

Dr. Tóth Zoltán MTA doktora

Egyetemi tanár

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar

Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

**Válasz Tóth Zoltán Professzor úr részére az „Asztma terhességben” című
MTA doktori értekezésemről készített bírálatára**

Hálasan köszönöm Professzor úrnak, hogy elvállalta doktori értekezésem bírálatát. Köszönöm a bírálattal töltött idejét, munkáját, elismerő szavait, a munka eredményeinek összegzését, és gyakorlatias, betegközpontú kérdéseit.

A formai kritikákkal teljesen egyetértek. Az Eredmények részben a három dőltbetűvel szedett fő fejezet alatt felsorolt vizsgálatok külön számozása elmaradt, ami a visszakeresést valóban nehezíti. Ugyanez igaz a Megbeszélés rész három fő fejezetének alfejezeteire is - a fentiekből adódó nehézségektől, kellemetlenséget szíves elnézését kérem.

A feltett kérdésekre válaszaimat az alábbiakban összegzem:

1. Fenyegető koraszülés esetén az anyának adott profilaktikus steroid hogyan befolyásolja a terhességgel társult asztmát?

A fenyegető koraszülés egyik rizikófaktor a tünetes, nem kontrollált asztma (Schatz M. Asthma and pregnancy. Lancet 1999;353(9160):1202-1204, Murphy VE et al. Asthma in pregnancy: a hit for two. Eur Respir Rev. 2014;23(131):64-68), valamint az akut asztmás állapotromlás (Murphy VE et al. Severe asthma exacerbations during pregnancy. Obstet Gynecol 2005, 106:1046-1054), így asztmás terhességben gyakrabban kell számolni fenyegető koraszüléssel. A kezelés egyik alapja a tocolysis, amely gyógyszerei jótékonyan befolyásolhatják az asztmát (pl. magnézium, béta₂-agonisták – ezek asztmás állapotromlás esetén is hatékonyan alkalmazhatók). A magzat védelmében adott szisztémás szteroid csökkenti az újszülöttkori respirációs distress, az agykamrai vérzések és perinatális mortalitás

incidenciáját (Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2002(4)CD000065), továbbá mérsékli a nekrotizáló enterocolitis és légzéztámogatás szükségességének gyakoriságát (Roberts D et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD004454, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Green-top Guideline No. 7, 2010). Az alkalmazott hatóanyagok - betamethason, dexamethason vagy metil-prednisonon (Egerman RS et al. A randomized controlled trial of oral and intramuscular dexamethasone in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. Am J Obstet Gynecol 1998;179:1120–1123, <https://www.uptodate.com/contents/preterm-labor-beyond-the-basics>) -, azonosak az asztmás állapotromlás esetén indikált gyógyszerekkel. Az alkalmazás a terhesség 24. és 34. hete között történik, az adagolás betamethason esetében 24 óra alatt összesen 2x14mg (2x50 mg metil-prednisonnak felel meg), dexamethason esetében 4x5mg. Ha a szülés 1 hétig nem történik meg, még egy ismétlő injekció adható (Papp Zoltán: A várandósgondozás kézikönyve). Az alkalmazott teljes szteroid dózis így kevesebb annál, mint amennyit asztmás állapotromlás esetén a teljes kúra alatt alkalmaznánk.

