



Reumatológiai gyulladásos megbetegedések és családtervezés – a reumatológus szemével

Dr. Sevcic Krisztina

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

A rheumatoid arthritis (RA) túlnyomórészt a reprodukív éveikben járó nőket érinti, így az orvos-beteg találkozások során sokszor merül fel kérdés a gyermekvállalással, annak esélyével, illetve veszélyeivel kapcsolatban:

- Csökkenti-e a teherbeesés esélyét a betegség, illetve az arra alkalmazott terápia?
- Örökölheti-e a megszületendő gyermek a betegséget?
- Hogyan befolyásolja a terhességet az anya betegsége?
- Az RA vagy az arra alkalmazott gyógyszeres kezelés okozhat-e magzati károsodást, illetve veleszületett rendellenességet?
- A terhes nő folytathatja-e az addigi kezelését, illetve milyen gyógyszereket kaphat a terhesség, illetve szoptatás alatt, ha az állapota rosszabbodik?

Az utóbbi évek szakirodalmának áttekintésével a szerző a fenti kérdésekkel kapcsolatban közölt legfrissebb információkat, illetve ajánlásokat foglalja össze.

RA és fertilitás

Klinikai vizsgálatok igazolják, hogy az RA-s nőknek kevesebb gyermekük születik, illetve gyakoribb köztük a gyermektelenség, különösen, ha fiatal életkorban (30 éves kor előtt) diagnosztizálják betegségüket, illetve ha a diagnózis felállításakor még nincs gyermekük (1). Egy 2011-ben közölt norvég vizsgálatban 631, gyulladásos ízületi betegségben szenvedő beteg szülési adatait viszonyították az átlagos populációból vett, korban illesztett kontrollcsoport adataihoz (2). A betegek 32,6%-a volt gyermektelen a referenciacsoport 26,4%-ához képest.

Az RA-s betegeknél megfigyelt csökkent születési számot sok tényező befolyásolhatja, így a csökkent szexuális aktivitás (amit a legtöbb vizsgált, illetve megkérdezett nőbeteg a betegség okozta fájdalommal és fáradékonysággal magyaráz), a funkcionális károsodás (illetve a félelem attól, hogy funkcionális korlátai miatt nem lesz képes gyermeke ellátására), az idősebb életkor, a császármetszés gyakoribb volta a gyulladásos ízületi betegségben szenvedők közt, és a beteg személyes döntése (például attól való félelmében, hogy a születendő gyermek is ízületi beteg lesz). Ugyanak-

kor az RA-ban alkalmazott gyógyszerek mellékhatásaival is számolni kell.

Az alacsony születési szám mellett a csökkent fertilitás mutatója a teherbeeséshez szükséges idő (TTP, azaz time to pregnancy) megnyúlása (3). Egy, a közelmúltban közölt holland prospektív vizsgálatban 245 RA-s nőbeteg követésekor 42%-ban észleltek 12 hónapot meghaladó TTP-t (4). A megnyúlt TTP az idősebb életkorral, a nulliparitással, a magasabb betegségaktivitással, a prekoncepcionális időszakban alkalmazott nem szteroid antireumatikus kezeléssel és a prednisolon alkalmazásával mutatott összefüggést. A prednisolon hatása dóziszfüggő volt, szignifikánsan hosszabb TTP-t a 7,5 mg-ot meghaladó napi dózissal találtak. A dohányzás, a betegség tartama, az RF- és az anti-CCP-pozitivitás, a korábbi methotrexathasználat és a prekoncepcionálisan alkalmazott sulfasalazin nem mutatott összefüggést a megnyúlt TTP-vel.

A magas betegségaktivitás valószínűleg a felszaporodott gyulladásos mediátorok révén fejti ki negatív hatását a fertilitásra, hiszen számos citokin, chemokin és növekedési faktor játszik fontos szerepet a beágyazódás során a blastocysta és az endometrium közti interakcióban. A nem szteroid gyulladásgátlók a prosztaglandinok szintézisének gátlása révén megzavarhatják az ovulációt és az implantációt. A glükokortikoidok valószínűleg a hypothalamus-hypophysis-ovarium tengelyen fejtik ki hatásukat, terápiás dózisban csökkentik a hypophysisből kiáramló luteinizálóhormon-pulzusok gyakoriságát, de a prednisolonnak közvetlen hatása is lehet az ovarialis funkcióra és az endometriumra. Nincs bizonyíték arra, hogy a methotrexat csökkentené az ovarialis rezervet, az inkább az idősebb életkorra tolódo gyermekvállalással van összefüggésben.

