

# Adatok az „önként vállalt gyermektelenség” csökkentésére gyulladásos bélbetegségben

Hagymási Krisztina dr. ■ Miheller Pál dr. ■ Tulassay Zsolt dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A gyulladásos bélbetegség fiatal, termékeny korban lévő felnőtteket érintő megbetegedés, amelynek népesedési következményei sem elhanyagolhatóak. Míg a termékenység (férfiak szulfasalazinkezelésétől, illetve ileum-poch anális anastomosison átesett nőktől eltekintve) nem különbözik jelentősen az átlaglakosságétól, az „önkéntes gyermektelenség” előfordulása nagyobb, 14–18%. A betegek megfelelő felvilágosítása a terhesség kimeneteléről, a gyógyszerelés lehetőségeiről, azoknak nem kívánt hatásairól, a család bevonása a döntéshozatalba kiemelt jelentőségű, amellyel a gyulladásos bélbetegségben szenvedők és családjuk „önkéntes gyermektelenségének” aránya csökkenthető, a gyógyszeresedés elfogadása javítható. A szerzők összefoglalják a gyulladásos bélbetegségnek a termékenységet, a terhesség kimenetelét befolyásoló hatását, a gyógyszerelés lehetőségeit a fogantatás előtt, a terhesség, illetve a szoptatás alatt. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 1855–1862.

**Kulcsszavak:** gyulladásos bélbetegség, termékenység, gyógyszeresedés, szoptatás, „önkéntes gyermektelenség”

## Data for the decrease of “voluntary childlessness” in inflammatory bowel disease

Inflammatory bowel disease is a chronic disorder affecting young adults in their reproductive years, hence its population consequences are not negligible. While fertility in inflammatory bowel disease is the same with the general population (except for male patients with sulphasalazine treatment and females with ileum-poch anal anastomosis), “voluntary childlessness” is higher, 14–18%. Patients require accurate counseling addressing fertility, pregnancy course and outcome. They need to be informed appropriately about risks and benefits of medications in inflammatory bowel disease in order to assist their decision making, decrease “voluntary childlessness” and improve compliance. Authors review the issues related to fertility, outcome of pregnancy, medical treatment options before and during pregnancy as well as during breastfeeding in inflammatory bowel disease. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 1855–1862.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, fertility, outcome, medication, lactation, “voluntary childlessness”

(Beérkezett: 2012. szeptember 29.; elfogadva: 2012. október 18.)

### Rövidítések

CD = Crohn-betegség; GWAS = genome-wide associations study; IBD = gyulladásos bélbetegség; CU = colitis ulcerosa

A gyulladásos bélbetegség (IBD), a Crohn-betegség (CD), valamint a colitis ulcerosa (CU) idült megbetegedés, amely fiatal, termékeny korban lévő felnőtteket érint, így népesedési következményei sem elhanyagolhatóak.

A gyermektelenség előfordulása nem különbözik az átlagnépességtől inaktív betegségben. A Crohn's and Colitis Foundation of America felmérése alapján az „önkéntes gyermektelenség” előfordulása Crohn-betegségben 18%, colitis ulcerosában 14% (vs. átlagnépesség: 6%) [1]. A betegek 19%-át foglalkoztatja a betegség terhességre kifejtett hatása. Többségük (84%) véleménye, hogy gyógyszerelésük a terhességüket veszélyezteti, s ezért kezelésüket megszakítják vagy a gyógyszeradagot csökkentik [2].

A betegek megfelelő felvilágosítása a terhesség kimeneteléről, a gyógyszerelés lehetőségeiről kiemelt jelentőségű, amellyel a gyulladással járó bélbetegségben szenvedő családok önként vállalt gyermektelenségének aránya csökkenthető, a gyógyszeres kezelés elfogadása javítható.

A szerzők összefoglalják a gyulladással járó bélbetegségnek a termékenységet, a terhesség kimenetelét befolyásoló hatását, a gyógyszerelés lehetőségeit a fogantatás előtt, a terhesség, illetve a szoptatás alatt.

## Öröklődés

A genetikai tényezők, az öröklődés szerepét, a környezeti tényezők mellett, ikervizsgálatok eredményei bizonyítják a CD, illetve a CU kialakulásában. A gyulladással járó bélbetegségben szenvedő szülők gyermekeinek esélye 2–13-szoros a betegség kialakulására az átlagnépességhez viszonyítva. A CU és a CD kockázata az elsőfokú rokonokban 1,6%, illetve 5,2% [4]. Egy szülő érintettsége esetén az IBD kockázata 8–11%, két beteg szülő esetén 20–35% [3].

Monozigóta ikrek konkordanciaaránya 10–15% (14–19%) colitis ulcerosában és 30–35% (20–50%) Crohn-betegségben, amely a nem genetikai tényezők jelentőségét jelzi [5].

A CU életkorillesztett relatív kockázata 2–8%, a CD-é 5–10% az elsőfokú rokonokban. Mindkét betegség kialakulhat az elsőfokú rokonokban, de az idősebb rokon betegségének megjelenése a leggyakoribb. Az anticipáció jelensége, az, hogy a betegség az utódokban fiatalabb életkorban jelenik meg, nem egyértelmű. A betegség halmozódása bizonyos etnikai csoportokban (különösen askenázi zsidók) a genetikai tényezők szerepét erősíti [4].

