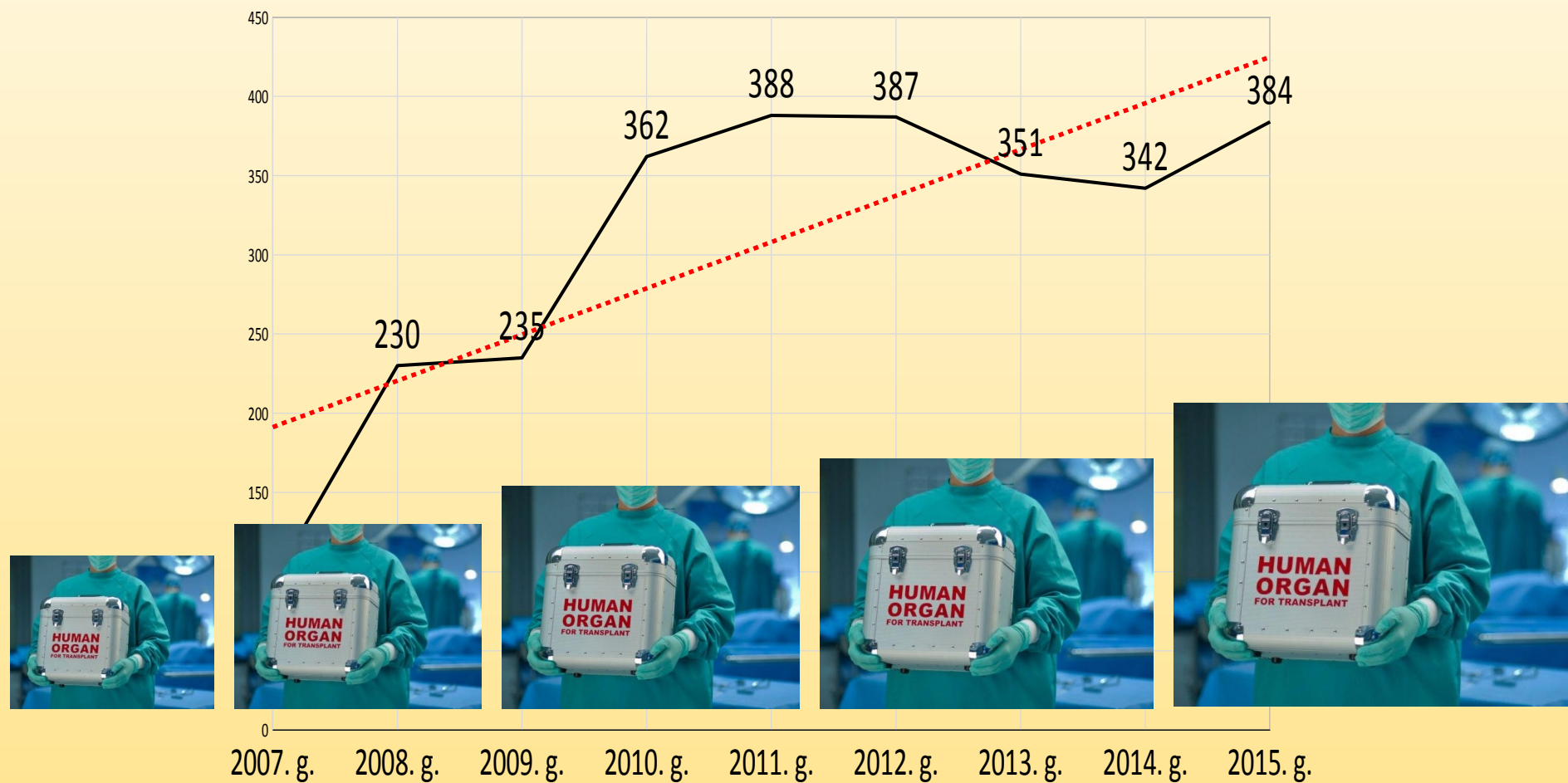




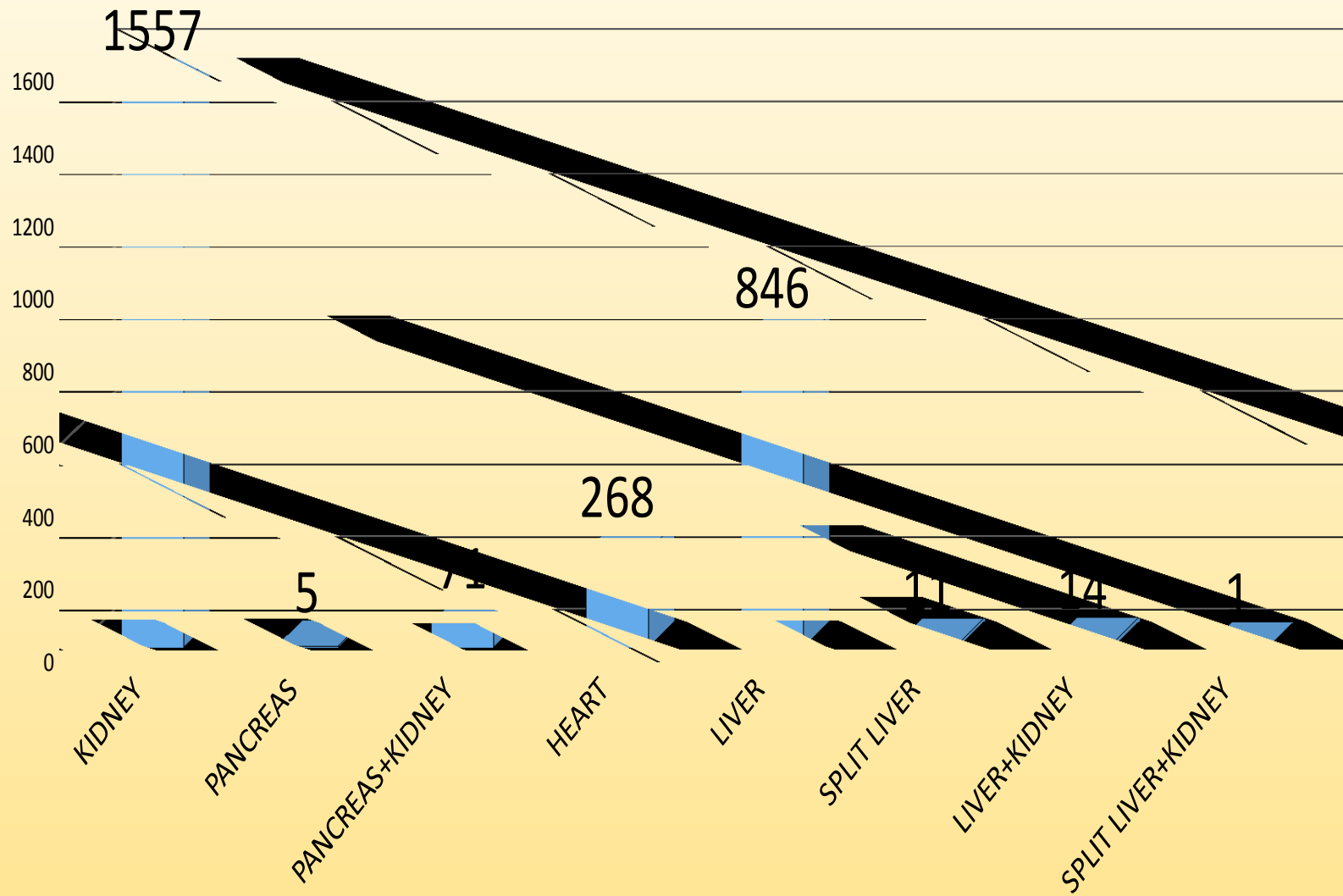
MPO U TRANSPLANTIRANIH PACIJENTICA

MARIO PODGAJSKI
KB MERKUR, ZAGREB

2007-2015. UKUPNO TRANSPLANTIRANIH SOLIDNIH ORGANA U HRVATSKOJ n=2773



UKUPNO TRANSPLANTIRANIH SOLIDNIH ORGANA U HRVATSKOJ (2007-2015.)



