

Cystás fibrosisban szenvedő nők várandóssága

14 eset ismertetése és irodalmi áttekintés

Ságodi László dr.¹ ■ Sólyom Enikő dr.² ■ Almási Andrea dr.²
Csiszér Eszter dr.³ ■ Nagy Gábor dr.⁴

¹Miskolci Egyetem, Egészségügyi Kar, Preventív Egészségtudományi Tanszék, Miskolc

²Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház,

Velkey László Gyermekegészségügyi Központ, Miskolc

³Országos Korányi Pulmonológiai Intézet és Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

⁴Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház,

Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Miskolc

A cystás fibrosisban szenvedő betegek várható élettartama jelentősen megnőtt az utóbbi évtizedben, egyre több beteg képes saját gyermeket vállalni. Célunk a cystás fibrosisban szenvedő várandós nők perinatalis és anyai történéseinek felmérése saját eseteink és az irodalmi adatok alapján. 14, cystás fibrosisban szenvedő nő 16 várandósságáról számolunk be. Rögzítettük a várandósok életkorát, testtömegét, testmagasságát, testtömegindexét, légzésfunkciós értékeit a graviditás kezdetén és végén. Az anyai átlagéletkor szüléskor 21,6 (18–25) év volt. Az anyák graviditásának kezdetén a testmagasság átlaga 162 (150–175) cm, a testtömeg átlaga 57,6 (42–72) kg, a testtömegindex átlaga 21,4 (19,1–23,2) kg/m² volt. A graviditás végén a testtömeg átlaga 62 (39–76) kg, a testtömegindex átlaga 23,6 (21,3–24,1) kg/m² volt. A graviditás alatti súlygyarapodás átlaga 8 (1,5–21,5) kg volt. A légzésfunkciós értékek a graviditás kezdetén 2 betegnél voltak beszűkültek. A graviditás alatt még 2 beteg légzésfunkciós értékei csökkentek. A sikeres graviditások száma 13 volt. 1 anya kétszer szült. A koraszülések száma 1 volt. A várandósság átlagosan a 38. (34–40.) gestációs hét után 7 esetben császármetszéssel, 6 esetben hüvelyi szüléssel fejeződött be. A vetélések száma 3 volt. Az Apgar-pontszám minden esetben normális volt. 13 gyermek közül 11-nél a verejtékteszt nem volt emelkedett. 2 gyermeknél magas verejtékértékek voltak, egyikük c.1521_1523delCTT-heterozigóta, a másíknál génmutációt nem tudunk igazolni. A cystás fibrosisban szenvedő nők általában jól tolerálják a várandósságot az esetek többségében. A kórosan beszűkült tüdőfunkcióval, alacsony tápláltsági állapottal és cukorbetegséggel rendelkező nők nagyobb valószínűséggel számíthatnak káros következményekre. Az újszülöttek prognózisa általában jó, de számítani kell a koraszülés és a kis súllyal születés gyakoribb előfordulására. Ideális esetben a várandósságot előzetes tanácsadás útján kell megtervezni, és speciális cystás fibrosis csoportnak kell a várandósok ellátását figyelemmel kísérni, ideértve a cystás fibrosis kezelésében jártas szülészeket is. Kisszámú saját adatunk retrospektív elemzése megerősíti az irodalmi adatok tanúságait.

Orv Hetil. 2021; 162(28): 1129–1136.

Kulcsszavak: cystás fibrosis, várandósság szövődmenyei, légúti fertőzések, koraszülés, alacsony születési súly

Pregnancy in women with cystic fibrosis

14 case reports and literature review

The life expectancy of patients with cystic fibrosis has increased significantly in the last decade, with more and more patients being able to have their own children. The aim of our study was to assess the perinatal and maternal outcome of pregnant women with cystic fibrosis based on our own cases and literature data. We report 16 pregnancies in 14 women with cystic fibrosis. We recorded the age, body weight, height, body mass index, and respiratory function values of pregnant women at the beginning and end of pregnancy. The mean maternal age at childbirth was 21.6 (18–25) years. At the beginning of maternal pregnancy, the mean height was 162 (150–175) cm, the mean body weight was 57.6 (42–72) kg, and the mean body mass index was 21.4 (19.1–23.2) kg/m². At the end of pregnancy, the mean body weight was 62 (39–76) kg and the mean body mass index was 23.6 (21.3–24.1) kg/m². The weight

gain under pregnancy was mean 8 (1.5–21.5) kg. The respiratory function values at the onset of pregnancy were narrowed in 2 patients. During pregnancy, the respiratory function values of 2 more patients decreased. The number of successful gestations was 13. A mother gave birth twice. The number of premature births was one. The pregnancy after the mean 38. (34–40.) gestational week was completed in 7 cases by cesarean section and in 6 cases by vaginal delivery. The number of miscarriages was 3. The Apgar score was normal in all cases. In 11 of 13 children, the sweat test was not elevated. 2 children had high sweat values, one of them is heterozygous with c.1521_1523delCTT, the other could not prove a gene mutation. Women with cystic fibrosis generally tolerate pregnancy well, in most cases. Women with poor lung function, low nutritional status, and diabetes are more likely to expect adverse consequences. The outcome of the newborns is good in general, but a common occurrence of premature birth and low birth weight is to be expected. Ideally, pregnancy should be planned through prior counseling and the care of pregnant women should be monitored by a specialized cystic fibrosis team, including obstetricians experienced in the treatment of cystic fibrosis. A retrospective analysis of our own small-number data confirms the evidence from the literature data.

Keywords: cystic fibrosis, pregnancy complications, respiratory infections, preterm birth, low birthweight

Ságodi L, Sólyom E, Almási A, Csiszér E, Nagy G. [Pregnancy in women with cystic fibrosis. 14 case reports and literature review]. *Orv Hetil.* 2021; 162(28): 1129–1136.

(Beérkezett: 2020. november 18.; elfogadva: 2021. január 5.)

