

A gyulladásos bélbetegségek és a terhesség – Kérdések, kételyek, lehetőségek

Palatka Károly dr.¹, Póka Róbert dr.²

Debreceni Egyetem, Gasztroenterológiai Tanszék, ¹Belgyógyászati Intézet, ²Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debrecen
Correspondence: palatka@med.unideb.hu, pokar@med.unideb.hu

A gyulladásos bélbetegségek elsősorban a reprodukív korú betegeket érintik, ezért a terhességgel kapcsolatos kérdések kiemelt jelentőségűek. A diagnózis felállításakor valamint a gondozás során fontos ezen kérdések tisztázása, a félelmek eloszlatása a helyes döntések elősegítés érdekében. A terhesség során a beteg kezelése a nőgyógyász, a gasztroenterológus és a háziorvos közös feladata. A felmerülő kérdéseket a beteggel és családjával meg kell beszélni és minden alkalommal kötelező az anya döntésének tiszteletben tartása. Fogamzás előtt fontos a remisszió elérése, és a terhesség során a stabil kezelés folytatása a remisszió fenntartása érdekében a megfelelő táplálás biztosításával. A dohányzás és alkoholfogyasztás ellenjavallt. Az IBD-ben alkalmazott gyógyszerek biztonságosnak tekinthetők a terhesség és a szoptatás során, a methotrexat, thalidomid és a szoptatás alatt a cyclosporin kivételével.
KULCSSZAVAK: gyulladásos bélbetegségek, Crohn-betegség, colitis ulcerosa, fertilitás, terhesség

Inflammatory bowel disease and pregnancy: questions, doubts, possibilities

Inflammatory bowel disease affects most commonly patients are their reproductive years, so questions regarding pregnancy are of high priority. At the time of diagnosis and in care it is important to clarify these problems addressing their fears helping with making right decision. During pregnancy both the family physician, the gastroenterologist and the obstetrician should take part in the treatment together. Arising questions should be discussed with the patient and with her family, respecting the mother's decision is compulsory. Before conception it is important to achieve remission, and to continue stable medications to maintain remission and appropriate nutritional state. Smoking and alcohol consumption is prohibited. Drugs used to treat IBD appear to be safe during pregnancy and lactation, with the exception of methotrexate, thalidomide, and cyclosporin.

KEYWORDS: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, fertility, pregnancy

A gyulladásos bélbetegségek (IBD), a colitis ulcerosa (CU) és a Crohn-betegség (CD) ismeretlen eredetű, hullámzó lefolyású krónikus gyulladásos állapotok, jellegzetes bél és gyakran extraintesztinális manifesztációkkal, amelyek az immunmediált gyulladásos betegségek csoportjába sorolhatók. Mindkét kórkép típusosan a fiatal korosztályokat érinti, a reprodukív korban levő népességet, így a fogamzás, terhesség, szoptatás kérdése kulcsfontosságú ezen beteg és családjuk életében (1). IBD-ben szenvedő nők körében gyakoribb az önként vállalt gyermektelenség, a betegség és a kezelés újszülöttre gyakorolt káros hatásaitól való félelem miatt. Ebben a bizonytalanságban és szorongásban gyakran a kezelőorvostól sem kapják meg azokat az információkat amelyek segíthetnének a

helyes döntés meghozatalában (1–3). A szövődményektől való félelem, gyakran vezet a gyógyszerek kihagyásához a teherbeesés előtt vagy a terhesség során, amivel a betegség fellángolását kockáztatják. Ugyanakkor ismert, hogy a teherbeesés előtti valamint a terhesség alatti remisszió alapvető fontosságú, és a betegség fellángolása valamint az ehhez társuló potenciális szövődmények felülmúlják a kezelés rizikóját (4). A gondozás során is fontos a beteg igényeinek, elképzeléseinek figyelembevétele a megalapozott döntésekre való felkészítés érdekében. Mindehhez a családorvos, gasztroenterológus és nőgyógyász együttműködése szükséges.

A Crohn-betegség (CD) és colitis (UC) európai szervezete (ECCO) 2010-es irányelveiben széles körű irodalmi alapo-

kon rögzítette a gyulladásos bélbetegségekben szenvedők teherbe eséssel, terhesség és szülés alatti ellátásával, az újszülött ellátással és a laktációval kapcsolatos teendőket (5). Az irányelvek nem érintették, illetve nem eredményeztek teljes egyetértést a szexualitás, a fogamzásgátlás, a terhesség alatti trombózis-profilaxis, a méhnyakrák-szűrés és a terhesség alatti enoszko-pos vizsgálatok terén. A munkabizottságokban lefolytatott konzultációk eredményeként szisztematikus irodalomkutatás és elemzés történt és a 25 grémium összefésült álláspontjait 2013 végére sikerült 80%-ot meghaladó egyetértési szintre hozni. A második Konszenzus Nyilatkozat 32 megállapítást rögzített (5). A Nyilatkozat a terhességgel kapcsolatban 5. szintű evidencia alapján megállapítja, hogyha a terhesség a betegség nyugalmi fázisában fogant, akkor a terhesség alatt ugyanolyan a fellángolás kockázata, mint nem terhes betegek között. A teherbe esés idején aktív betegség esetében nagyobb a terhesség alatti fellángolás esélye. A terhesség befolyásolhatja a betegség lefolyását.