1. OPĆENITA REPRODUKCIJSKA PATOFIZIOLOGIJA TRANSPLANTIRANIH

1. ŽENE
2. MUŠKARCI

2. REPRODUKCIJSKA PATOFIZIOLOGIJA PRIJE I NAKON TRANSPLANTACIJE

1. BUBREGA
2. JETRE
3. PANKREASA + BUBREGA
4. SRCA + PLUĆA
5. PLUĆA
6. NESOLIDNIH ORGANA (HEMATOLOŠKA KAZUISTIKA)

3. EVALUACIJA REPRODUKCIJSKOG STATUSA TRANSPLANTIRANIH

4. PREKONCEPCIJSKA OBRADA TRANSPLANTIRANIH

1. OPĆA
2. ORGAN – SPECIFIČNA
3. POSEBNE OKOLNOSTI

5. LIJEČENJE NEPLODNOSTI U TRANSPLANTIRANIH

6. KOMPLIKACIJE LIJEČENJA U TRANSPLANTIRANIH

OKRUŽENJE – TRENDVI- POTREBE

- 1958. uspješna trudnoća 2 godine nakon transplantacije bubrega (*donor-blizanka*)*
- ↑stopa preživljenja ⇒ QoL ⇒ **REPRODUKCIJSKE ŽELJE**
- Odluka za trudnoću, ali i ev. MPO post transpl. ⇒ **medicinske i etičke** implikacije
- multidisciplinarnost
- **ODLUKA:**
 - pacijentova želja
 - opće zdravstveno stanje
 - funkcija grafta
 - evaluacija psihosocijalnog statusa – obiteljska podrška
 - procjena rizika i dobrobiti (majka – dijete)

* Murray JE, Reid DE, Harrison JH, et al. Successful pregnancies after human renal transplantation. N Engl J Med 1963;269:341-3

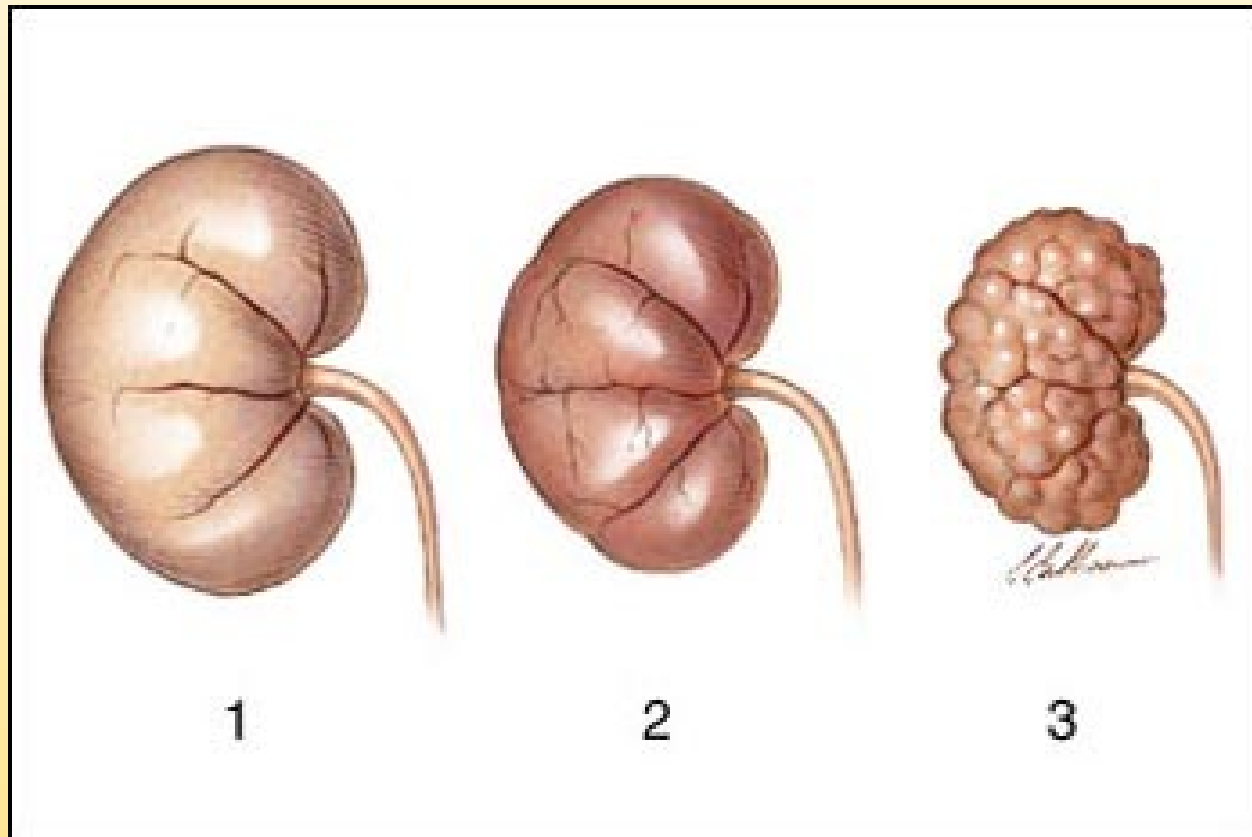
OPĆENITA REPRODUKCIJSKA PATOFIZIOLOGIJA TRANSPLANTIRANIH PACIJENATA - ŽENE

- Posljedica **specifične osnovne bolesti/sindroma**
 - **ONKOLOŠKE**
 - **NEONKOLOŠKE**
- **imunosupresivi i kemoterapeutici** ⇒ posljedice i učinak na reprodukciju
 - **stupanj toksičnosti** diktira budući reproduksijski potencijal
 - DIREKTNO; strukturno oštećenje organa
 - INDIREKTNO; potiče hormonski poremećaj ⇒ SMANJUJE OVARIJSKU REZERVU
- Ne zaboraviti **ostale faktore** što utječu na plodnost;
 - dob
 - prethodni reproduksijski status
- **METODE PROCJENE REPRODUKCIJSKOG STATUSA** (*bazalni hormoni, AMH, AFC...*)

