

A hüvelyi metronidazolkezelés lehetséges teratogenitása, valamint hatása a terhességi korra és a koraszülés gyakoriságára

Eset-kontroll tanulmány

Kazy Zoltán, Puhó Erzsébet, Czeizel Endre

BEVEZETÉS – Elsődleges cél volt a terhesség alatti hüvelyi metronidazolkezelés lehetséges humán teratogén hatásának vizsgálata.

ANYAG ÉS MÓDSZEREK – A különböző fejlődési rendellenességek eseteit és azok összes (1-2) illesztett kontrollját elemeztük a Magyar Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Kóroki Monitorjának nagy, népességre alapozott adatbázisában. A tanulmányba 38 151 olyan terhes nőt választottunk, akinek újszülöttje nem szenvedett fejlődési rendellenességben (kontrollcsoport) és 22 843 olyan terhest, akinek fejlődési rendellenességgel született újszülöttje vagy magzata volt. A felmérések kimenetelét 22 fejlődési rendellenességet képviselő csoportban elemeztük.

A metronidazol használata a II. és III. trimeszterben gyakran előfordul, így tanulmányunk másodlagos célja a hüvelyi metronidazolkezelés (500 mg Klion kúp) hatásának tanulmányozása volt a terhességi korra és születési súlyra a kontrollcsoportban (vagyis a fejlődési rendellenesség nélküli csoportban). A koraszülések előfordulását és az alacsony születési súlyt is vizsgáltuk.

EREDMÉNYEK – A hüvelyi metronidazolkezelés előfordulása terhességben az esetcsoportban 1,7% volt (388 terhes), míg 1,5%-ot tett ki a kontrollcsoportban (570 terhes) [esélyhányados (OR) 95%-os konfidencia-intervallummal (CI): 1,1; 1,0–1,3]. Az esetek és illesztett kontrolljaik összehasonlítása összefüggést mutatott ki a terhesség II. és III. hónapjaiban végzett hüvelyi metronidazolkezelés és a veleszületett hydrocephalia között (standardizált OR 95%-os CI: 10,7; 1,1–104,5), de csak öt esetre alapozottan. Az orvosilag jelentett metronidazolkezelések vizsgálata nem bizonyította ezt az összefüggést. A metronidazolhasználat után az átlag terhességi kor alig volt rövidebb (0,1 héttel), ez alatt az átlag születési súly kicsit alacsonyabb lett (40 grammal) a kezelt csoportban.

KÖVETKEZTETÉS – Tanulmányunk jelzése lehet annak az összefüggésnek, amely a terhesség alatti hüvelyi metronidazolkezelés és a veleszületett hydrocephalia között fennállhat. Eredményeink azt mutatják, hogy a vaginais metronidazolkezelés egyedül nem képes megelőzni a lehetséges hüvelyi fertőzést, amely a koraszüléssel függ össze, továbbá, hogy az alacsony születési súlyúak aránya magasabb volt a kezelt nők között. A metronidazol protektív hatása a koraszülés és az alacsony születési súly ellen nem nyert bizonyítást.

POSSIBLE TERATOGENICITY OF VAGINAL METRONIDAZOLE TREATMENT AND ITS EFFECT ON GESTATIONAL AGE AND PREVALENCE OF PRETERM BIRTH – CASE-CONTROL STUDY

INTRODUCTION – The primary aim of the study was to investigate the possibility of a teratogenic effect of vaginal metronidazole treatment during pregnancy.

MATERIALS AND METHODS – Various congenital abnormalities and all (1-3) their matched controls were analysed in the population-based database of the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities between 1980 and 1996. The study group comprised 38 151 pregnant women who had newborns without any congenital abnormalities (control group) and 22 843 pregnant women who had newborns or fetuses with congenital abnormalities. Main outcome measures were analysed in 22 congenital abnormalities groups. The use of metronidazole during the second and third trimesters being common, the secondary objective of the study was to analyse the effect of vaginal metronidazole treatment (500 mg of Klion) on gestational age and birth weight in the control group without congenital abnormalities.