Fogamzás előtti tanácsadás IBD-ben

Minden alkalommal lényeges, hogy fiatal betegekkel az IBD és a terhesség kérdéskörének tisztázására sor kerüljön már a diagnózis megállapításakor a félelmek eloszlatása, nevelés és családtervezés céljából. A terhességek több mint 50%-a nem tervezett, ezért is fontos az időben történő felvilágosítás. A terhesség előtt két alapvető kérdés vár tisztázásra: a fertilitás és az öröklődés lehetősége.

A fertilitást a betegség aktivitása, a sebészi előzmények, az ivarszervek gyulladásos érintettsége és a pszichológiai tényezők befolyásolják. Inaktív CD-ben és UC-ben a fertilitás nem különbözik az átlagtól. A meddőség inaktív CD-ben azonos az átlag lakossággal (8-10%) ezzel szemben aktív CD-ben enyhén csökken a fertilitás, valószínűleg a feltételezhető adhéziók miatt (tuba infertilitás) (6). UC-ben a fogamzás nem változik, amíg nincs műtét, ugyanakkor restorativ proctocolectomia (RPC) után a meddőség 15-48%-ra emelkedik a műtétet követő összenövések, letapadások és tuba érintettség miatt (7). Az ileorectalis anasztomózis nem befolyásolja kedvezőtlenül a fogamzás képességét, ezért colectomia esetén lehetőség szerint a rectum megtartására kell törekedni.

Az alkalmazott gyógyszeres kezelés nőknél nincs hatással a fertilitásra. Férfiaknál a sulfasalazin, a methotrexat és az infliximab kedvezőtlenül befolyásolja a spermiumszámot és minőséget (8-10). A minimálisan szükséges gyógyszerekkel fenntartott remisszió képezi fizikálisan és pszichésen is a legjobb állapotot a teherbeeséshez gyulladásos bélbetegségeknél.

A terhességet tervező párokban felmerülő állandó kérdés a gyulladásos bélbetegségek örökölhetősége. A CD és UC kialakulásában a genetikai faktorok jelentősek, de szerepük van a környezeti tényezőknek is. Crohn-betegségben a genetikai hajlam nagyobb szerepet játszik a betegség kialakulásában, mint colitis ulcerosában (11). Gyulladásos bélbetegségben szenvedő szülők gyerekeiben az IBD rizikója 2-13-szoros az átlagpopulációhoz képest. Egy IBD-s szülő esetén 8-11%, két beteg szülővel 20-35% az IBD kialakulásának lehetősége (12, 13). Érdekes adat, hogy anyatejjel

táplált csecsemők esetén a későbbi IBD-rizikó kisebb (14). Az öröklött és sporadikus IBD súlyossága nem különbözik, de a genetikai esetek korábban jelentkeznek és a szülőknél észlelt fenotípusra lehet számítani.

A terhesség várható kimenetele gyulladásos bélbetegségben

A terhesség összességében kedvezően befolyásolja a betegség lefolyását az immuntolerancia fokozása által. Crohn-betegségben a terhesség utáni években is kevesebb relapszus észlelhető, mint a terhességet megelőző periódusban (15, 16). A betegek kb. 50%-a az életminőség javulásáról számol be a terhesség alatt (17). Ezzel együtt a terhesség alatt a betegség fellángolhat. Ha a fogamzás remisszióban történik a fellángolások ritkábbak, ami a fogamzás előtti remisszió fontosságát hangsúlyozza.

IBD-ben összességében fokozott a koraszülés és az alacsonyabb születési súly (<2500 g), ugyanakkor nem észlelhető különbség a kongenitális malformációkat illetően (18-20). Ezek egyaránt érvényesek CD-re és UC-re is. A szülés módját tekintve gyakoribbak a császármetszések, tervezettek és sürgősségi egyaránt (21). A betegség aktivitása a teherbeesés idején és ezzel összefüggésben a terhesség során úgy tűnik, hogy fontos rizikótényező a terhesség kóros kimenetele tekintetében. Ezekben az anyákban gyakoribb a koraszülés és a kis születési súly, szemben azokkal, akik remisszióban voltak. A betegség aktivitása mellett az IBD családi előfordulása, a betegség lokalizációja és a betegséggel összefüggő műtétek is negatívan befolyásolják a terhességet (22). Egy eset-kontrollos vizsgálat során azt találták, hogy a betegség önmagában, függetlenül az aktivitástól, és a gyógyszerkezeléstől növeli a koraszülés rizikóját (23). Ezzel szemben az ECCO-Epicom-vizsgálatban nem volt különbség az abortuszok, a koraszülés, a császármetszés, a kongenitális malformációk és a születési súly terén a gyulladásos bélbetegségben nem szenvedő csoporthoz képest. Ugyanakkor a 35 év feletti kór és a dohányzás aránylott a koraszüléssel. Fontos kiemelni, hogy a betegek túlnyomó többsége remisszióban volt, és a gyógyszeres kezelés alapján (azathioprin Crohn-betegek 22%-ában, UC 10%-ában, anti-TNFα 0,5%-ában) enyhe betegség formákról volt szó (24).