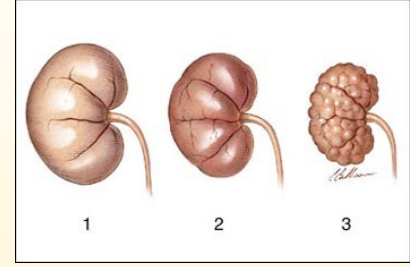
OPĆENITA REPRODUKCIJSKA PATOFIZIOLOGIJA TRANSPLANTIRANIH PACIJENATA - MUŠKARCI

- **Oštećena reprodukcija** ⇒ posljedica metaboličkih poremećaja i gonadotoksičnosti
 - ↓T, ↑FSH i LH, ↑PRL ⇒ poremećaj spermiogeneze i impotencija
 - ↑rizik prijevremene andropauze
- **Posttransplantacijski oporavak spermiogeneze** (*reafirmacija HHO osovine!*) ovisi o količini neoštećenih spermatogonija sposobnih za diferencijaciju
 - Znatno popravak pokretljivosti, ali broj i morfologija NE popravljaju se u cijelosti
- **DIJAGNOZA:** klinički pregled, hormonski status, spermiogram (*3 mj. post transpl.*) *trajanje ciklusa spermiogeneze = 74 dana*
 - često ponavljati spermiogram
 - ↑FSH = trajno oštećenje spermiogeneze, procjena nivoa INHIBIN-a (Sertoly st.)
- Kod HEMATOLOŠKIH bolesti: česta **pretransplantacijska** (*koštane srži ili matičnih stanica*) **mijeloablativna terapija, radio terapija** ⇒ IREVERZIBILNO OŠTEĆENJE GONADA
- **UTJECAJ KEMOTERAPEUTIKA i/ili IMUNOSUPRESIVA;**
 - neki jako gonadotoksični (alkilirajući kemoth. agensi odgovorni za oštećenja DNA)
 - ↑conc. CIKLOSPORIN-a ⇒ ↓conc. spermija.
 - AZATIOPRIN i INHIBITOR KALCINEURINA **ne poremećuju** muški oplodni potencijal

KRONIČNA RENALNA INSUFICIENCIJA (KRI)

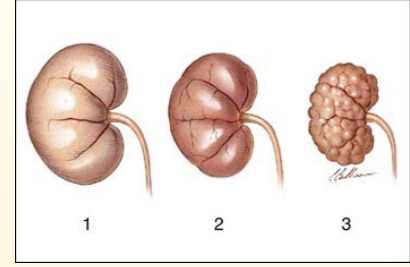


KRONIČNA RENALNA INSUFICIJENCIJA (KRI)- ŽENE

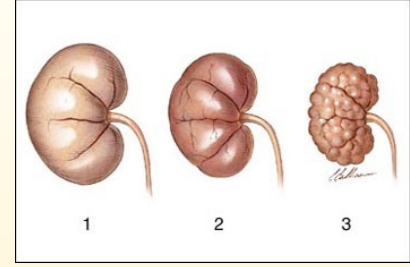


- poremećaj HHO osovine (*zbog uremičnih toksina*)
- **poremećena pulzativnost GnRH** $\Rightarrow \uparrow\uparrow\text{LH}$ i $\uparrow\uparrow\text{LH/FSH}$ odnos
- $\uparrow\uparrow\text{PRL}$ posljedica pojačane laktotropne aktivnosti (3x), sporijeg klirensa (do 1/3) i snižene osjetljivosti na dopaminergičku inhibiciju
- Ponavljajuća **peritonealna dijaliza ili hemodijaliza** popravljaju opće zdr. stanje, ali **ne i funkciju HHO** osovine \Rightarrow perzistencija smanjene plodnosti
- **KLINIČKE MANIFESTACIJE:**
 - \downarrow libido i poremećena reproduksijska funkcija
 - menstrualne iregularnosti, neuredna krvarenja, anovulacija (*uz 50% regularno menstruirajućih i SVIH s neurednim krvarenjima*), seksualna disfunkcija i umanjena plodnost
- Manifestacija poremećaja HHO osovine ovisna o;
 - **dobi nastupa KRI**
 - **trajanju KRI**
 - **kliničkom intenzitetu KRI;**

KRONIČNA RENALNA INSUFICIJENCIJA (KRI) DJEVOJČICE I ADOLESCENTICE



- Adolescentna dob \Rightarrow **pubertas tarda**;
 - KASNIJA MENARCHA (15,3 g.)
 - USPORENO KOŠTANO SAZRIJEVANJE (12,9 g.)
- Uz hemodijalizu pubertet je usporen;
 - **Dijaliza** prolongira završetak puberteta.
- **Transplantacija** \Rightarrow promptno pubertalno sazrijevanje



KRONIČNA RENALNA INSUFICIJENCIJA (KRI) ODRASLE – i-

- **Menstruacijski poremećaji;**

- ↓renalne funkcije ⇒ poremećen menstr. ciklus (oligo- i amenoreja)
- Menoragija česta u dijaliziranih

- **Anovulacija**

⇒ Samo 50% regularno menstruirajućih s KRI ovulira, te
⇒ NIJEDNA s iregularnim krvarenjima!! – uglavnom zbog:

- **abnormalnosti LH pulsatilnosti;**

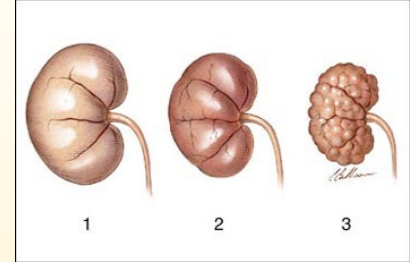
- ↑LH, ↓pulsatilnost LH (i GnRH), izostanak preovulacijskog LH skoka, ↑LH/FSH omjer
- LH odgovor na egzogeni GnRH ⇒ odgođen, izraženiji i produljeniji
- FSH odgovor na egzogeni GnRH = UREDAN

- **↑ PRL;**

- 3X ↑hipofizna sekrecija PRL (zbog smanjene osjetljivosti laktotropa na dopamineričku inhibiciju)
- 33% ↓clearance PRL-a

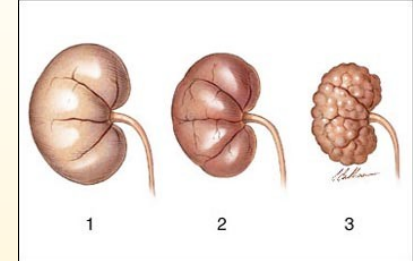
- **Neplodnost ⇒ posljedica ANOVULACIJE inducirane poremećenom HHO osovinom**

KRONIČNA RENALNA INSUFICIJENCIJA (KRI) ODRASLE – ii-

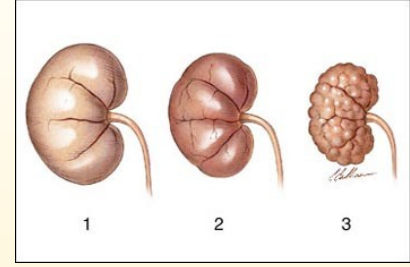


- **PRAECOX MENOPAUAZA nije tipična za KRI**
Uremija ne izaziva zatajenje funkcije ovarija (!)
 - **ALI, u 4-20% s transplantiranim bubrezima**
 - ETIOLOGIJA praecox menopauze u transplantiranih NEPOZNATA;
 - **Autoimuni** poremećaji u svezi s KRI,
 - upotreba **CYCLOPHOSPHAMID-a** (*Th; lupus nephritisa*),
 - djelovanje **imunosupresiva**
- **Uredna funkcija grafta OPORAVLJA HHO osovину**
 - Ovulatornost se vraća uz **stabilni serumski kreatinin** (<120μmol/L) uglavnom unutar 12 mj. post transpl.
 - U **73,9% transplantiranih popravlja se cikličnost krvarenja**;
 - 23-48% **raste cikličnost**
 - 42-16% **učestalost amenoreja pada**
 - Menstruiraju 5 mj. postOp.
 - Regularni ciklus se uspostavlja 6-7 mj. postOp., mada nalazimo:
 - Čest defekt lutealne faze (statist. značajno ↓midluteal serumski P4) = **subtilna ovulacijska disfunkcija**

KRONIČNA RENALNA INSUFICIJENCIJA (KRI) MUŠKARCI



- **50% dijaliziranih** \Rightarrow seksualne, hormonske abnormalnosti, poremećena spermiogeneza;
 - inhibicija spermiogeneze,
 - oštećenje sjemenih kanalića,
 - germinalna aplazija,
 - zastoj u sazrijevanju spermija
- oštećenje reprod. funkcije uglavnom je **ireverzibilno**;
 - \downarrow T, \uparrow LH i FSH, \uparrow estrogen, \uparrow PRL;
 - \uparrow E doprinose abnormalnoj funkciji testisa i u hemodijaliziranih muškaraca
 - Uz dijalizu testosteron se **MOŽE** normalizirati, ali LH i FSH ostaju povišeni.