A teljes emberi genetikai állományra (genomra) kiterjedő asszociációs vizsgálat (genome-wide associations study – GWAS) Crohn-betegségben 71, colitis ulcerosában 47, ezek közül 28 közös betegségre hajlamosító génhelyet (locust) azonosított. A fogékonysági alléleknek más genetikai és nem genetikai tényezőkre van szükségük a betegség megjelenéséhez [5]. Bizonyos genetikai tényezők az IBD kialakulására, míg mások kifejezetten CD vagy CU megjelenésére hajlamosítanak [4].

## Termékenység

A betegségaktivitás, a reproduktív szerveket érintő gyulladás, a gyógyszeres kezelés, a korábbi sebészeti beavatkozások, valamint a pszichés tényezők is befolyásolják a termékenységet IBD-ben [3]. Inaktív CD és CU esetén a terméketlenség az átlaglakosságával megegyező [6], 7–12% [3, 7, 8].

Aktív betegségben szenvedő CD-s betegek termékenysége csökken [3, 9, 10]. A termékenységet a betegségremisszió normálissá teszi, ezért CD-ben szenvedő

nőknél a gyermekvállalásra a remisszió eléréséig javasolt várni [3].

A CU-s betegek termékenysége is normális, ha nem volt korábban műtéti beavatkozás [3, 9]. Restoratív proctocolectomia (total proctocolectomia, perinealis ilealis reservoir és ileoanalis anastomosisképzés) a betegek terméketlenségének kockázatát növeli (40% vs. 29% nem műtött betegek) [10], amelynek hátterében a hegképződés, az összenövések okozta tubaelzáródás áll [3, 9, 10, 11]. Az ileorectalis anastomosis a termékenységet megőrzi [12]. Termékeny nők esetében a gyermekvállalás előtt ezért colectomia javasolt ileorectalis anastomosissal vagy subtotalis colectomia ileostomával, míg terhesség után ileum-pouch anastomosis végezhető [3, 6, 9]. Laparoskopos ileum-pouch anastomosis az adhéziók kialakulásának esélyét csökkenti [9].

Az aktív gyulladás, bizonyos sebészeti beavatkozások, egyes gyógyszerhatóanyagok, például a szulfasalazin és a metothrexat férfiakban átmenetileg csökkentik a termékenységet [6, 7]). A szulfasalazin, szabad gyökös folyamatokat is feltételezve, 60%-ban eredményezhet átmeneti, visszafordítható sperma-rendellenességet (oligospermia, csökkent motilitás, alaki eltérések), terméketlenséget, amelyért a szulfapiridin alkotó felelős [9]. Az infliximab a spermiumok motilitási zavarához vezethet, de a spermaterfogatót növeli, a férfitermékenységet befolyásoló hatásának további vizsgálata szükséges még [9]. A sebészeti beavatkozások nem, vagy csak kismértékben befolyásolják a férfitermékenységet. Ileum-pouch anastomosisban a szexuális rendellenesség (impotencia, retrográd ejakuláció) előfordulása 25,7% [6, 13]. A rectalis excisio is impotenciához és az ejakuláció zavaraihoz vezethet, de az átlaglakossághoz hasonló vizsgálatok nincsenek [8].

Bár az IBD-s betegek termékenysége (az ileum-pouch anastomosison átesett nők és a szulfasalazint szedő férfiak kivételével) nem különbözik jelentősen az átlagnépességtől, az IBD-s családok mégis kisebbek, amely a betegség átörökítésétől, a veleszületett rendellenességektől, valamint az alkalmazott gyógyszerek fejlődési rendellenességet okozó hatásától való félelem következménye, s az „önkéntes gyermektelenségre” („voluntary childlessness”) hívja fel a figyelmet [9].

## A terhesség kimenetele

A gyulladással járó bélbetegség az alultápláltság, a gyulladás, illetve a gyógyszeres kezelés következtében befolyásolhatja a terhesség kimenetelét.

A gyulladással járó bélbetegség terhességlefolyást, -kimenetelt befolyásoló hatásáról ellentmondásos eredmények vannak az irodalomban, de az egyértelmű, hogy remisszióban lévő betegségben a terhességkimenetel nem különbözik jelentősen az átlagos lefolyástól. Aktív betegségben a spontán vetélések, a koraszülések, valamint a kis születési súly kockázata nő [9].

*Cornish és mtsai* metaanalízise (2007) alapján (1952 CD, 1113 CU, 320 531 kontroll) a gyulladós bélbetegség a koraszülés gyakoriságát 1,87-szorosra, a kis születési súly (<2500 g) gyakoriságát több mint kétszeresre, a császármetszés előfordulását 1,5-szeresre, a veleszületett rendellenességeket 2,37-szorosra növelte. A kis születési súly, a császármetszés is csak CD-beteg esetében volt statisztikailag jelentősen (szignifikánsan) gyakoribb, míg a veleszületett rendellenességek CU-ban voltak gyakoribbak. Sem a CU, sem a CD nem növelte a halvaszületés vagy az intrauterin növekedési elmaradás előfordulását. A metaanalízis megfigyeléses vizsgálatok elemzésén alapult, és a betegségaktivitást nem vizsgálták [14].

Több mint 700 CD-s és 1300 CU-s beteg 83 (71–93%), illetve 85%-ában (76–97%) volt normális a terhességfolyás inaktív betegségben. A terhességek 1%-ában észleltek születési rendellenességet, a spontán vetélések, valamint a halvaszületések aránya is hasonló volt az egészséges lakossághoz hasonlítva. Aktív betegségben a normális terhességek aránya kisebb volt (54, illetve 65%) [15].