RESULTS – The prevalence of vaginal metronidazole treatment during pregnancy was 1.7% in the case group (n=388) and 1.5% in the control group (n=570) (odds ratio (OR), 1.1, 95% confidence interval (CI): 1.0–1.3). Comparisons of cases and their matched controls showed an association between vaginal metronidazole treatment during the second and third months of gestation and congenital hydrocephaly (adjusted OR with 95% CI, 10.7, 1.1–104.5), but this was only based on five cases. The analysis of metronidazole treatment reported by the physicians did not confirm this association.

After metronidazole use the mean gestational age was slightly shorter (by 0.1 week) and the mean birth weight was also slightly lower (by 40g) in the treated group.

CONCLUSION – This finding should only be regarded as an indication for a possible association between vaginal treatment with metronidazole during pregnancy and congenital hydrocephalus.

The results showed that vaginal metronidazole treatment alone was not able to prevent a possible vaginal infection that is associated with preterm birth, and that the prevalence of low birth weight was higher among treated women. The protective effect of metronidazole on preterm birth and low birth weight was not confirmed.

metronidazol, hüvelyi alkalmazás, fejlődési rendellenességek, veleszületett hydrocephalia, eset-kontroll tanulmány, terhességi kor, születési súly, koraszülés, alacsony születési súly

metronidazole, vaginal administration, congenital abnormalities, congenital hydrocephaly, case-control study, gestational age, birth weight, preterm birth, low birth weight

dr. Kazy Zoltán (levelező szerző/correspondent): Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika/Semmelweis University,
2nd Department of Obstetrics and Gynecology;
H-1082 Budapest, Üllői út 78/A. E-mail: kazydoki@axelero.hu
dr. Puhó Erzsébet, dr. Czeizel Endre: Genetikai Ártalmak Társadalmi Megelőzése Alapítvány/
Foundation of the Community Control of Hereditary Diseases; Budapest

Érkezett: 2005. október 18. Elfogadva: 2006. április 4.

A metronidazol imidazolszármazék, amelyet hüvelyi trichomonális és bakteriális fertőzések kezelésére használnak. A hozzáférhető közlemények ellentmondásos következtetéseket eredményeztek a metronidazol biztonságosságával kapcsolatban terhesség alatt (1, 2). Előzőleg egy eset-kontroll tanulmányban már vizsgáltuk az orális metronidazolkezelés lehetséges teratogén hatását lokális, vaginalis metronidazolhasználattal vagy a nélkül (3). A metronidazolkezelés formájának megválasztása fontos lehet, így érdemes elkülöníteni az orális és a lokális (hüvelyi) kezelést, valamint a kettő egyidejű alkalmazását.

Ebben a tanulmányunkban vizsgáltuk a hüvelyi metronidazolkezelés használatát a fejlődési rendellenességekre vonatkozóan, a Magyar Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Kóroki Monitor nagy, népességre alapozott anyagában, 1980 és 1996 között, valamint az ilyen módon végzett kezelés hatását a terhességi korra és a koraszülés gyakoriságára a kontrollcsoportban (vagyis a fejlődési rendellenesség nélküli csoportban).

Anyag és módszerek

A munkafolyamatokat és a Magyar Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Kóroki Monitor adatbázisát korábban részletesen leírtuk (4). A fejlődési rendellenességek eseteit a Magyar Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Kóroki Monitor részére a Magyar Veszületett Rendellenességek Nyilvántartásából (VRONY) (5) válogattuk ki, és minden esethez általában két, nemre, születési hétre és állandó lakóhelyre illesztett kontrollt választottunk a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) Nemzeti Születési Nyilvántartójából (NSZNY). Az expozíciós adatokat prospektíven (1) a terhességkönyvekből, retrospektíven (2) pedig az anyák által kitöltött kérdőívekből és a vidéki védőnők (3) segítségével nyertük, akik meglátogatták és kikérdezték azoknak a fejlődési rendellenességgel születetteknek a családját (esetcsaládok), akik nem küldtek választ a kérdőívre, valamint a 200 kontrollcsaládot.