A koraszülésnek és a kis születési súlynak tehát kicsi a rizikója és ez inkább az aktív betegséghez kötődik, mint a diagnózishoz. Ebből a szempontból figyelemre méltó adat, hogy a betegek csupán 19%-a volt tisztában az aktivitás jelentőségével szemben azzal a 84%-kal, akik a gyógyszerek káros hatásáért aggódnak, és ennek következtében csökkentik vagy kihagyják azokat (4).

A szülés módja és kimenetele

A szülés módját illetően a Nyilatkozat 5. szintű evidenciával megállapítja, hogy több szakma szempontjainak együttes mérlegelésére van szükség, de elsődlegesen a szülészeti tényezők állapota határozza meg a döntést. Szintén 5. szintű evidenciával állapítja meg az irányelv, hogy aktív perinealis vagy rectalis érintettség esetén császármetszés végzése indokolt a magzat(ok) világra ho-

zatalára. A Konszenzus Nyilatkozat 2. szintű evidenciával megállapítja, hogy fenntartó kezelés mellett a gyermek-
 ágyban nem emelkedett a CD fellángolásának kockázata,
 de 4. szintű bizonyítékok alapján UC esetében emelked-
 het a fellángolás esélye (5).

IBD esetében – 4. evidenciaszinten – a terhesség alatt
 végzendő műtétek javallatai azonosak a nem terhes IBD-s
 betegek műtési indikációival. E helyen kell megjegyezni,
 hogy az IBD-s betegek trombóziskockázata mérsékel-
 ten emelkedett (3. szintű evidencia), így a terhességben
 egyébként is emelkedett kockázat miatt a trombózisrizikó
 gondos felmérése indokolt mind a terhesség alatt, mind
 pedig műtetes szülésbefejezés esetén (5).

Az ECCO-konszenzus kialakítását követően is számos köz-
 lemény foglalkozott CD/UC/IBD-s betegek szülésvezetési
 módjával. *Cheng és munkatársai* 61 CD-beteg szülés körü-
 li adatait hasonlították össze 61 azonos korú nem terhes
 CD-beteg adataival (25). Közülük 11 hüvelyi úton szült, 50
 pedig császármetszéssel. A császármetszések indikációját
 az esetek harmadában a vajúdás alatt keletkezett szülé-
 szeti ok képezte. A hüvelyi szülésen átesett betegek kö-
 zött 36%-ban fordult elő perianális fellángolás egy éven
 belül, de ez az arány statisztikailag nem különbözött a
 császármetszésen átesettek között vagy a nem-terhes be-
 tegek között megfigyelt aránytól. A két éven belüli fellán-
 golás előfordulása a császármetszéses és a hüvelyi szülé-
 ses csoportban, sorrendben, 66% és 45% volt ($p>0,33$). A
 szülést követő egy évben nem volt különbség a perinealis
 fellángolás vagy a műtési kezelés gyakoriságában a két
 csoport között.

Ananthakrishnan és munkatársai friss közleményében kö-
 zel 500 IBD-s beteg (84 CD, 114 UC) anyagában hasonlí-
 totta össze a császármetszés (161 eset) és a hüvelyi szü-
 lés (198) szerepét a kórlefolyásban (26, 70). Az életkor, a
 rassz, a betegség kezdete és tartama tekintetében a két
 csoport nem különbözött. A perinealis érintettség 2,5-szer
 gyakoribb volt a császármetszésen átesett csoportban (20
 vs. 8 eset). A komplikált CD-esetek előfordulásában is (21
 vs. 5 eset) jelentős különbség volt a császármetszéses
 csoport javára. E tényezők nyilván valóan befolyásolták
 a császármetszésre vonatkozó döntést is. A terhességet
 megelőzően alkalmazott immunosuppresszió, IBD miatti
 hospitalizáció és műtétek valamint az utánkövetés tarta-
 ma (medián 4,9 és 5,2 év) tekintetében nem különbözött
 a két csoport. A kimeneti változók (perinealis fistula CD-
 ben, perinealis műtét CD-ben, IBD miatti hospitalizáció,
 IBD miatti műtét, immunmodulátor alkalmazása, anti-TNF
 alkalmazása) kockázatának mértékében nem találtak sta-
 tisztilag jelentős különbséget a császármetszéssel és a
 hüvelyi úton szült betegek között (26).