A gyakoribb szövődményeket (idő előtti szülés: 11,73 vs. 6,25%, kis születési súly: 12,76 vs. 5,55%) ázsiai munkacsoport eredményei is megerősítették CU-ban [16].

Összesen 116 várandós IBD-s anyát hasonlítottak össze 56 398 kontroll adataival. Nem volt különbség a két csoport között az újszülöttkori szövődmények (kis születési súly, igen kis születési súly, intrauterin növekedési elmaradás, Apgar-pontszámok, veleszületett rendellenességek) tekintetében. A szülés előtti (ante partum) szövődmények (idült magas vérnyomás, hyperemesis gravidarum, praeclampsia, koraszülés) is hasonlóak voltak a két csoportban, míg a szülésindukció, a chorioamnionitis és a császármetszés gyakoribb volt az IBD-s csoportban. A Crohn-betegség, a korábbi műtét, a kevésbé aktív lefolyás (quiescent betegség: kevesebb fellángolás a terhesség alatt) a kis születési súly kisebb kockázatát jelentették [17].

*Stephansson és mtsai* 2011-es tanulmánya alapján a colitis ulcerosa a koraszülés, az idő előtti és a programozott császármetszés, az elmaradott születési súly, valamint az újszülött-halálozás gyakoriságát növelte, míg a betegség és a veleszületett rendellenességek között nem volt kapcsolat. A CU aktivitása is befolyásolta a lefolyást [18].

Összességében a koraszülés (3-szoros), a kis születési súly (<2500 g, 2–9-szeres), a magzati növekedési elmaradás (4–6-szoros), a császármetszés (1,5–9-szeres), illetve a halvaszületés (7-szeres) gyakoribb előfordulásáról számoltak be IBD-ben, illetve a colitis ulcerosa a veleszületett rendellenességek (2–4-szeres) gyakoriságát növelte [19].

Crohn-betegségben a koraszülés, illetve a kisebb születési súly kockázata nagyobb, a halott magzat és a veleszületett rendellenességeké nem, illetve a spontán vetelés

sem gyakoribb. A magzati halálozás a sebészi beavatkozásnál nagy, a vetelés, illetve a halvaszületés aránya 18–40% [8].

A témában az egyetlen prospektív tanulmány *Bortoli és mtsai* több centrumban végzett, eset-kontroll vizsgálata. A 145 CD-s, valamint a 187 CU-s anyánál a vetelés, a koraszülés, a császármetszés, a veleszületett rendellenességek, a születési súly rendellenességei nem voltak gyakoribbak IBD-ben nem szenvedő nőkhöz hasonlítva. A 35 évnél idősebb anyai életkor volt a koraszülés és a veleszületett rendellenességek egyetlen kockázati tényezője. A betegek többsége remisszióban volt (CD: 86%, CU: 88%), illetve a betegek kis aránya részesült (CD: 22%, CU: 10%) immunmoduláns kezelésben [20].

A betegség aktivitása a terhesség, valamint a szülési szövődmények kockázati tényezője, ezért a betegség remisszióban tartása kiemelkedő jelentőségű IBD-ben [3], bár *Molnár és mtsai* eredményei alapján sem a betegség aktivitása, sem a gyógyszeres kezelés nem befolyásolta a koraszülést és a kis születési súlyt [21].

A szülés előtti, illetve utáni kórisme-felállítás nem befolyásolta jelentősen az anyai szövődményeket és a szülés kimenetelét. IBD-s anyák újszülöttjeinél gyakoribb volt a növekedés-visszamaradás és a császármetszés. Azoknál az anyáknál, akiknél a terhesség után derült ki a gyulladós bélbetegség, az átlagnépességhez hasonló volt a szüléskimenetel [19].

## Endoszkópia terhességben

A terhességben végzett endoszkópiás vizsgálatokat *Taller*, illetve *Zágoni és mtsai* az *Orvosi Hetilap* hasábjain megjelent összefoglaló közleményekben ismertetik, így jelenleg csak néhány szempontot emelünk ki [22, 23].

Az endoszkópiák 0,4%-át végzik terheseken [22]. Az endoszkópia indikációi terhességben korlátozottak. Felső panendoszkópia gyomor-bél rendszeri vérzés, dysphagia, súlyos, tartós hányinger, hányás esetén lehet indokolt [3, 22, 23]. Kolonoszkópia életet veszélyeztető vastagbélbetegség (jelentős vérzés, szűkület, elzáródás, daganatgyanú), illetve olyan esetben javasolható, amikor az egyetlen megoldás sebészeti lenne [22]. A biopszia javallatai azonosak a nem terheseken végzett szövettani mintavételével [22].

Az endoszkópos vizsgálatokat a második trimeszterben tartják a legbiztonságosabbnak [22]. A vizsgálatot oldalfekvő helyzetben kell elvégezni, hogy a vena cava inferior vagy az aorta – a megnagyobbodott terhes méh által okozott – összenyomódását elkerülhessük [3]. A monitorozás (vérnyomás, pulzus, pulzoximéter) kiemelt jelentőségű [22]. Szülész-nőgyógyász jelenléte javasolható [22].

