

Prof. dr. Horváth Boldizsár

c. egyetemi tanár, tudományos és oktatási igazgató, szülész-nőgyógyász szakorvos,
Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Szombathely

A spontán koraszülés másodlagos megelőzésének kritikus elemzése

A koraszülések csaknem 70%-át teszik ki az úgynevezett spontán, idő előtt (<37. hét) bekövetkezett szülések. Az elsődleges megelőzés stratégiája régóta ismert, nevezetesen a testi és lelki stressz kerülése, a kiegyensúlyozott táplálkozás, a dohányzás és a drogok elhagyása. A spontán koraszülés másodlagos megelőzése mára a fejlett szülészeti egészségügyi ellátó szolgáltatóknak az egyik legnagyobb kihívása. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) adatai alapján ez évente a világon csaknem 15 millió csecsemőt érint.¹⁻⁴ A megelőzésre összpontosító, előre megtervezett vizsgálatok végpontja az anyák és gyermekek hosszú távú jó életminőségének vizsgálata. Ilyen például a CROWN tanulmány.⁵ Roberto Romero, a koraszülés híres kutatója már 1994-ben, majd 20 évvel később (2014) az egyik legismertebb tudományos folyóiratban, a *Science* hasábjain – véleményét újra megerősítve – nem betegségként, hanem egy ismert tünetegyüttesként jellemezte a koraszülést: „*The preterm parturition syndrome*”.^{6,7}

Hazánkban a KSH ismert adatai alapján a koraszülés 2016-ban az újszülöttek 5,5%-át (csaknem nyolcezer csecsemőt), előzőleg 1990-ben ennél kevesebbet, 5,3%-ukat érintette. A következmény nemcsak a szülés körüli magzati veszteségek és az agykárosodás lehet (ők a későbbi időszakban fejlődésneurológiai, pulmonalis, kardiovaszkuláris, metabolikus anyagcsere-betegségek kockázatát is viselhetik), de az egyéb szociológiai, társadalmi beilleszkedési zavarokkal is számolni kell. Ezért is izgalmas minden megfigyelés, javaslat az idő előtti szülés elkerülésére.

Kritikus, de tanulságos Ioannis Kyvernitakis és munkatársai a „*Spontán koraszülések másodlagos megelőzésének ellentmondásai*” című tanulmánya, amely a *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*



folyóiratban 2018-ban jelent meg.⁸ A frankfurti szerzők 105 közlés feldolgozása és a releváns szakirodalom retrospektív, illetve prospektív metaanalízisei alapján értékelték a koraszülés másodlagos megelőzésének kritikus orvosi sarokpontjait, döntően a várandósság hormonális gyógyszeres kezelésére, illetve a koraszülést megelőző méhnyakat záró eljárásokra koncentráva. Miután a közlés a koraszülés másodlagos megelőzéséről és nem a kezeléséről szól, így a harmadlagos megelőzés, illetve a kezelési lehetőségeiről, mint a kortikoszteroidok adásáról, a különböző tokolyticus gyógymódokról, a neonatalis intenzív centrumok feladatairól e közlésben csak utalásokat olvashatunk.

Nehéz eligazodni az igen kedvező eredményeket demonstráló vizsgálatok között, melyeket lektorált minőségi folyóiratokban közöltek, de bennük számos metodikai, illetve kiértékelési hiba

érhető tetten. Ha mások is a sikeres kezeléseket vagy beavatkozásokat gyakorolják, de az evidencia elvárható szintjén nem mindenben igazolják vissza a korábban közöltek, az eredeti tapasztalatok később megkérdőjelezhetők.

A közöltek rengetegében a szerzők igyekeztek hasznos, bizonyítékokkal kellően megerősített tapasztalatokat kiemelni vagy a nem odaillőket kigyomlálni. Arra is ügyeltek, hogy külön értékeljék az először vagy többször (kora)szülő, valamint ikermagzatokat viselő anyák megfigyeléseiben szerzett tapasztalatokat, akikben a koraszülés akár 6–8-szoros kockázatot is jelenthet. A közlések kritikus értékelése az „opinion leaders” egyedi megfigyelésétől az „evidence-based” tanulmányokon keresztül a „good clinical practice”-ig terjedt, de mindent a megfelelő evidenciák szintjén elemezték.