Rövidítések

BMI = (body mass index) testtömegindex; CFDM = cystás fibrosissal összefüggő diabetes mellitus; CFLD = (cystic fibrosis liver disease) cystás fibrosishoz társuló májbetegség; CFTR = (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) cystás fibrosis sejtmembrán konduktancia szabályozó; FEF = (forced expiratory flow) maximális középkelégzési áramlás; FEV₁ = (forced expiratory volume in 1 second) forszírozott kilégzés során 1 másodperc alatti levegőtérfogat; FVC = (forced vital capacity) erőltetett vitálkapacitás; IGF = (insulin-like growth factor) = inzulinszerű növekedési faktor; IGT = (impaired glucose tolerance) csökkent glükóztolerancia; IVF = *in vitro* fertilizáció; PI = (pancreatic insufficiency) pancreaselégtelenség

A cystás fibrosis diagnosztizálása és kezelése terén elért haladás javuló életminőséget és megnövekedett túlélést eredményezett. Jelenleg az amerikai, cystás fibrosisban szenvedő betegek várható túlélése 41,7 év, és a becslések szerint a 2000-es években született, cystás fibrosisban szenvedő csecsemők 50 éves korukon túl fognak élni [1]. A betegség korai diagnózisa, komplex gyermekgyógyászati és felnőttkori kezelése, gondozása lehetővé teszi, hogy a cystás fibrosisban szenvedő legtöbb nő képes legyen a várandósság vállalására és élő, egészséges újszülött világrahozatalára [2]. A cystás fibrosisban szenvedő nők lokális és szisztémás háterű szubfertilitásának új terápiás megközelítése is hozzájárul ehhez [3]. E tények magyarázzák *Fair és msai* cystás fibrosisban szenvedő felnőtt nőbetegek körében végzett vizsgálati eredményeit, miszerint a nők 72%-a fontosnak tartja a gyermekváltást [4].

A várandósság alatt bekövetkező fiziológiás klinikai változások felerősödése, a terhelés fokozódása elsősorban a graviditás előtti pulmonalis állapottól, a malnutritio mértékétől és a kapcsolódó cystás fibrosis szövődeményektől – cystás fibrosishoz társuló diabetes, máj- és

epeműködési zavar, bakteriális kolonizáció, légzőszervi infekciók/exacerbatiók – függ. Mindezek veszélyeztethetik a várandósság egészséges lezajlását. A tudatosan tervezett, a betegségtől függően ideális életkorban bekövetkező, várhatóan eredményes lefolyású graviditások eléréséhez a cystás fibrosist kezelő teamnek serdülőkorban fel kell készítenie az ifjakat. A cystás fibrosisban szenvedő fiatal nőknek ismerniük kell betegségfüggő speciális reprodukív egészségi problémáikat (későbbi pubertás, csökkent fertilitás) [5]. Fontos, hogy megfelelő időben tájékozódhassanak a betegségükből eredő következményekről (a várandósság anyai és magzati kockázatairól), valamint a gyermeket érintő esetleges genetikai kockázatról [6, 7]. A nem kívánt graviditás megelőzése érdekében tisztázni kell, hogy a várandósság védekezése nélkül bekövetkezhet [8], különösen a CFTR-modulátorok alkalmazása mellett [9]. A közelmúltban megjelent közlemények a várandósság létrejöttének és szövődmény nélküli lefolyásának javuló arányáról számoltak be. A várandósság a betegek többségében nem idéz elő azonnali vagy középtávú állapot hanyatlást [10]. A súlyos, krónikus tüdőérintettség és a malnutritio, a cystás fibrosis szövődemények (CFDM, CFLD, bakteriális kolonizáció, pulmonalis infekciók/exacerbatiók) azonban napjainkban is rizikót jelentenek mind az anya, mind a magzat számára. Ez az állapot a kezelőteam és a beteg gondos, előzetes, közös mérlegelését igényli a fogantatás előtt [11].

Célunk a cystás fibrosisban szenvedő nők graviditásának perinatalis és anyai hatását felmérni saját tapasztalataink és az irodalmi adatok alapján. Az összefoglalást az is indokolja, hogy a hazai irodalomban eddig kevés közlemény foglalkozott a témával [12–14]. Ugyanakkor a gyakorló orvos a jövőben várhatóan gyakrabban szembeáll cistás fibrosisban szenvedő serdülővel vagy várandós beteggel.

Betegek és módszerek

A Borsod-Abaúj-Zemplén megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház Velkey László Gyermekegészségügyi Központjában 42 éve működik cystás fibrosis kezelő központ. A speciális, felnőtteket ellátó osztály létrejöttéig (2015) a betegeket a diagnózis felállításától 20 éves korig kezeltük. 1996-ban hazánkban a második cystás fibrosis felnőttközpont Miskolcon kezdte meg működését, de rövid fennállás után átszervezték. 2015 óta ismét folyamatosan megvalósulhat a fiatal felnőttek transzmissziója speciális miskolci ellátóhelyre. A köztes időben a leányokat úgy adtuk át a felnőtt-alapellátásba, hogy ismerték a gyermekvállalás optimális kritériumait, a partnerrel kapcsolatos teendőket, illetve kértük, hogy sikeres graviditást követően jelentkezzenek újszülöttjeikkel a rendelésünkön. Jelen feldolgozásunkban az 1974 és 2001 között született, általunk kezelt és gondozott, cystás fibrosisban szenvedő nők sikeres graviditásainak lefolyását vizsgáltuk meg. A retrospektív felmérés során a betegek általunk készített orvosi dokumentumait, valamint szülési/születési zárójelentéseit értékeltük. A jelen állapotról telefonos interjúk segítségével tájékozódunk. A cystás fibrosis diagnózisának felállítására légúti és enterális tünetek, valamint kóros tartományba eső verejték-NaCl-tartalom (>60 mmol/l) miatt került sor, a kórle-folyás nyomon követése során megerősített módon. A genetikai vizsgálat minden esetben megtörtént, többször ismételt. Az akkori lehetőségek szerint 2, 5, majd 8 gyakori mutáció vizsgálatára volt mód. Jelenleg a pozitív verejtéktesztel bíró betegek esetében már a leggyakoribb 38 kaukázusi mutációra történnek vizsgálatok. 14, cystás fibrosisban szenvedő nő 16 várandósságáról számolunk be. Az érintett édesanyák negyede vallotta azt, hogy tervezett második gyermeket, de végül ez nem valósult meg, kivéve 1 esetet. Az érintett betegeknek a diagnózist átlagosan 3,9 éves korban állítottuk fel, a cystás fibrosisra gyanús klinikai és laboratóriumi vizsgálati eredmények alapján. A kórle-folyás nyomon követése során észlelt, cystás fibrosisra társuló progresszív tünetek alapján véglegesítettük a diagnózist. Az általunk gondozott 14 betegnél a Macroduct verejtékgyűjtő és -elemző rendszerrel (ELITechGroup, Puteaux, Franciaország) mért verejték-NaCl-érték átlaga 83 (60–129) mmol/l volt. A leggyakoribb c.1521_1523delCTT (régebbi nomenklátúra: F508del) kaukázusi génmutációt 6 érintett beteg hordozza (1. táblázat). A betegeink graviditásának kórle-folyását tükröző adatok átlagértékei mellett zárójelben feltüntetjük a szélsőértékeket is. Az adatokat részben táblázatok segítségével ismertetjük.

