

Michelle Petri, MD, MPH és Romy Kallas, MD

## Lupus terhességben

A SLE-hez társuló anyai és magzati kimenetek javításában együtt kell dolgoznia a betegnek, a reumatológusnak és a szülész-nőgyógyásznak.

**A** szisztémás lupus erythematosus egy több szervrendszert érintő autoimmun kórkép, mely fogamzóképes korú nőket betegít meg. Bár a betegségben fogant terhességek többnyire szüléssel zárulnak (az élveszületések aránya 85%<sup>1</sup>), az SLE-betegek várandóssága továbbra is számos kockázatot rejt. Nagyobb az esély arra, hogy ilyen terhességekben az anya alapbetegsége fellángol,<sup>2-4</sup> emellett fokozott a praeclampsia és az anyai halálózás kockázata,<sup>5</sup> és nagyobb arányban fordul elő intrauterin növekedési elmaradás (IUGR, intrauterine growth restriction), vetélés<sup>6</sup> és koraszülés is.<sup>7</sup> Cikkünk áttekinti a lupus immunológiai vonatkozásait terhesség kapcsán, valamint sorra veszi az anyai és magzati rizikófaktorokat és kimeneteket is.

### Az SLE immunológiai vonatkozásai

Döbbenetes, hogy még mindig milyen keveset tudunk az SLE immunológiájáról terhesség kapcsán. Ilyen esetekben a gonadális és adrenalis szteroidhormonok szabályozásának zavara lép fel.<sup>8</sup> Normális várandósságban az ösztrogén és a progeszteron serkenti a Th2 és gátolja a Th1 típusú citokineket, miközben a dehidroepiandrosteron-szulfát (DHEA-S) immunszuppresszív szerepet játszik. SLE-betegek várandóssága alatt e három hormon szintje alacsonyabb, különösen a második és harmadik trimeszterben, mely valószínűleg a placenta diszfunkciójára vezethető vissza.<sup>8</sup> A várandós SLE-betegek prolaktinszintje a második trimeszterben megemelkedik, és csúcsát a harmadik trimeszterben éri el.<sup>1</sup> A magas prolaktinszintek a terhesség alatti betegség aktivitásával korrelálnak<sup>1,9</sup> és kedvezőtlen terhességi kimeneteket vetítenek előre.<sup>9</sup>

SLE-vel szövődött terhességben a citokinek egyensúlyának felborulását is megfigyelték, függetlenül attól, hogy adott esetben a betegség klinikailag aktív vagy inaktív volt-e. A Th2-citokinek közé tartozó interleukin- (IL-) 6 szintje a várhatónál kisebb mértékben emelkedik, miközben az IL-10 (B-sejt eredetű növekedési faktor) szintje tartósan magasabb.<sup>10</sup>

A PROMISSE vizsgálatban az emelkedett Bb- és SC5b-9-szintek (e folyamat termékei) az SLE-vel szövődött 487 terhességben már a terhesség korai szakaszában magasabbak voltak, mint a 204 egészséges terhességben.<sup>11</sup> A Bb- és SC5b-emelkedés kedvezőtlen terhességi kimenetellekkel áll összefüggésben, többek között magzati/újszülöttkori halálózással, koraszüléssel vagy praeclampsziával és/vagy IUGR-rel.<sup>11</sup> Az SLE-vel szövődött terhességek egyikében a komplementrendszer szabályozásában részt vevő fehérjéket érintő mutációk igazolódtak.<sup>12</sup> Ezek a proteinek nagy mennyiségben expresszálódnak a trophoblast-membránokon, és szövödménymentes terhességben képesek kivédeni a túlzott komplementaktiválódást.<sup>13</sup>

SLE-betegek praeclampsziával szövődött várandósságában angiogén zavar áll fenn. Egy tárolt szérummintákat elemző eset-kontroll vizsgálatban az antiangiogén faktorként működő szolubilis fms-szerű tirozinkináz-1 (sFlt1) szignifikánsan nagyobb koncentrációban volt kimutatható SLE-betegek praeclampsziával szövődött terhességeiben.<sup>14</sup> Az sFlt1 emelkedése (akár már a 12–15. terhességi héten) szoros korrelációt mutat a kedvezőtlen terhességi kimenetellekkel.<sup>1</sup>

Az SLE-vel szövődött terhességben megfigyelhető immunológiai, endokrin és angiogén változások nagy számának

ismeretében nem meglepő a kedvezőtlen kimenetek gyakori előfordulása. Ezek a változások azonban nem integrálódtak oly módon, hogy adott beteg szintjén ez hasznosítható lenne a mindennapi gyakorlatban.

### Anyai kimenetek

Lupus által érintett terhességekben fokozott a renalis krízis,<sup>16</sup> a praeeclampsia és a császármetszés kockázata, továbbá 12-szeresére emelkedik az anyai halálozás.<sup>5</sup>

### Betegségaktivitás és lupus-nephritis

Számos eset-kontroll vizsgálatot hoztak nyilvánosságra a témában, melyek azonban a terhesség alatti fellángolások előfordulását illetően egymásnak ellentmondó eredményekkel zárultak. Miközben néhány centrumban nem találták különbözőnek a fellángolások előfordulását,<sup>17–20</sup> mások fokozott kockázatról

számoltak be (1. táblázat)<sup>2–4</sup> várandós és nem várandós betegek összehasonlításában. A különbségek valószínűleg sokkal inkább a beteg kiválasztásnak tudhatók be, mintsem a vizsgálatok megtervezésének vagy a fellángolások meghatározására használt definícióknak. Fontos kiemelni például, hogy az afroamerikai nők bevonásával lefolytatott vizsgálatokban a lupus-nephritis fennállása vagy a nem tervezett terhesség magasabb betegség-fellángolási arányokkal járt.<sup>1</sup>

A fogamzás előtti 6 hónapban fennálló szervspecifikus lupus-aktivitás nagyobb eséllyel azonos típusú aktivitásként perzisztál vagy súlyosbodik a várandósság alatt.<sup>21</sup> A fellángolások többnyire enyhék vagy közepes intenzitásúak,<sup>7,21–23</sup> és a prednizolon dózisének kismértékű emelésével megfelelően uralhatók. A súlyos formák mindössze 2–20%-ot tesznek ki az összes fellángolás között.<sup>7,21–24</sup> A fellángolás időbeni lefolyásának nincsen általánosan érvényes mintázata, a vizsgálatok némelyike

1. táblázat

### Az SLE fellángolásaival foglalkozó eset-kontroll vizsgálatok

Vizsgálat	Lupusos terhességek száma	Kontrollok száma és típusa	Vizsgálat felépítése	Fellángolások kvantitatív mérése	Következtetések	
Zulman, 1980 <sup>2</sup>	24	24	Terhesség előtti lefolyás	Eset-kontroll vizsgálat	Nincs	A fellángolások nagyobb gyakorisága terhességben
Lockshin, 1984 <sup>17</sup>	33	28	Igazított, nem terhes	Eset-kontroll vizsgálat	Nincs	Nem különbözött a fellángolások aránya
Meehean, 1987 <sup>18</sup>	22	22	Igazított, nem terhes	Eset-kontroll vizsgálat	Nincs	Nem különbözött a fellángolások aránya
Petri, 1991 <sup>3</sup>	29	Terhesség utáni lefolyás 185	Eset-kontroll vizsgálat Nem terhes SLE-betegek	Van	A fellángolások nagyobb gyakorisága terhességben	
Urtowitz, 1993 <sup>19</sup>	61	59 219	Igazított, nem terhes Nem terhes	Eset-kontroll vizsgálat	Van	Nem különbözött a fellángolások aránya
Ruiz-Irastorza, 1996 <sup>4</sup>	78	Igazított, nem terhes 68	Eset-kontroll vizsgálat Terhesség utáni lefolyás	Van	A fellángolások nagyobb gyakorisága terhességben	
Georgiou, 2000 <sup>20</sup>	59	59	Igazított, nem terhes	Eset-kontroll vizsgálat	Van	Nem különbözött a fellángolások aránya
Moroni, 2002 <sup>24</sup>	70	70	Terhesség előtti lefolyás	Eset-kontroll vizsgálat	Van	Nem különbözött a fellángolások aránya
Tandon, 2004 <sup>25</sup>	78	78	Igazított, nem terhes SLE-betegek	Eset-kontroll vizsgálat	Van	Nem különbözött a fellángolások aránya

a terhesség korai szakaszában,<sup>20</sup> míg mások késői terhességben<sup>4</sup> észleltek fellángolásokat.

