

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja Fenyegető koraszüléstről

Készítette: A Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

Bevezetés

Témakör és cél

A perinatális mortalitás legjelentősebb oka a koraszülés. A fenyegető koraszülés felismerésével, megfelelő kezelésével jelentősen csökkenthető a perinatális mortalitás és morbiditás. Ez a protokoll bizonyítékokon alapuló ajánlásokat tartalmaz a fenyegető koraszüléssel kapcsolatban. Célja, hogy segítségével eredményesebbé váljon az ellátás illetve csökkenthető legyen a fölösleges túlkezelés.

A protokoll álló burok mellett fellépő fenyegető koraszülés eseteire nyújt információkat. Az idő előtti burokrepedés kezelését külön protokoll tartalmazza. A corticosteroid prophylaxis részletes leírása, valamint a koraszülés vezetésével kapcsolatos ajánlások szintén külön protokollban olvashatóak.

A fenyegető koraszülés kezelésének lényege a fokozott kockázatú terhesek kiemelt követése, a corticosteroid prophylaxis hatékony alkalmazása és a terhes illetve szülő nő megfelelő, lehetőleg végleges ellátást biztosító intézetbe juttatása. A kórkép felismerése és megfelelő ellátása vagy ellátási szintre való szakszerű eljuttatása, - gyakoriságából eredően, - minden terhesgondozást végző orvos illetve szülészeti intézmény mindennapos feladata. Régióként illetve kórházanként, a körülmények figyelembevételével szükséges meghatározni a gesztációs kor szerinti optimális ellátási szintet.

A protokollban foglaltak az ellátás minden szintjén dolgozónak követhető iránymutatást adnak.

Érintettek bevonása

A protokoll a Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium tagjainak bevonásával készült.

Protokoll fejlesztésének folyamata

A protokoll szerkezete követi az Egészségügyi Minisztérium által előírt formai követelményeket (EüM rendelet 23/2006 (V.18.) Eü Közlöny 2006/59. szám)

A protokoll alapvetően a Brit Királyi Nőorvos Kollégium (RCOG), a BMJ Clinical Evidence és az Amerikai Nőorvos Kollégium (ACOG) a aktuális ajánlásainak adaptálásával valamint a Cochrane adatbázis vonatkozó megállapításainak felhasználásával készült, a lehető legmagasabb szintű bizonyítékok felkutatásával, ugyanakkor a hazai viszonyok figyelembe vételével. Jó minőségű ajánlás vagy bizonyíték hiányában a Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium tagjainak konszenzussal kialakított véleménye szerint történt a fejlesztés. Az ajánlások, bizonyítékok forrásait valamint az ajánlások fokát a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján minden esetben feltüntettük.

A protokoll érvényességi ideje három év, amennyiben addig nem történik jelentős változás a téma megítélésében. A követés és a frissítés a szerző Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium hatásköre.

Kiadói függetlenség

A protokoll fejlesztésénél külső támogatást, szponzort nem vettünk igénybe, a fejlesztőcsoport tagjai elfogulatlanul értékelték az információkat és alakították ki véleményüket.

Definíció

Fenyegető koraszülésnek nevezzük azt a rendszeres méhtevékenységet (10-15 percnél gyakoribb), amely méhszájtáguláshoz és/vagy méhszájkifejtődéshez vezethet a terhesség befejezett 24.-37. hete közötti időszakban.

Gyakoriság

A szülések 5-10 %-a koraszülés a fejlett országokban. Magyarországon évek óta 8% körüli, nagyjából változatlan mértékű. A terhesek szülés előtti hospitalizálásának leggyakoribb oka a fenyegető koraszülés.

Rizikófaktorok

A kockázati tényezők meghatározásával kiemelten kezelhetőek a koraszülésre fokozottan hajlamos terhesek.

- Koraszülés (minél fiatalabb terhességi korban) vagy igazolt fenyegető koraszülés, ismétlődő második trimeszteri vetélések az anamnesisben (8%-os gyakoriságot alapul véve az ismétlődés kockázata egy eset után 15%, ismételt koraszülés után 30%, három koraszülés után 45%.)