Eredmények

Gondozásunk alatt 14, cystás fibrosisban szenvedő anyának 16 graviditásból 13 élő gyermeke született. Egy édesanyának 2 sikeres graviditása volt. A megtermékenyülés 1 alkalommal IVF után, a többi esetben spontán

1. táblázat | Betegek genetikai, verejtékeredményei és életkora

Betegek / születési év, hónap	Genetika	Verejték, Macroduct (mmol/l)	Élekor jelenleg / szüléskor (év)
1) 1974. 09.	c.1521_1523delCTT / ismeretlen	60	46/22
2) 1975. 05.	c.1521_1523delCTT / c.1521_1523delCTT	>110	21/18
3) 1976. 03.	Ismeretlen / ismeretlen	60	44/25
4) 1978. 11.	Ismeretlen / ismeretlen	60	42/22
5) 1979. 02.	Ismeretlen / ismeretlen	60	41/20
6) 1983. 02.	c.1521_1523delCTT / 2143delT	88	37/24
7) 1986. 04.	Ismeretlen / ismeretlen	89	34/25
8) 1987. 04.	c.1521_1523delCTT / ismeretlen	129	33/21
9) 1990. 05.	c.1521_1523delCTT / pT5821	66	30/21
10) 1995. 06.	Ismeretlen / ismeretlen	94	25/20
11) 2001. 01.	c.1521_1523delCTT / ismeretlen	92	19/18
12) 1997. 07.	Ismeretlen / ismeretlen	90	29/19

Kóros verejtékérték: 1) emelkedett: ≥ 60 mmol/l, 2) egyedül is diagnosztikus értékű ≥ 80 mmol/l. A c.1521_1523delCTT régebbi nomenklátúrája: F508del

2. táblázat | A betegek auxológiai paramétereit 18 éves korban és azok változása a várandósság alatt

Auxológiai paraméterek átlag (szélsőértékek)	18 éves korban	A graviditás kezdetén	A graviditás után 1 évvel
Testmagasság (cm)	162 (150–175)	162 (150–175)	162 (150–175)
Testtömeg (kg)	51,6 (40–67,5)	57,6 (42–72,1)	62 (39,2–76)
BMI (kg/m ²)	19,5 (17,4–20,6)	21,4 (19,1–23,2)	23,6 (21,3–24,1)
Graviditás alatti súlygyarapodás (kg)		8 (1,5–21,5)	

BMI = testtömegindex

következett be. 1 spontán és 2 művi abortusz volt. Az utóbbiak közül az egyik anatómiai fejlődési rendellenesség miatt, a másik az anya kérésére történt. A betegek jelenlegi átlagéletkora: 34,5 (19–46) év. Az élő gyermekük születésekor az anyák átlagéletkora 21,6 (18–25) év volt. A menarche átlagideje 13,6 (12–16) év volt. A várandósság sikerét meghatározó előzetes szomatikus paramétereket, valamint azok graviditás alatti változását a 2. táblázatban foglaljuk össze. A légzésfunkció a várandósság előtt 12 betegből 10 esetben fiziológiás volt. 2 beteg esetében voltak patológiás értékek. A 2-es számú betegnél: FVC 55,6%, FEV₁ 50,0%, FEF 25–75: 30,0%; a 6-os számú betegnél: FVC 63,0%, FEV₁ 47,0,

FEF 25–75: 21,0%. A graviditás alatt a 2 beszűkült légzésfunkciójú nőbeteg mellett másik 2 beteg értékei is csökkentek. A 2-es számú betegnél: FVC 60,8%, FEV₁ 52,0%, FEF 25–75: 29,0%; a 6-os számú betegnél: FVC 63,0%, FEV₁ 53,0%, FEF 25–75: 29,0%. Továbbá a 8-as számú betegnél: FVC 85,0%, FEV₁ 90%, FEF 25–75: 75%; a 11-es számú betegnél: FVC 82,0%, FEV₁ 83,0%, FEF 25–75: 71,0%. Az utóbbi 2 beteg a jó prognózisú, a másik 2 a magas rizikójú csoportba tartozott. Szülés után 2 éves nyomon követés szerint az anyák állapota stabil. A betegek közül 1 halálozott el időközben bal esetben, a többiek nevelik gyermekeiket.

A 13 élő, egészséges gyermek átlagosan a 38. (34–40) gestatiós héten született, 6 *per vias naturales*, 7 sectio caesareaval. A fiú újszülöttek (n: 5) átlagos születési súlya 3460 (2800–4000) g, a lányoké (n: 8) 3090 (2150–3700) g volt. Koraszülés 1 esetben történt. 9 gyermek szoptat átlagosan 3,3 (1,5–6) hónapig. 13 gyermek közül 11-nél a verejtékeszt nem volt emelkedett. 2 gyermeknek volt emelkedett a verejtékszintje. Az egyiknél génmutációt nem sikerült kimutatni, míg a másiknál a c.1521_1523delCTT-mutáció igazolódott. Az utódok átlagéletkora 13 (4–26) év.