A lupus-nephritisben szenvedő SLE-betegek speciális alcsoportot képviselnek, melyet elkülönítetten szükséges elemezni. A lupus-nephritiszes fellángolások kockázatát elemző esetkontroll vizsgálatok azzal a következtetéssel zárultak, hogy a terhesség nem fokozza a vesekrízisek rizikóját. A vizsgálati populációt azonban nagyobb részt olyan fehér bőrű nők alkották, akik a fogamzás időpontjában teljes vagy részleges remisszióban voltak.<sup>25,26</sup> Nephritisben szenvedő várandósok esetében nagyobb a vesekrízis kockázata, mint a lupus-nephritisben nem szenvedő csoportban.<sup>16</sup>

A terhesség alatti aktivitás legmegbízhatóbb prediktora a lupus aktivitása (mely enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos fellángolásokban manifesztálódik) a fogamzást megelőző hónapokban. Azokban a vizsgálatokban, ahol a vizsgálati csoportok legalább egyharmadát olyan betegek alkották, akiknél a fogamzás időpontjában aktív betegség állt fenn, a fellángolások arányát 45% és 70% közötti értékben adták meg,<sup>3,23</sup> míg a fogamzáskor túlnyomórészt inaktív vagy stabil betegség eseteiben a fellángolások aránya nem éri el a 20%-ot sem.<sup>22</sup>

Lupus-nephritis eseteiben a betegség fogamzás előtt vagy fogamzáskor fennálló aktivitása és a rövidebb időtartamú remisszió a terhesség alatti fellángolások előrejelzésére alkalmas tényezők.<sup>16,25</sup> A fogamzás előtt teljes remisszióban lévő betegek 5%-ánál alakul ki renalis fellángolás, míg ennek aránya 40% azokban az esetekben, amikor a fogamzás időpontjában aktív vesebetegség áll fenn.<sup>25</sup> A fogamzást megelőző 4 hónapon belül észlelt renalis aktivitás tekinthető a legmegbízhatóbb prediktornak.<sup>16</sup> A koraterhességben végzett biopszia biztonságos és informatív, ha felmerül vesekrízis gyanúja. Egy vizsgálatba 11 olyan SLE-beteget vontak be, akik várandósságuk alatt vesebiopszián estek át, melynek eredménye egy kivételével minden betegnél a terápia módosítását alapozta meg, és egyik betegnél sem fordult elő a biopsziával összefüggésbe hozható szövődmény.<sup>27</sup>

### Praeclampsia

SLE-érintett terhességekben háromszor akkora valószínűséggel jelentkezik praeclampsia.<sup>5</sup> Ilyen esetekben a praeclampsia bejelentett aránya 13–35%.<sup>5,21,23</sup>

A praeclampsia legmegbízhatóbb előrejelzője a magas vérnyomás fennállása.<sup>24</sup> Hypertoniás betegek esetében 40-szer nagyobb annak esélye, hogy a terhesség praeclampsziával szövődik.<sup>24</sup> A lupus-nephritis ugyancsak prediktornak te-

kinthető, különösen régóta fennálló betegség (14%/hónap), korábbi renalis fellángolások (relatív rizikó 10) és aktív nephritis eseteiben.<sup>24</sup>

### Magzati kimenetek

SLE által érintett terhességekben leginkább az alábbi jelentős magzati szövődményekre kell számítanunk: vetélés, koraszülés, IUGR és neonatalis lupus.

### Vetélés

Az utóbbi 40 évben 40%-ról 17%-ra csökkent azon lupusszal szövődött terhességek átlagos aránya, melyek vetéléssel végződtek.<sup>6</sup> SLE kapcsán a vetélések többsége az első trimeszterben következik be. Gyakran nem adható meg pontosan, hogy az SLE mennyiben járul hozzá a korai vetélésekhez, mivel koraterhességben nem ritkák a vetélések az átlagos populációban sem. A második trimeszterben előforduló vetélések többsége szekunder antifoszfolipid szindrómával (APS) hozható összefüggésbe.<sup>1</sup>

Azt találtuk, hogy az első terhességvizit idején fennálló proteinuria (24 órás gyűjtött vizeletben >500 mg vagy a vizeletben a protein/kreatinin arány >0,5 g; OR = 2,1), szekunder APS (APS egy másik autoimmun betegség keretei között; OR = 3,4), magas vérnyomás (vérnyomás >140/90 Hgmm; OR = 4,4) és thrombocytopenia (vérlemezkeszám <150 000; OR = 3,0) előre jelzi az SLE-hez társuló terhességeket lezáró vetéléseket. A PATH betűszó (proteinuria, antifoszfolipid szindróma, thrombocytopenia és hypertonia) jól használható az említett kockázati tényezők memorizálására.<sup>28</sup> Nagyobb a vetélés rizikója, ha az első és második trimeszterben fokozott a lupus aktivitása,<sup>29,30</sup> különösen akkor, ha alacsony komplementszintekkel társul,<sup>29,30</sup> vagy a második trimeszterben dsDNS-sel szembeni antitestek jelenléte igazolható.<sup>29</sup>

Saját tapasztalataink szerint csak az tekinthető a terhességi veszteség prediktornak, ha az első terhességvizit során lupus antikoaguláns jelenléte igazolható.<sup>30</sup> Ennek fényében kis dózisu aszpirin és kis molekulatömegű heparin adásának megkezdését javasoljuk azokban az esetekben, amikor a lupus antikoaguláns vizsgálata pozitív eredménnyel zárul.<sup>31</sup> Amennyiben a szekunder APS következtében thrombosis alakul ki, teljes körű alvadásátlás szükséges, melyet nem frakcionált vagy kis molekulatömegű heparinnal kell végezni.

Az első terhességben bekövetkezett vetélés a következő terhességek során nem tekinthető a kedvezőtlen kimenetek megbízható előrejelzőjének.<sup>28,32</sup> Egy ausztráliai vizsgálatban



az SLE-betegek 90%-ának terhessége akkor is elveszülés-sel végződött, ha a korábbi terhesség vetéléssel fejeződött be, és a perinatalis halálozás tekintetében sem észleltek ismétlődést.<sup>32</sup>

### Koraszülés

SLE kapcsán a koraszülés a leggyakoribb kedvezőtlen terhességi kimenetel,<sup>33</sup> melynek incidenciáját általában 50% körüli értékben adják meg.<sup>7,34–37</sup> A koraszülés lehet spontán (pl. korai méhtevékenység vagy idő előtti burokrepedés [PROM, premature rupture of membranes]), illetve olyan anyai vagy magzati szövődmények jeleként léphet fel, mint a praeeclampsia, IUGR vagy magzati veszélyállapot.