Az azonos készítmények, nem nagyobb dózis alapján a fenyegető koraszülés miatt adott szisztémás kortikoszteroid a társuló anyai asztmát – ha van tünet, és fennáll aktív asztmás gyulladás – mindenképpen jótékonyan befolyásolja. Amennyiben az asztma kontrollált, nincs aktív asztma asszociált légúti gyulladásnak jele, és a fenyegető koraszülés hátterében más ok áll (pl. ikerterhesség, chorioamnionitis, anamnesztikus méhnyak megbetegedések, műtétek, húgyúti/fogászati/egyéb bakteriális fertőzés, dohányzás, vérzések, alkoholizmus stb.), úgy a szteroid feltehetően nem jelent az asztma tekintetében befolyásoló tényezőt. Negatív hatása az asztmára biztosan nincs, inkább mérsékelheti az esetlegesen tünetmentes periódusban is fennálló gyulladást (Sont, JK et al. 1996. Relationship between the inflammatory infiltrate in bronchial biopsy specimens and clinical severity of asthma in patients treated with inhaled steroids. Thorax 51, 496–502), hiszen az asztmás gyulladás hátterében az esetek döntő többségében szteroid szenzitív mechanizmusok állnak (Brannan JD et al. Airway hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, clinical significance, and treatment. Front Physiol. 2012;3:460). Továbbá, a fenyegető koraszülés veszélyeinél mindenképpen kisebb a terhesség végén esetenként, és nem fenntartó kezelésként adott szisztémás kortikoszteroid rizikója (Chatterjee J et al. The management of preterm labour. Arch Dis Child Fetal Neonatal

Ed. 2007; 92(2): F88–F93, Queensland Clinical Guidelines, https://www.health.qld.gov.au/data/assets/pdf_file/0019/140149/g-ptl.pdf).

Másik kérdés a szisztémás szteroid rendszeres, fenntartó adásának terhesség kimenetelére gyakorolt hatása. Asztmában a szisztémás kortikoszteroidok terhesség kimenetelét veszélyeztető hatásaival elsősorban rendszeres, fenntartó alkalmazás mellett kell számolni. Egy prospektív követéses vizsgálatban a szisztémás szteroid fenntartó terápia – a légzésfunkcióra és számos egyéb anyai tényezőre történt korrekció után is – emelte a koraszülés rizikóját, de itt rendszeres, naponta adott kezeléstről volt szó (Schatz M. et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:1040-1045). Egy másik vizsgálat során azt találták, hogy a szisztémás szteroid csökkenti az átlagos születési súlyt (kb. 200 grammal; szignifikáns eltérés mind az egészséges-, mint az inhalációs módon kezelt asztmás terhesek adataihoz képest) és hosszt is (ez utóbbit azonban csak az egészséges terhesek adataihoz képest), azonban nem emeli az intrauterin növekedési retardáció rizikóját. Nem volt azonban kizárható, hogy az alacsonyabb értékek hátterében inkább a nem kontrollált, tünetes asztma okozta hypoxaemia állt (Bakhireva LN et al. Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. J Allergy Clin Immunol. 2005;116(3):503-9).

Összegezve, asztmás terhességben a fenyegető koraszülés miatt adott szisztémás kortikoszteroid az asztmát - fennálló tünetek, panaszok, aktív légúti gyulladás esetén - javítja, ezek hiányában pedig feltehetően nem befolyásolja (vagy a tünetmentes időszakban is perzisztáló gyulladást kedvezően befolyásolja).

2. A koraszülötteknek adott surfactant faktorok a későbbiekben hatással lehetnek-e az asztma kialakulására?

Az újszülöttkori tüdőbetegség (bronchopulmonaris dysplasia) a koraszülés leggyakoribb szövődménye, amely emeli a későbbi rendellenes tüdőfejlődés, kisebb légzésvolumennel járó restriktív állapotok, és obstruktív jellegű ventilációs zavarral járó tüdőbetegségek (asztma) kialakulásának valószínűségét; az asztma gyakorisága ebben a betegcsoportban még felnőtt korban is magasabb (Martin RJ. The Preterm Lung and Airway: Past, Present, and Future. Pediatr Neonatol. 2013;54(4):228-34). A kimenetelt javítja az exogén surfactant faktor pótlás és az antenatális kortikoszteroid adás (Greenough A. Perinatal prevention of bronchopulmonary dysplasia. J Perinat Med. 2013;41(1):119-26, Hung YL J Antenatal steroid

treatment reduces childhood asthma risk in very low birth weight infants without bronchopulmonary dysplasia. *Perinat Med.* 2010;38(1):95-102). Ismert továbbá, hogy asztmában sérül a surfactant (SP-A és SP-D) funkció és összetétel (Ackerman SJ et al. Hydrolysis of surfactant phospholipids catalyzed by phospholipase A2 and eosinophil lysophospholipases causes surfactant dysfunction: a mechanism for small airway closure in asthma. *Chest* 2003;123(3 Suppl):255S), így várható, hogy a koraszülötteknek adott surfactant faktorok preventív effektussal rendelkeznek a későbbi asztma kialakulása tekintetében.