Egy svéd munkacsoport populációs szintű vizsgála-
 tot végzett 470 110, szülés adatainak feldolgozásával a
 neonatalis eredményekre koncentrálnak (27). Nemzeti
 szülészeti regiszterükből 1833 UC- és 1220 CD-beteget
 azonosítottak. A szülés idején fennálló állapot szerint
 tünetmentes, stabil tünetes és fellángolt tünetes cso-
 portokba sorolták az eseteket (UC 30%, 34% és 36%; CD
 45%, 28% és 27%). Mindkét betegcsoportban szignifi-
 kánsan magasabb koraszülési arányt állapítottak meg

(ORUC=1,78 és ORCD=1,65). A tünetek mértékével pár-
 huzamosan emelkedő koraszülés-rizikót igazoltak. A
 kissúlyú újszülöttek, az alacsony Apgar-érték valamint
 a neonatalis hypoglykaemia előfordulása szintén maga-
 sabb volt a tünetes csoportokban. A méhen belüli elhalás
 gyakorisága szignifikánsan emelkedett volt a fellángolt
 CD esetekben (OR=4,48). A thiopurin-expozíció növelte a
 koraszülés esélyét mind a stabil, mind a fellángolt IBD-
 esetek között (27). A közlemény érdekessége, hogy egy
 szót sem említ a szülés módjáról. Ennek magyarázata
 lehet, hogy Svédországban nemzetközi viszonylatban is
 igen alacsony a császármetszések frekvenciája, amelynek
 oka nagyrészt az orvosi jogi környezet kiegyensúlyozott-
 sága, a társadalom hozzáállása a természetes szüléshez,
 valamint a rendellenességgel született gyermekek teljes
 anyagi támogatásához. Az anyai kórlefolyást nem tud-
 ták vizsgálni a rendelkezésre álló szülészeti regiszterből.
 Megpróbáltak ugyan kérdőívekkel felkeresni 109 bete-
 get, de csak 88-an válaszoltak. Ezek között 59%-ban je-
 lezték a betegek a szülést követő 3 hónapon belüli fellán-
 golást, amíg 41%-uk tünetmentes vagy stabil állapotról
 számolt be. Az UC- és CD-csoportok valamint a szülés
 módja szerinti megoszlásra vonatkozóan nem közöltek
 adatot (27).

A komplikált CD terhesség alatti műtési kezelésével
 kapcsolatban *Seifarth* írt közleményt 3 eset bemutatása
 kapcsán (28). Hasmenés, gyomorfájdalom, fogyás esetén
 a konzervatív kezelés ellenére progrediáló tünetek ese-
 tén ultrahangos és MR-vizsgálatok elvégzését javasolják.
 Amennyiben tályogképződés igazolódik, úgy ultrahang
 vagy CT-vezérelt aspiráció, illetve drenázs végzését java-
 solják. Az anasztomózis varratelégtelenségének kockáza-
 ta a betegség jellege és a terhességi immunológiai válto-
 zások miatt magas (4-6%), ezért úgynevezett split-stoma
 készítése javasolt, ami az anasztomózis tehermentesí-
 tésével javítja annak gyógyulási esélyeit (28). A szerzők
 hangsúlyozzák a CD-vel komplikált terhességben foko-
 zottan érvényesülő multidiszciplináris együttműködés
 kulcsfontosságát.

A CD terhesség alatti gyógyszeres kezelésével kapcsola-
 tos közleményükben *Cury és Moss* megállapítja, hogy a
 nutritív státusz, különösen a folsav, D-vitamin és a B₁₂-vi-
 tamin-pótlás rendkívül fontos (29). A konzervatív keze-
 lésben alkalmazott gyógyszeres kezelések, beleértve az
 5-amino-szalicilát, a thiopurin, az anti-TNF és az anti-In-
 tegrin teratológiai-toxikológiai szempontból biztonságos,
 a metotrexát kezelés viszont kerülendő. Megállapítják,
 hogy gasztroenterológiai szempontból császármetszés
 csak az aktív perineális betegség jelenléte esetén indo-
 kolt (29).