Az expozíciós adatok hozzáférhetőek voltak az esetek 96,3%-ában és a kontrollok 83,1%-ában. A metronidazol 500 mg-os tartalmú hüvelykúp (Klion, Richter) formájában használták az ajánlásnak megfelelően; éjjelre egyet, 10 napon át. A statisztikai elemzéseket a SAS szoftver 8.02 változata (SAS, Institute Inc. Cary, NC, Egyesült Államok) segítségével kivitelez-

Eredmények

A tanulmány ideje alatt 2 146 574 újszülött jött világra Magyarországon, ebből a számból 38 151 kontroll a magyar szülések 1,8%-át teszi ki. Az esetcsoport 22 843 fejlődési rendellenességgel született újszülött anyáiból áll. A vaginalis metronidazolkezelés előfordulása terhességben 1,7% volt az esetcsoportban (388 terhes), míg 1,5% a kontrollcsoportban (570 terhes) [esélyhányados (POR) 95%-os megbízhatósági tartománnyal (CI): 1,1; 1,0–1,3].

A vaginalis metronidazol csak ritkán alkalmazták egymagában (csupán három eset és öt kontroll). Így az egyedül vaginalis metronidazzal és a más gyógyszerekkel is kezelt nőket a további vizsgálatokban összevontuk. A napi egy 500 mg-os metronidazolkezelés használata 7,8, illetve 8,2 nap volt az eset-, illetve kontrollcsoportban. Adatbázisunkban 300 eset- és 296 kontrollterhes kezelt orálisan és vaginalisan is metronidazoltablettával, illetve hüvelykúppal, őket kizártuk az elemzésből.

Az 570 kontroll- és 388 esetanyából a metronidazol kapottak közül 345 (60,5%) és 159 (41,0%) részvételük orvosiilag dokumentált kezelésben ($\chi^2_1=166,7$, $p=0,001$).

A vaginalis metronidazolkezelés kezdetének idejét a terhességi hónap szerint mérlegettük (1. táblázat). A metronidazolkezelés előfordulása az I. hónapban prekoncepcionális használatot jelenthet. A metronida-

1. TÁBLÁZAT

A terhességi hónapok megoszlása a hüvelyi metronidazolkezelés kezdetének megfelelően

Terhességi hónapok	Esetek		Kontrollok	
	N	%	N	%
I.	12	3,1	11	1,9
II.	23	5,9	28	4,9
III.	42	10,8	69	12,1
IV.	68	17,5	89	15,6
V.	60	15,5	107	18,8
VI.	67	17,3	71	12,5
VII.	59	15,2	92	16,1
VIII.	31	8,0	66	11,6
IX.	26	6,7	37	6,5
Összes	388	100	570	100

2. TÁBLÁZAT

Az eset- és kontrollanyák alapjellemezői hüvelyi metronidazolkezeléssel vagy a nélkül

Anyai változók	Esetek				Kontrollok				A kezelt eset- és kontrollcsoportok összehasonlítása
	Összesen (n=22 843)		Kezelt (n=388)		Összesen (n=38 151)		Kezelt (n=570)		
Kvantitatív változók	N	%	N	%	N	%	N	%	
Anyai életkor (év)									
24 év alatti	10945	47,9	210	54,1	17994	47,2	274	48,1	$\chi^2_2=5,4$ p=0,07
25–29 éves	7154	31,3	110	28,4	12885	33,8	202	35,4	
30 év feletti	4744	20,8	68	17,5	7272	19,1	94	16,5	
Átlag±SD	25,5±5,3		24,8±5,1		25,5±4,9		25,3±4,8		t=1,6 p=0,12
Születési sorrend									
1.	13914	60,9	277	71,4	22750	59,6	384	67,4	$\chi^2_1=1,7$ p=0,19
2. vagy több	8929	39,1	111	28,6	15401	40,4	186	32,6	
Átlag±SD	1,6±1,0		1,4±0,8		1,6±0,9		1,4±0,7		t=0,4 p=0,67
Határozottak									
Nem házas	1 040	4,6	19	4,9	1217	3,2	23	4,0	$\chi^2_1=0,4$ p=0,52
Munkavállalói státus									
Értelmiségi	1091	8,3	40	10,3	4353	11,4	64	11,2	$\chi^2_6=11,2$ p=0,08
Vezető	4968	21,7	81	20,9	10134	26,6	140	24,6	
Szakt munkás	6329	27,7	107	27,6	11690	30,6	188	33,0	
Félig képzett szakmunkás	3869	16,9	72	18,6	5783	15,2	89	15,6	
Szakképzetlen	1503	6,6	24	6,2	1859	4,9	23	4,0	
Háziasszony	2128	9,3	20	5,2	2038	5,3	20	3,5	
Mások	2145	9,4	44	11,3	2294	6,0	46	8,1	