Az anyai magas vérnyomás a koraszülés fontos prediktora.<sup>7</sup> A Hopkins-vizsgálatban az átlagos diasztolés vérnyomás jól korrelált a koraszülés előfordulásával.<sup>7</sup> A kis dózisú aszpirin-terápia nem bizonyult prediktívnek a kimenetel javulására, inkább a koraszülés fokozott kockázatát vetítette előre.<sup>7</sup> Ez valószínűleg annak tudható be, hogy ilyen esetekben a klinikus is fokozott kockázatúnak ítélte meg a beteget.

A koraszülés rizikófaktorának tekinthető ugyanakkor a betegség aktivitása, különösen a második trimeszterben, illetve akkor, ha egyidejűleg a komplementerek vagy az anti-dsDNA antitestek szintje is emelkedett a vérben.<sup>29</sup> A Hopkins-kohorszban a koraszülő nők 45%-ánál ítélte az orvos összességében magasnak a betegség aktivitását, és a betegek 70%-a részesült legalább 20 mg prednizolon adásában.<sup>7</sup> Az aktív, de nyugodt lupus-nephritis (definíció szerint a vizeletben a protein/kreatinin arány legalább 50%-os csökkenése a fogamzás előtt 4 hónappal) a koraszülés gyakoribb előfordulásával társult (46,3% vs. 25,9%).<sup>16</sup>

A későbbi koraszülés potenciális markereinek találták az alacsony ösztradiol-, emelkedett ferritin- és emelkedett húgysavszinteket<sup>38</sup> középidős terhességben, illetve az alfa-fetoprotein (AFP) anyai szérumban mérhető koncentrációját.<sup>39</sup> A Hopkins-kohorszban az SLE-vel szövődött terhességekben előforduló koraszülések 40%-át kísérte PROM, ami SLE-betegek terminusban megindult szüléseiben is gyakorinak számított.<sup>34</sup> A PROM bekövetkezte nem mutatott összefüggést a betegség aktivitásával, a prednizolonhasználattal vagy a szerológiai tesztek eredményével. Ugyanebben a betegcsoportban az esetek 32%-ában preeclampsia vagy terhességi hypertonia volt a koraszülés kiváltó oka, míg spontán koraszülés az esetek mindössze 11%-ában következett be.<sup>34</sup>

Az IUGR az SLE-vel szövődött terhességek 20–30%-át érinti.<sup>1,40</sup> Az SLE-anyak újszülöttjei szignifikánsan kisebb születési

súllyal jönnek a világra, mint az SLE-ben nem szenvedő anyák újszülöttjei.<sup>41</sup> Ez a hatás a terhesség előrehaladtával szembetűnőbbé válik, ami arra utal, hogy az IUGR a terhesség lefolyása során fokozatosan súlyosbodik.<sup>1</sup>

Annak ellenére, hogy SLE-anyak terhességei kapcsán gyakoribb a koraszülés és az IUGR, az anyák és magzatok állapota egyébként jó.<sup>1</sup> A 7 alatti Apgar-pontszám aránya nem éri el a 2%-ot sem az újszülöttek között.<sup>42</sup> Az SLE-ben szenvedő anyák újszülöttjei körében ugyanakkor háromszor nagyobb annak esélye, hogy neonatalis intenzív osztályos felvétel válik szükségessé.<sup>41</sup>

### Neonatalis lupus

Neonatalis lupus kapcsán kiütések jelennek meg, vagy kongenitális szívblokk alakul ki, melyért az anti-Ro és anti-La antitestek transzplacentaris transzportja tehető felelőssé. A bőrkiütés 6 hónapos korra rendszerint eltűnik.

A cardialis manifesztáció – ezen belül a szívblokk és a cardiomyopathia – 20%-os mortalitással társul, és a betegek 60%-ánál válik szükségessé állandó pacemaker beültetése.<sup>43</sup> A veleszületett szívblokk becsült kockázata 2% körül van azoknál az anti-Ro-pozitív nőknél, akik korábban még nem voltak terhesek.<sup>44</sup> Azokban az esetekben, ahol a korábbi terhességben cutan és cardialis neonatalis lupus jelentkezett, a kongenitális szívblokk kockázata 20%.<sup>45,46</sup> A 16. és 24. terhességi hét között hetente javasolt a magzati szív működés monitorizálása (echokardiográfia a PR intervallum, a valvulopathia és a myocardialis funkció megítélésére). Fluorozott szteroidok adandók a cardiomyopathia megelőzése céljából, ha a magzati echokardiográfia szívblokkot igazol. Mind ez ideig a hidroxiklorokin az egyetlen szer, ami hatásosnak bizonyult a neonatalis lupus incidenciájának csökkentésében.<sup>48,49</sup>

### Az SLE kezelése terhességben

A fogamzás előtti előkészületek alapvető jelentőségűek. A várandósság előtt mindenképpen szükséges megítélni a betegség aktivitását (különösen a renalis manifesztációkat) minden olyan beteg esetében, akiről tudjuk, hogy SLE miatt kezelésben részesül (annak érdekében, hogy gyógyszereit a terhességben is engedélyezett szerre válthassuk). Emellett tisztában kell lennünk azzal is, hogy a beteg anti-Ro- vagy anti-LA-pozitív-e, illetve fennáll-e APS. A hidroxiklorokin adását minden olyan terhességben el kell kezdeni vagy tovább folytatni, mely SLE-vel szövődik. Magunk azt szoktuk mondani a betegeknek, hogy erre szükség van terhességben mind az anya, mind a magzat

szempontjából. A hidroxiklorokin terhességi alkalmazásáról elsőként Parke és munkatársai mutatták ki, hogy biztonságos.<sup>50</sup> Más vizsgálatok ugyancsak megerősítették, hogy a szer nem okoz magzati toxicitást vagy veleszületett rendellenességeket.<sup>16,51,52</sup> A hidroxiklorokin adásának terhesség alatti folytatása előnyös az anya számára. A kezelés kapcsán csökken a betegség aktivitása és a fellángolások száma,<sup>16,24,52</sup> különösen ami az ízületeket érintő és konstitucionális fellángolásokat illeti.<sup>52</sup> A Hopkins-kohorszagon tagjainál, akiknek betegségaktivitása alacsony volt, és abbahagyták a hidroxiklorokin használatát, a terhesség alatt 30%-ban alakult ki magas betegségaktivitás, szemben a továbbra is hidroxiklorokinnal kezelt betegek körében regisztrált 3%-os előfordulási aránnyal.<sup>52</sup> A hidroxiklorokin egy antithromboticus hatású szer,<sup>53</sup> melyet annak fényében kell alkalmazni SLE-vel szövődött terhességekben, hogy ilyen esetekben tízszeresére emelkedik a thrombosis kockázata.<sup>5</sup> Hidroxiklorokin-terápia mellett a neonatalis morbiditás is alacsonyabb. Negyvenegy, SLE-vel szövődött terhességben a koraszülés és IUGR előfordulási aránya alacsonyabbnak mutatkozott, mint abban a 77 terhességben, ahol nem adtak hidroxiklorokint.<sup>40</sup> A továbbra is hidroxiklorokin-kezelésben részesülő anyák újszülöttjeinek terhességi kora előrehaladottabb volt, nagyobb születési súllyal és jobb Apgar-pontszámmal jöttek a világra.<sup>51</sup>