Minimális, a lehető legkisebb mennyiségű gyógyszer alkalmazásával, szedációval, az FDA által A vagy B osztályba sorolt készítmény alkalmazásával végzendő [3]. Az első trimeszterben a meperidin (FDA class B),

a midazolam (class C) és a benzodiazepinek kerülendők (class D) [3]. A benzodiazepineket késő terhességben se alkalmazzuk, neuropszichiátriai viselkedési zavart okozhatnak [3]. A simethicon, a glükagon alkalmazása is kerülendő. Az antibiotikum-profilaxisra alkalmazható ampicillint is csak B osztályba sorolja az FDA [3].

Az endoszkópos vizsgálat ellenjavallt fenyegető koraszülés, placentaleválás, idő előtti burokrepedés, eclampsia esetén [22, 23].

A beavatkozás időtartama a lehető legrövidebb legyen [22, 23]!

Mindenképpen mérlegeljük a magzati kockázatot és az anyai előnyöket [23]!

## Gyógyszeres kezelés

Terhességben a betegség remisszióban tartása kiemelt jelentőségű. A betegség aktivitása nagyobb veszélyt jelent, mint a gyógyszerelés által okozott kockázat [8, 10].

### 5-aminoszalicilátok: szulfaszalazin/mezalaszin (FDA B)/olsalazin (FDA C)

A szulfaszalazint (FDA B) a bakteriális bélflóra szulfapiridinné, illetve 5-aminoszaliciláttá (ASA-vá) bontja. A szulfapiridin átjut a placentán, a dihidropteroát-szintáz kompetitív gátlásával dihidrofolát-, illetve tetrahidrofolát-hiányt okoz. A szulfaszalazinkezelésben részesülő betegeket ezért folsavpótlásban (2 mg/nap) [8] kell részesíteni a magzati idegcső-záródási rendellenességek megelőzésére [3]. A rendelkezésre álló adatok alapján a Kern-icterus veszélyét nem növeli újszülöttekben [6].

*Rabimi és mtsai* 2200 terhest vizsgáló metaanalízise alapján az 5-ASA-szedés (mesalazin, szulfaszalazin, balsalazid, olsalazin) a veleszületett rendellenességek (1,16-szoros), a halvaszületés (2,38-szoros), a spontán vetélések (1,14-szoros), a koraszülések (1,35-szoros) és a kis születési súly (0,93-szoros) előfordulását növelte [24].

Dán vizsgálatban az 5-ASA-készítmények a halvaszületés és a koraszülés kockázatát növelték, a rendellenességek kialakulását nem befolyásolták, de nem volt egyértelműen elkülöníthető a gyógyszerelés, illetve a betegségaktivitás hatása [25].

A Hungarian Case Control Surveillance of Congenital Abnormalities (1980–1996) adatai alapján a szulfaszalazin nem növelte lényegesen (szignifikánsan) a veleszületett rendellenességek gyakoriságát [26]. A szerző véleménye, hogy sem a szulfaszalazin, sem az 5-ASA-készítmények nem növelik statisztikailag jelentősen a veleszületett rendellenességek, valamint a koraszülés, az intrauterin növekedési retardáció esélyét. Colitis ulcerosában a halvaszületés, valamint a koraszülés kockázata nagyobb [27].

Az ECCO iránymutatás a szulfaszalazint a terhesség alatt biztonságosnak véleményezte, csakúgy, mint a mesalazin (3 g/nap) alkalmazását. Nagyobb dózisok biztonságossága nem egyértelmű [8].

A dibutil-ftalát borítású mesalasin (Asacol) szedőkben a dibutil-ftalát-metabolitok 50-szeres koncentrációját mérték a vizeletben [3]. Praenatalis expozíciójakor a férfi urogenitalis rendszer rendellenességeiről számoltak be [9]. Lehetséges emberi egészségkárosító hatása feltételezhető, de nem bizonyított, s így terhességben csak akkor javasolt alkalmazása, ha a várható előny meghaladja a lehetséges magzatkárosító hatás kockázatát. Terhesség alatt nem dibutil-ftalát-tartalmú gyógyszerre váltás javasolt [3, 28].

### Azatioprin/merkaptopurin (FDA D)

Az azatioprin és a 6-merkaptopurin purinanalógok, az adenin és guanin ribonukleozidok szintézisét gátolják. Az azatioprin 47%-a, a merkaptopurin 16%-a jelenik meg a szisztémás keringésben. Terhességben D osztályozást kapott [3].

Biztonságosságukat transzplantált, illetve reumatológiai kórképben szenvedő betegekben vizsgálták. Ezekben a betegcsoportokban biztonságosak [8]. Nincs inozit-foszforiláz a magzatban, amely az azatioprin, valamint a merkaptopurin aktív metabolitokká alakításához szükséges, ez védelmet nyújt a hatóanyagok lehetséges teratogén hatásával szemben [3].

A fogantatás előtt és alatt a merkaptopurin nem befolyásolta a fogantatás sikerét (spontán vetélések arányát), a major veleszületett rendellenességek arányát, valamint a daganatok, illetve a fertőzések kockázatát retrospektív elemzésben [29].

Izraeli követéses, kontrollált, több centrumban végzett vizsgálatban az azatioprin a koraszülés, a kis születési súly, az éretlenség esélyét növelte, a major veleszületett rendellenességeket nem befolyásolta [30].

Egy svéd vizsgálatban azatioprint szedőkben gyakoribbak voltak a veleszületett rendellenességek, a koraszülés, a kis születési súly, illetve a pitvari/kamrai sövényhiány, a háttérben a betegség súlyosságát is valószínűsítették a gyógyszerhatáson kívül [31].