Megbeszélés

A múlt század második felében, szerény terápiás lehetőségek mellett, a cystás fibrosisban szenvedő nők várandóssága koraszüléssel és az anya szülés utáni korai halálával végződött. *Kent és mtsai* összefoglalták az 1960-as évek eredményeit. 162 nő 217 várandósságának elemzése során megállapították, hogy a graviditások 4,6%-a spontán vetéléssel és 24,3%-a koraszüléssel fejeződött be. Ebben az időben a cystás fibrosisban szenvedő anyák szülés utáni medián túlélése kevesebb volt, mint 5 év, bár az anyai halálzási arány nem haladta meg a korban azonos, gyermeket nem vállaló, cystás fibrosisban szenvedő nőkéit. Az anyák 13,6%-a halt meg a szüléstől számított 2 éven belül. A perinatalis csecsemőhalálzási arány 7,9% volt. A lehangoló eredmények összefüggésben álltak a graviditás alatti, 4,5 kg-nál kisebb súlygyarapodással és a FEV₁<50% értékkel [15]. Nagyobb statisztikai adatok szerint egyértelművé vált, hogy a cystás fibrosisban szenvedő várandós nők két csoportra oszthatók. Az első, jó prognózisú csoportban a graviditás sem az anya, sem a magzat/utód számára nem jelent kockázatot. A másik csoport nagy rizikójú, melyben emelkedik az anyai és a magzati morbiditás, mortalitás, fokozott a koraszülési arány. A két csoport között szignifikáns különbség volt a tápláltsági állapot (a pancreaselégtelenség [PI] mértékétől függően), a Shwachman klinikai és a Brasfield radiológiai pontszámok (<80), valamint a légzésfunkciós értékek (≤50 FEV₁%) között. Ez alapján a graviditás elkerülését, illetve megszüntetését támogatták a magas rizikójú csoportban. Ugyanakkor pontos kritériumokat fektettek le a kalóriabevitel mennyisége és minősége tekintetében a várandósok számára [16]. A későbbi évek-

ben a cystás fibrosisban szenvedő betegek várandósságának egyre javuló eredményeiről számoltak be. Ezt segítette a bővülő terápiás lehetőségeken túl az is, hogy több nemzeti és regionális (például európai) nyilvántartást hoztak létre. Az adatgyűjtés módszertanának javítása és elemzése hasznos információkkal bővítette a cystás fibrosisban szenvedő betegek terápiáját és kórlefordításuk követését [17, 18].

A 2000-es évektől kezdődően a betegek azonos elvek szerinti gondozása, az agresszív, célzott antibiotikumterápia bővülő módjai és készítményei, a táplálásterápia számos lehetősége, az infekciókontroll, valamint a szülészeti és az újszülöttellátás korszerűsödése miatt a cystás fibrosisban szenvedő fiatal nők sokkal jobb szomatikus, cardialis és pulmonalis statusban kerülnek nemzöképes korba, bátrabban és biztonságosabban terveznek családot. Mindez magyarázza a tovább javuló anyai és magzati eredményeket. A koraszülés, az intrauterin növekedési visszamaradottság, a császármetszés azonban továbbra is gyakori maradt, főleg a graviditás előtti rossz anyai állapot eseteiben [16, 19, 20–22]. A cor pulmonale és a súlyos pulmonalis hypertonia változatlanul ellenjavallata a terhességnek. A ventilációs elégtelenség, a krónikus, terheléses vagy éjszakai hypoxia, valamint a *Burkholderia cepacia* fertőzés, a 18 kg/m² alatti BMI relatív ellenjavallatai a várandósságnak [22, 23].

Napjainkban az anya és a gyermek szempontjából is sikeres várandósság érdekében hozzá kell segíteni a szülőket a felelősségteljes döntéshez. Javasolt a következő kérdésekre fókuszálni a graviditás előtt és alatt. A várandósság tervezésének időszakában – annak ellenére, hogy a cystás fibrosisban szenvedő nők tisztában vannak korlátozott élettartamukkal – célszerű megvitatni, hogy ki neveli a gyermeket a későbbi morbiditás vagy anyai halálzás esetén. Tisztázandó a partner genetikai állapota. A magzat cystás fibrosis kockázata attól függ, hogy az apa hordoz-e CFTR-mutációt. A cystás fibrosisban szenvedő nő gyermeke 100%-ban a cystás fibrosis gén hordozója. Annak esélye, hogy az apa a cystás fibrosis gén hordozója, 1/25. Annak valószínűsége pedig, hogy egy beteg anyának beteg gyermeke születik, elméletileg $1/1 \times 1/25 \times 1/2$, azaz $2/100 = 2\%$. Amennyiben az utód verejtékesztje pozitív, akkor azt kell tisztázni, hogy beteg-e. Abban az esetben, ha betegség nem igazolódott, az utód cystás fibrosis heterozigóta. A cystás fibrosis betegség negatív genetikai vizsgálati eredmény után is lehetséges, mivel a genetikai szűrés általában nem teljes genom-szekvenálással történik, hanem célzottan a 38 leggyakoribb kaukázusi kóros CFTR-mutáció keresésével. Várandósság alatt alapvető feladat a tüdő működésének és a köpet mikrobiológiájának szoros ellenőrzése. A légzőszervi fertőzések (a krónikus bakteriális kolonizáció) agresszív antibiotikumkezelést igényelnek. Így kerülhető el a tüdőparenchyma károsodásának, a tüdőfibrosisnak a fokozódása. A kezeléshez szükséges célzott antibiotikumok kiválasztása alapos mérlegelést igényel [16]. A tapasztalat azt mutatja, és számos közlemény is ezt tá-