MPO (IVF) i TRANSPLANTACIJA BUBREGA

- **1958.** uspješna **trudnoća nakon transplantacije bubrega** (donor-blizanka) 2 godine ranije*
- 1995. prva uspješna trudnoća **post IVF nakon prethodne transplantacije bubrega****
 - komplicirana DVT (unatoč niskim dozama aspirina od 10. tj. trudnoće) !!
 - bez obzira, **DVT profilaksa tijekom IVF postupka NIJE indicirana, osim kad je to indicirano iz drugih razloga.**
 - Do 2007. objavljeno manje od 100 slučajeva tromboembolizma kao komplikacije stimulacije ovulacije za IVF***

* Murray JE, Reindl DE, Kriss JL, et al. Successful pregnancy after human renal transplantation. N Engl J Med 1963;269:341-3

**Lockwood GM et al. Successful pregnancy outcome in a renal transplant patient following in-vitro fertilization. Hum Reprod 10: 1528-1530, 1995.

***Edris F et al.: Successful management of an extensive intracranial sinus thrombosis in a patient undergoing IVF; case report and review of literature. Fertil Steril 88:705.e9e14, 2007

KRONIČNA INSUFICIJENCIJA JETRE (KIJ)



KRONIČNA INSUFICIJENCIJA JETRE (KIJ)



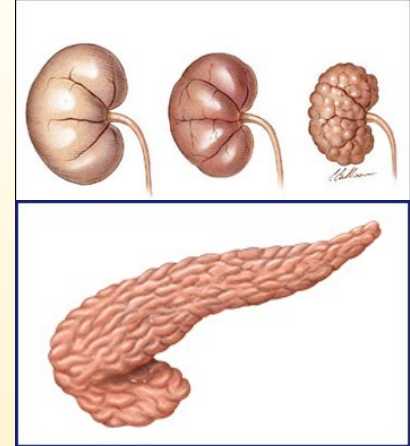
- **1/3 žene** (75% u reprodukcijskoj dobi)
- poremećaj HHO osovine
- Kasniji (1,4 g.) pubertet, menarče
- Menstruacijski poremećaji; (često prvi znak disfunkcije jetre)
 - >50% sek. amenoreja, oligomenoreja, menoragija, metroragija
- **ALKOHOLNA JETRENA BOLEST** ⇒ oštećuje **HHO osovinu** i **ovarij (!)**
 - **RANIJA MENOPAUAZA**
 - Udružena s neadekvatnim odgovorom na GnRH agoniste i CC kao i **smanjenim oslobađanjem gonadotropina**
 - u dobi 20-40 g.: smanjen broj folikula, izostanak CL, ↓produkcija E i P
- **KRONIČNA INSUFICIJENCIJA JETRE NEUZROKOVANA ALKOHOLOM**
- **VIRUSNA ETIOLOGIJA;**
 - **uredni gonadotropini, ali ↑E2, ↑T**
(zbog portosistemskog šanta slabih estrogena, androstendiona i DHEA koji se periferno konvertiraju u estrogene)

KRONIČNA INSUFICIJENCIJA JETRE (KIJ) i TRANSPLANTACIJA



- NAKON TRANSPLANTACIJE **BRZ OPORAVAK REPRODUKCIJSKE FUNKCIJE**
 - Mass et al. 1996. (n=51, <45g) **12 mj. post OLT; 95% menstruira (53% regularno)**
 - De Koning, Haagsma 1990. post OLT 76% regularno menstruira (median 8 tj. post OLT)
 - Coundi et al. 1990. 90% uredno menstruira već 7 mj. post OLT
 - Oporavak menstr. ciklusa NE KORELIRA s dobi, trajanjem amenoreje ili s dijagnozom
- **ZAKLJUČNO; u 50-75% žena post OLT ⇒ OPORAVAK REPRODUKCIJSKE FUNKCIJE**
 - opisane spontane (nepoželjne) trudnoće već 4 tj. post OLT
- 25-50% žena reproduktivske dobi sa KJI **neplodno je** nakon transplantacije jetre!!

PANKREAS + BUBREG TRANSPLANTACIJA

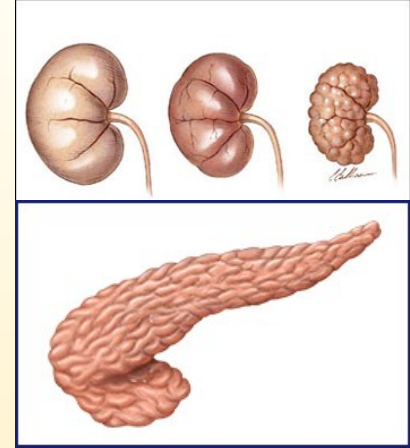


– i –

- tip 1 dijabetes; 1986. prva objavljena posttranspl. trudnoća
- 2007. prva **IVF trudnoća** u PANKREAS-BUBREG TRANSPLANTIRANE žene, 10 g. post transpl.*
- ŽENE;
hipogonadizam sa 50-70% menstruacijskih poremećaja **prije** i 12 mj. **nakon transplantacije** uz imunosupresive (nejasna direktna povezanost sa imunosupresivima)
- MUŠKARCI;
hipogonadizam prije transplantacije, ↓conc., ↓pokretljivost spermija ⇒ ↓plodnost.
 - **Nakon transpl.** -↓testosteron, ↑↑FSH i LH česti u onih na **SIROLIMUS-u** (RAPAMYCINU). Zamjena njega za EVEROLIMUS uklanja hipogonadizam
 - mnogima se plodnost **popravlja nakon transplantacije**

*Fichez A, Labrousse C, Fromajoux C et al. Successful pregnancy outcome after in vitro fertilization in a pancreas-kidney recipient. *Fertility and Sterility* 2008;90(3)(849):e1-3