RA és terhesség

Az 1930-as évektől számos közleményben számoltak be a gyulladásos ízületi betegségek terhesség alatt megfigyelt spontán javulásáról, bár az újabb, prospektív vizsgálatok adatai szerint ez a javulás kisebb mértékű és kevesebb betegen figyelhető meg, mint azt korábban gondolták (3).

1. táblázat. Az EULAR megfontolásai a terhesség előtti, alatti és szoptatás előtti kezeléssel kapcsolatban

A	A családtervezést minden reprodukív korban lévő betegnél figyelembe kell venni, és a terápiát szükség esetén a tervezett terhesség előtt módosítani szükséges.
B	A gyulladásos reumatológiai betegségben szenvedő nőbeteg kezelésének célja a tervezett terhesség előtt/alatt és a szoptatás alatt az anyai betegség aktivitásának csökkentése anélkül, hogy a kezelés a magzatot károsítaná.
C	Mérlegelni kell a kezelés magzatra gyakorolt kockázatát, illetve a kezeletlen anyai betegség magzatra és anyára gyakorolt hatásait.
D	A terhesség és szoptatás alatti gyógyszeres terápiával kapcsolatos döntést a reumatológusnak és a szülész-nőgyógyásznak, valamint a betegnek közösen kell meghozniuk, szükség esetén egyéb társszakmákat is bevonva.

Kevés vizsgálat történt RA-s nőbetegek körében a terhesség kimenetelét illetően. Ezek a vizsgálatok többnyire retrospektív vizsgálatok voltak, és sokszor egymásnak ellentmondó eredményeket hoztak. Több beszámoló jelent meg arról, hogy különböző reumatológiai kórképekben szenvedő nők újszülöttjeinek alacsonyabb a születési súlya, különösen, ha az alapbetegségük a terhesség alatt jelentős aktivitást mutatott (4–6). Az alacsony születési súly, különösen, amikor az a terhességi kornak megfelelő súlytól is elmarad, nemcsak fejlődési elmaradással jár, de kimutatták, hogy jelentős rizikófaktor a perinatalis komplikációkra, illetve a későbbi életkorban jelentkező metabolikus szindrómára és cardiovascularis betegségekre. A terhesség alatt alkalmazott prednisonkezelés, úgy tűnik, hogy összefüggésben van mind az alacsony születési súllyal, mind a koraszüléssel.

Holland szerzők egy nagy prospektív vizsgálatban RA-s nőbetegekben a terhesség kimenetelét, a terhesség alatt fellépő komplikációkat, illetve a betegségaktivitás és a terhesség alatt alkalmazott gyógyszerek hatását vizsgálták a születési súlyra (4). Megállapították, hogy jól kontrollált RA-ban a terhesség kimenetele az átlagpopulációhoz hasonló. A betegségaktivitás és a terhesség alatt alkalmazott prednisonkezelés negatív hatással volt a születési súlyra. Prednisonkezelés mellett szignifikánsan gyakrabban fordult elő a 37. terhességi hét előtti szülés. A vizsgált RA-s populációban jelentős számban történt műszeres (fogós, illetve vákuumextrakciós) hüvelyi szülés (a betegek 17%-ában az átlagpopuláció 10,5%-ához képest). A császármetszés szignifikánsan gyakoribb volt a magas gyulladásos aktivitást mutató RA-s betegekben. A terhességi hypertonia és a praecclampsia nem volt gyakoribb a vizsgált betegcsoportban a referenciacsoporthoz képest, bár korábbi vizsgálatok ezen komplikációk gyakoribb előfordulásáról számoltak be az RA-s és főként a szisztémás autoimmun betegek körében.