Diav-Citrin és munkatársai 2014-es közleményükben 83
 anti-TNFa kezelés mellett CD-beteg terhességének, 86
 anti-TNFa nélkül kezelt autoimmun beteg terhességé-
 nek és 341 teratogén expozíció nélküli terhesség adatait
 elemezték (30). A három csoport tagjai között nem volt
 lényeges különbség az életkorban, paritásban, előzményi
 vetélések számában. A kimeneti változók többségében
 (vetélés, terhességmegszakítás, méhen kívüli terhesség,
 elveszülés, fejlődési rendellenességek, hüvelyi szülés, csá-

szármetszéses szülés, vákuumextrakció) nem volt különbség a három csoport között. Statisztikailag jelentős, de klinikailag jelentéktelen különbség adódott az anti-TNF α , autoimmun és egészséges csoportokban a szüléskor regisztrált gesztációs korban (sorrendben 38, 39 és 39 hét) és átlagos születési súlyban (sorrendben 2975 g, 3260 g és 3155 g). Statisztikailag és klinikailag egyaránt jelentős különbséget találtak az anti-TNF α , autoimmun és egészséges csoportok koraszülés-frekvenciájában (sorrendben 22,7%, 14,3% és 6,7%) (30). Az anti-TNF α -csoportban leírt 33%-os császármetszés-frekvencia, valamint a jellemzően burokrepedéssel kezdődő 22,7%-os koraszülési arány felveti annak lehetőségét, hogy az anti-TNF α -csoportban végzett császármetszéseket gyakrabban követi sebgyógyulási zavar. Ennek tisztázásához szükséges adatot a közlemény nem tartalmaz.

Az IBD kezelésére használt gyógyszerek hatása a magzat fejlődésére és az újszülött egészségére

A methotrexat és a talidomid kivételével, melyek használata terhességben szigorúan tilos, a többi gyógyszer alapvetően kis rizikójúnak tekinthető. Etikai megfontolásokból placebokontrollált vizsgálatok továbbra sem várhatók, ezért fontos, hogy minden alkalommal a beteggel részletesen megbeszélve az előny-kockázat elemzésével kerüljenek alkalmazásra a gyógyszerek, ugyanis nincs biztonságos gyógyszer, csak kis és nagy rizikójú kezelések vannak.

Az 5-aminoszalicilsav alapú készítmény biztonságosnak tarthatók, felszívódásuk elhanyagolható. Ugyanakkor a szulfaszalazin részét képező szulfapiridin átmegegy a placentán dihidrofolát és tetrahidrofolát hiányt okoz, ezért a nagy adag folsav-szubsztitúció 2 mg/nap kötelező. Két metaanalízis nem mutatott fokozott rizikót a korai terhességi szövődmények szempontjából (vetélés, ektópiás terhesség) (31, 32). Bizonyos vizsgálatokban felmerülő magasabb koraszülési arány és alacsonyabb szülési súly valószínűleg a betegség aktivitással függnek össze (33). Teratogén hatásról az állatkísérletes és humán adatok sem szólnak (33). Ugyanakkor a meszsalazin egyik formája az Asacol dibutil-ftalát-bevonattal rendelkezik, amely állatokban urogenitális malformációt okozott, és emberekben is magasabb koncentrációt észleltek. Ezek alapján az Asacol nem javasolt terhességben (34, 35).

A kortikoszteroidok átjutnak a placentán, de gyorsan metabolizálódnak kevésbé aktív metabolitokká, amely alacsony koncentrációt eredményez a magzatban. A hatékonyabban metabolizálódó rövid hatású prednizon, prednizolon és metilprednizolon ezért előnyben részesítendő a hosszabb hatású dexametasonnal szemben. Ezeknek a szereknek negatív terhességi hatását humán alkalmazásban nem észleltek (20, 36). Ugyanakkor a terhesség első harmadában alkalmazott szteroidok mellett a szájpada-hasadék rizikójának enyhe fokozódásáról is beszámoltak, de ezek az eredmények nem konzisztensek. A legnagyobb populációs alapú, mintegy 51 973 beteget magába foglaló vizsgálat nem talált fokozott szájpada-hasadék-rizikót a terhesség első harmadában alkalmazott

szteroidokkal kapcsolatban (37, 38). A harmadik trimeszterben adott szteroidok újszülöttekben jelentkező mellékvesekéreg-gátló hatásáról esetbeszámolók léteznek (39). A budesonid káros terességi hatását nem észlelték egy nyolc esetet bemutató beszámolóban (40). Bár egyértelműen a szteroidok ajánlott terességi relapszus során minden esetben a várható klinikai haszon és rizikó gondos mérlegelése, a beteggel történő megbeszélése szükséges.

Az azathioprin (AZA) és a 6-merkaptopurin (6-MP) alapkezelésnek számítanak remisszió fenntartásban. Átjutva a placentán metabolitjai kimutathatók a magzati vörösvértestekben (41). Egy vizsgálatban az azathioprinnal kezelt anyák újszülöttjeinek 60%-ában észleltek vérszegénységet, ezért felmerült a közvetlen szülés utáni ellenőrzés szükségessége (42). A magzat nem rendelkezik inozin-foszforiláz enzimmel amely az aktív metabolitok létrehozásáért felelős, így gyakorlatilag védett a potenciális teratogén hatásoktól. Kontrollcsoportos vizsgálatok és egy metaanalízis során nem találtak fokozott rizikót a terességi szövődmények szempontjából az azathioprinnal kezelt és nem kezelt IBD-s csoportok között (43–45). Egy friss metaanalízis a koraszüléssel talált enyhe összefüggést (46). Meggyőző eredményeket adott az azathioprin biztonságosságáról az a tanulmány amelyben 30 intrauterin expozíciónak kitett gyermekben átlagos 3,8 éves követés során nem észleltek sem szomatikus, sem pszichés, mentális fejlődési rendellenességet (47).