*Shim és mtsai*, valamint a CESAME vizsgálatban a tiopurinkezelés nem befolyásolta a nem kívánt hatásokat (koraszülés, kis születési súly, veleszületett rendellenességek) [32, 33].

Az FDA D csoportba sorolás állatvizsgálatok eredményén nyugszik. Az emberi vizsgálatok rendelkezésre álló eredményei alapján a tiopurinok biztonságosan folytathatóak, jól tolerálhatóak terhességben [8].

### Kortikoszteroidok (FDA C)

A 11-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2-es típus a kortizolt és a kortikoszteront kortizonná, illetve 11-dehidrokortikoszteronná alakítja, semlegesíti a méhle-

pényben. Az anyai kortizolt semlegesíti, s így a magzati keringésben jelen lévő kortizol magzati mellékvese-eredetű [34]. A dexamethason nem semlegesíti az enzim, átjut a méhlepényen, a fogantatás és a terhesség ideje alatt kerülendő használata [3].

*Mogadam és mtsai* (1981) prospektív vizsgálatában nem volt gyakoribb a koraszülés, a spontán vetélés, a halvaszületés a kortikoszteroid-kezelésben részesülőkben. Első trimeszterben alkalmazva a szájpadhasadék gyakoribb volt [35].

Tizenhét humán vizsgálat elemzése alapján, a szintetikus glükokortikoidok, a dexamethason vagy a beta-methason és a kis születési súly között kapcsolat volt [36].

15 mg/nap dóziséig biztonságosak, nagyobb dózisban a fertőzések, valamint a koraszülés kockázatát emelik [9].

A budesonid first-pass májmetabolizmusa következtében szisztémás hatása, s így a magzatra kifejtett hatása is elhanyagolható [9, 37].

A kúpok és a beöntések csak a harmadik trimeszterig használhatóak [8].

### *Cyclosporin (FDA C)*

A cyclosporin az IBD remisszió indukciójára alkalmazható hagyományos kezelésre, iv. szteroidterápiára nem reagáló esetekben [3]. A cyclosporin átjut a placentán, de ismert teratogén hatása nincs, az FDA a humán kontrollált vizsgálatok hiánya miatt sorolja a C kategóriába [9].

Néhány esettanulmány ismert colitis ulcerosában [38, 39]. Nyolc súlyos, szteroidrefrakter colitis ulcerosás anyában alkalmazva két koraszülést észleltek, veleszületett rendellenességről nem számoltak be [40]. CD-ben nincs adat [8].

### *Tacrolimus*

A tacrolimus transzplantáltakban biztonságosnak bizonyult, a koraszülés gyakoribb, de a veleszületett fejlődési rendellenességek, a kis születési súly, az újszülött-szövődmények nem gyakoribbak, colitis ulcerosában eseti közlés ismert [8, 41].

### *Methotrexat (FDA X)*

Teratogén és embriotoxikus állatkísérletek alapján. Fogantatás előtt három-hat hónappal szedését abba kell hagyni. Az első trimeszterben aminopterin-szindrómát hoz létre (növekedési elmaradás, a központi idegrendszer, a szív, valamint a csontrendszer rendellenességeivel) [8]. Véletlen fogantatásban szedését azonnal abba kell hagyni, a folsavpótlást meg kell kezdeni, valamint a terhességmegszakítás mérlegelendő. Terhességben eljenjavallt alkalmazása [8].

### *Biológiai kezelés: infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab (FDA B)*

A TNF- $\alpha$ -nak az embrió beágyazódásában, a magzat fejlődésében és a szülésben is fontos szerepe van. A terhesség kezdetén a beágyazódást segíti, de később viszszatérő spontán vetéléseket okozhat [3]. A TNF- $\alpha$ -nak kettős szerep jut a magzat fejlődése során, egyrészt a rendellenes magzatok születését megakadályozza a programozott sejthalál folyamatainak aktiválásával, másrészt, ha a rendellenességek kijavíthatóak, védő folyamatokat serkent [42].

A kiméra monoklonális antitest infliximab, a humán monoklonális antitest adalimumab a késő második, valamint a harmadik trimeszterben lépi át a méhlepényt [43].

A TNF- $\alpha$ -val kapcsolatos vizsgálatok (általában retrospektív, regisztervizsgálatok, esetközlések) rheumatoid arthritisben szenvedőkben vannak. A British Society for Rheumatology Biologics Register adatai alapján a spontán vetélés a fogantatás idején anti-TNF- $\alpha$ -kezelésben részesültekben volt a leggyakoribb, ezért nem ajánlják fogantatás környékén alkalmazásukat [44].

Kis esetszámú vizsgálatokban, esettanulmányokban az infliximab-, illetve az adalimumabkezelés nem növelte a veleszületett rendellenességek, az intrauterin retardáció vagy az elmaradott súlyú magzatok arányát [45, 46].

A Crohn's Therapy Resource, Evaluation and Assessment Tool (1999–2004) adatbázis adatai alapján az infliximab alkalmazásakor nem voltak gyakoribbak a vetélések, valamint az újszülöttszövődmények [47]. Az Infliximab Safety Database szerint az infliximab nem befolyásolta az élveszületést, a koraszülést rheumatoid arthritisben, illetve CD-ben [48].