Annak megértése, hogy hogyan vezet a magas gyulladásos aktivitás alacsony születési súlyhoz, még további vizsgálatokat igényel. Ugyanakkor néhány patofiziológiai

hipotézis magyarázatul szolgálhat. Így az endothelialis diszfunkció – ami az aktív RA-nak gyakori komplikációja, és az atherosclerosis kezdeti stádiumának tekintik – vasculopathiát okoz, ami hozzájárulhat a placenta kóros fejlődéséhez. A placenta fejlődési zavara ismerten kedvezőtlen terhességi kimenetellel társul. Egy másik magyarázat szerint a megfelelő magzati fejlődéshez az anyához képest alacsonyabb szérumszintű kortizolszint szükséges. A felszaporodott proinflammatorikus citokinek [mint a tumornekrozis-faktor (TNF) - α , interleukin-1 β , interleukin-6], melyek az aktív RA velejárói, csökkentik a placentában az anyai kortizolt inaktiváló 2-es típusú 11 β -hidroxiszteoid dehidrogenáz (11 β HSD2) enzim szintjét, ennek következtében vezetnek alacsony születési súlyhoz.

Egyetlen vizsgálatban sem találták gyakoribbnak RA-s betegekben a major congenitalis rendellenességeket és a perinatalis halál előfordulását.

Fenti megfigyelések azt sugallják, hogy törekedni kell a terhesség előtt és alatt az alacsony betegségaktivitás elérésére a jobb terhességkimenetel érdekében.

Gyógyszeres kezelés terhesség és szoptatás alatt

Ince-Askan és munkatársai az alábbi gyógyszeres ajánlást fogalmazták meg terhességben irodalmi áttekintésük alapján (5): a gyógyszeres kezelést a tervezett terhesség előtt időben kell módosítani, törekedni kell az alacsony betegségaktivitásra, illetve ahol lehetséges, a teljes remisszió elérésére még a tervezett teherbeesés előtt.

Az EULAR szakértői munkacsoportja az utóbbi 10 év szakirodalmának áttekintése, illetve regiszteradatok alapján új ajánlást adott ki a reumatológiai kórképek kezeléséről terhesség, illetve szoptatás alatt, amelyben az általános megfogalmazás mellett (1. táblázat) minden egyes készítményt külön-külön is megvizsgáltak (7).

DMARD-ok

A hagyományos betegségfolyást módosító szerek (DMARD-ok) közül a sulfasalazin és a chloroquinszár-mazékok a leggyakrabban alkalmazott készítmények terhesség alatt RA-ban, köszönhetően ismert hatékonyságuknak és biztonságosságuknak. Bár a sulfasalazin átjut a placentán, számos vizsgálat igazolta, hogy biztonságosan alkalmazható terhesség alatt. Patkányoknál és nyulaknál végzett reprodukciós vizsgálatok magzati károsodásra utaló bizonyítékot nem mutattak ki. Tartós klinikai alkalmazás és kísérletes vizsgálatok azt igazolták, hogy a gyógyszernek nincs sárgaságot okozó kockázata. Néhány esetben aplasztikus anaémiát és neutropeniát figyeltek meg napi 2 g-nál nagyobb dózisban sulfasalazint szedő nőbetegek újszülöttjeinél, ezért azt ajánlják, hogy ezt a dózist ne haladják meg a terhes nők sulfasalazinkezelésénél.

A sulfasalazin gátolja a folsav gastrointestinalis és celluláris felvételét, ezért a folsavpótlást elő kell írni a terhesség egész ideje alatt. Beszámoltak olyan újszülöttekről, akik terhesség alatti anyai sulfasalazinexpozíciót követően velőcsőzáródási rendellenességgel születtek, de nem igazolták, hogy a sulfasalazinnak szerepe volt-e ezeknek a rendellenességeknek a kialakulásában. Mivel a magzati károsodás lehetősége teljes mértékben nem zárható ki, a sulfasalazin terhesség alatt csak a kockázat/előny gondos mérlegelése után alkalmazható. A lebontatlan sulfasalazin csak elenyésző mennyiségben mutatható ki az anyatejben, de metabolitja, a szulfapiridin az anyai szérumszint 30–60%-át is elérheti az anyatejben. Mindazonáltal az egészséges, időre született csecsemők szoptatását biztonságosnak tartják, viszont az éretlen, a hyperbilirubinaemiás, illetve a glükóz-6-foszfát dehidrogenáz deficienciában szenvedő újszülöttek szoptatását sulfasalazinkezelés mellett kerülni kell.