PANKREAS + BUBREG TRANSPLANTACIJA



– ii-

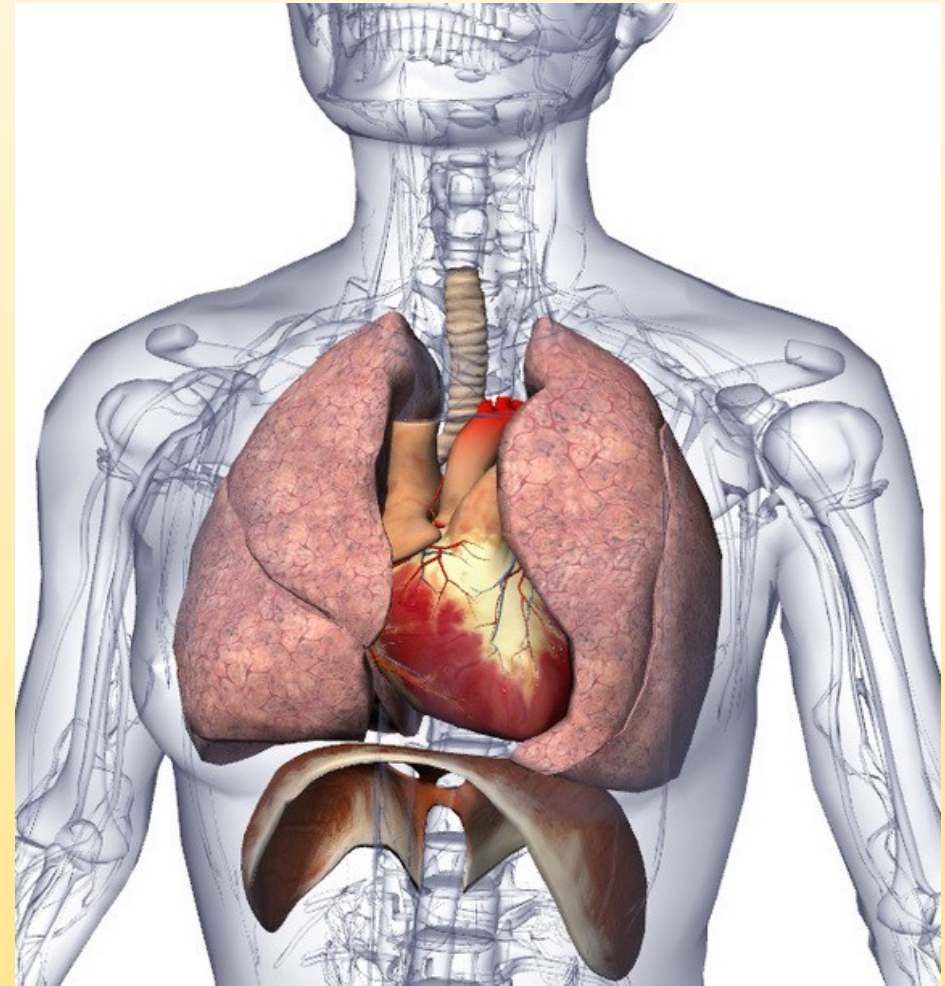
- IVF pacijentice **VISOKO RIZIČNE ZA**;
 - **OHSS** – ↑estradiol ⇒ **TROMBOEMBOLIZAM** (ne zaboraviti kako trudnoća neovisno o osnovnoj bolesti 4-5x povećava rizik tromboembolizma)
 - **OZLJEDE GRAFTA** kod OPU (anatomski odnosi)
- 2011. Smyth et al. IVF trudnoća post P+B transplantacije; porod sa 26 tj. Zbog oštećene bubrežne funkcije i hipertenzije*
- ↑stopa **PERINATALNE PATOLOGIJE**;
 - spont. pobačaj (14%), ektopična trudnoća (2%), hipertenzivni poremećaji (75%), urinarne infekcije (55%) i preeklampsija (35%)

*SmythA, Gaffney G, Hickey D et al. Successful pregnancy after simultaneous pancreas-kidney transplantation. Case Reports in Obstetrics and Gynecology 2011;2011.983592

OSTALI SOLIDNI ORGANI (SRCE, PLUĆA, SRCE-PLUĆA)

- RJEDA POJAVNOST
- za sada **NEMA opisanih trudnoća post MPO**
- **posredne spoznaje** temeljene iskustvom s transplantacijom bubrega i jetre
- nema podataka o nastupu menarče, funkciji HHO osovine
- kod **rano nastalih zatajenja** organa pubertalni se razvoj nakon transplantacije vjerojatno brzo normalizira (*uz urednu funkciju grafta*)
- kod **srce-pluća transplantacija** brz povratak plodnosti
 - kod **transpl. pluća** to ovisi o **etiologiji** bolesti
 - npr. CISTIČNA FIBROZA ⇒ cervikalni mucus, ovarijska folikularna patologija

SRCE (SRCE + PLUĆA)



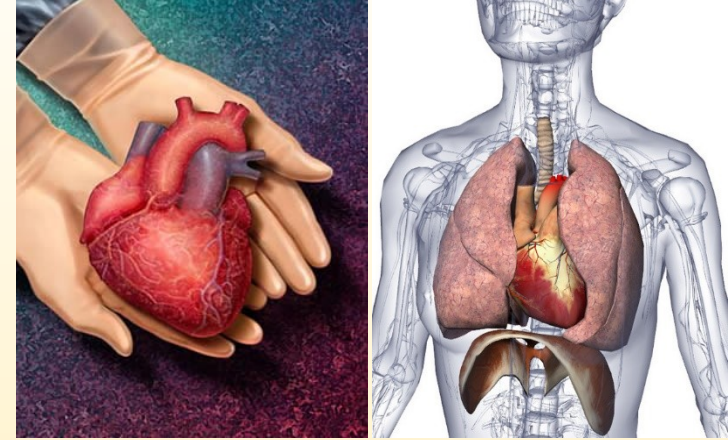
SRCE (SRCE + PLUĆA)

TRANSPLANTIRANO SRCE;

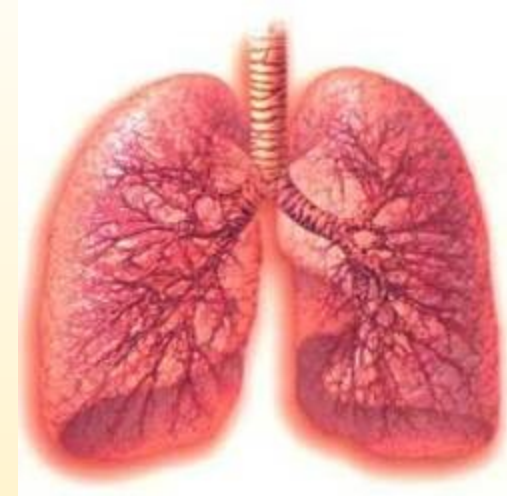
- 1986. prva uspješna trudnoća u žene s transpl. srcem
- Nema objavljenih trudnih post MPO
- patofiziološke **okolnosti u svezi s trudnoćom**;
 - srčano opterećenje, retencija tekućine, hipervolemija, poremećeni smanjeni sistemski vaskularni otpor
- **Trudnoća ne povisuje rizik za odbacivanje grafta** (max. objavljeno u 21% žena)
- Transplantirane zbog **NASLJEDNE SRČANE BOLESTI** (*mitohondrijske miopatije, dilatirajuće kardiomiopatije*) ⇒ RIZIK nasljeđivanja ⇒ PREKONCEPCIJSKO GENETSKO SAVJETOVANJE
- MPO;
 - rizik **OHSS-a, opasnost krvarenja kod OPU** (zbog ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE !!)

TRANSPLANTIRANO SRCE + PLUĆA;

- većina je postOp. normalno plodna
- ETIČKI PROBLEM; stopa preživljenja takvih ⇒ 50%=5 godina, te 25%=10 godina



PLUĆA



- oskudni, anegdotalni podaci
- Plodnost direktno ovisna i etiologiji plućnog zatajenja.
 - **Cistična fibroza;**
poremećen mucus \Rightarrow folikulogeneza \Rightarrow poremećena spermiogeneza i blok sjemenih kanalića
- **Kada smiju zanijeti? \Rightarrow 2 godine post transpl.**
(50% reakcija odbacivanja u prvoj godini postOp.)
- Nakon 2 godine ZNATNO NIŽA STOPA (27%) ODBACIVANJA GRAFTA
 - \Downarrow doze imunosupresiva \Rightarrow \Downarrow rizik infekta
- \Uparrow doze progesterona u trudnoći \Rightarrow centralni stimulirajući respiratorni efekt
 \Rightarrow \Uparrow resp. volumena \Rightarrow dispnea \Rightarrow poremećena izmjena plinova i kardiovaskularna homeostaza