zolhasználat csúcsa a IV. és V. terhességi hónapokra esik, ami tükrözheti a jelenlegi orvosi gyakorlatot: halasztani a lehetséges teratogén gyógyszer alkalmazását az I. trimeszter utánra. A metronidazolkezelés terhességi hónapok szerinti megoszlása hasonló volt a kontrolloknál és az eseteknél ($\chi^2_8=10,8$, p=0,21).

A lehetséges zavaró körülményeket a 2. táblázatban mutatjuk be. Az anyai változók között az anyai életkor és szülési sorrend valamivel alacsonyabb volt a kezelt csoportban, mint a teljes csoportokban. Az értelmiségi, vezető beosztású és szakmunkás nők aránya valamivel magasabb volt a kezelt kontrollcsoportban, mint a kezelt esetcsoportban (68,8% vs. 58,8%), míg a félig képzett vagy szakképzetlen dolgozó nők, háziasszonyok és mások aránya alacsonyabb volt.

Az influenza és a megfázás gyakrabban fordult elő az esetcsoportban (31,7%), mint a kezelt kontrollcsoportban (22,8%). A vizeletkiválasztó rendszer akut fertőző betegségeinek előfordulási aránya szintén magasabb volt az esetcsoportban (n=86; 22,2%), mint a kontrollcsoportban (n=75, 13,2%), míg a nemi szervek akut fertőző betegségeinek magas aránya hasonló volt: 61,8% az eset- és 62,3% a kontrollcsoportban.

Az utóbbi két csoport mutatta a hüvelyi metronidazolkezelés fő javallatát Magyarországon. A krónikus anyai betegségek előfordulása hasonló volt a kezelt eset- (23,0%) és kontroll- (21,8%) csoportban, míg cu-

korbetegség (0 vs. 2) és epilepszia (1 vs. 1) ritkán fordult elő a kezelt eset- és kontrollcsoportban. Más gyógyszerek használata hasonló volt a kezelt eset- és kontrollcsoportokban. A folsav (53,6% vs. 58,1%) és multivitaminok (13,1% vs. 9,1%) használata is hasonló volt a kezelt eset- és kontrollcsoportban.

A terhességi szövődmények gyakorisága nem mutatott semmilyen szembetűnő különbséget az eset- és kontrollanyák között, ugyanakkor a terhesgondozási jelentések és a terhességek kimeneteleinek összegzései azt mutatták, hogy a terhességi szövődmények között a fenyegető vetélés tünetei (20,4% vs. 16,6%) és a koraszülések (16,8 vs. 13,4%) valamivel gyakoribbak voltak a kezelt, mint a nem kezelt csoportban.

Analízisünket az egyes fejlődési rendellenességekre összpontosítottuk, mivel a teratogének specifikus fejlődési rendellenességeket eredményezhetnek az összérték változása nélkül. Az anyai metronidazolkezelések előfordulását a 22 fejlődési rendellenességet képviselő csoportban a terhességi időszak szerint összehasonlítottuk minden (1-3) illetett kontrolljuk adataival, és kiszámítottuk a standardizált OR-értékeket a zavaró körülményekre (3. táblázat). A 22 fejlődési rendellenességet képviselő csoportból a cardiovascularis fejlődési rendellenességeknek szignifikánsan magasabb volt a száma azoknál az anyáknál, akik teljes terhességük alatt metronidazolkezelést kaptak. Ugyanakkor csak a veleszüle-

3. TÁBLÁZAT

A többváltozós elemzés eredményei mindegyik esetre és összes illesztett kontrolljára kondicionált regressziós modell használatával, a terhesség alatti hüvelyi metronidazolkezelés standardizált esélyhányados-értékének meghatározására 95%-os konfidenciaintervallummal