- Rossz szociális körülmények (20%-os kockázat), szociális stresszorok (szegénység, alultápláltság, erőszak a családban, kábítószer használat a terhes környezetében, haláleset vagy súlyos beteg a közeli hozzátartozók között, stb.), házasság vagy tartós élettársi kapcsolat nélküli terhesség, anyai stressz
 - Jelentős fizikai terheléssel járó munka
 - Asszisztált reprodukciós eljárással fogant terhességek
 - A terhes méh túlfeszülése (többes terhesség, hydramnion. -Kb. 50%-os kockázat)
 - 16 évnél fiatalabb vagy 40 év feletti anyai életkor
 - Alacsony anyai testsúly terhesség előtt
 - A méh rendellenességei (fejlődési rendellenességek, myoma)
 - Méhnyakat ért trauma (méhnyak elégtelenség, megelőző conisatio, több első trimeszteri, egy vagy több második trimeszteri interruptio)
 - Antepartum vérzések több mint egy trimeszteren át (placenta praevia, abruptio placentae)
 - Infectio (bacterialis vaginosis, húgyúti infectio (asymptomás bacteriuria, pyelonephritis), nemi úton terjedő betegségek, chorioamnionitis, anyai lázas betegség, fogágybetegség)
 - Uteroplacentalis elégtelenség (hypertonia, diabetes mellitus, erős dohányzás, alkohol, kábítószer fogyasztás)
 - Magzati fejlődési rendellenességek
 - Trauma (műtét a terhesség alatt, baleset, sérülés)
- Az esetek mintegy 50%-ában nincs azonosítható rizikófaktor.

Pathogenesis

A koraszülés oka, az azt indukáló kórélettani események nagyrészt ismeretlenek. Deciduális vérzés (abruptio), mechanikai tényezők (a terhes méh túlfeszülése, méhnyak elégtelenség), hormonális változások (melyek valószínűleg magzati illetve anyai stressz hatására következnek be) feltételezhetőek ilyen eseményként. Gyakran társul bakteriális infectio a koraszüléshez. Mivel a leggyakrabban azonosított organizmusok alacsony virulenciájúak, nem egyértelmű, hogy jelenlétük valóban etiológiai tényező vagy csak társuló jelenség egy más eredetű akut gyulladáshoz vezető reakció mellett.

Prognózis

A koraszülés a neonatalis morbiditás és mortalitás legjelentősebb oka. Hazánkban az újszülött halálozás 86%-a koraszülött volt 2004-ben. Súlyos morbiditás, különösen a respiratoricus distress syndroma, az intraventricularis vérzés, a bronchopulmonalis dysplasia és a nekrotizáló enterocolitis jóval gyakrabban fordul elő a koraszülötteknél. Hosszú távú következmények, mint a cerebralis paresis, látás- és hallászavarok, egyéb neurológiai kórképek szintén jóval gyakoribbak. Jelentős erőfeszítések ellenére a koraszülés aránya évtizedek óta állandó.

Táblázat: Neonatalis morbiditás és mortalitás terhességi kor szerint

Gest. hét	Túlélés	Respiratoricus distress syndroma	Intraventricularis vérzés	Sepsis	Necrotizáló enterocolitis	Intact
24	40%	70%	25%	25%	8%	5%
25	70%	90%	30%	29%	17%	50%
26	75%	93%	30%	30%	11%	60%
27	80%	84%	16%	36%	10%	70%
28	90%	65%	4%	25%	25%	80%
29	92%	53%	3%	25%	14%	85%
30	93%	55%	2%	11%	15%	90%
31	94%	37%	2%	14%	8%	93%
32	95%	28%	1%	3%	6%	95%
33	96%	34%	0%	5%	2%	96%
34	97%	14%	0%	4%	3%	97%

(Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Temprosa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S, Stevenson DK. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2001 Jan;107(1):E1.)

Megelőzés

Második trimeszteri vetélések esetén igyekezzünk az okot kideríteni, mert az koraszüléshez is vezethet (pl. infectio, antiphospholipid syndroma, diabetes, szülők genetikai rendellenessége, uterus strukturális eltérése, méhszáj műtete, cervix incompetencia, fogágybetegségek gyógyítása).

A rizikófaktorokra tekintettel fontos az anamnesis megfelelő felvétele az első terhesgondozói vizit alkalmával. Fontos a magas kockázatú terhesek felvilágosítása a koraszülés tüneteiről.

Súlyos **fogágybetegségek kikezelésével** a 24. hét előtt csökkenthető a koraszülések kockázata.

(B)

(Offenbacher S, Boggess KA, Beck JD et al. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2004 Oct;104(4):777-83.)

Magas kockázatú terheseknél javasolt az **asymptomás bacteriuria, a nemi úton terjedő betegségek és a bacterialis vaginosis szűrése és kezelése** mert ezzel esetenként csökkenthető a koraszülés valószínűsége.

(C)

A bacterialis vaginosis az esetek 50%-ában tünetmentes.

A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján alacsony rizikójú terheseknél az **asymptomás bacterialis vaginosis szűréssel és kezelésével** nem csökkenthető a koraszülés valószínűsége. Megelőző koraszülés után segítségével valamelyest csökken a terminus előtt bekövetkező idő előtti burokrepedés és az alacsony születési súly valószínűsége.

(A)

(Mc Donald H, Brocklehurst P, Parsons J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD000262.)

Ha a megelőző koraszülés összefüggésben állt bacterialis vaginosisal, a második vagy harmadik trimeszterben adott **szisztémás antibiotikum prophylaxissal** valamelyest csökkenthető a koraszülés valószínűsége.