Néhány viszonylag friss vizsgálat kutatta részben a koraszülöttek respirációs distress szindrómája, részben a surfactant faktor adásának hatását a későbbi asztma kialakulására. Az un. RESPOS (Respiratory Outcomes Study) kutatás a 30. terhességi hét előtt és/vagy 1000 gramm alatt született gyermekek körében vizsgálta az asztma előfordulását később, kisiskolás korban. Az újszülöttkori tüdőbetegséggel perinatálisan rendelkezők és nem rendelkezők adatainak összehasonlítása során nem találtak különbséget a kisiskoláskori asztma előfordulási gyakoriságában, annak ellenére, hogy az első csoportban gyakoribb volt a légeztetés szükségessége, de ezzel együtt az exogén surfactant adása is (Astle V et al. Respiratory outcomes study (RESPOS) for preterm infants at primary school age. *J Asthma.* 2015;52(1):40-5). Egy másik hasonló vizsgálatban a betöltött 32. hét előtt születettek körében 47%-nak találták az iskoláskorban detektálható obstruktív ventilációs zavar (asztma) gyakoriságát, továbbá, exogén surfactant alkalmazása esetén a későbbi, iskoláskorban fellelhető összes tüdő abnormalitás, illetve ezen belül az obstruktív jellegű betegségek (pl. asztma) rizikója is alacsonyabb volt, mint azon koraszülötteknél, akik ilyen kezelést nem kaptak (Choukroun ML et al. Pulmonary outcome and its correlates in school-aged children born with a gestational age $\leq$ 32 weeks. *Respir Med.* 2013;107(12):1966-76). A fentiek alapján felmerül, hogy a koraszülöttek exogén surfactant faktor pótlása mérsékelheti a későbbi asztma kockázatát.

3. Asztmával szövődött terhesség során mikor válhat indokolttá a terhesség esetleges idő előtti befejezése?

A korábbi évtizedekben mérsékeltén súlyos vagy súlyos perzisztáló asztmás beteg teherbe esése ritkaságnak számított, és megfelelő kezelés hiányában a spontán vetélés gyakori szövődmény volt. Az inhalációs kortikoszteroidok térnyerésével, ezek hosszúhatású béta-agonistával való kombinációinak hozzáférhetővé válásával a súlyosabb betegek is jól

kezelhetők, kontrollálhatók, az asztmás állapotromlások és hypoxiás epizódok megelőzhetők, és így a terhesség sikeresen kihordható.

A gyógyszerek tekintetében az asztma rendszeres kezelésében alkalmazott készítmények többsége a kedvező FDA B vagy FDA C kategóriába sorolható, tehát terhesség során adható, vagy a haszon/kockázat elv mérlegelése alapján adható. A legtöbb készítmény inhalációs úton kerül bevitelre, így a szisztémás expozíció minimális. Az orális kortikoszteroid kezelés fokozott rizikót jelent a preeclampsia, hypertensio, koraszülés, alacsony születési súly, szájpada és ajakhasadék kialakulására. Mivel azonban nem dönthető el, hogy a kockázatok háttérében a súlyos asztma, hypoxaemia vagy a gyógyszer expozíció áll, a jelenlegi ajánlások alapján akut asztma exacerbáció esetén indokolt a szisztémás szteroidok adása, és a terhesség azt követően kihordható (Oren D et al. Using corticosteroids during pregnancy. Are topical, inhaled, or systemic agents associated with risk? Can Fam Physician. 2004;50:1083-5). Az anti-IgE hatású omalizumab súlyos perzisztáló asztma esetében indikált, és a rendelkezésre álló kevés adat alapján alkalmazását a terhesség alatt részletes haszon-rizikó mérlegelésnek kell megelőznie; csak abban az esetben adható a graviditás alatt, ha a betegség egyéb gyógyszereléssel nem kontrollálható elfogadható mértékig (Namazy J et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(2):407-12). Nincs tehát jelenleg olyan asztma kezelésében alkalmazott gyógyszer, amely a terhesség idő előtti befejezését indokoltá tenné.