Az irodalmi áttekintés főbb elemei

Progesztogének. Már az 1970-es évektől beszámoltak a természetes sárgatesthormonról, ami gyorsan felszívódó, bár rövid hatásidejű, egészen a szintetikus *17-alfa-hidroxiprogeszteron-kapronátig*, amit már parenterálisan adagolva hetente lehet ismétetni.⁹ Sőt Romero és munkatársai és mások is számos tanulmányban adatokat közöltek arról, hogy a hüvelybe helyezett sárgatesthormon-készítmény, akár megrövidült méhnyak eseteiben is, javítja a koraszülés elkerülésének esélyeit. Részben saját megfigyelésük, de a szakirodalom metaanalízisével mindezt megerősítették.¹⁰ A „PROLONG” és „OPTIMUM” citált multicentrikus tanulmányok és mások csak részben hozták a várt eredményt, szinguláris és ikerterhességekben.^{11,12} Mindezekkel szemben olvasható Prior és Thomson 2016-ban közölt tanulmánya, miszerint a 24 hetes vagy idősebb várandósok progeszteronkezelésének nincs igazolt kedvező hatása a koraszülés megelőzésében. Főleg azoknál az anyáknál, akiknél a kontrakciók jelzik a fenyegető (megindult?) koraszülést.^{13,14}

Ikerterhességekben sem sikerült biztosan igazolni a 200 mg vagy akár 400 mg gyógyszer adásával a kedvező hatást. Több szerző a gyógyszeres kezelést a cervix megrövidüléséhez kötötte, de ha a cervix akár 10–20 mm-re rövidült, és a kezelést már a 22–25. héten megkezdték, a siker elmaradt. Dodd és munkatársai 2017-ben újraértékelték a Cochrane-adatbázist és nem találtak elégséges bizonyítékot a kezelés jótékony hatását illetően.¹⁵

A természetes sárgatesthormon hüvelyi adagolásának kezdeti eredményei ellenére az igen körültekintő FDA sem támogatta az Egyesült Államokban e készítmények koraszülést megelőző célú hosszú távú alkalmazását annak ellenére,

hogy adatok vannak arra vonatkozóan, hogy ezek a hormonok nem teljesen tisztázott mechanizmusokkal, de az aszcendáló gyulladást is csökkenthetik.¹⁶ Sőt, egy nemrégiben közzétett tanulmány szerint (Hargreave és mtsai)¹⁷ a kezelésben részesült anyák gyermekeinél az akut lymphoid leukaemia és a központi idegrendszeret érintő egyéb tumorkok kockázatának növekedése figyelhető meg. Az összefüggést e szerek epigenetikus hatásával magyarázzák.

Cervicalis vagy abdominalisan kivitelezett méhnyakat elzáró eljárások. A Shirodkar, illetve McDonald által leírt legismertebb cerclage-eljárások több évtizede használatosak, részben a megelőzésre, részben a kezelésre ajánlva, sőt sürgősségi esetekben (emergency cerclage) is alkalmazzák, prolabált burkokat visszahelyezve a nyitott méhszájon keresztül, melyről már 41 éve Saling is tudósított.¹⁸ Később az abdominalis méhnyakzáró műtétek jótékony hatásáról is beszámoltak.¹⁹ MR-vizsgálattal igazoltan ezek a műtétek nemcsak a cervix anatómiai hosszúságát növelik, de az aszcendáló fertőzések biomarkereit, az interleukinek elválasztását is csökkentik. Sőt Erik Saling, a perinatalis medicina emblemikus képviselője az „early total cervix occlusion (ETCO)” sikerességéről már 1981-ben beszámolt, sőt véleményét 1997-ben újra megerősítette.²⁰

A méhnyak teljes elzárásának célja az aszcendáló fertőzések elkerülésére (akár már koraterhességben) logikusnak tűnt, de ezt támogató véletlen besorolásos tanulmány máig hiányzik. Ugyanakkor vannak olyan megfigyelések is, hogy akár három előzetes koraszülés után is jobb előjelző a cervix rendszeres hüvelyi ultrahangvizsgálata, mint a profilaktikus cerclage. De ezek a tanulmányok csak a II. evidencia szintet érik el. Ikerterhességben is az a tapasztalat, hogy eredményesebb a várakozó álláspont, mint a műtétes beavatkozás (SMFM tanulmány).²¹

Általánosságban elmondható, hogy 15 mm-nél rövidebb cervix esetén csak körültekintő, egyedi esetekben ajánlott a méhnyak bezárása. A *Society for Maternal-Fetal Medicine* ikerterhességben sem preferálja a cerclage végzését, mások az ultrahangvizsgálatra alapozott záróműtétet támogatják, de a hasi úton elvégzett méhnyakzárást – a jelentős vérvesztés, a sepsis veszélye miatt – sokan elvetik, illetve individuális döntést javasolnak.^{21,22}

Méhnyakra felhelyezett pesszárium. Már 1959-ben Cross doktor a *Lancet* hasábjain egy olvasói levélben beszámolt egy pesszáriummal – a méhnyakba, a belső méhszájig behúzott bakelit gyűrűvel – 13 betegnél szerzett biztató eredményei-

ról.²³ Mások ezt szilikon gyűrűvel érték el. Céljuk volt, hogy az endocervicalis hengerhámsejtek mechanikus összenyomásával elkerüljék a cervicalis hámsejtekben keletkező, a pete-űr fertőzésében szerepet játszó interleukinek termelődését (anatómiai+biokémiai barrier?).^{24–26}