Tanulmánycsoportok	II-III. hónapok				Teljes terhesség				Fősz-szeg, N
	N	%	OR*	95%-os CI	N	%	OR*	95%-os CI	
Izolált fejlődési rendellenességek									
Velőcső-záródási fejlődési rendellenességek	2	0,2	0,3	0,1–1,6	16	1,3	0,9	0,5–1,6	1202
Ajak±szájpad hasadék	6	0,4	2,2	0,6–8,1	20	1,5	0,9	0,5–1,7	1374
Hátsó szájpadhasadék	0	0,0	–	–	7	1,2	1,2	0,5–3,3	582
Nyelőcső atresia/stenosis	4	1,8	7,0	0,7–67,0	4	1,8	1,3	0,3–5,2	217
Veleszületett pylorusstenosis	2	0,8	–	–	7	2,9	3,3	0,8–13,2	241
Rectalis/analis atresia/stenosis	0	0,0	–	–	2	0,9	0,3	0,1–1,3	220
Veseagenesia	0	0,0	–	–	2	1,9	0,9	0,1–5,3	104
A vizeletrendszer obstruktív fejlődési rendellenességei	2	0,7	1,2	0,2–7,7	5	1,9	1,3	0,4–4,2	271
Hypospadiasis	10	0,3	0,7	0,3–1,5	52	1,7	0,9	0,7–1,3	3038
Rejtettheréjűség	9	0,4	1,5	0,6–3,7	29	1,4	0,8	0,5–1,3	2051
Exomphalos/gastroschisis	0	0,0	–	–	5	2,1	1,5	0,3–6,1	238
Microcephalia, elsődleges	0	0,0	–	–	2	1,8	1,3	0,2–10,5	109
Congenitalis hydrocephalia	5	1,6	10,7	1,1–104,5	9	2,9	2,5	0,9–7,1	314
Fülfejlődési rendellenességek	0	0,0	–	–	6	1,7	1,4	0,4–5,1	354
Cardiovascularis fejlődési rendellenességek	12	0,3	1,0	0,5–2,2	93	2,1	1,6	1,2–2,2	4479
Dongaláb	6	0,3	1,6	0,5–5,2	35	1,4	1,0	0,7–1,6	2424
Végtaghiányos fejlődési rendellenességek	2	0,4	1,2	0,2–9,2	8	1,5	1,0	0,4–2,6	548
Polydactylia/syndactylia	3	0,2	0,6	0,2–2,2	25	1,4	0,9	0,5–1,4	1744
Vázrendszer-fejlődési rendellenességek	1	0,5	–	–	7	3,3	4,9	0,9–24,7	211
Diaphragmafejlődési rendellenességek	2	0,8	–	–	5	2,1	1,1	0,4–3,5	243
Egyéb izolált fejlődési rendellenességek	0	0,0	–	–	25	1,6	1,3	0,7–2,2	1530
Multiplax fejlődési rendellenességek	4	0,3	1,2	0,3–5,1	24	1,8	1,4	0,8–2,5	1349
Összes fejlődési rendellenesség	70	0,3	1,1	0,8–1,5	388	1,7	1,1	0,9–1,3	22843
Összes kontroll	98	0,3	referenciaérték		570	1,5	referenciaérték		

OR: esélyhányados; CI: megbízhatósági tartomány (konfidenciaintervallum)
 *OR illesztett az anyai életkorhoz, paritáshoz és lázas betegségekhez.
 Standardizált OR az orvosilag jelentett teljes terhesség alatti metronidazolkezelésre, cardiovascularis fejlődési rendellenességek: 1,1 (0,7–1,6).
 Standardizált OR az orvosilag jelentett teljes terhesség alatti metronidazolkezelésre, veleszületett hydrocephalia: 2,8 (0,5–15,0).
 Standardizált OR az orvosilag jelentett metronidazolkezelésről a II-III. hónapokban, cardiovascularis fejlődési rendellenességek: 0,3 (0,1–1,2).
 Standardizált OR az orvosilag jelentett metronidazolkezelésről a II-III. hónapokban, veleszületett hydrocephalia: 4,3 (0,3–52,7).