A második és harmadik trimeszterben kerülni kell nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok) adását. E gyógyszercsoportról kimutatták, hogy fokozza a ductus arteriosus korai záródásának kockázatát, valamint károsítja a magzati veseműködést.<sup>54,55</sup>

A prednizolon dózisát nem szabad 10 mg-ig vagy a fölé emelni. A glükokortikoid-expozíció nem emeli a jelentős anomáliák rizikóját, ugyanakkor szájpadhasadék gyakrabban fordul elő, mint SLE-ben nem szenvedő anyák terhessége kapcsán.<sup>56</sup> Az első trimeszterben érvényesülő prednizolonexpozíció a vetélés, koraszülés és kis születési súly gyakori előfordulásával társul.<sup>57</sup> Meg kell azonban jegyezni, hogy a háttérben meghúzódó kórállapotok és a prednizolon ilyen irányú hatásai nem voltak elkülöníthetők egymástól. Ezen túlmenően, a terhességi prednizolonadásról azt is kimutatták, hogy idiopathiás thrombocytopeniában<sup>58</sup> vagy gyulladáshoz vezető bélbetegségben<sup>59</sup> szenvedő betegeknek adva fokozza a terhességi cukorbetegség kockázatát.

Csak korlátozott számban állnak rendelkezésre szteroid-spóroló szerek a terhesség alatti betegségkontroll elérése és fenntartása céljából. A methotrexat, a mycophenolat és a cyclophosphamid adását a fogamzás előtt fel kell függeszteni. Kü-

lönösen a mycophenolat adásának felfüggesztése kívánatos a fogamzás előtt 3 hónappal, helyette azathioprin adható (amint a tiopurin-metiltranszferáz teszt a biztonságosságot igazolja).

Ez idő alatt a beteg folyamatos nyomon követése szükséges azathioprin-terápia mellett fellépő renalis fellángolások kimutatására.<sup>60</sup> Mycophenolatról azathioprinra állított betegek lupus-nephritise kapcsán ritkábbak a fellángolások, szemben azokkal a betegekkel, akik kezdetben azathioprin adásában részesültek, majd ezt a szert kapták a későbbiekben is.<sup>61</sup> Vesekrízis bekövetkeztekor az aktivitás oly módon is kontrollálható, hogy a terhesség alatt visszatérünk mycophenolat alkalmazására. A betegség fellángolásának kontrollálását követően azathioprin + tacrolimus kombinációra lehet váltani (és ismét várakozás szükséges, hogy megbizonyosodjon arról, hogy a kombináció megfelelően kontrollálja a renalis lupust a fogamzás előtt).

Az azathioprin alkalmazása nem társul jelentős kongenitális anomáliákkal vagy kedvezőtlen kimenetekkel, ha napi dózis nem haladja meg a testsúlykilogrammonkénti 2 mg-ot. Az azathioprin biztonságossága azzal magyarázható, hogy az éretlen magzati májban nem található meg az inozinát-pirofoszforiláz nevű enzim. Ez az enzim alapvetően fontos ahhoz, hogy az azathioprin aktív metabolitjává, merkaptopurinná alakuljon.

A tacrolimust sikerrel alkalmazták a terhesség alatti fellángolások fenntartó kezelésében 9, lupus-nephritisben szenvedő betegnél, és a kezelés kapcsán kongenitális rendellenességek előfordulásáról nem számoltak be.<sup>62</sup> Tizenöt, SLE-vel szövődött terhesség adatainak retrospektív áttekintése alapján tacrolimus alkalmazása mellett nem kell számítanunk a kedvezőtlen magzati és anyai kimenetek számának emelkedésére.<sup>63</sup>

A rituximab (a B-sejtekben a CD20-szal szemben jelen lévő monoklonális antitest) szövődésmenyes érvényesüléseket eredményezett; jellegzetes veleszületett rendellenességek nem fordultak elő.<sup>64</sup> A csecsemőknél átmeneti B-sejt-deplécióról számoltak be három olyan terhességben, ahol a rituximab hatása a szülés előtt kevesebb mint 12 héttel érvényesült. Az ajánlások továbbra is úgy fogalmazzák, hogy a fogamzás előtt 12 hónappal fel kell függeszteni a rituximab adását.

A belimumab (a B-sejt-aktiváló faktorról szembeni monoklonális antitest) 38 érvényesülést eredményezett, és négy kongenitális rendellenesség jelentkezett. Ez utóbbi körében kromoszomális, urogenitális, és kardiovaszkuláris rendellenességek előfordulását észlelték.<sup>65</sup> Egy esetben enyhe Ebstein-anómália alakult ki.<sup>66</sup>

## Az SLE terhesség alatti kezelésének szemlélete

A közelmúltban nyilvánosságra került vizsgálatok három kérdésre hívták fel a figyelmet. Először is, várandósságuk alatt az SLE-betegek ritkábban keresik fel reumatológusukat, mint kellene. Ez aggasztó helyzetet teremt, és azt tükrözi, hogy a betegek a várandósságra való összpontosítás közben elhanyagolják betegségüket.

A második szempont, hogy a terhesség alatt csökken az immunszuppresszív szerek adása az SLE kezelésében. Ez talán arra vezethető vissza, hogy alaptalan félelem él azzal kapcsolatban, hogy ezek a szerek biztonságosak-e a magzat szempontjából,<sup>67</sup> noha az azathioprin és a tacrolimus alkalmazása is engedélyezett várandósok számára. A lupus aktivitásának megfelelő uralása továbbra is az optimális terhességi kimenetek elérésének kulcsa.

A harmadik szempont, hogy a fogamzóképes korú betegek számára nyújtott elégtelen tanácsadás és fogamzásgátlás hozzájárul a nem tervezett terhességek számának emelkedéséhez.<sup>68</sup>

### Szerzői nyilatkozat:

A szerzők nem jeleztek anyagi érdekütközést a cikkben foglaltakkal kapcsolatban.

### Lupus in pregnancy • Contemporary OB/GYN / vol 64 / no 3 / March 2019

#### HIVATKOZÁSOK

- Petri M. Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987 to 1996. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23(1):1–13.
- Zulman JI, Talal N, Hoffman GS, Epstein WV. Problems associated with the management of pregnancies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1980;7(1):37–49.
- Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum.* 1991;34(12):1538–1545.
- Ruiz-irastorza G, Lima F, Alves J, et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Rheumatology.* 1996;35(2):133–138.
- Clowse MEB, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(2):1–6.
- Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol.* 2005;32(9):1709–1712.
- Petri M, Howard D, Repke J, Goldman DW. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987-1991 update. *Am J Reprod Immunol.* 1992;28(3-4):188–191.
- Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, et al. Steroid hormones and disease activity during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum Arthritis Care Res.* 2002;47(2):202–209.
- Jara LJ, Pacheco-Reyes H, Medina G, Angeles U, Cruz-Cruz P, Saavedra MA. Prolactin levels are associated with lupus activity, lupus anticoagulant, and poor outcome in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:218–226.