masztja alá, hogy az antibiotikumkezelés veszélytelen a magzatra. A várandósság előtti jó tápláltsági állapot jelentős tényező. Ma már a várandósság előtti 22 kg/m² BMI ajánlott [16]. Az egészségesek kalóriabeviteléhez mérten cystás fibrosisban minimum 120%-ra megemelt kalóriabevitel további emelése szükséges, különösen a PI-betegek (a cystás fibrosis betegek 90%-a) esetében. Ez naponta +300 kcal bevittel valószínűsíthető meg. A megfelelő anyagcsere-egyensúlyt a *per os* étrend-kiegészítők és egyes esetekben enterális táplálás, nasogastricus szonda vagy gastrostoma alkalmazásával lehet elérni. A PI-betegek részére ajánlott a zsírszint oldódó A-, D-, E- és K-vitaminok és az esszenciális zsírsavak folyamatos pótlása, valamint a vas adása [24]. A szénhidrát-anyagcsere kontrollálása fontos. 10 éves életkor felett évente részletes kivizsgálás szükséges, mivel az életkor előrehaladtával elsősorban a nőbetegek esetében emelkedik a cystás fibrosishoz társuló diabetes (CFDM) gyakorisága. A cukorbetegség szűrését ezen túl a gestatio 20. hetében fokozott gondossággal kell elvégezni. A fennálló anyagcsere-zavart (IGT, CFDM, gestatiós diabetes) folyamatos ellenőrzés mellett inzulinkezeléssel szükséges egyensúlyban tartani. A nem megfelelően kontrollált cukorbetegségben gyakori a magzati rendellenességeknek, a macrosomiának és a következményes vällakadásnak a kockázata a szülés során [25]. A rendszeres ultrahangvizsgálatok és a magzati Doppler-vizsgálatok biztosítják az anyai és a magzati jóllét/súlygyarapodás ellenőrzését, valamint a szülés megfelelő időzítésének meghatározását [26]. Figyelemmel kísérendő az anyák tüdőfunkciója és a légutak akut és krónikus gyulladásai. Mindezek befolyásolják az anyai és a magzati kockázat mértékét [26]. A cystás fibrosisban szenvedő várandós betegek a harmadik trimeszterben rendszeres szülészeti ellenőrzés alatt is állnak a cystás fibrosis team által végzett állapotfelmérések és kardiológiai kontroll mellett [27]. A közelmúlt közleményeiben saját kisszámú vizsgálatunkhoz hasonló eredményeket találtunk (3. táblázat) [2, 23, 24, 27–29]. Az anyai és a perinatalis kimenetelt a betegek életkora és a betegség súlyossága napjainkban is befolyásolja, de a korábbi megfigyelésekben leírtaknál jóval kisebb mérték-

ben. Az Észak-amerikai Cystás Fibrosis Betegnyilvántartás adatai alapján 680, cystás fibrosisban szenvedő nőnél 12 éven keresztül vizsgálták a várandósság hatását, és összehasonlították 3327 nem várandós, cystás fibrosisban szenvedő beteg eredményeivel. Azt találták, hogy a graviditás sem a FEV₁ értékét, sem a túlélést nem rontotta, sőt a nagyon rossz tüdőfunkciójú nők túlélése sem volt rosszabb, mint a nem várandós, cystás fibrosisban szenvedő betegeké [30]. Más közlemények is a megfelelő gondozás szerepét hangsúlyozzák a hosszú távú jó prognózis érdekében [22, 28]. Brazil szerzők 2003 és 2016 között nyomon követték a São Paulo-i Egyetem szülészeti osztályán szült, súlyos tüdőkárosodással rendelkező (FEV₁%<60!), cystás fibrosisban szenvedő nők várandósságát és újszülöttjeik eredményeit. Adataik azt mutatják, hogy a betegek jól tolerálják a várandósságot. A betegek és az egészséges kontrollok átlagos gestatiós kora és koraszülési aránya, valamint az újszülöttek születési súlya hasonló volt. Bár a szülések 75%-a vaginális úton történt, a kontrollhoz viszonyítva gyakoribb volt a császármetszés vagy a hüvelyi műtéti beavatkozás [31]. A cystás fibrosisban szenvedő nők esetében más szerzők is magasabbnak találták a spontán szülés és a műtéti hüvelyi szülés arányát, mint az egészséges kontrolloknál [32]. *Burden és mtsai* 100%-os hüvelyi szülésről (11 spontán, 2 vákuumextrakció, 1 fogó) számoltak be 12, cystás fibrosisban szenvedő nő 14 születe kapcsán. Más közleményben a várandós nők 71%-ánál a várandósság 38. hetében a szülés indukciójára volt szükség a cukorbetegség, illetve a légzésfunkciók romlása miatt [33]. Egy londoni munkacsoport retrospektív módon 48 várandósságot vizsgált 41, cystás fibrosisban szenvedő nőnél. Figyelmeztető adatot közölnek, miszerint azok, akiknek a FEV₁-értéke <40% volt, a szülés utáni 18 hónapon belül meghaltak. A rossz légzésfunkcióval rendelkezőknél a császármetszés és a koraszülés kockázata nagyobb volt. Hangsúlyozzák, hogy a beszűkült tüdőfunkciójú nőket időben fel kell világosítani a várható rövidebb élettartamról és a rosszabb szülészeti eredményekről [29].

A légzőszervi exacerbációk és a kórházi ápolás éves aránya a cystás fibrosisban szenvedő nők várandóssága

3. táblázat | Az egyes tanulmányokban vizsgált várandósságok eltérő kimenetele

Tanulmányok	A vizsgálatok időszaka	Graviditás (n)	Élve születés (%)	Koraszülés az élve születés arányában (%)	Abortusz (%)
Edenborough et al. [27]	1977–1996	72	70	32	10
Goss et al. [2]	1985–1997	680	74	–	6
Gilljam et al. [23]	1963–1998	92	80	7	12
Gillet et al. [28]	1980–1999	75	85	25	7
Cheng et al. [24]	1989–2004	43	84	44	9
Thorpe-Beeston et al. [29]	1998–2011	48	96	46	4
Saját	1974–2004	16	81	n: 1	n: 3

A koraszülések és a kis súllyal születések aránya elsősorban a vizsgált gravidák légzésfunkciós értékeitől függ; ezek különböző minősége magyarázza a tanulmányok közötti eltéréseket