NESOLIDNI ORGANI – KARAKTERISTIKE –i-

- transplantacija koštane srži i/ili matičnih stanica znatno poboljšava preživljenje u **malignoma** (*leukemija i limfom*), i **nemalighnih hematoloških bolesti** (*srpasta anemija*)
- **Kemoterapija** (alkilirajuća-ciklofosamid) i **radioterapija** – u **90% žena (i muških) uništava oplodni potencijal** (*manje od 1% reverzibilan*)
- **Primarni utjecaj bolesti;**
 - u 80% Hodgkina spermogram je patološki prije primjene terapije*
 - Pretpostavlja se kako je predležeci **mehanizam neplodnosti u muškaraca u svezi s djelovanjem PROINFLAMATORNIH CITOKINA.**
- Prije transplantacije, zbog mijeloablativne terapije preporučaju se; **ONKOFERTILITETNI prezervacijski postupci** (oocite, tkivo jajnika, sjeme)
- *1994. uspješna trudnoća nakon ET 3 prethodno smrznuta embrija, 4 godine nakon alogenične transplantacije zbog kronične mijeloične leukemije**

* Harel S et al. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma Haematologica 2011;96(11):1692-9

**Atkinson HG, Apperley JF, Dawson K, et al. Successful pregnancy after allogenic bone marrow transplantation for chronic myeloidleukemia. Lancet 1994;344(8916):199

NESOLIDNI ORGANI – KARAKTERISTIKE – ii-



- **ETIČKI problem;** krioprezervirane gamete mogu „reafirmirati“ malignu bolest, osobito u onih s planiranom autolognom transplantacijom matičnih stanica
- **STRATEGIJA:**
 - **izbjegavati alkilirajuće** (ABVD=adriamycin, bleomycin, vincristine i doxorubicin)
 - Upotreba **aGnRH prije kemoterapije:** opcija s nesigurnim benefitom*
 - ASCO I ASRM inzistiraju na pravovremenom **savjetovanju pacijenata** u smislu prezervacije plodnosti. (23-42% pacijenata kojim je bilo dostupno, BIRAJU metode prezervacije plodnosti**)
- **DODATNI PROBLEM:**

Slabiji ovarijski odgovor u pacijentica kandidata za transplantaciju koštane srži li matičnih stanica **i prije pretransplantacijske mijeloablativne terapije**, posebno u mlađih od 30 g.

 - Iznimno rijedak oporavak funkcije gonada nakon pretransplantacijske mijeloablativne terapije

*Chen H, Li J, Hu L. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Reviews (Online)* 2011;(11). Cd008018

**Senapati S, Morse CB, Sammel MD, et al. Fertility preservation in patients with haematological disorders: a retrospective cohort study. *Reproductive Biomedicine Online* 2014;28(1):92-8

OPĆI PRINCIPI PREKONCEPCIJSKE OBRADE – i-

BUBREG

JETRA

SRCE

PLUĆA

- Idealno **>12 mj. post transplantacije** (ovisno o organu)
- Dobra i **stabilna funkcija grafta**
- Dobro **opće zdr. stanje**
- **Bez epizoda akutnog odbacivanja**
- **Bez akutnog infekta**
- **Stabilni imunosupresivni režim**
 - barem 6 mj. prije planirane trudnoće (ili MPO) isključiti iz terapije MMF i sirolimus (kontraindicirani u trudnoći)

OPĆI PRINCIPI PREKONCEPCIJSKE OBRADE –ii–

BUBREG

JETRA

SRCE

PLUĆA

- Isključiti (zamijeniti) svaku drugu u trudnoći kontraindiciranu terapiju (npr. za hipertenziju)
- Dobro reguliran RR
- Adekvatno **prekonceptijsko savjetovanje** (kod prisustva nasljednih bolesti)
- Procjena renalne i jetrene funkcije (biokemijske lab. pretrage) zbog ↑rizika za preeklampsiju
- Kvantifikacija ev. prisutne proteinurije

ORGAN-SPECIFIČNI PRINCIPI PREKONCEPCIJSKE OBRADE

SRCE;

- EKG, UZV srca, (za komplicirane; koronarna angiografija, kateterizacija „desnog“ srca, ev biopsija)

PLUĆA;

- Spirometrija ⇒ uredni testovi plućne funkcije (2 godine post transpl.)

BUBREG;

- Serumski kreatinin <1,5 mg/dl, proteinurija <0,5 g/dan
- Uredan UZV grafta (bubrega) bez znakova ektazija

SRCE+PLUĆA

- Detekcija ev. prisutne renalne disfunkcije (proteinurija ⇒ protein/kreatinin, 24-h proteinurija)
- Procjena jetrene funkcije (↑rizik preeklampsije) radi kasnije usporedbe

POSEBNE OKOLNOSTI PREKONCEPCIJSKE OBRADE –

NASLJEDNE BOLESTI

BUBREG; nasljedna komponenta (genetsko savjetovanje)

- **VUR** se nasljeđuje autosomno dominantno (antenatalno UZV praćenje fetusa)
- **Adultna policistična bolest bubrega**
- **Alport-ov sindrom;** X-vezano ili autosomno recesivno nasljeđe (poremećaj gena za kolagen tip IV – bazalne membrane bubrega, oka, uha)

JETRA; nasljedna komponenta (genetsko savjetovanje)

- **α -1-antitripsin deficijencija, hemokromatoza**
- **Alagille sindrom;** bilijarna atrezija \Rightarrow opstr. kolestaza (autos. dominantno)
- **Caroli sindrom;** intrahep. bilijarna dilatacija \Rightarrow portalna hipertenzija \Rightarrow kong. jetrana fibroza (autos. dominantno)

PLUĆA; Cistična fibroza

SRCE:

- **Peripartalna kardiomiopatija (?)**
- **Nasljednje srčane greške** (u 8% potomaka)
- **Mitohondrijska kardiomiopatija**

POSEBNE OKOLNOSTI PREKONCEPCIJSKE OBRADE

CIJEPLJENJE; rutinska praksa

- Gripa, pneumokok, hepatitis B i tetauns, rubela
- Imunizacija živim atenuiranim cjepivom KONTRAINDICIRANA !

OPTIMIZACIJA IMUNOSUPRESIJE;

- Svi prolaze kroz posteljicu! (*srećom, prvo kroz fetalnu jetru*)
- NEŠTETNI;
 - **prednizolon** (15 mg/dan)
 - **azatioprin** (<2 mg/dan)
 - **inhibitor kalcineurina** (često fluktuiraju u trudnoći ⇒ opasnost odbacivanja)
 - **ciklosporin** (pada u trudnoći, te traži 33% povećanje doze nakon 20. tj.; paziti neposredno post partum!)
 - **takrolimus** ↑rizik IUGR-a
- OPREZ !! ⇒ HIPEREMEZA GRAV. ⇒ ↓apsorpcija ⇒ ↓imunosupresija

POSEBNE OKOLNOSTI PREKONCEPCIJSKE OBRADE

OPTIMIZACIJA IMUNOSUPRESIJE;

- **MYCOPHENOLATE MOFETIL (MMF)** („Cellcept”)
 - Prometabolit mikofenolne kiseline; U kombinaciji s prednizolonom i takrolimusom; 1. LINIJA TERAPIJE (post transp. bubrega)
 - U liječenju **SISTEMSKOG LUPUSA**
 - **TERATOGEN** ⇒ **EX/ 6 tj. prije trudnoće, NE u dojilja!**
 - za ljude: rascjepi nepca, mikrognatija, očni hipertelorizam, atrezija slušnog kanala, ektopični bubreg, ageneza korpus kalozuma
 - **NEMA NEGATIVAN EFEKT NA OPLODNI POTENCIJAL MUŠKARCA** (možda kod žena!?)
- **SIROLIMUS (RAPAMICIN)**
 - potentni makrolidni imunosupresiv ⇒ **EX/ 6 tj. prije trudnoće, NE u dojilja!**
 - *U štakora nije teratogen, ali učestaliji IUGR i zakašnjela osifikacija*
 - **NEGATIVAN, ali REVERZIBILAN** (*nakon prekida uzimanja*) utjecaj na reproduksijski potencijal muškaraca (↓T, ↑LH i FSH ⇒ LOŠ SPERMIOGRAM)

POSEBNE OKOLNOSTI PREKONCEPCIJSKE OBRADE

OPTIMIZACIJA KOMORBIDITETA;

• HIPERTENZIJA

- TRANSPL. BUBREGA;
 - 73% transpl. bubrega je hipertenzivno \Rightarrow + još 25% koji $\uparrow\uparrow$ RR razviju u trudnoći
 - Preeklampsija u 15-37% transpl. bubrega (i više u bubreg+pankreas transpl.)