A cyclosporin és a tacrolimus ritkán alkalmazott kezelés IBD-ben, súlyos fellángolások esetén válhat szükségessé. Transzplantált betegekből valamint kisebb IBD-s betegcsoportokból származó adatok alapján a malformációk rizikója nem, a koraszülés, a kis születési súly rizikója fokozódhat. Ezekben az esetekben a súlyos betegség hatása, nehezen különíthető el a gyógyszer hatásától (48, 49). A methotrexat (MTX) és a talidomid egyaránt szigorúan ellenjavallt terhességben. A betegek időben történő felvilágosítása szükséges, és megfelelő védekezés használata javasolt. Miután az MTX intra celluláris metabolitja a methotrexat poliglutamát kiürülési ideje hosszú, hat hét, a tervezett terhesség előtt legalább ennyi idővel meg kell szakítani a kezelést. Ha a kezelés alatt derül ki a terhesség, az MTX azonnali elhagyása, nagy dózisú folsav adagolása javasolt és a terhesség megszakításának lehetőségét meg kell beszélni. Az MTX főleg a terhesség első harmadában spontán abortuszt, a magzat növekedésének elmaradását és kongenitális malformációt okozhat, craniofaciális, végtagi és központi idegrendszeri rendellenességekkel (50). A talidomid súlyos magzati malformációt és kb. 40%-ban újszülöttkori halálozást okoz (51). Nincs adat talidomid kiürülési idejére vonatkozóan a fogamzás előtt.

A TNF α -gátló antitest infliximab (IFX) és adalimumab (ADA) az IgG1-családhoz tartoznak és a második-harmadik trimeszterben átjutnak a placentán (52). A szülés alkalmával az IFX kimutatható volt és további 2-7 hónapig magas maradt. Bár még kellő mennyiségű és mélységű adat nem áll rendelkezésre, az IFX biztonságosnak tűnik, legalábbis a teratogenitás szempontjából (53). Egy nagy

multicentrikus prospektív tanulmányban összehasonlítva az azathioprin, TNF α -gátló IFX-monoterápia valamint a kombinált kezelés hatását ilyen kezelésben nem részesülő IBD-s betegekkel nem találtak különbséget a terhességi hatások tekintetében. Ugyanakkor magasabb volt a fertőzések előfordulása a kombinált kezelésben részesülő csoportban a szülést követő egy évben (54). Az adalimumabbal kapcsolatban bár kevesebb adat áll rendelkezésre, kedvezőtlen terhességi kimenetelről nem számoltak be (54). A certolizumab amely a TNF α -antitest Fab fragmentumának PEG-ált formája passzív diffúzióval juthat át a placentán. Alacsonyabb koncentrációkat mértek az újszülöttnél és a kevés ismert adat nem mutat fokozott teratogén hatást (54, 55).

A magzatkárosító hatások hiánya ellenére a hosszabb távú hatások a fejlődő idegrendszerre nem ismertek azért, a lehetőségek szerint kihagyásuk a terhesség második harmadában javasolható amennyiben a gyulladásos bélbetegség fellángolásának veszélye nem jelentős. A terhesség alatt indított TNF α -antitest kezelésről csupán néhány esettanulmányban számoltak be. Egyértelmű támpontok hiányában, aktivitási tünetek mellett, szteroid refrakter terhes betegekben számításba kell venni az aktív betegség káros hatását a terhesség kimenetelére, a szteroid potenciális káros hatásait és mérlegelni kell a TNF α -gátló antitest bevezetését.

A metronidazol és a ciprofloxacín rövid távon hasznos kiegészítő kezelés lehet IBD-ben pauchitis, aktív CD és perianális érintettség esetén. A kezelés nem növeli a spontán abortusz és a kongenitális malformációk rizikóját. Bár nagyobb vizsgálatokban nem találtak eltérést, a metronidazollal kapcsolatban felmerült ajakhasadék kialakulásának lehetősége, a ciprofloxacín pedig a csont és porc affinitása miatt arthropathiát okozhat, ezért használatuk csak nagyon indokolt esetben, rövid ideig javasolt (56) (57).

A szoptatás során felmerülő kérdések

A szoptatás ideje alatt nem nagyobb a relapszus rizikója, sőt felmerül protektív hatása is a szülést követő egy évben (58). Védőhatású lehet a szoptatás a gyerekekben kialakuló korai IBD ellen is (59). Bár a rendelkezésre álló bizonyítékok gyengék a betegeket bátorítani kell, hogy lehetőség szerint szoptassák az újszülöttet.