A hydroxychloroquin átjut a placentán, de több száz terhesség követése során a szokásos 200–400 mg napi dózisu kezelés mellett nem közöltek nagyobb arányú veleszületett rendellenességet. Továbbá a megszületett gyermekek hosszú távú követése során sem találtak látási, hallási vagy fejlődési rendellenességeket. A hydroxychloroquin csak elenyésző mennyiségben mutatható ki az anyatejben.

A ritkábban alkalmazott DMARD-ok közül a cyclosporin is adható terhesség alatt abban az esetben, ha a várható anyai előnyök felülmúlják az esetleges magzati károsodás kockázatát, mivel a terhes nőknél történő alkalmazásra vonatkozóan itt sincsenek megfelelő, jól kontrollált vizsgálatok. Terhes nőknél a cyclosporin gyógyszerforma etanoltartalmát is figyelembe kell venni. Mindamellet ritkán írják fel RA-s gravidáknak a hatékonyság és biztonságosság közti kiegyensúlyozatlanság miatt.

A methotrexatról ismert, hogy teratogén, és vetélést okoz, ezért a terhesség alatt kerülni kell. Általában a tervezett terhesség előtt három hónappal ajánlják a methotrexatkezelés elhagyását. A methotrexat kis mennyiségben kimutatható az anyatejben, feltételezett veszélye miatt a szoptatás alatt ellenjavallt.

A leflunomid állatkísérletekben teratogénnek bizonyult. A humán adatok kevésbé tiszták, néhány vizsgálatban nem találtak nagyobb arányban congenitalis rendellenességet, ha az első trimeszterben alkalmazott leflunomidkezelést a gyógyszer eliminációját elősegítő cholestyraminkimosási eljárás követte. Mindazonáltal szakértői ajánlás alapján a leflunomidkezelést a tervezett terhesség előtt le kell állítani, és a kimosást el kell végezni, amíg a gyógyszer kimutathatatlanul válik.

Nem szteroid gyulladásgátlók

Az első és második trimeszterben alkalmazott nem szteroidoknak nincs teratogén hatásuk, viszont nagyobb arányú vetéléssel társulnak. A 20. terhességi hét után káro-

síthatják a magzat vesefunkcióját, és a ductus arteriosus idő előtti záródását okozhatják. Az utóbbi veszélye a terhességi hetekkel párhuzamosan egyre nő. Ezért, és mivel a nem szteroidok tudottan károsan befolyásolhatják a szülést is, minden nem szteroid antireumatikumot a 32. terhességi hét előtt le kell állítani. A nem szteroidok csak kis koncentrációban mutathatók ki az anyatejben, ennélfogva az anyatejes táplálás alatt is alkalmazhatóak.

A ciklooxygenáz (COX) -2-gátlók biztonságosságáról terhesség alatt kevés adat áll rendelkezésre, ezért ajánlott terhesség alatt ezek átváltása nem szelektív COX-gátlóra. Szükség esetén omeprazollal kombinálhatóak.

Glükokortikoidok

A nem fluoridált glükokortikoidok, mint a prednisolon, a placentában metabolizálódnak, ezért maximum 10%-uk jut át a magzatba. Bár a terhesség alatt alkalmazott prednisolon és az ajakhasadékok gyakoribb előfordulása között összefüggést feltételeznek, általánosságban a prednisonont nem tartják teratogénnek. A glükokortikoidoknak terhesség alatt ugyanazok a mellékhatásaik, mint terhességen kívül, de terhesség alatt a káros hatásuk – például inzulinrezisztencia – még kifejezettebb lehet. Továbbá, ahogy az már korábban említésre került, a glükokortikoidok használatát összefüggésbe hozzák az intrauterin retardációval, a koraszüléssel és az idő előtti burokrepedéssel. A fluoridált glükokortikoidokat nem inaktíválja a placenta, ezért alkalmazásuk terhességben magzati indikációkra korlátozódik, mint például a magzati tüdő érésének indukciója.