Hazánkban ez az eljárás nem terjedt el széles körben. Számos jól megtervezett prospektív tanulmány nem igazolta a megfigyelést, bár egy Cochrane-tanulmány azt sejteti, hogy előzetesen koraszülő anyáknál helye lehet a megelőzésben, a módszer alkalmazása nem terjedt el, sőt egyesek kimutatták, hogy a pesszárium viselése és a veleszületett/újszülöttkori sepsis kialakulása között összefüggés lehet.²⁴ Fenyegető koraszülést elkerülő esetekben az eljárást ugyan számos tanulmány javasolta, de klinikai vizsgálati etikai állásfoglalások, illetve a kettős vak vizsgálatok hiánya megkérdőjelezi az eredményeket.^{25,26}

Ikerterhességekben ugyanez a helyzet. A cervicalis pesszárium felhelyezésének ikerterhesség esetén talán van szerepe, de csak tünetmentes állapotban (ProTWIN).²⁷ A beavatkozás ellenjavallt a kontrakciók által kiváltott cervix érése, illetve a tágulás megindulásakor. Máig várta magára a korábban bejelentett, de a nem meggyőző eredményeket bizonyító közlés.

A megelőző kezelések kombinációi. A progeszteron adása, kombinálva a méhnyakzáró műtéttel vagy a pesszárium felhelyezésével, és azokat indikáló TVS vizsgálattal mért méhnyakhosszúságot is figyelő eredményeit összegző tanulmányok, úgynevezett „kombinált megelőző kezelések” nem állnak rendelkezésre. A széles spektrumú antibiotikumprofilaxis sem hozott áttörő eredményt a spontán koraszülések elkerülésében (az ORACLE munkacsoport, az ORACLE II vizsgálata alapján), és mások is hasonlóan vélekednek.^{28–30}

Összefoglalás

Marad tehát a tapasztalat, az ágyynyugalom, kockázat esetén sűrűbb beteg-orvos találkozás, az ultrahanggal végzett cervixmérés és az életmódbeli tanácsok. A rendszeres hüvelyi ultrahangvizsgálat kiszűrheti az egyébként tünetmentes, de koraszülésre hajlamos anyákat, bár a vizsgálat érzékenysége alacsony, jóllehet előjelző értéke kedvező.³¹ Az ágy melletti rapid tesztek (például a placental alfa-macroglobulin [PAMG-1], a cervix érése utaló magzati fibronectin vizsgálata) segítheti a döntést.³² Kyvernitakis és munkatársai összefoglaló tanulmányának záró mondata is a szülészorvosok helyzetére utal: „Egyformán vagy eltérően vélekedünk, de csak az idő fogja mindezt igazolni”.

A jelenség azért is veszélyes, mert az érintett betegek nemcsak a kezelőorvosuktól várnak szakmai tanácsokat, de ma már sok esetben a világhálón is ismerkednek a lehetőségekkel, és megalapozott információ hiányában előnytelen döntést hoznak, ezért bajuk orvoslásában a saját útjukat járják. Ismerve a hazai szülészeti gondozási gyakorlatot, talán hasznos lehet a fenti kritikus elemzés ismertetése. Ma is időtálló J. Chalmers és P. Glasziou e helyzetet kommentáló levele, melyben a kutatások „hulladékainak” kikerülésére utalnak.³³ Csak a biztosan és hosszú távon is igazolt ajánlások segítik a klinikus döntéseit betegeik sikeres kezelésében, azaz a „good clinical practice” gyakorlásában.