A szulfaszalazin szulfonamid része kiválasztódik a tejbe, és miután a bilirubinnal kompetitív a fehérjekötődésben,

magicterust okoz. Ezért a szulfaszalazin alacsony rizikójúnak minősül a szoptatás szempontjából (60). Miután a metronidazol és a ciprofloxacín is kiválasztódik az anyatejben egyik sem javasolható a szoptatás alatt (61, 62). A prednizon és prednizolon koncentrációja alacsony az anyatejben, a csecsemő kitettségének csökkentése érdekében a gyógyszer bevétele és a szoptatás között javasolt négy óra különbség (63, 64). Nagyon kis adag azathioprin-metabolit (6-metil-merkaptopurin és thiouric-acid) választódik ki az anyatejbe, bár jelentős inter-individuális különbségek vannak a metabolizmus és felszívódás terén, ami meghatározza a koncentrációt (65, 66). Ennek ellenére összehasonlító vizsgálatokban nem találtak különbséget az azathioprint nem szedő csoporthoz képest a fertőzések vagy csontvelő-károsodások előfordulásában (67). A cyclosporin megjelenik az anyatejben ezért nem javasolt szoptatáskor (68). Az infliximab vagy nem volt kimutatható az anyatejben, vagy rendkívül alacsony mintegy 200-szor alacsonyabb szint volt mérhető, mint a szérumban (69, 70). A fertőzések aránya nem növekedett ezekben az újszülöttekben (71). Az adalimumab szintén kimutatható az anyatejben alacsony koncentrációban, de az újszülött szérumszintje nem ismert (72, 66). Jelenleg nincs adat az anyai biológiai kezelés újszülöttnél jelentkező mellékhatásairól.

Következtetések

Az IBD megjelenésének korosztályos jellegzetességeit figyelembe véve a terhességgel kapcsolatos kérdések kiemelt jelentőségűek a betegek túlnyomó részénél. Már a diagnóziskor és a gondozás során is, fontos megfelelő figyelmet fordítani az ezzel kapcsolatos kérdések megbeszélésére, oldva a betegek szorongását, és hozzásegítve a betegeket a helyes döntések meghozatalához. Terhesség esetén a beteg kezelése, gondozása közös háziorvosi, gasztroenterológiai, nőgyógyászati feladat. Minden kérdés, felmerülő probléma a beteggel és családjával történő megbeszélést igényel, az anyai döntések tiszteletben tartása kötelező. A fogamzás előtti időszakban fontos a betegség remisszióba hozása, és stabil fenntartó kezelés biztosítása, dohányzási és alkoholtartalom, a megfelelő tápláltsági állapot fenntartásával. A terhesség alatt folytatva a korábbi kezelést legfontosabb a remisszió fenntartása. Az IBD-ben alkalmazott gyógyszeres kezelés biztonságosnak tekinthető kivéve a tiltott methotrexat és talidomid, valamint szoptatás során a cyclosporin.