alatt a nagy kockázatú csoportban emelkedik. Több praenatalis ellenőrzést, több kórházi ápolást és hosszabb intravénás antibiotikumterápiát igényelnek [24, 28, 34]. A *Pseudomonas aeruginosa*, a *Staphylococcus aureus* és a *B. cepacia* kolonizációk súlyosbítják a tüdőkárosodást, és fokozzák az anyai és a magzati rizikót. A graviditáshoz társuló fiziológiás változások miatt is csökken a teljes tüdőkapacitás és a residualis térfogat. Ennek következménye a respirációs alkalosis, a hyperventilatio és a megnövekedett oxigénfogyasztás. Mindez magyarázza, hogy a graviditás előtti <60 FEV₁% kockázatot jelent a koraszülés, a császármetszés, a tüdőfunkció romlása, a légzőszervi szövődmények és az anyai korai halál vonatkozásában [29, 32, 35]. A graviditás alatti változások a jó táplálási állapot megőrzése tekintetében is kihívást jelentenek, miután a graviditás alatt tovább emelkedik a mennyiségi és minőségi energiabevitel iránti igény. Az életkor előrehaladtával egyre több extrapulmonalis szövődemény társul a betegséghez: cystás fibrosissal összefüggő IGT, CFDM, CFLD, csökkent csontsűrűség, distalis bélobstrukció és gastrooesophagealis reflux betegség. A cystás fibrosisban szenvedő várandós nőkben a gestatiós cukorbetegség gyakorisága 14% – magasabb, mint az általános népességben [23, 36]. A cystás fibrosisban szenvedő betegek többségénél életük során légzési elégtelenség miatt tüdőátültetés, másoknál egyéb szervátültetés válik szükségessé, amely meghosszabbítja az életüket. A tüdőátültetésen átesett, cystás fibrosisban szenvedő nők újabb esélyt kapnak a gyermekvállalásra. Fontos szempont a tüdőátültetést követően várandósság alatt álló nőknél a bronchiolitis obliterans következményeként fellépő légzési elégtelenségnek, a cystás fibrosis extrapulmonalis megnyilvánulásainak, különösen a cukorbetegségnek a kezelése, valamint az allograft-kilökődés veszélyének, az immunszuppresszív terápianak a monitorozása. Emellett javasolt a várandósság ideális időpontjának megválasztása, ami 2,5–3 évvel a transzplantáció után adott [37]. A jelenlegi hazai álláspont és gyakorlat még a stabil állapotú, transzplantált betegek számára is a graviditás elkerülését javasolja.

A cystás fibrosis hatása a magzatra

A várandósság hatása a magzat fejlődésére szintén tanulmányok tárgyát képezi mint döntő kérdés a gyermek és a család számára. A legfrissebb közleményekben még mindig 10–25%-os koraszülési arányról és gyakori alacsony születési súlyról számoltak be. Az Apgar-pontszám azonban normális, a veleszületett rendellenességek aránya nem növekedett, és a perinatalis halál már ritka [22, 29, 31, 32, 35, 38]. *Patel és mtsai* azt a megállapítást tették, hogy az általuk vizsgált, cystás fibrosisban szenvedő nők gyermekük születésekor szignifikánsan fiatalabbak voltak, mint a kontrollcsoport tagjai (28,7 vs. 32,1 év), és közöttük az első graviditás is gyakoribb volt. Mindez hozzájárult a jobb anyai és magzati eredményekhez [39]. *Girault és mtsai* az általuk gondozott, cystás fibrosisban

szenvedő 33 nő várandósságának anyai és magzati kimenetelét vizsgálták. Az általános lakosságból vett kontrollcsoporttal (n = 66) történő összehasonlítás során nem észleltek különbséget a gestatiós korban (38,1 vs. 38,4 hét), a születési súlyban, az Apgar-pontszámában, a köldökzsinór-pH-ban és a koraszülések számában (n = 5; 15,1% vs. n = 7; 10,6%) [32]. A jó perinatalis eredmények magyarázhatók a kis esetszámmal, a gravidák fiatalabb életkorával, első terhességgel (95%), a jobb FEV₁ (átlag 57,3%) és BMI-értékekkel. Az olaszországi Toscanában 70, cystás fibrosisban szenvedő beteg gyermekeinek perinatalis adatait hasonlították össze a regionális populációs mintákkal [40], míg egy másik tanulmányban az egyesült államokbeli Cleveland város 79, cystás fibrosisban szenvedő betege újszülöttjeinek születési súlyát hasonlították össze az 1975 és 2005 között születettek országos átlagával [41]. A cystás fibrosisban szenvedő anyák újszülöttjei mindkét kisszámú betegtanulmány szerint kisebb súllyal születtek, mint a nem cystás fibrosis populációéi. Ennek okát a szerzők a koraszüléssel magyarázták. A közelmúltban a szintén egyesült államokbeli Washington államban végeztek egy tanulmányt, amelyben összehasonlították a cystás fibrosisban szenvedő betegek 170 újszülöttjének születési súlyát nem cystás fibrosis betegek 3400 újszülöttjének születési súlyával. Megállapították, hogy a betegek újszülöttjeinek születési súlya kisebb, mint a kontrolloké: 3031 ± 759 g vs. 3387 ± 581 g [42]. Újabban Dánia (1980 és 2010 közötti) és az egyesült királyságbeli Wales (1998 és 2015 közötti) nyilvántartási adatai alapján végeztek vizsgálatokat 852, cystás fibrosisban szenvedő nő gyermekei között. A koraszülés és az alacsony születési súly aránya ebben a vizsgálatban is magasabb volt a cystás fibrosisban szenvedő anyák újszülöttcsoportjában (Dánia: 12,7% vs. 5%; 9,4% vs. 5,8%; Wales: 11,9% vs. 4,2% és 11% vs. 5,4%). A cystás fibrosisban szenvedő betegek újszülöttjei átlagosan 200 g-mal kisebb súllyal születtek. Kimutatták, hogy a mérsékelt rövidebb gestatiós kornak a születési súlyra gyakorolt hatása kb. 40%. Ez arra utal, hogy a cystás fibrosis betegség jelentős közvetlen biológiai hatással van a méhen belüli növekedésre [43]. Ez részben magyarázható a CFTR-mutáció és a csökkent IGF1-szint közötti összefüggéssel. Az összefüggést kimutatták cystás fibrosisos sertésmoделleken [44], valamint cystás fibrosisos egereken végzett vizsgálatokban [45]. Arra azonban még nincs bizonyíték, hogy a génmutáció a méhlepény folyadékcserejét befolyásolná [46]. További kutatásokra van szükség, hogy teljes mértékben megértsük a CFTR-mutációk hatását a méhlepény működésére és a cystás fibrosisban szenvedő édesanya magzatának fejlődésére. A cystás fibrosisban eleve nagyobb, a graviditás során tovább emelkedő minőségi energiaszükséglet fedezésének nehézségei is szerepet játszhatnak a magzat elégtelen táplálásában és az újszülöttnak a gestatiós időhöz képest kisebb születési súlyában.