tett hydrocephalia mutatott magasabb standardizált OR-értéket a hüvelyi metronidazolkezeléssel kapcsolatban a terhesség II. és III. hónapjában, vagyis a congenitalis hydrocephalus szempontjából kritikus időszakban. Amikor csak az orvosilag jelentett metronidazolkezeléseket vizsgáltuk (vagyis az úgynevezett egybehangzó használatot mind az orvosi jelentésekből, mind a kérdőívekből, ezenkívül csak az orvosi jelentésekből), a fenti fejlődési rendelleneséges csoportokban a tanulmányozott terhesség alatt a hüvelyi metronidazolhasználat nem volt magasabb.

A metronidazolhasználat után az átlagos terhességi kor alig volt rövidebb (0,1 héttel), ez alatt az átlagos

születési súly kicsit alacsonyabb lett (40 grammal) a kezelt csoportban (4. táblázat). Az alacsony születési súlyúak magasabb aránya a kezelt csoportban főleg a koraszülések emelkedett arányával magyarázható.

Előző tanulmányok az antimikrobiális gyógyszerek jótékony hatását jelezték, köztük a metronidazolét is, a koraszülés megelőzésében, részben, amikor ezt az idő előtti burokrepedés okozta (6, 7). Tanulmányunk eredményei azt mutatják, hogy a vaginalis metronidazolkezelés egyedül nem képes megelőzni a lehetséges hüvelyi fertőzést, amely összefügg a koraszüléssel, valamint hogy az alacsony születési súlyúak aránya magasabb volt a kezelt nők között.

4. TÁBLÁZAT

Születési súly és terhességi kor a kontrollcsoportban a kezeltelnél (igen) és nem kezeltelnél (nem)

Terhességi kor	≥36. hét		37–41. hét		≥42. hét		Összes		Terhességi kor**						
	Igen	Nem	Igen	Nem	Igen	Nem	Igen	Nem	Nem		Igen		Nem		
									N	%	Átlag	SD	Átlag	SD	
Születési súly (g)															
≥2499	33	1250	11	822	0	51	44	7,7	2123	5,7	35,3	3,0	35,6	3,2	
2500–3499	30	2154	298	18888	24	1446	352	61,8	22488	59,8	39,2	1,8	39,1	1,8	
≥3500	0	29	141	10633	33	2308	174	30,5	12970	34,5	40,4	1,3	40,5	1,1	
Összes	N	63	3433	450	30343	57	3805	570	100,0	37581	100,0	39,3	2,2	39,4	2,0
	%	11,1	9,1	79,0	80,7	10,0	10,1	100,0	–	100,0	–	–	–	–	–
Születési súly*	Átlag	2368	2486	3309	3324	3631	3615	3237	–	3277	–	–	–	–	–
	SD	433	437	431	430	512	485	544	–	511	–	–	–	–	–

*Nem standardizált t-próba születési súlyra: $t=1,7$, $p=0,08$; illesztett a foglalkozásra és születési sorrendre: $t=1,6$, $p=0,11$
**Nem standardizált t-próba terhességi korra: $t=1,2$, $p=0,21$; illesztett a foglalkozásra és a születési sorrendre: $t=1,4$, $p=0,16$
 χ^2 -teszt koraszülésre: $\chi^2_1=2,5$, $p=0,12$; χ^2 -teszt alacsony születési súlyra: $\chi^2_1=4,5$, $p=0,03$.

Megbeszélés

Közleményünk a vaginális metronidazolkezelés kimutatható teratogén kockázatát jelzi a terhesség II. és III. hónapjaiban, veleszületett hydrocephaliára vonatkozóan, bár ez összefüggésben lehet a visszaemlékezés torzulásával.

A Magyar Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Kóroki Monitor erősségei a következők:

1. A nagy és népességre alapozott adatbázis 958 terheset foglal magába, akik hüvelyi metronidazolkezelést kaptak európai-kaukázusi homogén népességben.

2. Az esetek kontrollokkal illesztettek.

3. Az anyák jól teljesítettek a kérdőívek megválaszolásában.

4. A prospektív és orvosilag jelentett adatok hozzáférhetőek a metronidazolkezelésre vonatkozóan a tanulmányozott csoportok biztos részében.