- Doria A, Ghirardello A, Iaccarino L, et al. Pregnancy, cytokines, and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2004;51(6):989–995.
- Kim MY, Guerra MM, Kaplowitz E, et al. Complement activation predicts adverse pregnancy outcome in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(4):549–555.
- Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M, et al. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: A genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS Med.* 2011;8(3):1–9.
- Holmes CH, Simpson KL, Okada H, et al. Complement regulatory proteins at the fetomaternal interface during human placental development: distribution of CD59 by comparison with membrane cofactor protein (CD46) and decay accelerating factor (CD55). *Eur J Immunol.* 1992;22(6):1579–1585.
- Qazi U, Lam C, Karumanchi SA, Petri M. Soluble Fms-like tyrosine kinase associated with preeclampsia in pregnancy in systemic lupus erythematosus. [Erratum appears in *J Rheumatol.* 2008 Apr;35(4):729]. *J Rheumatol.* 2008;35(4):631–634.
- Kim MY, Buyon JP, Guerra MM, et al. Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: Results of the PROMISSE study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):108.e1–108.e14.
- Koh JH, Ko HS, Lee J, et al. Pregnancy and patients with preexisting lupus nephritis: 15 years of experience at a single center in Korea. *Lupus.* 2015;24(7):764–772.
- Lockshin MD, Reinitz E, Druzin ML, Murrman M, Estes D. Lupus pregnancy. Case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. *Am J Med.* 1984;77(5):893–898.
- Meehan RT, Dorsey JK. Pregnancy among patients with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive therapy. *J Rheumatol.* 1987;14(2):252–258.
- Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum.* 1993;36(10):1392–1397.
- Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatology.* 2000;39:1014–1019.
- Borella E, Lojaco A, Gatto M, et al. Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: a prospective study. *Immunol Res.* 2014;60(2-3):170–176.
- Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2015;163(3):153–163.
- Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(6):1897–1904.
- Moroni G, Doria A, Giglio E, et al. Maternal outcome in pregnant women with lupus nephritis. A prospective multicenter study. *J Autoimmun.* 2016;74:194–200.
- Moroni G, Quagliani S, Banfi G, et al. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(4):713–720.
- Tandon A, Ibañez D, Gladman DD, Urowitz MB. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3941–3946.
- Chen TK, Gelber AC, Witter FR, Petri M, Fine DM. Renal biopsy in the management of lupus nephritis during pregnancy. *Lupus.* 2015;24(2):147–154.
- Clowse MEB, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol.* 2006;107(2):293–299.
- Clowse MEB, Magder LS, Petri M. The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1012–1016.
- Mankee A, Petri M, Magder LS. Lupus anticoagulant, disease activity and low complement in the first trimester are predictive of pregnancy loss. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000095.

- 31.** Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Br Med J.* 1997;314(7076):253–257.
- 32.** Shand AW, Algert CS, March L, Roberts CL. Second pregnancy outcomes for women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):547–551.
- 33.** Petri M, Allbritton J. Fetal outcome of lupus pregnancy: a retrospective case-control study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol.* 1993;20(4):650–656.
- 34.** Johnson MJ, Petri M, Witter FR, Repke JT. Evaluation of preterm delivery in a systemic lupus erythematosus pregnancy clinic. *Obstet Gynecol.* 1995;86(3):396–399.
- 35.** Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;519–525.
- 36.** Wagner SJ, Craici I, Reed D, et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus.* 2009;18(4):342–347.
- 37.** Soubassi L, Haidopoulos D, Sindos M, et al. Pregnancy outcome in women with pre-existing lupus nephritis. *J Obstet Gynaecol.* 2004;24(6):630–634.
- 38.** Clowse MEB, Wallace DJ, Weisman M, James A, Criscione-Schreiber LG, Pisetsky DS. Predictors of preterm birth in patients with mild systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(9):1536–1539.
- 39.** Petri M, Ho AC, Patel J, Demers D, Joseph JM, Goldman D. Elevation of maternal alpha-fetoprotein in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *J Rheumatol.* 1995;22(7):1365–1368.
- 40.** Leroux M, Desveaux C, Parcevaux M, et al. Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: A descriptive cohort study. *Lupus.* 2015;24(13):1384–1391.
- 41.** Nili F, Mcleod L, Connell CO, Sutton E, Mcmillan D. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus: a population-based study. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2019;35(4):323–328.
- 42.** Moroni G, Doria A, Giglio E, et al. Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study. *J Autoimmun.* 2016;74:6–12.
- 43.** Buyon JP, Hiebert R, Copel J, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(7):1658–1666.
- 44.** Brucato A, Frassi M, Franceschini F, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counter immunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1832–1835.
- 45.** Llanos C, Izmirly PM, Katholi M, et al. Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis Rheum.* 2009;60(10):3091–3097.
- 46.** Levesque K, Morel N, Maltret A, et al. Description of 214 cases of autoimmune congenital heart block: Results of the French neonatal lupus syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015;14(12):1154–1160.
- 47.** Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: The PR interval and dexamethasone evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation.* 2008;117(4):485–493.
- 48.** Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1827–1830.
- 49.** Barsalou J, Costedoat-Chalumeau N, Berhanu A, et al. Effect of in utero hydroxychloroquine exposure on the development of cutaneous neonatal lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2018.
- 50.** Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1996;23(10):1715–1718.
- 51.** Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: Double-blind and placebo-controlled study. *Lupus.* 2001; 10:401–404
- 52.** Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3640–3647.
- 53.** Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus.* 1996;5 Suppl 1:S16–22.
- 54.** Van den Veyver IB, Moise KJJ, Ou CN, Carpenter RJJ. The effect of gestational age and fetal indomethacin levels on the incidence of constriction of the fetal ductus arteriosus. *Obstet Gynecol.* 1993;82(4 Pt 1):500–503.
- 55.** Cuzzolin L, Fanos V, Pinna B, et al. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(7):931–938.
- 56.** Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, et al. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2003;67(12):968–970.
- 57.** Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: A prospective controlled study. *Reprod Toxicol.* 2004;18(1):93–101.
- 58.** Yildirim Y, Tinar S, Oner RS, Kaya B, Toz E. Gestational diabetes mellitus in patients receiving long-term corticosteroid therapy during pregnancy. *J Perinat Med.* 2006;34(4):280–284.
- 59.** Leung YPY, Kaplan GG, Coward S, et al. Intrapartum corticosteroid use significantly increases the risk of gestational diabetes in women with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):223–230.
- 60.** Saavedra MÁ, Sánchez A, Morales S, Ángeles U, Jara LJ. Azathioprine during pregnancy in systemic lupus erythematosus patients is not associated with poor fetal outcome. *Clin Rheumatol.* 2015;34(7):1211–1216.
- 61.** Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, Aringer M, Schneider M. Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine. *Rheumatol (United Kingdom).* 2013;52(6):1070–1076.
- 62.** Webster P, Wardle A, Bramham K, Webster L, Nelson-Piercy C, Lightstone L. Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy. *Lupus.* 2015;23(11):1192–1196.
- 63.** Ichinose K, Sato S, Kitajima Y, et al. The efficacy of adjunct tacrolimus treatment in pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018;27(8):1312–1320.
- 64.** Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes following maternal exposure to rituximab Pregnancy Outcomes Following Maternal Exposure to Rituximab. *Blood.* 2012;117(5):1499–1507.
- 65.** GlaxoSmithKline. Meta-analysis results report for study number 201182, GSK 1550188, SLE, pregnancy analysis. Available at <https://www.gsk-studyregister.com/study/201182?legacy=true>. Updated March 2014. Accessed February 16, 2019.
- 66.** Danve A, Perry L, Deodhar A. Use of belimumab throughout pregnancy to treat active systemic lupus erythematosus-A case report. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(2):195–197.
- 67.** Petri M, Daly RP, Pushparajah DS. Healthcare costs of pregnancy in systemic lupus erythematosus: retrospective observational analysis from a US health claims database. *J Med Econ.* 2015;18(11):967–973.
- 68.** Yazdany J, Trupin L, Kaiser R, et al. Contraceptive counseling and use among women with systemic lupus erythematosus: A gap in health care quality? *Arthritis Care Res.* 2011;63(3):358–365.