A CFTR-modulátoroknak (összetett készítmények) a 2015 óta bizonyos génmutációkban elérhető alkalma-

zása tovább növelheti a cystás fibrosisban szenvedő nők várandósságának és sikeres szüléseinek számát. A *per os* készítmények egyik eleme, a potenciátor javítja a CFTR-klorid transzportját, míg másik tagja, a korrektor, lehetővé teszi a CFTR-protein mennyiségének vagy funkciójának javulását. A magzati fejlődésre gyakorolt hatásokról még kevés adat áll rendelkezésre. Az utóbbi években néhány esettanulmányban beszámoltak arról, hogy a váratlan graviditások alatt alkalmazott CFTR-modulátorok mellett a várandósság és a szülés zavartalan volt, az újszülöttek egészségesek. Szülés után a szoptatás is sikeres volt [46, 47]. Evidenciák hiányában jelenleg a gyógyszeres kezelés elkerülését vagy abbahagyását javasolják terhesség és szoptatás alatt. A cystás fibrosis modulátorok befolyásolhatják a fertilitást, és váratlan terhességeket idézhetnek elő, ezért a nőket a kezelés megkezdése előtt tájékoztatni kell a kockázatokról és az előnyökről [48–50].

Megállapítások, következtetések

A cystás fibrosisban szenvedő nők, szubfertilitásuk ellenére, a korszerű terápia és gondozás eredményeként egyre nagyobb számban válnak várandóssá, és növekszik a sikeres szülések száma. Az 1960–1970-es években a várandósság prognózisa mind a magzat, mind az anyák tekintetében kétséges volt. Az utóbbi két évtizedben az eredmények sokat javultak. Amennyiben a cystás fibrosisban szenvedő gravida jó vagy mérsékelten csökkent légzésfunkciókkal bír, és megfelelő a tápláltsági állapota, nincs cukoranyagcsere-zavara, vagy az jól kontrollált, életkilátásai megegyeznek a gyermeket nem vállaló, cystás fibrosisban szenvedő nőkéivel. A magasabb rizikójú csoport azonban a várandóssága során nagyobb figyelmet, több kórházi ellátást és egyéb beavatkozást igényel a betegség súlyosabb állapota miatt. A gyermeket vállaló szülőnek előre tudnia kell, hogy ebbe a csoportba tartozik-e vagy sem. A serdülőkortól az érintett leányokat megfelelő tudással kell felvértezni a párválasztásról, a gyermekvállalás esetén a betegségük szerinti ideális életkorról és klinikai állapotáról. A graviditás alatt a tüdőállapot megőrzése, az infekciókontroll, a megfelelő anyai és magzati súlygyarapodás és szükség esetén a komplikációk kezelése, szoros nyomon követése elengedhetetlen. Fontos a cystás fibrosis szakértői team és a szülészeti ellátást biztosító csoport együttműködése. Még gondosabb és szorosabb ellátás szükséges, ha a várandós transzplantált. A szülészeti ellátásnak nemcsak a magzat egészségét, hanem a várandósságnak az anya betegségére gyakorolt hatását is figyelembe kell vennie, különös tekintettel a légzésfunkciók hanyatlására. A graviditás előtti rosszabb klinikai állapotú csoportban a koraszülésnek, az intrauterin növekedési visszamaradottságnak, a császármetszésnek a rizikójára továbbra is számítani kell, és nem zárható ki hosszabb távon az édesanya állapotának hanyatlása sem. Az utódok tartós nyomon követésünk szerint egészségesen fejlődnek, még kisebb születési súly esetén is.

Anyagi támogatás: A kézirat megírása és a kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A kézirat elkészítésében a szerzők azonos mértékben vettek részt. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának és Laboratóriumi Medicina Intézetének betegeink génmutációs vizsgálataiért.

Irodalom

- [1] Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report 2015. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, MD, 2016.
- [2] Goss CH, Rubenfeld GD, Otto K, et al. The effect of pregnancy on survival in women with cystic fibrosis. *Chest* 2003; 124: 1460–1468.
- [3] Ságodi L, Almási A, Sólyom E, et al. Reproductive potential of women with cystic fibrosis. [Fiatal cystás fibrosisos nők reprodukív lehetősége.] *Mucovisc Hung.* 2020; 6: 382–386. [Hungarian]
- [4] Fair A, Griffiths K, Osman LM, for the Collaborative Group of Scottish Adult CF Centres. Attitudes to fertility issues among adults with cystic fibrosis in Scotland. *Thorax* 2000; 55: 672–677.
- [5] Ságodi L, Almási A, Nagy D, et al. Possible causes of subfertility in women with cystic fibrosis, early decrease in ovarian reserve. [Cystás fibrosisban szenvedő nők subfertilitásának lehetséges okai, a petefészkek rezerv korai csökkenése.] *Mucovisc Hung.* 2020; 6: 376–381. [Hungarian]
- [6] Michl RK, Mues S, Mainz JG, et al. Pregnancy and cystic fibrosis. An overview. [Schwangerschaft bei Mukoviszidose – ein Überblick.] *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2015; 219: 170–175. [German]
- [7] Lau EM, Moriarty C, Ogle R, et al. Pregnancy and cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2010; 11: 90–94.
- [8] Rousset-Jablonski C, Reynaud Q, Nove-Josserand R, et al. Gynecological management and follow-up in women with cystic fibrosis. [Suivi et prise en charge gynécologique chez les femmes atteintes de mucoviscidose.] *Rev Mal Respir.* 2018; 35: 592–603. [French]
- [9] Davies JC, Dřevínek P, Elborn JS, et al. Speeding up access to new drugs for CF: considerations for clinical trial design and delivery. *J Cyst Fibros.* 2019; 18: 677–684.
- [10] Ahluwalia M, Hoag JB, Hadeh A, et al. Cystic fibrosis and pregnancy in the modern era: a case control study. *J Cyst Fibros.* 2014; 13: 69–73.
- [11] Olson GL. Cystic fibrosis in pregnancy. *Semin Perinatol.* 1997; 21: 307–312.
- [12] Sólyom E, Stunya E, Mónus Á. Cystic fibrosis and pregnancy in one case. [Cystás fibrosis és graviditás egy eset kapcsán.] *Gyermekgyógyászat* 1996; 47: 115–118. [Hungarian]
- [13] Csiszér E, Hajdú K. Respiratory insufficiency and pregnancy in cystic fibrosis. [Légzési elégtelenség és terhesség cystás fibrosisban.] *Orv Hetil.* 1999; 140: 2639–2642. [Hungarian]
- [14] Kelemen K, Csiszér E. Family planning in cystic fibrosis. [Családtervezés cystás fibrosisban.] *Med Thorac.* 2011; 64: 54–59. [Hungarian]
- [15] Kent NE, Farquharson DF. Cystic fibrosis in pregnancy. *CMAJ* 1993; 149: 809–813.

