,0 puta
- Nakon ablacije nije potrebna iradijacija, alternativno: iradijacija nakon poroda
- Kod većih tumora primarno sistemno liječenje i operacija se provode postpartalno, u tom slučaju dovršetak trudnoće elektivno između 34.-37. tjedna trudnoće (nije obvezatan carski rez!)

Terapija zračenjem

- kontraindicirana (teratogeni učinak, opisana indukcija pedijatrijskih tumora), zračenje je moguće provesti postpartalno
- radioaktivni sentinel čimfni čvor: vjerojatno moguće, nije još istraženo

Sistemna terapija raka dojke u trudnoći

- gotovo svi citostatici prolaze fetoplacentarnu barijeru
- rizik kongenitalnih malformacija i spontanih pobačaja je ovisan o kemoterapeutiku i gestacijskoj dobi
- citostatici povisuju rizik preranog poroda
- primjena metotreksata je kontraindicirana tijekom trudnoće, najčešće se primjenjuju antraciklini i taksani
- vjerojatno ne postoje dugoročne posljedice za fetus
- problematična je primjena citostatika tijekom 1. tromjeseča (malformacije)
- endokrina terapija: kontraindicirana je primjena inhibitora aromataza, primjena tamoksifena nije dovoljno jasna, opisana je pojava fetalnih malformacija

Prognoza

- 15-godišnje preživljenje u slučaju postavljanja dijagnoze unutar 12 mjeseci nakon poroda iznosi 18%, ako je dijagnoza postavljena 13-48 mjeseci nakon poroda: 51%, ako je dijagnoza postavljena 48 mjeseci nakon poroda: 60%, kod nulipara iste životne dobi: 65%.
- nije jasno zbog čega je prognoza ovako loša

Trudnoća nakon raka dojke

- u skupini žena < 35. godine života iznešene trudnoće u 8%
- veća učestalost spontanih pobačaja: do 25%
- razlozi nisu poznati (hormonski profil: porast estrogena u trudnoći, osobiti rizik predstavlja porast E-Rp i P-Rp, sistemna terapija?)
- idealan interval između provedene terapije i trudnoće nije poznat, najveća učestalost recidiva 2-3 godine nakon operacije

Sistemna terapija i fertilitet

- jatrogena amenoreja inducirana citostaticima u oko 15%, ovisi o individualnim čimbenicima, kao i starosnoj dobi
- primjena tamoksifena povisuje rizik prijevremene menopauze kod žena > 45 godina za oko 10%
- primjena GnRH dovodi do prolazne amenoreje, nakon godinu dana se u žena < 40 godina menstruacija javlja u 90%, kod žena > 40 godina u oko 70%
- prisustvo menstruacije kod pacijentica na sistemnoj terapiji ne ukazuje na fertilitet, daleko bolja procjena ovarijske rezerve je određivanje razine anti-Müllerovog hormona (AMH)

Kemoterapija u trudnoći

Prof. Edgar Petru

Osobito problematično razdoblje za kemoterapiju u trudnoći je prvo tromjesečje trudnoće zbog izraženog toksičkog učinka na embrij, posebice pri uporabi ciklofosfamida (alkilirajući citostatici).

Kemoterapija u trudnoći

- fetalne malformacije 9/11 pri ekspoziciji u 1. trimestru
- fetalni/neonatalni mortalitet 5%
- IUGR 7%
- Prerani porod 5%
- prolazna mielosupresija 4%

Najveći broj podataka o primjeni kemoterapije tijekom trudnoće potječe iz istraživanja koja su obuhvaćala manji/pojedinačni broj slučajeva, ne postoje opće smjernice.

Antraciklini

- uredan tijek trudnoće 73%
- IUD 9%
- fetalne malformacije (1. tromjesečje!) 3%
- fetalne komplikacije 9%
- prerani porod (2. tromjesečje!) 6%
- kardiotsicitet 1-2%

Komplikacije su učestalije pri uporabi antraciklina tijekom 1. trimestra, pri uporabi doksorubicina > 70 mg/m². IUD češće nastupa kod pacijentica s leukemijom, a kardiotsični učinak pri primjeni tijekom 2./3. tromjesečja trudnoće.

Anti-HER-2-terapija u trudnoći

Trastuzumab (2. i 3. tromjesečje; 1/5 pacijentica)

- oligohidramnion
- postpartalni RDS
- kapilarni „leak syndrom“

Lapatinib (1/1 pacijentica)

uredan tijek trudnoće

Karcinom cerviksa u trudnoći

cisplatina 50 mg/m² + vincristin 1 mg/m²; 4 ciklusa svaka 3 tjedna

indukcija sazrijevanja pluća

Wertheim + carski rez nakon 32. tjedna trudnoće (IUGR)

ostale sheme:

cisplatina, bleomicin, vinkristin

cisplatina 75 mg/m², 6 ciklusa svakih 10 dana ili 3 ciklusa svaka 4 tjedna

Karcinom ovarija u trudnoći

cisplatina > karboplatina

BEP

karboplatina + paklitaksel

Karcinom dojke u trudnoći

taksani (paklitaksel > docetaksel)

vinorelbin

Bifosfonati u trudnoći

alendronat, zolendronat, ibandronat?

Kemoterapija u trudnoći -- sažetak --

- 1. tromjesečje: negativni učinak, spontani pobačaj, veoma rijetko embrionalne malformacije
- 2. tromjesečje: prihvatljivi rizici (antraciklini, FAC, AC, EC), redovite ultrazvučne kontrole fetusa
- trastuzumab: fetalne ultrazvučne kontrole (oligohidramnion)