## KOMMENTÁR

**Prof. dr. Kiss Emese**

*Országos Reumatológiai  
és Fizioterápiás Intézet,  
Budapest*

**Az SLE és a várandósság kapcsolata**

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) klasszikus több szervet érintő autoimmun rendszerbetegség. Legjellemzőbben a fogamzóképes korú nőket érinti, így számolni kell a lupus

és a várandósság egybeesésével. A betegség kezelésére egyre hatékonyabb gyógyszerekkel rendelkezünk és a terápia egyre inkább aktivitás- és súlyosságfüggően differenciált.<sup>1</sup> Ennek következtében a lupusos betegek életkilátása és életminősége is érdemben javult, így a gyermekvállalás iránti igény reálisan növekszik. Ugyanakkor a várandósság számos buktatót rejt SLE-ben mind anyai, mind magzati oldalról. Ennek hátterében az a kölcsönhatás áll, amely az SLE patogenezisében szerepet játszó kóros autoimmun folyamatok és endokrin diszfunkció, illetve a terhesség során észlelhető fiziológias immunológiai és hormonális változások összegződéséből adódik.<sup>2</sup> Petri és munkatársa összefoglaló közleményében olvashatjuk, hogy lupusos terhességben például kevésbé emelkedik a tolerogén jellegű Th2 típusú válasz, az ösztrogén, progeszteron és dehidro-epiandrosteron-szulfát szint, de tartósan magas a prolaktinkoncentráció, és kifejezett a komplementaktivitás.

**Anyai kockázatok, szövődmények és azok rizikófaktorai**

Petri és munkatársa közleményében az SLE – ezen belül is kiemelten a lupus-nephritis – fellobbanását, a praeclampiát, továbbá a császármetszés iránti magasabb igényt említi és részletezi az anyai kockázati oldalon. Megdöbbentő adatot közölnek, amely szerint lupusos terhességben 20-szoros az anyai mortalitás.

Az *SLE terhesség alatti fellobbanásával* kapcsolatosan a szakirodalmi adatok ellentmondóak. Ez magyarázható a vizsgálatokba bevont betegek eltérő számával, a fellobbanás, aktivitás eltérő definíciójával, a betegpopuláció genetikai, etnikai, szociális különbözőségével. A legtöbb közlemény azonban igazolja a betegség aktiválódását várandósság alatt. A fellobbanás rendszert nyhe vagy közepesen súlyos, és döntően a terhesség elején jelentkezik. Legfőbb rizikófaktor a SLE praeconceptionális aktivitása. Ugyancsak ez jelenti a legmagasabb kockázatot a lupus-nephritis (LN) várandósság alatti fellobbanására. Petri és munkatársa két korábbi tanulmányra hivatkozva megállapítják, hogy

eset-kontroll tanulmányok szerint az LN fellobbanásának gyakorisága nem magasabb várandósság alatt, mint nem terhes SLE-s nőknél.<sup>3</sup> Itt jegyezném meg, hogy a kezelés lehetőségei azonban sokkal korlátozottabbak a várandósság alatt. A hatékony betegséggelkontrollt biztosító szerek egy része biztosan embriotoxikus, teratogén hatású, így elhagyásuk ajánlott. Más gyógyszereket – bár terhesség során biztonsággal alkalmazhatók – a lupusos nők azért hagyják el, mert félnék azok magzatkárosító hatásától. Így az anyai alapbetegség fellobbanása nagy valószínűséggel bekövetkezik. Az aktív anyai alapbetegség pedig a várandósság kimenetelére kedvezőtlen hatással van. Ilyen módon kialakulhat egy circulus vitiosus.

A *praeclampsia* kockázati tényezői a hypertonia, LN és aktív anyai alapbetegség.<sup>4,5</sup> Megfigyelték továbbá, hogy praeclampsias lupusos terhességben az anti-angiogen hatású szolubilis fms-szerű tirozin kináz-1 (sFlt1) aktivitása magasabb, mint normális terhesség esetén. E biomarker emelkedését igazolták nem lupusos eclampsias terhességben is. A praeclampsia és az LN aktivitásának differenciálása nem egyszerű. Segíthet, ha ismert a veseérintettség és az a várandósságot megelőzően is mutatott aktivitást, a vizeletüledékben megjelenő vörösvérsejtek vagy szemcsés cilinderek kimutatása, a proteinuria szelektivitása, az SLE egyéb klinikai manifesztációjának aktivitása, illetve az anti-dsDNS magas szintje és a hypocomplementaemia. Excesszív komplementaktivitás jeleit azonban mind az LN aktiválódása kapcsán, mind praeclampsiasban kimutatták. Végső esetben vesebiopszia segíthet, mely a terhesség első trimeszterében a szokványosat meghaladó kockázattal nem jár. Petri és munkatársa nem említi, hogy az antifoszfolipid antitestek is növelik a praeclampsia esélyét a placenta ereiben kialakuló thrombosis, illetve a vaszkuláris rezisztencia növekedése révén, mint ahogy azt sem, hogy a villosus chorion-bolyhok felszínén lévő syntitotrophoblastokon expresszáldó foszfátidil-szerinhez kapcsolódva az implantáció gátlásával is összefüggésbe hozhatók. Az antifoszfolipid szindróma klasszifikációs kritériumai között az artériás és vénás thrombosisokkal azonos értékű, fontos klinikai szempontot jelent a patológiás terhességek egy jól meghatározott csoportja is, melyek között szerepel: (1) három vagy több ismételt spontán vetélés a 10. terhességi hét előtt, ha annak más okai kizárhatók; (2) morfológiailag ép magzat halála a 10. terhességi hét után; (3) a 34. héten vagy azelőtt morfológiai eltérést nem mutató magzat megszületése praeclampsia, eclampsia vagy méhen belüli növekedési elmaradás (UGR) következményeként.<sup>6</sup>

**Magzati kockázatok, szövődmények**

Magzati oldalról a legfontosabb komplikációt az előbb említettek közül éppen a terhesség megszakadása, koraszülés, IUGR és a neonatális lupus (NLE) jelentik.