5. Az expozíciós idő és a zavaró körülmények ismertek.

6. A fejlődési rendellenességek diagnózisának megbízhatósága magas.

Ugyanakkor ennek az adatbázisnak is van néhány hátránya:

1. A női nemi szervek akut fertőző betegségeinek pontos laboratóriumi diagnózisa nem volt ismert a legtöbb nőnél. Általában csak a vulvovaginitist és vaginost jelentették, de a fertőző ágenst, mint például a candidákat vagy *Trichomonas vaginalist* csak a terhesek körülbelül 10%-ánál említették.

2. A válaszadási arány 84% volt az eseteknél és 83% a kontrolloknál, ugyanakkor aktívan felkeresték azokat az esetcsoportos anyákat, akik nem választottak a kérdőívre, de csak 200 olyan kontrollanyát látogattak meg, akik nem választottak. Ugyanakkor a metronidazolkezelés gyakorisága nem különbözött szignifikánsan a választ küldő és a nem válaszoló anyák között (8).

3. A metronidazolhasználatról sok jelentés (39,5% a

kontroll- és 59,0% az esetcsoportban) alapja az anyáktól retrospektívan gyűjtött információ volt. Az egyik magyarázat az lehet, hogy a metronidazol egy másik, a terheskönyvtől független orvos írta fel vagy a kórházban adták. Egy másik ésszerű magyarázat az emlékezet torzulása (lásd lejjebb!). Így az esetek és a kontrollok egy kisebb részének orvosilag jelentett expozíciója volt. Ugyanakkor az anyák adatai megbízhatóak (8).

4. A terhesség II. és III. hónapjaiban metronidazol kapott nők számának alacsonyága miatt a veleszületett hydrocephalia csoportban talált szignifikáns összefüggés jelentősége klinikailag megkérdőjelezhető.

5. A gyógyszerhasználat nem eléggé ellenőrzött a Magyar Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Kóroki Monitorjában.

6. A vaginális metronidazolkezelést kapott nők része még más gyógyszert vagy gyógyszereket kapott, bár ez az arány hasonló volt a tanulmány csoportjaiban, és az egyéb gyógyszerek használatát mint zavaró körülményt mérlegettük.

A tanulmányok, metaanalízisek és áttekintések legtöbbször a metronidazol humán teratogenitása ellen szólt, de alkalmazási módjaik nem voltak egyértelműen különválasztva.

A hüvelyi metronidazolhasználat a terhesség II. és III. hónapjaiban gyakoribb volt azoknál az anyáknál, akiknek congenitalis hydrocephalussal született újszülöttjük volt. Az ezt megelőző eset-kontroll tanulmányunk az orális metronidazolhasználatról (3) egy lehetséges oki összefüggést jelzett a hydrocephaliával (OR 95%-os CI: 3,5; 1,4–8,6) és az anális vagy rectalis atresiával, illetve stenosisal (3,4, 1,1–10,6) a tanulmányozott gyógyszer II. és III. terhességi hónapban való használata után. Ugyanakkor egy eset-egy illesztett pár kontroll McNemar-analízise csak az ajak-szájpad hasadék magasabb kockázatát mutatta a metronidazol orális használata után a terhesség II-III. hónapjaiban. Az OR a hydrocephalusra magasabbnak bizonyult (4,9),

de a 95%-os CI nagyon széles volt (0,3–45,8) négy eset, egy kontroll ellenében. Vajon oki-e az összefüggés a veleszületett hydrocephalia és helyi metronidazolkezelés között, vagy általunk különböző torzításokkal magyarázható, vagy véletlen?