Kóroki szerepük a VACTERL-szindrómában (vertebralis, analis atresia, szív- [cardiac] rendellenességek, tracheoesophageal fistula, esophageal atresia, vese- [renal] és végtag- [limb] rendellenességek), valamint az immunrendszer fejlődési rendellenességeiben megerősítésre vár még [8].

Az FDA B csoportba sorolja, mivel állatkísérletekben nem volt magzatkárosító hatása, de terhes nőkkel kapcsolatban nincs megfelelően kontrollált vizsgálat [3].

A World Congress of Gastroenterology konszenzus állásfoglalása szerint az infliximab kis magzati kockázatot képvisel az első és második trimeszterben [49]. Alkalmazása a késő második és harmadik trimeszterben, a szülők felvilágosítása után, a lehetséges kockázat figyelembevételével történhet [8].

A terhesség alatt immunsuppresszív kezelésben részesülő anyák csecsemői (a kezelés befejezése után legalább három hónapig) élő mikroorganizmust tartalmazó oltóanyag adásában (például BCG, MMR) nem részesülhetnek. A biztonsági időtartam elégséges hosszát még vizsgálni kell [9, 10].

### *Thalidomid (FDA X)*

Terhességben ellenjavallt, fejlődési rendellenességek (végtag-, szem-, fülrendellenességek, idegcső), újszülött-halálozás (40%) kockázatát növelő hatásánál fogva [8, 9].

### *Antibiotikumok*

A metronidazol (FDA B) az első trimeszter után biztonságos, de a koraszülés kockázatát növelő hatásánál fogva csak egyéb lehetőség hiányában, mérlegelést követően, rövid ideig (például pouchitis kezelése) használható [8, 9].

A fluorokinolonokat, a ciprofloaxacint (FDA C) biztonságosnak véleményezték. Humán vizsgálatokban nem volt gyakoribb a vetélés vagy a veleszületett fejlődési rendellenesség. Az első trimeszterben arthropathiát okozó hatása miatt kerülendő. Később, ha mindenképpen szükséges, a legrövidebb ideig alkalmazható csak [8].

A tetraciklinek (vázrendszer fejlődési zavara, fogak elszíneződése) és a szulfonamidok (folsavhiány) alkalmazása kerülendő [8, 10].

### **Szülés**

Az IBD-s betegeknél (a záróizom-károsodás elkerülése, a perianalis betegség megjelenésének, rosszabbodásának megelőzése érdekében) a császármetszés 1,5–9-szer gyakoribb [19]. A császármetszés indikációja: perianalis betegség, rectumérintettség, ileoanalis pouch. Inaktív betegségben egyértelmű ellenjavallata nincs a hüvelyi szülésnek. Colostoma, ileostoma esetén hüvelyi szülés lehetséges [8, 10]. A császármetszés javallata a beteg, a szülész, a gasztroenterológus, valamint a colorectalis sebész együttes döntése.

Hüvelyi szülés után a tartós székletinkontinencia gyakoribb IBD-s betegekben [8].

### **Szoptatás**

A szulfaszalazin szulfonamid alkotója kiválasztódik az anyatejben, az anyai vérkoncentráció 40%-át mérték, amelynek Kern-icterust okozó hatása elhanyagolható [50]. Az anyatej szérumszulfonamid-aránya kicsi, ezért az ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) biztonságosnak nyilvánította szoptatás alatt a szulfaszalazin szedését. A mesalasin biztonságosságát prospektív vizsgálatok igazolták [8].

Az azatioprin/merkaptopurin metabolitok nem vagy csak kis mennyiségben (nanomolaris koncentrációban) jelennek meg az anyatejben [8]. Az anyatejben kiválasztódó tiopurinzármazékok csontvelő-elégtelenséget, hasnyálmirigy-gyulladást okozhatnak, illetve fertőzésekre hajlamosíthatnak újszülöttekben [3, 51]. A metabolitok többsége a gyógyszerbevétele követő

négy órán belül jelenik meg. Szoptató nők vizsgálatában egy esetben jelent meg a 6-merkaptopurin, a terápiás immunszuppresszióhoz szükséges lényegesen alacsonyabb koncentrációban az anyatejben [51]. Az ECCO a szoptatás fenntartását javasolja azatioprint/merkaptopurint szedőkben [8]. Az előnyt/kockázatot az anyával ismertetni kell, a csecsemőket követni kell.

A kortikoszteroidok is kiválasztódnak az anyatejbe, a napi 40 mg prednisonolt (vagy ekvivalenst szedő) anyák csecsemőiben szisztémás hatás nincs, illetve azt javasolják, hogy a gyógyszerbevitel és a szoptatás között legalább négy óra teljen el [8, 52]. Budesonid-kezeléskor minimális hatással kell számolni a szoptatott csecsemőben [53].

A cyclosporin nagy koncentrációban választódik ki az anyatejben, ezért nem ajánlják a szoptatást a kezelés alatt, az újszülöttben kialakuló lehetséges toxikus (vesekárosítás, immunszuppresszió) hatások miatt [8].

A methotrexat kis koncentrációban jelenik meg az anyatejben, de a magzati szövetekben felhalmozódhat, ezért szoptatás alatt ellenjavallt [8].

Az infliximab nem volt kimutatható az anyatejben, illetve a szülést követően az újszülöttben csökkent a szintje, amelyet inkább a méhlepényen való átjutással magyaráztak, s nem az anyatejbe történő kiválasztással [3]. Alkalmazása, csakúgy, mint a certolizumabé, elfogadható [8, 49], az adalimumabbal kapcsolatban további információk szükségesek [49].