U jetre, srca, pluća nešto rjeđe.

- TRANSPL. PLUĆA; Hipertenzija u 51% u 12 mj. post transpl., te u 85% nakon 5 godina!
- TRANSPL. JETRE; U 35% trudnih $\uparrow\uparrow$ RR
- TRANSPL. SRCA; u 46% trudnih $\uparrow\uparrow$ RR i u 10% trudnih preeklampsija
- TRANSPL. PLUĆA; (15 trudnoća – 9 poroda); 53% $\uparrow\uparrow$ RR i u 13% preeklampsija

* Armenti VT et al. Report from the National Transplantation Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. Clin Transpl 2004:103-14

POSEBNE OKOLNOSTI PREKONCEPCIJSKE OBRADJE

OPTIMIZACIJA KOMORBIDITETA;

- **HIPERTENZIJA TERAPIJA IZBORA \Rightarrow METILDOPA**
 - **Atenolol** – IUGR – izbjegavati
 - **Labetolol** – prihvatljiv (osim kod astmatičarki),
 - **Blokatori kalcijских kanala** – dozvoljeno
 - **Hidralazin** (u kombinaciji s metildopom) – može
- **Inhibitori konverzije angiotenzina**; **NIKAKO**, zbog kongenitalnih malformacija
- **Angiotenzin receptor antagonisti**; **NIKAKO**, zbog kongenitalnih malformacija
 - 2. trimestar \Rightarrow oligoamnij, IUGR, displazija bubrega, anurija, renalna insuf., intrauterina fetalna smrt
- **DIURETICI**; **kontraindicirani** (hipovolemija \Rightarrow \downarrow placental. protok) – samo iznimno

POSEBNE OKOLNOSTI PREKONCEPCIJSKE OBRADE

OPTIMIZACIJA KOMORBIDITETA;

• DIJABETES

- U transpl. bubrega čest u KRI zbog dijabetičke nefropatije
- **NOVONASTALI dijabetes nakon transplantacije**
 - Steroidi i takrolimus \Rightarrow $\uparrow\uparrow$ rizik za intoleranciju glukoze (5x $\uparrow\uparrow$ kod uzimanja takrolimusa nego ciklosporina) – potrebno učestalo testiranje tolerancije glukoze u trudnoći
 - 3-12% trudnih transpl. bubrega ima dijabetes
- $\uparrow\uparrow$ rizik za anomalije, prematurnost, preeklampsiju
- $\uparrow\uparrow$ rizik za proteinuriju kod onih s dijabetičkom nefropatijom;
- $\uparrow\uparrow$ rizik tromboembolije
 - Th: niskomolekularni heparin
- Pacijentice na oralnim antiglikemicima \Rightarrow potreba za inzulinom

POSEBNE OKOLNOSTI PREKONCEPCIJSKE OBRADE

OPTIMIZACIJA KOMORBIDITETA;

- **SISTEMSKI LUPUS (SLE)** 1-2% onih što čekaju bubreg (uglavnom mlađe)
 - ↑stopa spont. pobačivanja (habitualni)
 - Kod poz. **LAC i antikardiolipinskih protutijela** ⇒ **Th**: niskomolekularni heparin u trudnoći
 - ↑rizik za prematurnost i preeklampsiju (ev. profilaksa niskim dozama aspirina iza 12. tj.)
- **INFEKCIJE** (↑rizik zbog imunosupresije)
 - **BAKTERIJSKE** (asimpt. bakteriurija (2-10%) ⇒ simptomatski uroinfekt (30%)
 - **Akutni pijelonefritis**; mjesečno UK i AB. CILJ: liječiti bakteriuriju, ponekad kontinuirano (izbaciti trimetoprim prije moguće trudnoće)
 - **GLJIVIČNE**
 - **VIRUSNE...**

POSEBNE OKOLNOSTI PREKONCEPCIJSKE OBRADE

OPTIMIZACIJA KOMORBIDITETA;

- **VIRUSNE INFEKCIJE** (↑rizik zbog imunosupresije)
 - **Hepatitis B** – čest kod dijaliziranih
 - Transplantirane HBV DNA pozitivne; (↓preživljenje, ↑stopa odbacivanja grafta)
 - antiviralna Th (izbjegavati LAMIVUNIDE u 1. trim.)
 - Hepatitis B nositelji; uglavnom uredna trudnoća uz ↑rizik vertikalne transmisije
 - Vakcina+imunoglobulini preveniraju vertikalni prijenos u 95%
 - **Hepatitis C** – najčešći kod transplantiranih bubrega (11-49% HCV pozitivnih)
 - ↑rizik posttranspl. bolesti - zbog imunosupresije
 - Th **ribavarin**-om kontraindicirana u trudnoći (6 mj. postTh; odgađati trudnoću)
 - Vertikalna transmisija u 5-10% HCV-RNA pozitivnih majki

POSEBNE OKOLNOSTI PREKONCEPCIJSKE OBRADJE

OPTIMIZACIJA KOMORBIDITETA;

- **VIRUSNE INFEKCIJE** (↑rizik zbog imunosupresije)
 - **CMV** – najčešći posttranspl. (u prvih 12 mj. - ↑imunosupresija), asimpt. u 90%
 - Profilaksa ⇒ kod seronegativnih koji su dobili graft od seropozitivnog nositelja
 - **ganciklovir** i **valganciklovir**; – teratogeni i 3 mj. nakon primjene
 - valaciklovir- prometabolit aciklovira koji NIJE kontraindiciran u trudnoći
 - **HSV** – aciklovir
 - **ZOSTER** – profilaksa i.v. imunoglobulinom kod kontakta s oboljelim

POSEBNE OKOLNOSTI PREKONCEPCIJSKE OBRAD

OPTIMIZACIJA KOMORBIDITETA;

- **ANEMIJA**

- zbog supresije koštane srži imunosupresivima;
 - AZATIOPRIN,
 - MMF (MYCOPHENOLATE MOFETIL) („Cellcept”) (ali je KONTRAINDICIRAN u trudnoći)
- zbog KRI u transplantiranih bubrega

- **TERAPIJA:**

- ERITROPOETIN kod Hct<30%; prije i u trudnoći-ne prolazi posteljicu, nije teratogen (OPREZ! ⇒ izaziva ↑RR)
- TERAPIJSKI CILJ; Hb>120g/L

POSEBNE OKOLNOSTI PREKONCEPCIJSKE OBRADE

OPTIMIZACIJA KOMORBIDITETA - OSTALO;