Egy fejlődési rendellenességben szenvedő újszülött szülése komoly traumatikus eseményt jelent a legtöbb anya számára, aki emiatt igyekszik oki magyarázatot – például a gyógyszerhasználatot – keresni a terhességére visszatekintve; egészséges újszülött születése után ez nem fordul elő. Ez a visszaemlékezési torzulás az esélyhányadost 1,9-ig megmagyarázhatja az egyes fejlődési rendelleneséges csoportokban (9). Ugyanakkor lehetséges az emlékezet torzításának korlátozása. Először a metronidazolkezelés csak a sajátos fejlődési rendelleneségek kialakulásának kritikus időszakában jelenthet magasabb kockázatot (ezért mi valószínűnek tartottuk az expozíció elégtelen jelentését a fejlődési rendelleneségekre kritikus és nem kritikus időszakokra a kontrollcsoportban). Másodlagosan, mint az expozíciós adatok független forrása, vagyis az orvosilag jelentett adatok aranyalapként szolgálhatnak. Amikor összehasonlítjuk csak az orvosilag jelentett metronidazolhasználatot az eseteknél és azok összes kontrolljánál, az előzőleg erre a gyógyszerre talált fokozott OR nem szignifikáns a congenitalis hydroce-

phalusra. Harmadlagosan, közel minden teratogén ágens – ionizáció, radiáció, rubeola, phenytoin, alkohol – eredményezhet multiplex fejlődési rendelleneségeket, és a hüvelyi metronidazolkezelés gyakorisága nem volt magasabb azoknál az anyáknál, akik metronidazolkezelést kaptak.

Probléma az is, hogy a sokszoros összevetések nem oki összefüggést produkálhatnak, mivel akár jelentős statisztikai különbség várható minden 20. kiértékelésben a véletlen miatt (10). Végül mérlegelnünk kell az alapbetegségek lehetséges szerepét a fejlődési rendelleneségek kialakulásában, mindamelllett az anyai betegségeket áttekintettük a zavaró körülmények között.

Ez a nagy, kontrollált epidemiológiai tanulmány lehetséges összefüggést jelez a hüvelyi metronidazolhasználat és a veleszületett hydrocephalia között, amelynek bizonyítására vagy cáfolatára további tanulmányok szükségesek.

Tanulmányunk eredményei azt mutatják, hogy a vaginális metronidazolkezelés egyedül nem képes megelőzni a lehetséges hüvelyi fertőzést, amely a koraszüléssel függ össze, továbbá az alacsony születési súlyú újszülöttek aránya magasabb volt a kezelt anyák között.

A metronidazol protektív hatása a koraszülés és alacsony születési súly ellen nem nyert bizonyítást.

IRODALOM

1. Burtin P, Taddio A, Aribum O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:525-9.
2. Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de-Diego I, Martin-Arias LH, Requejo AA, Pinilla ER. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:179-82.
3. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population-based case-control study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:322-7.
4. Czeizel AE, Rockenbauer M, Siffel C, Varga E. Description and mission evaluation of the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities, 1980–1996. *Teratology* 2001;63:176-85.
5. Czeizel AE. The first 25 years of the Hungarian Congenital Abnormality Registry. *Teratology* 1977;55:299-305.
6. Morales WJ, Schorrs S, Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:345-7.
7. McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997;104:1391-3.
8. Czeizel AE, Petik D, Vargha P. Validation studies of drug exposures in pregnant women. *Pharmacovigilance and Drug Safety* 2003;12:409-16.
9. Rockenbauer M, Czeizel AE, Olsen AE, et al. Recall bias in a case-control study on the use of medicine during pregnancy. *Epidemiology* 2001;12:461-6.
10. Heionen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton (MA): Publishing Sciences Group; 1977. p. 367-70.



ŐSZI ULTRAHANG-DIAGNOSZTIKAI TANFOLYAM BUDAPESTEN

Az Országos Gyógyintézeti Központ Radiológiai Osztálya és a Magyar Radiológusok Társasága Ultrahang Szekciója egyhetes ultrahang-diagnosztikai tanfolyamot szervez.

Időpont: 2006. november 13–18. (hétfő–szombat).

Helyszín: Országos Gyógyintézeti Központ, 1135 Budapest, Szabolcs u. 35.

Témák: Az ultrahang fizikai és technikai alapjai, hasi és kismedencei, urológiai, lágyszervi, gyermek-, kardiológiai, intervenciós, vascularis ultrahangvizsgálatok.

A tanfolyam szervezője: Riedl Erika, riedlerika@hotmail.com

Kreditpont: 50.

További információ az MRT honlapján: www.socrad.hu.