## KOMMENTÁR

A *terhességmegszakadás* (magzatvesztés) aránya az elmúlt évtizedek során szignifikánsan (40%-ról 17%-ra) csökkent. Legfőbb kockázati faktora a magas vérnyomás, thrombocytopenia, napi 0,5 g-ot meghaladó proteinuria és az antifoszfolipid antitestek. Ezek között is legmarkánsabban a lupus antikoaguláns- (LA) pozitívitas. Az APS-es várandóstit aszpirin és profilaktikus dózisú LMWH-kezelésben kell részesíteni.<sup>7</sup> Előbbit a 34. terhességi héttől kezdve a Botall-vezeték esetleges korai záródása miatt el kell hagyni, míg a kis molekulatömegű heparint a postpartalis 6. hétig folytatni kell. Ha a betegnek volt már incidens thromboticus manifesztációja, akkor várandóssága alatt terápiás LMWH-kezelést kell alkalmazni a Xa faktor aktivitásának ellenőrzése mellett. Ugyancsak kedvezőtlen terhességi kimenetelre hajlamosít az aktív anyai alapbetegség, ennek immunológiai markere a magas anti-dsDNS titer és hypocomplementaemia. Korábbi terhesség megszakadása meglepő módon nem növeli újabb terhesség megszakadásának a kockázatát. A korai magzatvesztés a népesség egészében relatíve gyakori, ezért itt az anyai alapbetegség szerepe kevésbé értékelhető, míg a későbbi terhességmegszakadás sokkal inkább betegségasszociált és elsősorban a szekunder APS-sel mutat összefüggést. A koraszülés bekövetkezhet spontán, vagy szükségessé válhat a terhesség idő előtti befejezése anyai vagy magzati indokok alapján. Kiemelkedően fontos rizikófaktor a hypertonia, főként a diasztolés vérnyomás-emelkedés, valamint az anyai betegség aktivitása. Annak ellenére, hogy az élveszülési arány jelentősen javult, az *IUGR* aránya továbbra is magas, 20–30% körüli, és ez az érték magasabb, mint a populációs átlag. A növekedésbeli elmaradás ellenére, az SLE-nők újszülöttjeinek adaptációja meglepően jó. Magzati oldalról számolnunk kell *neonatalis lupus* (NLE) jelentkezésével is, különösen az anti-SS-A és anti-SS-B (más ismert némenklátúra alapján az anti-Ro és anti-La) antitestek pozitívitas esetén, melyek az anyai keringésből a placentán át kerülnek a magzatba és annak betegségét hozzák létre.<sup>8</sup> Tünetei lehetnek generalizált bőrtünetek, átmeneti, de súlyos thrombopenia vérzéssel, haemolyticus anaemia, melynek fokozata, mértéke, súlyossága eltérő. Anti-SS-A-pozitív anyák 1-2%-ánál alakul ki. NLE-os gyermek születését követően azonban az ismétlődés esélye megnő, gyakorisága 15–20%-ra emelkedik. Mortalitása Petri összefoglaló közleménye szerint magas, közel 20%, tartós pacemaker kezelésre pedig közel 60%-ban van szükség, ha a szívblokk kialakult! Ezért van szükség a 16–24. (más ajánlás szerint a 18–28.) terhességi hét között hetente a magzati szívhangok vizsgálatára és magzati szívultrahang elvégzésére. NLE esetén a placentán átjutó és nem metabolizálódó dexamethasont kell alkalmazni. A szteroidok profilaktikus adásának hatása tekintetében a szakirodalom nem

egységes, de többsége úgy foglal állást, hogy nincs evidencián alapuló bizonyíték alkalmazásuk hatékonyságát illetően. Ezzel szemben az antimaláriás szerek igazoltan csökkentik az NLE incidenciáját.<sup>9</sup>

### A reproduktív egészség egyéb kérdései SLE-ben

A kommentált cikk nem foglalkozik a reproduktív egészség egyéb kérdéseivel, holott ez sokkal többet, mintsem a lupus és a várandósság kölcsönhatása. Az Európai Reuma Elleni Liga (EULAR) munkabizottsága ajánlást dolgozott ki az SLE- és APS-betegek családtervezésére és a terhesgondozásra vonatkozóan.<sup>5</sup> Ebben a már említett kérdéseken túl olyan kritikus kérdésekkel is foglalkoznak, mint a termékenység felmérése, meddőség esetén alkalmazható asszisztált reprodukciós technikák, magas kockázattal rendelkező anyák esetében a hatékony fogamzásgátlás, a menopauzában lévő betegek gondozása, nőgyógyászati szűrővizsgálatok jelentősége és a terhesség, majd a szoptatás ideje alatt alkalmazható gyógyszerek kérése.

A *fertilitásra* vonatkozóan leszögezzük, hogy jelenleg nincs konkrét bizonyíték arra, hogy az alapbetegség önmagában csökkentené a termékenységet, mégis igazolt tény, hogy infertilis párokban az SLE gyakorisága 1-2%, ami egy nagyságrenddel nagyobb, mint az átlagos 50–100/100 000-es prevalencia. Összességében számos tényező, közöttük az aktív anyai alapbetegség, a gyulladáshoz vezető magas koncentrációja és az antiproliferatív szerek – amelyek mint a cyclophosphamid életkor- és dóziszfüggő módon korai petefészek-kimerüléshez vezetve – negatívan befolyásolhatják a fertilitást. Amennyiben nem életet veszélyeztető állapotról van szó, előnyben kell részesíteni a petefészek működését nem befolyásoló készítményeket. SLE-betegeknél az EULAR javasolja a petefészek tartalékainak felmérését.

A *termékenység megőrzése* adott esetekben külön feladatot jelenthet. A petefészekszövet, illetve embriók krioprezervációjával kapcsolatban jelenleg kezdetleges eredmények állnak rendelkezésre. Problémát jelent a gyakorlatban, hogy a krioprezervációt csak speciális központokban tudják megvalósítani, ami sokszor nehezen elérhető a legtöbb beteg számára. A legintenzívebben kutatott módszer, amikor a betegnek az agyalapi mirigy által termelt hormon mesterségesen előállított származékait (LH-RH analóg) adják. Általános elvnek tekinthető, hogy ezt a kezelést – a termékenység megőrzése érdekében – a cyclophosphamid adásánál korábban, illetve legkésőbb egy időben szükséges elkezdni.

A *termékenység helyreállításában* szükségessé válhat asszisztált reprodukciós technikák alkalmazása. Ezek hatékonyságáról megfigyeléseken alapuló tanulmányok állnak rendelkezésre. A fogamzás esélye ezen technikák alkalmazásával



## KOMMENTÁR

viszonylag magas, közel 30%, mely nem sokkal marad el az átlagos populációban tapasztaltakhoz képest. Asszisztált reprodukció biztonságga alkalmazható stabil/inaktív alapbetegségben és aPL-pozitivitás esetén megfelelő véralvadástgátló kezelés (aszpirin, LMWH) mellett. Az aszpirin szedését három nappal az embrióbeültetés előtt el kell hagyni, majd következő nap visszaadandó. Az LMWH adását 12 órával a beültetés előtt fel kell függeszteni, és még aznap folytatni kell, amennyiben nem áll fenn vérzéses szövődmény.

Hatékony és biztonságos *fogamzásgátlásra* ugyanakkor szükség lehet, amikor az alapbetegség aktivitása, illetve az alkalmazott magzatot károsító gyógyszeres kezelés miatt nem ideális az időpont a gyermekvállalásra. A fogamzásgátlás mód-szerűen megválasztásakor figyelembe kell venni az általános rizikófaktorokat (túlsúly, magas vérnyomás, dohányzás, családi anamnézisben szereplő hormonfüggő daganatok), illetve az alapbetegséggel összefüggő rizikófaktorokat is (alapbetegség aktivitása, szerzett antifoszfolipid antitestek [aPL] jelenléte miatti trombofil állapot). Véletlen besorolásos, kontrollós vizsgálatok kimutatták, hogy aPL-negativitás esetén a stabil/inaktív SLE-betegeknél a kombinált (ösztrogén és progeszteron tartalmú) és a csak progeszteron tartalmú fogamzásgátló tabletták biztonságga alkalmazhatóak. Méhen belüli fogamzásgátló eszköz használata akkor javasolható, ha nőgyógyászati ellenjavallat nem áll fenn. Gondolni kell immunszupprimált betegekben a fokozott infekciókockázatra. Hormont kibocsátó méhen belüli fogamzásgátló eszköz csak egyéni kockázat/haszon mérlegelés alapján adható.