Remisszióban lévő, biológiai kezelésben részesülő anyák kezelését folytatni kell, de a terhesség 30. hetében az infliximab és adalimumab felfüggesztése javasolt, majd szülés után újraindítható. A szoptatás nem ellenjavallat. A kockázat/előnyt a beteggel ismertetni kell [3].

A metronidazol és a ciprofloxacint sem alkalmazható a szoptatás ideje alatt [8, 9].

### **Következtetések**

A remisszióban lévő gyulladáshoz vezető bélbetegségben szenvedő anyák fogantatása és terhessége normális, ezért fontos a gyermekvállalás előtt, illetve a terhesség alatt a remisszió fenntartása.

Fontos a tervezett családvállalás.

Inaktív betegségben a betegek termékenysége az átlagnépességgel megegyező. Ilealis pouch anastomosis képzésén átesett UC-s betegek teherbe esése késhet, ezért, ha colectomia szükséges családvállalás előtt, első lépésben ileostoma képzendő, majd a fogantatás után javasolt a pouchképzés.

A terhes IBD-s beteg gondozása a családorvos, a gasztroenterológus és a szülészorvos együttes feladata.

Terhességben a betegség remisszióban tartása kiemelt jelentőségű a terhességkimenetel szempontjából. A betegség aktivitása nagyobb veszélyt jelent, mint a gyógyszerelés által okozott kockázat. A methotrexat és

thalidomid kivételével a gyógyszerek általában biztonságosan alkalmazhatóak a terhesség és a szoptatás alatt. A biológiai szerek a harmadik trimeszterben átjuthatnak a placentán, ezért alkalmazásuk a 30. hét után nem javasolt. Szoptatás alatt a cyclosporin nem javasolt. A gyógyszerhatóanyagokat a szükséges legkisebb dózisban, a lehető legrövidebb ideig kell alkalmazni.

Az anya döntését figyelembe kell venni.

A betegek megfelelő felvilágosítása után, a döntéshozatalba való bevonásával, az „önkéntes gyermektelenség” leküzdhető, a betegek kezelés alatti adherenciája, ezzel a kórkép kórjósata javítható.

## Irodalom

- [1] Marri, S. R., Abn, C., Buchman, A. L.: Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2007, 13, 591–599.
- [2] Mountifield, R., Bampton, P., Prosser, R., et al.: Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2009, 15, 720–725.
- [3] Habal, F. M., Huang, V. W.: Review article: a decision-making algorithm for the management of pregnancy in the inflammatory bowel disease patient. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012, 35, 501–515.
- [4] Nunes, T., Fiorino, G., Danese, S., et al.: Familial aggregation in inflammatory bowel disease: is it genes or environment? *World J. Gastroenterol.*, 2011, 17, 2715–2722.
- [5] Khor, B., Gardet, A., Xavier, R. J.: Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2011, 474, 307–317.
- [6] Mountifield, R. E., Prosser, R., Bampton, P., et al.: Pregnancy and IBD treatment: this challenging interplay from a patients' perspective. *J. Crohn's Colitis*, 2010, 4, 176–182.
- [7] Heetun, Z. S., Byrnes, C., Neary, P., et al.: Review article: Reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, 26, 513–533.
- [8] Van Assche, G., Dignass, A., Reinisch, W., et al., for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO): The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J. Crohn's Colitis*, 2010, 4, 63–101.
- [9] Vermeire, S., Carbonnel, F., Coulie, P. G., et al.: Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J. Crohn's Colitis*, 2012, 6, 811–823.
- [10] Waljee, A., Waljee, J., Morris, A. M., et al.: Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut*, 2006, 55, 1575–1580.
- [11] Selinger, C. P., Leong, R. W., Lal, S.: Pregnancy related issues in inflammatory bowel disease: Evidence base and patients' perspective. *World J. Gastroenterol.*, 2012, 18, 2600–2608.
- [12] Mortier, P. E., Gambiez, L., Karoui, M., et al.: Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2006, 30, 594–597.
- [13] Hueting, W. E., Gooszen, H. G., van Laarhoven, C. J.: Sexual function and continence after ileo pouch anal anastomosis: a comparison between a meta-analysis and a questionnaire survey. *Int. J. Colorectal Dis.*, 2004, 19, 215–218.
- [14] Cornish, J., Tan, E., Teare, J., et al.: A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut*, 2007, 56, 830–837.
- [15] Miller, J. P.: Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. *J. R. Soc. Med.*, 1986, 79, 221–225.
- [16] Lin, H. C., Chiu, C. C., Chen, S. F., et al.: Ulcerative colitis and pregnancy outcomes in an Asian population. *Am. J. Gastroenterol.*, 2010, 105, 387–394.
- [17] Bush, M. C., Patel, S., Lapinski, R. H., et al.: Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 2004, 15, 237–241.
- [18] Stephansson, O., Larsson, H., Pedersen, L., et al.: Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2011, 17, 795–801.
- [19] Raatikainen, K., Mustonen, J., Pajala, M. O., et al.: The effects of pre- and post-pregnancy inflammatory bowel disease diagnosis on birth outcomes. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011, 33, 333–339.
- [20] Bortoli, A., Pedersen, N., Duricova, D., et al.: Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003–2006. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011, 34, 724–734.
- [21] Molnár, T., Farkas, K., Nagy, F., et al.: Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment: a case-control study. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2010, 45, 1302–1306.
- [22] Teller, A.: Safety of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. [Terhesek biztonságos endoszkópos vizsgálata.] *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1043–1051. [Hungarian]
- [23] Zágóni T., Juhász, E. D., Sipos, F., et al.: Endoscopy in pregnancy. [Endoszkópos vizsgálatok terhességben.] *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 1181–1184. [Hungarian]
- [24] Rahimi, R., Nikfar, S., Rezaie, A., et al.: Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod. Toxicol.*, 2008, 25, 271–275.
- [25] Nørgård, B., Fonager, K., Pedersen, L., et al.: Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut*, 2003, 52, 243–247.
- [26] Nørgård, B., Czeizel, A. E., Rockenbauer, M., et al.: Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2001, 15, 483–486.
- [27] Nørgård, B. M.: Birth outcome in women with ulcerative colitis and Crohn's disease, and pharmacoepidemiological aspects of anti-inflammatory drug therapy. *Dan. Med. Bull.*, 2011, 58, B4360.
- [28] FDA Asacol. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/Safety-Information/ucm215476.htm>
- [29] Francella, A., Dyan, A., Bodian, C., et al.: The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology*, 2003, 124, 9–17.
- [30] Goldstein, L. H., Dolinsky, G., Greenberg, R., et al.: Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.*, 2007, 79, 696–701.
- [31] Cleary, B. J., Källén, B.: Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.*, 2009, 85, 647–654.
- [32] Shim, L., Eslick, G. D., Simring, A. A., et al.: The effects of azathioprine on birth outcomes in women with inflammatory bowel disease (IBD). *J. Crohn's Colitis*, 2011, 5, 234–238.
- [33] Coelho, J., Beaugerie, L., Colombel, J. F., et al.: Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut*, 2011, 60, 198–203.
- [34] Stewart, P. M., Whorwood, C. B., Mason, J. I.: Type 2 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in foetal and adult life. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1995, 55, 465–471.
- [35] Pradat, P., Robert-Gnansia, E., Di Tanna, G. L., et al.: First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.*, 2003, 67, 968–970.