- **POSTTRANSPLANTACIJSKA ERITROCITOZA** (Hct>51%)
 - 20% transpl. bubrega (do 2 g. post transpl.)
 - zbog ↑sekrecije eritropoetina
 - ↑rizik tromboembolije
- **HIPERLIPIDEMIJA**
 - STATINI teratogeni (CNS) – prekinuti terapiju PRIJE trudnoće
- **POVIŠEN NIVO PARATHORMONA** (u 77% transplantiranih bubrega)
 - TERAPIJA:
 - Alfakalcidol, kalcij, bisfosfonati (prolaze posteljicu, upitan učinak na trudnoću)
 - cinacalcet (NE U TRUDNOĆI)

LIJEČENJE NEPLODNOSTI- GENERALNE PREPORUKE

(temeljem iskustva s transpl. jetre i bubrega):

- procjena funkcije grafta (transplant. tim)
- *ukoliko je graft funkcionalan, RR uredan, bez znakova odbacivanja – 1-2 godine post transpl.
 - doza imunosupresiva je tada minimalno moguća
 - antivirusna profilaksa je provedena
 - rizik odbacivanja je minimalan

*McKay DB, Josephson MA: Pregnancy in recipients of solide organs: effects on mother and chilf. N Eng J Med 354:1281-1293, 2006

LIJEČENJE NEPLODNOSTI- ETIČKE DVOJBE

- **utjecaj buduće trudnoće na graft**
- **stupanj povećanog zdravstvenog rizika za majku**
- **procjena brojnih mogućih rizika za dijete** rođeno iz trudnoće transplantirane pacijentice

ODLUKA O NAČINU LIJEČENJA

- ovisno o etiologiji neplodnosti
- **CILJ** ⇒ jednoplodna trudnoća, terminski porod zdravog djeteta
- odabir metode s **NAJMANJIM mogućim rizikom** za:
 - **OHSS**
 - **višeplodnu trudnoću** (najčešći rizici MPO)
 - kod AIH; letrozol – lijek izbora
 - CC (rizik za dvojke približno 5-10%, za trojke <1%),
 - letrozol (podjednako učinkovit kao i CC, čini se i s manjim rizikom za višeplodnost)
 - kod IVF-a; blagi gonadotropinski protokoli, single ET
 - obavezna down-regulacija stimuliranog sa agonistima i antagonistima GnRH u stimuliranih ciklusa (prednosti i nedostaci agonista)*
 - **BOI II antagonisti**: kraći stimulacijski protokol, veća uspjehnost u porođaju

OHSS i TRANSPLANTIRANE

- 2000. prvi OHSS post IVF u prethodno transplantiranog bubrega*
- netipična slika; povećani jajnici, oligurija, visoki kreatinin BEZ hemokoncentracije, ascitesa, izljeva u prsište, bez hipoalbuminemije
 - autori zaključuju da je bubrežna funkcija kompromitirana **mehaničkom ospstrukcijom transplantiranog bubrega povećanim jajnicima.**
- OHSS izaziva renalnu disfunkciju opće poznatom posljedičnom **hipovolemijom, ali i mehaničkim utjecajem na graft.**
- PREVENCIJA:
 - blagi protokoli, antagonisti, ev. potreban coasting i odustajanje
 - OPU – KRYO - FET

*Khalaf Y et al: Ovarian hyperstimulation syndrome and its effect on renal function in a renal transplant patient undergoing IVF treatment: case report. Hum Reprod 15:1275-1277, 2000

MPO LIJEČENJE TRANSPLANTIRANIH- ii-

KRIOPREZERVACIJA EMBRIJA:

- Samo za: odrasle, u stabilnoj vezi ili braku il koje se odluče za oplodnju s doniranim sjemenom
- Problem vremenskog **odgađanja liječenja osnovne bolesti** (2-4 tj. i više) - često neprihvatljivo u akutnoj onkološkoj krizi (adekvatni informirani pristanak u svezi s postupanjem s embrijem za slučaj smrti pacijentice).

KRIOPREZERVACIJA OOCITA;- sigurna, komparabilno uspješna u usporedbi s IVF-om sa svježim oocitama

- češće kromosomske abnormalnosti, razvojne anomalije fetusa rođenih od krioprezerviranih oocita
- ASRM i ESHRE preporučuju krioprezervaciju oocita u žena za koje se planira gonadotoksična terapija, idealno mlađih od 30 godina

MPO LIJEČENJE TRANSPLANTIRANIH-iii-

KRIOPREZERVACIJA JAJNIKA:

- za djecu i adolescentice s rizikom za prijevremenu ovarijsku insuficijenciju (LSC-parcijalna ili totalna ovarijektomija - krioprezervacija prethodno izoliranog kortikalnog ovarijskog segmenta; kasnija reimplantacija (ortotopična ili heterotopična)
- 2009. objavljeno 13 porođenih prethodno liječenih Hodgkin limfoma*.
- OPREZ: rizik za reimplantaciju malignih stanica - histološki pregled ovarijskog tkiva koje se krioprezervira**

**von Wolff M, Donnez J, Horvatta O, et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy - a technique in its infancy but already successful in fertility preservation. European Journal of cancer (Oxford, England: 1990) 2009;45(9):1547-53*

**Bltinger SE, Nazaretian SP, Gook DA, et al. Detection of Hodgkin lymphoma within ovarian tissue. Fertility and Sterility 2011;95(2):3-6*

KOMPLIKACIJE MPO-a U TRANSPLANTIRANIH

- **VIŠEPLODNE TRUDNOĆE**; hipertenzija, pobačaji, prijevremeni porod, SC...
 - ASRM i ESHRE sugeriraju **single ET** u fazi blastociste
 - selektivni fetocid - opcija zbog rizičnosti za majku i preostale fetuse
- **OHSS** (jaki 0,1-0,2%)
 - METODE PREVENCIJE (odgoda ET, trigerring ovulacije sa agonistima...)
- **TROMBOEMBOLIZAM**
 - ↑RIZIK iz razloga; estrogeni, OHSS, kirurške intervencije (OPU), trudnoća..
- Rutinska tromboprofilaksa NIJE metoda izbora, osim u onih s visokim rizikom koagulopatije
- **INFEKCIJE** povećan rizik zbog imunosuprimirajućeg statusa
 - (KOD NEUTROPENIJE ANTIBIOTSKA PROFILAKSA)
 - opći rizik kod OPU (0,01-0,6%)
- **MPO i ANESTEZIJA**; - povećan rizik zbog multiplog komorbiditeta
 - prethodna anesteziološka procjena - procjena potrebe intubacije
- **RIZIK za K-V komplikacije, CVI, tromboemboliju, respiracijske poremećaje, reakcije na lijekove...**
 - ASA klasifikacija rizičnosti

ZAKLJUČCI

- sve bolja stopa preživljenja - QoL - reproduksijske želje
- BOLEST ⇒ poremećaj HHO osi, anovulacija, neplodnost
- Transplantacija popravlja zdravlje i reproduksijski potencijal
- podjednaki **rizik gonadotoksičnosti** (*radio terapija ili kemoterapija*) za oba spola
- KRIOPREZERVACIJA je opcija za sve
- MPO u transplantiranih uglavnom uspješna **bez kompromitiranja alografta**
- MPO barem **1-2 (5) godine post transpl.**
- **CILJ MPO-a:** zdravo, terminski porođeno dijete bez negativnog utjecaja na zdravlje majke
- **MULTIDISCIPLINARNOST** OBAVEZNA (medicinski, etički i psihosocijalni aspekti)
- pravovremeno predviđanje mogućih komplikacija, metode prevencije istih
- Najčešće komplikacije: **višeplodne trudnoće i OHSS**
 - Preporuka za single ET - najbolja prevencija
 - Kod rizika za oboje; odustajanje i naknadni FET