Az EULAR ajánlása *egyebek* között részletesen foglalkozik a menopauzában lévő SLE-s nők hormonpótló kezelésének (HPK) kérdésével, amely főként a mindennapi életet zavaró perimenopausás tünetek esetén válhat indokolttá. SLE-betegeknél biztonságga és hatékonyan alkalmazható a HPK, ha negatív az aPL panel, és stabil/inaktív az alapbetegség. A *szűrővizsgálatok* kapcsán leszögezik, hogy SLE-nőbetegeknél az átlagos populációhoz képest nem fokozott az emlő-, petefészek és a méhnyálkahártyát érintő daganatok előfordulásának kockázata, ezért a nőgyógyászati szűrővizsgálatokat ugyanolyan gyakorisággal indokolt végezni, mint a lakosság egészében. Gyakoribbak azonban SLE-nőbetegeknél a méhnyakat érintő rákmegelőző állapotok, a hüvelyi és szeméremtesti daganatok, valószínűleg összefüggésben a humán papillomavírus- (HPV) fertőzéssel és az immunszuppresszív kezelésekkkel. Az EULAR javasolja az immunszupprimált betegeknek az évenkénti rákszűrést. HPV elleni védőoltás minden felnőtt nő és férfi számára javasolt. Az EULAR ajánlása alapján HPV-vakcina stabil/inaktív SLE-s és/vagy APS-betegeknél javasolható.

### A lupus kezelése terhesség alatt, a várandós SLE-beteg gondozása, követése

Az SLE-betegek menedzselésének alapvető eleme a terhesség gondozás. Ennek pedig kulcsa a praekonceptionalis tanácsadás és rizikóbecslés, melynek során fel kell mérni a betegség súlyosságát, aktivitását, szervi manifesztációit, a beteg gyógyszerigényét, a rizikófaktorokat (túlsúly, dohányzás, hypertonia, aktív anyai alapbetegség, anti-DNS szint és komplementaktivitás, aPL, anti-SS-A és anti-SS-B antitestek jelenléte, thrombocytopenia, veseérintettség, korábbi thromboticus események), valamint a nőgyógyászati anamnézist. Gyermekevállalási szándék esetén el kell hagyni a magzatot károsító gyógyszereket és olyan terápiát kell beállítani, amely várandósság alatt is biztonságga alkalmazható. Sikeres terhességi kimenetel akkor várható, ha ilyen kezelés mellett az anyai alapbetegség legalább fél éve egyensúlyban van.

Az SLE kezelésében alkalmazott egyes *gyógyszerek* közül a hidroxiklorokin teljes biztonságga adható a *várandósság alatt* is, sőt elkezdése javasolt, ha az anya korábban nem szedte. Nemcsak az SLE aktivitását csökkenti és egyes manifesztációit kontrollálja, hanem antithromboticus hatással is rendelkezik, valamint a magzati kockázatokat, így például az IUGR esélyét is hatékonyan csökkenti. Nem szteroid gyulladásgátlók az első trimeszterben adhatók, később adásukat mellőzni kell. Szelektív COX2-gátlók nem ajánlottak. Az első trimeszterben adott nagy dózisu szteroidkezelés mellett gyakrabban észleltek szájpadahasadékat. Kisebb dózisok esetén ismert, hogy 10 mg prednisonon-ekvivalensnél nagyobb tartós szteroidszedés alacsonyabb születési súlyt és IUGR-t eredményezhet. Ezért a napi 5–10 PED-et meghaladó adagot lehetőleg kerülni kell. Kisebb mennyiség adekvát betegségkontrollt biztosít és ezáltal a terhesség kimenetelére is kedvező hatással bír. Súlyos fellángolás esetén alkalmazható intravénás pulzus szteroidterápia, nagyobb összdózisu glükokortikoid-kezelés, illetve adható intravénás immunglobulin és alkalmazható plazmaferézis. A várandóssággal összeegyeztethető – a haszon-kockázati arány mérlegelésével – az azathioprin, a kalcineurin-inhibitor hatású cyclosporin A és az eltérő módon ható immunmoduláns tacrolimus. A B-sejtek túlélési faktoraként ismert B-sejt-aktiváló faktor (BAFF) elleni monoklonális antitest, belimumab enyhe/közepesen súlyos SLE-ben kapott törzskönyvi indikációt, azonban terhesség alatti alkalmazásával kapcsolatban nem rendelkezünk kellő mennyiségű evidenciával. Hasonló a helyzet a B-sejt-depletáló anti-CD20 hatású rituximabbal, amely ráadásul az újszülött immundeficiens állapotát idézheti elő. Szigorúan tilos alkalmazni antiproliferatív cyclophosphamidot, methotrexatot, valamint teratogén/embriotoxicus hatású mycophenolat-mofetilét. Az EULAR ajánlása anyai érdek alapján az organogenezis bejeződése után engedélyezi a cyclophosphamid bevezetését.<sup>5</sup> APS-sel szövődtött esetben

## KOMMENTÁR

biztonsággal adható aszpirin és LMWH, a korábban már részletezett elvek és gyakorlat mentén. Az EULAR-nak egy másik ajánlása ugyancsak kitér a gyulladásos reumatológiai – köztük az autoimmun – betegségekben várandósság alatt és a postpartalis időszakban a szoptatással összeegyeztethetően alkalmazható gyógyszerekre.<sup>10</sup>

### Összefoglalás

Az SLE a reprodukív egészség számos szegmensét érinti, és többnyire kedvezőtlenül befolyásolja azokat. Ugyanakkor a várandósság alatt bekövetkező immunológiai és hormonális változások pedig az SLE aktiválódását idézhetik elő. Az aktív anyai alapbetegség az egyik legfontosabb negatív kockázati tényezője a terhesség sikeres kimenetelének. Ennek ellenére a zavartalan, élveszüléssel végződő terhességek aránya jelentősen megnövekedett. Ez elsősorban annak tulajdonítható, hogy a szakemberek is felismerték a családtervezés fontosságát. Ennek kapcsán már a diagnózis felállításakor fel kell hívni a még gyermeket vállalni kívánó lupusos betegek figyelmét a lehetséges anyai és magzati kockázatokra, a gyógyszerek, illetve a kezelés elmaradása által okozott potenciális veszélyekre. Az ismertett kockázatok fényében az anyának kell döntenie. Fontos a kockázatbecslés, ennek kapcsán a veseérintettség, a társuló antifoszfolipid szindróma és az immunbiológiai markerek felmérése, meghatározása. Törekedni kell arra, hogy a fogantatás az anya remisszióban lévő betegsége mellett és olyan gyógyszerek mellett történjék, amelyek nem veszélyeztetik a magzat egészségét. Ilyen esetben várható a legzavartalanabb várandósság és a legsikeresebb kimenetel.

### HIVATKOZÁSOK

1. Jordan N, D'Cruz D. Current and emerging treatment options in the management of lupus. *Immunotargets Ther.* 2016; 5: 9–20.
2. Moulton VR. Sex hormones in acquired immunity and autoimmune disease. *Front Immunol.* 2018; 9: 2279.
3. Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri V, et al. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatol.* 2000; 39: 1014–1019.
4. Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M, et al. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: A genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS Med.* 2011; 8: 1–9.
5. L Andreoli, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 476–485.
6. Miyakis S, Lockshin D, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295–306.
7. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev.* 2017; 31: 406–417.
8. Izmirly P, Amit S, Jill PB. Progress in the pathogenesis and treatment of cardiac manifestations of neonatal lupus. *Curr Opin Rheumatol.* 2017; 29: 467–472.
9. Barsalou J, Costedoat-Chalumeau N, Berhanu A, et al. Effect of in utero hydroxychloroquine exposure on the development of cutaneous neonatal lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 1742–1749.
10. Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 795–810.