- [36] *Khan, A. A., Rodriguez, A., Kaakinen, M., et al.*: Does in utero exposure to synthetic glucocorticoids influence birthweight, head circumference and birth length? A systematic review of current evidence in humans. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, 2011, 25, 20–36.
- [37] *Beaulieu, D. B., Ananthakrishnan, A. N., Issa, M., et al.*: Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2009, 15, 25–28.
- [38] *Angelberger, S., Reinisch, W., Dejaco, C.*: Prevention of abortion by ciclosporin treatment of fulminant ulcerative colitis during pregnancy. *Gut*, 2006, 55, 1364–1365.
- [39] *Reindl, W., Schmid, R. M., Huber, W.*: Cyclosporin A treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy: report of two cases. *Gut*, 2007, 56, 1019.
- [40] *Branche, J., Cortot, A., Bourrille, A., et al.*: Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2009, 15, 1044–1048.
- [41] *Baumgart, D. C., Sturm, A., Wiedenmann, B., et al.*: Uneventful pregnancy and neonatal outcome with tacrolimus in refractory ulcerative colitis. *Gut*, 2005, 54, 1822–1823.
- [42] *Toder, V., Fein, A., Carp, H., et al.*: TNF-alpha in pregnancy loss and embryo maldevelopment: a mediator of detrimental stimuli or a protector of the fetoplacental unit? *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2003, 20, 73–81.
- [43] *Kane, S. V., Acquah, L. A.*: Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am. J. Gastroenterol.*, 2009, 104, 228–233.
- [44] *Verstappen, S. M., King, Y., Watson, K. D., et al.*: Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, 70, 823–826.
- [45] *Mahadevan, U., Kane, S., Sandborn, W. J., et al.*: Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2005, 21, 733–738.
- [46] *Schnitzler, F., Fidder, H., Ferrante, M., et al.*: Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2011, 17, 1846–1854.
- [47] *Lichtenstein, G. R., Feagan, B. G., Cohen, R. D., et al.*: Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, 4, 621–630.
- [48] *Katz, J. A., Antoni, C., Keenan, G. F., et al.*: Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2004, 99, 2385–2392.
- [49] *Mahadevan, U., Cucchiara, S., Hyams, J. S., et al.*: The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 106, 214–223.
- [50] *Eshjörner, E., Järnerot, G., Wranné, L.*: Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. *Acta Paediatr. Scand.*, 1987, 76, 137–142.
- [51] *Sau, A., Clarke, S., Bass, J., et al.*: Azathioprine and breastfeeding: is it safe? *BJOG*, 2007, 114, 498–501.
- [52] *Farrukh, A., Mayberry, J. F.*: Breastfeeding and inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2008, 14 (Suppl. 2), S39–S40.
- [53] *Fält, A., Bengtsson, T., Kennedy, B. M., et al.*: Exposure of infants to budesonide through breast milk of asthmatic mothers. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007, 120, 798–802.

(Hagymási Krisztina dr.,  
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088  
e-mail: hagymasi.krisztina@med.semmelweis-univ.hu)

## A rendezvények és a kongresszusi híryanagok leadásának határideje

a lap megjelenése előtt 40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.  
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:  
**Orvosi Hetilap titkársága: Budai.Edit@akkr.hu**  
**Akadémiai Kiadó Zrt.**