

Az orális ketokonazolkezelés hatása a terhességek kimenetelére

Népességre alapozott eset-kontroll tanulmány

Kazy Zoltán, Puhó Erzsébet, Czeizel Endre

Tanulmányunk célja az orális ketokonazolkezelés magzati fejlődésre gyakorolt hatásának vizsgálata volt, mivel ezt az FDA (Food and Drug Administration, Egyesült Államok) (1) a C teratogén osztályba sorolta, bár humán kontrollált epidemiológiai tanulmányt eddig még erről nem közöltek.

A ketokonazol szintetikus, széles spektrumú gombaköltenes szer, amellyel orálisan kezelik a bőr- és nyálkahártya-mycosisok jelentős részét (2). A ketokonazol teratogénnek és embriotoxikusnak találták állatokban (3, 4), és olyan publikációk is ismertek, amelyek terhesség alatt ketokonazzal kezelt anyák fejlődési rendellenességgel született újszülöttjeiről számolnak be (5, 6).

A Magyar Fejlődési Rendellenességek Esetkontroll Monitorjának (7) nagy, népességre alapozott adatbázisa 1980–1996 között lehetővé tette, hogy eset-kontroll módszerrel megvizsgáljuk az orális ketokonazolkezelés lehetséges, emberi teratogén hatását, kiegészítve egy hatásvizsgálattal a terhességi korra és születési súlyra a ketokonazzal kezelt és nem kezelt terhesek újszülöttjeinél.

A ketokonazol használatának előfordulását a terhesség második és harmadik hónapjaiban összehasonlítottuk két csoport, a fejlődési rendellenességgel születettek és azok illesztett kontrolljai között. A fejlődési rendellenességgel születetteket a Magyar Veszélyesültek Rendellenességek Országos Nyilvántartásából válogattuk ki, és minden esethez, mint kontrollokat, két egészséges, fejlődési rendellenesség nélküli újszülöttet választottunk ki a Központi Statisztikai Hivatal nyilvántartásából, nem, születési hét és a szülők állandó lakóhelye szerint illesztett párosítással.

Az expozíciós adatokat prospektívan a terhesgondozási könyvekből és más orvosi jelentésekből nyertük, amelyeket az anyák által kitöltött kérdőívek és részben a helyi védőnők családlátogatási információival egészítettünk ki.

Az adatok statisztikai elemzését a SAS verzió 8.02 (SAS Institute Inc, Cary, NC, Egyesült Államok) statisztikai szoftvercsomag segítségével végeztük el (8).

Az esetcsoport 22 843, fejlődési rendellenességgel született újszülöttről állt, míg a kontrollcsoport 38 151, egészséges újszülöttről foglalt magába. Az esetcsoportból hat (0,03%), a kontrollcsoportból 12 (0,03%)

anyát kezelték orálisan ketokonazzal [illesztett esélyhányados (POR) 95%-os konfidenciaintervallummal (CI): 0,8, 0,3–2,2].

A ketokonazolhasználatban nem volt különbség a második és harmadik terhességi hónapban – vagyis a legtöbb fejlődési rendellenesség kritikus időszakában – a teljes kontrollcsoport és a fejlődési rendellenességgel születettek csoportja között.

Az átlagos születési súly 84 grammal nagyobb volt a kezelt kontrollcsoportban, míg a terhességi kor 0,2 héttel hosszabb volt. Míg koraszülés és alacsony születési súly nem fordult elő a kezelt kontrollcsoportban, addig a koraszülés vagy alacsony születési súly aránya 9,2%, illetve 5,7% volt a nem kezelt nagy kontrollcsoportjában. Ugyanakkor ezek a különbségek nem érték el a szignifikanciaértéket.

Következésképpen első, kontrollált, epidemiológiai tanulmányunk nem mutatta a fejlődési rendellenességek magasabb előfordulási arányát azoknál az újszülötteknél, akiknek anyját a várandósság alatt orális ketokonazolkezelésben részesítették. Továbbá a hosszabb átlagos terhességi kor és a magasabb átlagos születési súly megkérdőjelezi az orális ketokonazolkezelés foetotoxicus hatását. Így mi hajlunk arra, hogy javasoljuk a ketokonazol FDA általi teratogén besorolásának (C) megváltoztatását, de a végső konklúzió levonásához nagyobb adatbázisra lesz szükség.

IRODALOM

1. Food and Drug Administration. Fetal risk summary. *Federal Register* 1980;44:37434-67.
2. Roberts RB. Infectious diseases. Pathogenesis, diagnosis and therapy. *Chicago: Year Book Medical Publ.*; 1986.
3. Buttar HS, Moffatt JH, Bura C. Pregnancy outcome of ketoconazole treated rats and mice. *Teratology* 1989;34:444.
4. Nishikawa S, Hara T, Muzayaki H, Ohguro Y. Reproduction studies of KW-144 in rats and rabbits. *Kiso To Rinsho (Clin Rep)* 1984; 18:1433-48.
5. Friedman JM, Polifka JE. The effect of drugs on the fetus and nursing infant. *Baltimore: John Hopkins Univ. Press*; 1996.
6. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 8th ed. *Baltimore: John Hopkins Univ.*; 1998.
7. 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.
8. Czeizel AE, Petik D, Vargha P. Validation studies of drug exposures in pregnant women. *Pharmacoepid. Drug Safety* 2003;12:409-16.

dr. Kazy Zoltán (levelező szerző): Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika; H-1082 Budapest, Üllői út 78/A. E-mail: kazydoki@axelero.hu
dr. Puhó Erzsébet, dr. Czeizel Endre: Genetikai Ártalmak Társadalmi Megelőzése Alapítvány, Budapest