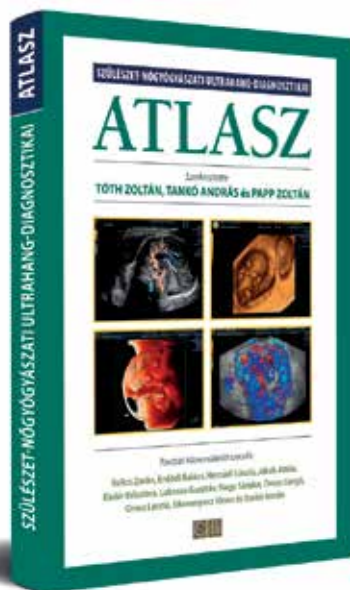
HIVATKOZÁSOK

1. Blencowe H, Cousens S, Chou D. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(01):S2.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371:75–84.
3. Dudenhausen JW. Primary prevention of preterm birth. *J Perinat Med*. 2014;42:431–433.
4. Been JV, Nurmatov UB, Cox B. Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;383:1549–1560.
5. Core Outcomes in Women's Health (CROWN) Initiative. The CROWN Initiative: journal editors invite researchers to develop core outcomes in women's health. *Hum Reprod Update*. 2014;20:465–466.
6. Romero R, Mazor M, Munoz H. The preterm labor syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;734:414–429.
7. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science*. 2014;345:760–765.
8. Kyvernitakis I, Maul H, Bahlmann F. Controversies about the secondary prevention of spontaneous preterm birth. *Geburtsh Frauenheilk*. 2018;78:585–595.
9. Keirse MJ. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97:149–154.
10. Romero R, Stanczyk FZ. Progesterone is not the same as 17 α -hydroxyprogesterone caproate: implications for obstetrical practice. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:421–426.
11. Norman JE, Mackenzie F, Owen P. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): A randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:2034–2040.
12. Norman JE, Marlow N, Messow CM. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): A multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2016;387:2106–2116.
13. Prior M, Thornton JG. Progesterone has no place in the prevention of preterm delivery: FOR: It is time to study something else. *BJOG*. 2016;123:1510.
14. Prior M, Hibberd R, Asemota N. Inadvertent P-hacking among trials and systematic reviews of the effect of progestogens in pregnancy? A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017;124:1008–1015.
15. Dodd JM, Grivell RM, O'Brien CM. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(10):CD012024.
16. Administration Fa D. FDA; 2012. Background document for meeting of advisory committee for reproductive health drugs.

17. Hargreave M, Jensen A, Nielsen TS. Maternal use of fertility drugs and risk of cancer in children – a nationwide population-based cohort study in Denmark. *Int J Cancer*. 2015;136:1931–1939.
18. Saling E. A new method to decrease the risk of intrapartum infection. *J Perinat Med*. 1978;6:206–212.
19. Lotgering FK, Gaugler-Senden IP, Lotgering SF. Outcome after transabdominal cervicoisthmic cerclage. *Obstet Gynecol*. 2006;107:779–784.
20. Saling E, Schumacher E. Results of follow-up of mothers with previous surgical “Total cervical cerclage” also with reference to neonatal data. *Z Geburtsh Neonatol*. 1997;201:122–127.
21. To MS, Alfirevic Z, Heath VC. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1849–1853.
22. Society for Maternal-Fetal Medicine Choosing wisely criteria SMFM; 2016. Online: www.smfm.org last access: 18.05.2018.
23. Cross R. Treatment of habitual abortion due to cervical incompetence. *Lancet*. 1959;2:127.
24. Kiefer DG, Keeler SM, Rust OA. Is midtrimester short cervix a sign of intraamniotic inflammation? *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200:3740–3743.
25. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC. A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth. *N Engl J Med*. 2016;374:1044–1052.
26. Goya M, Pratorcorona L, Merced C. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): An open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:1800–1806.
27. Liem S, Schuit E, Hegeman M. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1341–1349.
28. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet*. 2001;357:989–994.
29. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: A meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:161–180.
30. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S. Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies with short cervical length: A systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound Med*. 2017;36:1535–1543.
31. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: An updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49:303–314.
32. Wing DA, Haeri S, Silber AC. Placental alpha microglobulin-1 compared with fetal fibronectin to predict preterm delivery in symptomatic women. *Obstet Gynecol*. 2017;130:1183–1191.
33. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the reproduction and reporting of research evidence. *Obstet Gynecol*. 2009;114:1341–135.

Könyvajánlat

MEGJELENT!



■ Örömmel tudatjuk, hogy a Golden Book Kiadó gondozásában megjelent **Tóth Zoltán–Tankó András–Papp Zoltán szerkesztésében a Szülészeti-nőgyógyászati ultrahang-diagnosztikai atlasz** című hiánypótló szakkönyv.

A nagy (A/4) formátumú, dekoratív, több mint 500 oldalas könyv a szerkesztőkön kívül az ország különböző klinikáiról, kórházaiból felkért további 11 kitűnő közreműködő szerző gazdag képanyagát tartalmazza. A több mint 2500, nagyrészt színes fénykép a hozzátartozó ábramagyarázatokkal nemcsak a mindennapi gyakorlatot szolgálja, hanem sok ritka körképet is bemutat, amellyel a gyakorló szülész-nőgyógyász orvos praxisa során csak ritkán találkozhat.

A korlátozott példányszámban megjelent szakkönyv bolti ára 29.500,- Ft.

Kedvezményes beszerzési árról bővebben a Kiadó alábbi honlapján olvashat:

www.whitegoldenbook.hu

A kötet nem hiányozhat a szülész-nőgyógyászok könyvespolcáról és a napi ultrahangvizsgálatokat végző orvosok és szonográfusok ultrahang-készülékei mellől. A gazdag képanyag és magyarázó szöveg nagy segítségükre lehet az orvostanhallgatóknak is a klinikai embriológia és a klinikai anatómia tanulmányozása során.