- [16] Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, et al., European Cystic Fibrosis Society. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2008; 7(Suppl 1): S2–S32.
- [17] European Cystic Fibrosis Society, Patient Registry. Available from: <http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro> [accessed: January 4, 2021].
- [18] Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 4: update 2011. *J Cyst Fibros.* 2012; 11: 480–493.
- [19] Galli-Tsinopoulou A, Mamopoulos A, Panagiotides M, et al. Successful pregnancy and delivery in a young woman with cystic fibrosis and gestational diabetes. *J Cyst Fibros.* 2002; 1: 39–41.
- [20] Grigoriadis C, Tympa A, Theodoraki KI. Cystic fibrosis and pregnancy: counseling, obstetrical management and perinatal outcome. *Invest Clin.* 2015; 56: 66–73.
- [21] Tonelli MR, Aitken ML. Pregnancy in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2007; 13: 537–540.
- [22] Geake J, Tay G, Callaway L, et al. Pregnancy and cystic fibrosis: approach to contemporary management. *Obstet Med.* 2014; 7: 147–155.
- [23] Gilljam M, Antoniou M, Shin J, et al. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest* 2000; 118: 85–91.
- [24] Cheng EY, Goss CH, McKone EF, et al. Aggressive prenatal care results in successful fetal outcomes in CF women. *J Cyst Fibros.* 2006; 5: 85–91.
- [25] Plant BJ, Goss CH, Plant WD, et al. Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2013; 1: 164–174.
- [26] McArdle JR. Pregnancy in cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2011; 32: 111–120.
- [27] Edenborough FP, Mackenzie WE, Stableforth DE. The outcome of 72 pregnancies in 55 women with cystic fibrosis in the United Kingdom, 1977–1996. *BJOG* 2000; 107: 254–261.
- [28] Gillet D, de Braekeleer M, Bellis G, et al., French Cystic Fibrosis Registry. Cystic fibrosis and pregnancy. Report from French data (1980–1999). *BJOG* 2002; 109: 912–918.
- [29] Thorpe-Beeston JG, Madge S, Gyi K, et al. The outcome of pregnancies in women with cystic fibrosis – single centre experience, 1998–2011. *BJOG* 2013; 120: 354–361.
- [30] Goss CH, VanDevanter DR. CFTR modulators and pregnancy: our work has only just begun. *J Cyst Fibros.* 2016; 15: 6–7.
- [31] de Souza Osmundo G Junior, Athanazio RA, Rached SZ, et al. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with cystic fibrosis. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019; 41: 230–235.
- [32] Girault A, Blanc J, Gayet V, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnancies in women with cystic fibrosis. A single centre case-control study. *Respir Med.* 2016; 113: 22–27.
- [33] Burden C, Ion R, Chung Y, et al. Current pregnancy outcomes in women with cystic fibrosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 164: 142–145.
- [34] McMullen AH, Pasta DJ, Frederick PD, et al. Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis. *Chest* 2006; 129: 706–711.
- [35] Edenborough FP, Stableforth DE, Webb AK, et al. Outcome of pregnancy in women with cystic fibrosis. *Thorax* 1995; 50: 170–174.
- [36] Moran A, Hardin D, Rodman D, et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999; 45: 61–73.
- [37] Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2004; 103–114.
- [38] Hilman BC, Aitken ML, Constantinescu M. Pregnancy in patients with cystic fibrosis. *Clin Obstet Gynecol.* 1996; 39: 70–86.
- [39] Patel EM, Swamy GK, Heine RP, et al. Medical and obstetric complications among pregnant women with cystic fibrosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212: 98.e1–98.e9.
- [40] Festini F, Taccetti G, Repetto T, et al. Gestational and neonatal characteristics of children with cystic fibrosis: a cohort study. *J Pediatr.* 2005; 147: 316–320.
- [41] Darrah R, Nelson R, Damato EG, et al. Growth deficiency in cystic fibrosis is observable at birth and predictive of early pulmonary function. *Biol Res Nurs.* 2016; 18: 498–504.
- [42] Ramos KJ, Sack CS, Mitchell KH, et al. Cystic fibrosis is associated with adverse neonatal outcomes in Washington State, 1996–2013. *J Pediatr.* 2017; 180: 206: 211.e1.
- [43] Schlüter DK, Griffiths R, Adam A, et al. Impact of cystic fibrosis on birthweight: a population based study of children in Denmark and Wales. *Thorax* 2019; 74: 447–454.
- [44] Rogan MP, Reznikov LR, Pezzulo AA, et al. Pigs and humans with cystic fibrosis have reduced insulin-like growth factor 1 (IGF1) levels at birth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 20571–20575.
- [45] Darrah R, Bederman I, Vitko M, et al. Growth deficits in cystic fibrosis mice begin *in utero* prior to IGF-1 reduction. *PLoS ONE* 2017; 12: e0175467.
- [46] Ladores S, Bray LA, Brown J. Two unanticipated pregnancies while on cystic fibrosis gene-specific drug therapy. *J Patient Exp.* 2020; 7: 4–7.
- [47] Trimble A, McKinzie C, Terrell M, et al. Measured fetal and neonatal exposure to lumacaftor and ivacaftor during pregnancy and while breastfeeding. *J Cyst Fibros.* 2018; 17: 779–782.
- [48] Hebestreit H, Sauer-Heilborn A, Fischer R, et al. Effects of ivacaftor on severely ill patients with cystic fibrosis carrying a G551D mutation. *J Cyst Fibros.* 2013; 12: 599–603.
- [49] Kaminski R, and Nazareth D. A successful uncomplicated CF pregnancy while remaining on ivacaftor. *J Cyst Fibros.* 2016; 15: 133–134.
- [50] Heltshel SL, Godfrey EM, Josephy T, et al. Pregnancy among cystic fibrosis women in the era of CFTR modulators. *J Cyst Fibros.* 2017; 16: 687–694.

(Ságodi László dr.,
Miskolc, Adler Károly út 6., 3524
e-mail: sagodilaszl@gmail.com)