TNF-gátlók

Az alkalmazási előírásuk szerint az erre a célra tervezett klinikai vizsgálatok hiányában egyik TNF- α -gátló sem adható terhesség és szoptatás alatt. Egyre több retrospektív adat áll azonban rendelkezésünkre a TNF-blokkolók terhesség alatti alkalmazásáról, és ennek fényében az új ajánlások is megengedőbbek, mint az alkalmazási előírások. Mivel a közlemények többsége nem tervezett terhességekről szól, a legtöbb adat a terhesség első trimeszterében alkalmazott TNF-gátló kezelésről áll rendelkezésünkre, elsősorban infliximab- és adalimumabkezeléssel kapcsolatosan, de gyűlnek az adatok az etanercept és a certolizumab terhesség alatti alkalmazásáról is. Továbbra is kevés adat áll rendelkezésre a golimumab terhessegre gyakorolt hatásáról. Ezen retrospektív vizsgálatok eredményei alapján úgy tűnik, hogy a TNF-gátlók alkalmazása nem jár congenitalis rendellenességekkel vagy nemkívánatos terhességi komplikációkkal. A TNF-gátlók többsége, amelyek tartalmazznak Fc-részt, aktívan transzportálódnak az anyai keringésből a magzat keringésébe, ami a 18. terhességi hét körül indul be. Ez az aktív transzport a TNF-gátlók Fc-részeinek a placenta Fc-receptorához kötődése révén jön létre. Mind az infliximab, mind az

adalimumab nagy affinitással kötődik ehhez a receptorhoz. A 3. trimeszter végén az infliximab és az adalimumab szérumszintje az újszülöttnél háromszor magasabb lehet az anya szérumszintjénél. A TNF-gátlók szérumszintje csak lassan, fokozatosan csökken, és még hat hónappal a megszületést követően is gyakran kimutathatók az újszülöttnél. Bár kevés adat áll rendelkezésre, úgy tűnik, hogy az aktív placentaris transzport nem jelent ekkora problémát az etanercept esetében. A golimumabról nincs erre vonatkozó adat. A certolizumabnak pegilált Fab-komponense van (nincs Fc-része), így nem transzportálódik aktívan a placentán át. Három trimeszteren át zajló kezelés után a certolizumab csak elenyésző mennyiségben volt kimutatható a magzati keringésben.

Bár fontos kiemelni, hogy a TNF- α -gátlók az alkalmazási előírásuk szerint nem alkalmazhatók a terhesség során, amennyiben erre mégis sor kerülne, az ajánlások kiemelik, hogy az intrauterin TNF-blokkoló kezelésnek kitett csecsemőknél az élő vakcinákkal történő védőoltásokat hat hónapos kor utánra kell halasztani.

Összefoglalás

A reprodukív éveikben járó RA-s betegeknek gyakran merül fel a családalapítás, gyermekvállalás terve. Nagyon fontos a terhesség tervezése, a tanácsadás, a beteg megfelelő tájékoztatása, a gyógyszeres kezelés időben történő módosítása. A teherbeesés esélyeinek növelése, illetve a terhesség esetleges szövődményeinek elkerülése érdekében már prekonceptuálisan és a terhesség alatt is törekedni kell az alacsony betegségaktivitás, illetve ahol lehet, a remisszió elérésére. Mindehhez olyan gyógyszereket kell alkalmazni, amelyek a megszületendő gyermekre sem jelentenek veszélyt. Korábban – megfelelő információ, illetve klinikai adat hiányában – a klinikus csak a gyógyszerek elhagyását javasolhatta terhesség alatt. Az utóbbi egy-másfél évtizedben egyre több adat gyűlik arról, hogy sok antireumatikum biztonságosan adható terhesség és szoptatás alatt is. Reumatológusnak és szülész-nőgyógyásznak szorosan együtt kell működnie a gyulladásos ízületi betegségben szenvedők terhességeinek mind jobb kimenetele érdekében.

Irodalom

1. Provost M, et al. Fertility and infertility in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:308-14.
2. Wallenius M, et al. Fertility in women with chronic inflammatory arthritides. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1162-7.
3. Jawaheer D, et al. Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:1517-21.
4. Brouwer J, et al. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1836-41.
5. Ince-Askan H, et al. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheum* 2015(29):580-96.
6. de Man YA, et al. Association of higher rheumatoid disease activity during pregnancy with lower birth weight. *Arthritis Rheum* 2009(60):3196-206.
7. Götestam Skorpén C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;0:1-16.