Irodalom

1. Mountfield R, et al. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 720–5.
2. Baird DD, et al. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 987–94.
3. Marri SR, et al. Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 591–9.
4. Mountfield RE, et al. Pregnancy and IBD treatment: this challenging interplay from a patients' perspective. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 176–82.
5. van der Woude CJ, et al for the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease *J Crohn's and Colitis*, 2015; 107–124
6. Arkuran C, McComb P. Crohn's disease and tubal infertility: the effect of adhesion formation. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000; 27: 12–3.
7. Oresland T, et al. Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis* 1994; 9: 77–81.
8. O'Morain C, et al. Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut* 1984; 25: 1078–84.
9. Sussman A, Leonard JM. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Arch Dermatol* 1980; 116: 215–7.
10. Mahadevan U, et al. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 395–9.
11. Steinlauf AF, Present DH. Medical management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004; 33: 361–85.
12. Binder V, Orholm M. Familial occurrence and inheritance studies in inflammatory bowel disease. *Neth J Med.* 1996; 48: 53–56.
13. Habal F M, Kapila V. Inflammatory bowel disease and pregnancy: Evidence, uncertainty and patient decision-making *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 49–53.
14. Yang H, et al. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993; 34: 517–24.
15. Laharie D, et al. Inflammatory Bowel Disease in Spouses and Their Offspring *Gastroenterology* 2001; 120: 816–819.
16. Riis L, et al. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1539–45.
17. Agret F, Cosnes J, Hassani Z, et al. Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 509–13.
18. Ananthakrishnan AN, et al. Impact of pregnancy on health-related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *J Dig Dis* 2012; 13: 472–7.
19. Dotan I, et al. Maternal inflammatory bowel disease has short and long-term effects on the health of their offspring: a multicenter study in Israel. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 542–50.
20. Bengtson M-B, et al. Relationships between inflammatory bowel disease and perinatal factors: both maternal and paternal disease are related to pre-term birth of offspring. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 847–55.
21. Mahadevan U, et al. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007; 133: 1106–12.
22. Bush MC, et al. Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15: 237–41.
23. Molnar T, 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: 1302–6.
24. Bortoli A, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003–2006. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 724–34.
25. Cheng AG, et al. Impact of Mode of Delivery on Outcomes in Patients with Perianal Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1391–1398.
26. Ananthakrishnan AN, Cheng A, Cagan A, et al. Mode of Childbirth and Long-Term Outcomes in Women with Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 471–477.
27. Bröms G, et al. Birth Outcomes in Women with Inflammatory Bowel Disease: Effects of Disease Activity and Drug Exposure. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1091–1098.
28. Seifarth C, et al. Therapy of complicated Crohn's disease during pregnancy—an interdisciplinary challenge. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 645–651.
29. Cury DB, Moss AC. Treatment of Crohn's disease in pregnant women: Drug and multidisciplinary approaches. *World J Gastroenterol* 2014; 21: 8790–8795.
30. Diav-Citrin O, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: A prospective, comparative, observational study. *Reprod Toxicol* 2014; 43: 78–84.
31. Rahimi R, et al. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: A meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 271–5.
32. Norgard B, et al. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut* 2003; 52: 243–7.
33. Hernandez-Diaz S, et al. Medications as a potential source of exposure to phthalates among women of childbearing age. *Reprod Toxicol* 2013; 37: 1–5.
34. Singh A, et al. Is asacol use associated with congenital anomalies? Results from a nationwide prospective pregnancy registry. *Gastroenterology* 2013; 144: S379–S.
35. Mogadam M, et al. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981; 80: 72–6.
36. Carmichael SL, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 683–684.
37. Gur C, et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 93–101.
38. Homar V, et al. High-dose methylprednisolone in a pregnant woman with Crohn's disease and adrenal suppression in her newborn. *Neonatology* 2008; 94: 306–9.
39. Beaulieu DB, et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 25–26.
40. de Boer NKH, et al. Azathioprine use during pregnancy: Unexpected intrauterine exposure to metabolites. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1390–1392.
41. Jharap B, et al. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2014; 63: 451–457.
42. Coelho J, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011; 60: 198–203.
43. Shim L, et al. The effects of azathioprine on birth outcomes in women with inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis* 2011; 5: 234–8.
44. Hutson JR, et al. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33: 1–8.
45. Akbari M, et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 15–22.
46. deMeij TGJ, et al. Long-term follow-up of children exposed intrauterine to maternal thiopurine therapy during pregnancy in females with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 38–43.
47. Branche J, et al. Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1044–1048.
48. Baumgart DC, et al. Uneventful pregnancy and neonatal outcome with tacrolimus in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2005; 54: 1822–1823.
49. Kozlowski RD, et al. Outcome of 1st-trimester exposure to low-dose methotrexate in 8 patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990; 88: 589–592.
50. Smithells RW, Newman CGH. Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet* 1992; 29: 716–23.
51. Kane SV, Acquah LA. 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: 228–33.
52. Schnitzler F, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1846–54.
53. Mahadevan U, et al. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology* 2012; 142: S149–S.
54. Mahadevan U, Abreu MT. Certolizumab use in pregnancy: low levels detected in cord blood. *Gastroenterology* 2009; 136: A146–A.
55. Koss CA, et al. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4800–4805.
56. Berkovitch M, et al. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 535–538.
57. Moffatt DC, et al. A population-based study of breastfeeding in inflammatory bowel disease: initiation, duration, and effect on disease in the postpartum period. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2517–2523.
58. Hansen TS, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 677–84.
59. Esbjörner E, et al. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 137–42.
60. Heisterberg L, Branebjerg PE. Blood and milk concentrations of metronidazole in mothers and infants. *J Perinat Med* 1983; 11: 114–120.
61. Gardner DK, et al. Simultaneous concentrations of ciprofloxacin in breast milk and in serum in mother and breast-fed infant. *Clin Pharm* 1992; 11: 352–354.
62. Beitins IZ, et al. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr* 1972; 81: 936–945.
63. Ost L, et al. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr* 1985; 106: 1008–1011.
64. Christensen LA, et al. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1209–13.
65. Schwab M, Klotz U. Pharmacokinetic considerations in the treatment of inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 723–751.
66. Angelberger S, et al. Long-term followup of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 95–100.
67. Moretti ME, et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 2003; 75: 2144–2146.
68. Kane S, et al. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 613–616.
69. Stengel JZ, Arnold HL. Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3085–3087.
70. Ben-Horin S, et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 555–558.
71. Ben-Horin S, et al. Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 475–476.