Asztmás terhes asszony esetében a terhesség idő előtti befejezése általában azon esetekben indokolt, amelyek az átlagpopulációra vonatkoznak; kizárólag asztma miatt nagyon ritkán kerül sor terhesség megszakításra. Egy nagyszabású kanadai vizsgálat 15000 asztmás és 34000 egészséges terhesség adatait összehasonlítva azt találta, hogy az asztma a spontán vetélések rizikóját 41%-kal emeli, a művi terhességmegszakításokét pedig 9%-kal csökkenti (Blais L et al. Relationship between maternal asthma, its severity and control and abortion. Hum Reprod. 2013;28(4):908-15). A betegség rendszeres, korszerű kezelése azonban fontos a tünetes, nem kontrollált asztma és hypoxaemia okozta veszélyek (perinatális mortalitás, koraszülés, preeclampsia stb.) megelőzése érdekében. Az irodalom asztmás roham miatt gépi lélegeztetést igénylő esetekben is beszámol sikeres terhességekről (Gruteke P. Artificial ventilatory management in a severe, pregnant asthmatic-a case report. Br J Clin Pract. 1992;46(1):63-4, Chan AL et al. Management of critical asthma syndrome during pregnancy. Clin Rev Allergy Immunol. 2015;48(1):45-53), sőt, legújabban olyan esetről is beszámoltak, ahol 5 hetes terhesnél a status asthmaticus miatti mechanikus ventilláció sikertelen volt,

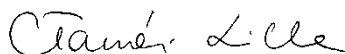
emiatt ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) lélegeztetés történt, majd ezután született egészséges gyermek (Steinack C J. The use of life-saving extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for pregnant woman with status asthmaticus. J Asthma. 2017;54(1):84-88).

Másrészt viszont, a terhességi változásokkal jelentősen romló asztma esetében kialakulhat olyan súlyos akut asztmás roham, amely a terhesség megtartása mellett nem szüntethető meg, így az anya életét veszélyezteti. Amennyiben intenzív terápiát, esetleg mechanikus ventillációt igénylő akut asztmás roham nem oldódik néhány órán belül, vagy a beteg állapota az intenzív kezelés mellett romlik, a terhesség idő előtti befejezése indokolt, az anya állapotának megnyugtató javítása érdekében (Shanies HM J Reversal of intractable acute severe asthma by first-trimester termination of pregnancy. Asthma. 1997;34(2):169-72). Hasonló helyzet alakulhat ki abban az esetben is, ha az asztmás állapotromláshoz olyan rezisztens alsólégúti infekció társul, amely csak teratogén anti-infektív gyógyszerrel uralható.

A súlyos, intenzív osztályos kezelést igénylő, akut légzési elégtelenséget okozó asztmás roham terhesség alatt történő ellátása személyre szabott, többszakmás elbírálást igényel a graviditas megtartása szempontjából is.

Végezetül, még egyszer szeretném megköszönni Tóth Zoltán Professzor úrnak értekezésem bírálatát, munkámat méltató elismerő szavait, illetve azt, hogy értekezésem nyilvános vitára bocsátását javasolta.

Tisztelettel kérem válaszaim szíves elfogadását,



Dr. Tamási Lilla

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika

Budapest, 2017.08.28.