(B)

(Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P. Prophylactic antibiotic administration in pregnancy to prevent infectious morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD002250.)

Ha nem volt ilyen összefüggés, nem várható ilyen hatása a kezelésnek. Mindamellet minden ilyen fokozott kockázatú terhes prophylacticus kezelése nem költséghatékony.

Terheseknél a kezeletlen asymptomás bacteriuria mintegy 30%-ban fejlődik akut pyelonephritisszé. Az **asymptomás bacteriuria antibiotikus kezelésével** csökkenthető az akut pyelonephritis előfordulása, a koraszülés és az alacsony születési súly aránya.

(B)

(Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD000490.)

Intenzívebb terhesgondozással (gyakoribb találkozás, gyakoribb vizsgálat, felvilágosító programok, szociális munkás bevonása stb.) nem csökkenthető a koraszülés gyakorisága a szociálisan hátrányos populációban.

(B)

(Hodnett ED, Fredericks S. Support during pregnancy for women at increased risk of low birthweight babies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD000198.)

Megelőző második trimeszteri vetélés, koraszülés, cervixműtét esetén, **prophylacticus cerclage műtéttel** valamelyest csökkenthető a 32. héten vagy ez előtt bekövetkező koraszülés esélye (RR 75%, 95% CI 0,58-0,98), - olyan terheseknél, akiknek korábban feltételezhetően méhszáj elégtelenség miatt volt koraszülésük vagy vetélésük.

(B)

Többes terhesség esetén nem igazolható a prophylacticus cerclage műtét előnyös hatása a koraszülés esélyére. Ezért egyéb rizikófaktor hiányában az ikerterhesség önmagában nem indokolja a cerclage végzését.

Sürgősségi cerclage műtéttől (a terhesség során észlelt méhszájrövidülés miatt végzett műtét) nem várható a koraszülési mutatók javulása. Egyes vizsgálatok szerint viszont méhszájba vagy hüvelybe boltosuló buroksapka esetén elvégzett cerclage műtét esetén szignifikánsan csökkenthető a 34. hét előtt bekövetkező koraszülés, neonatalis morbiditás aránya, míg a neonatalis mortalitás aránya nem változik.

Cerclage műtétet követően gyakrabban fordul elő gyermekágyi láz.

(Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. *Cochrane Database Syst Rev Issue 3,* 2004.

Bachmann LM, Coomarasamy A, Honest H, et al. Elective cervical cerclage for prevention of preterm birth: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:9-404.

Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, van Geijn HP. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: Emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:907-910.)

Magas kockázatú terheseknél (anamnesisben koraszülés) prophylacticusan (15-20. héttől a 36. hétig) alkalmazott **intramuscularis progesteron kezeléssel** (pl. inj. 17 alpha-hydroxyprogesteron caproat hetente 250-500 mg im.) csökkenthető a koraszülés (azon belül a 32. hét előtt bekövetkező koraszülés is) valamint az alacsony születési súly (<2500 g) és az intraventricularis vérzés, a necrotizáló enterocolitis kockázata. A kezelés

anyai, illetve hosszú távú mellékhatásai nem kellően vizsgáltak, ezért a kezelés rutinszerű használata megfontolandó. **(B)**

(Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD004947

Meis PJ, Klebanoff M, Thom E et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. N Engl J Med. 2003 Jun 12;348(24):2379-85.)

A perinatalis mortalitásban és egyéb kimeneteli mutatókban nem találtak különbséget. Ikerterhességben vagy fenyegető koraszülés esetén való használata nem kellően vizsgált. Hüvelyi progesteron kezelés hatása sem tisztázott egyértelműen.

Koraszülésre magas kockázatú, panasz- és tünetmentes terheseknél nem ismert olyan egyéb prophylacticus kezelés (tocolysis, ágynyugalom, hydrálás, sedálás) amely hatékony lenne a koraszülés megelőzésében.

II. Diagnózis

Diagnózis, előrejelzés

Fenyegető koraszülés tüneteivel jelentkező terheseknek csak mintegy 20%-ánál zajlik le valóban koraszülés.

Fenyegető koraszülés esetén részletes anamnesist kell felvenni a terhestől. Fizikális vizsgálat során steril feltárással, speculummal ellenőrizni kell, nem történt-e burokrepedés, digitalis vizsgálattal pedig a méhszáj állapotát valamint a magzat helyzetét. Ultrahang vizsgálat elvégzése is javasolt (terhességi kor, súlybecslés, magzatvíz mennyisége, foetalis distress, abruptio kizárása, stb.). Foetalis distress vizsgálatára valamint a méhaktivitás dokumentálására cardiotocograph használata szükséges. Cervix leoltás és középsugár vizelet leoltás ajánlott az infekciós eredet kizárására. Gyanú esetén fehérvérsejtszám, CRP meghatározás segíthet az infectios eredet alátámasztásában.

Fizikális vizsgálat (cervix állapota), ultrahang vizsgálat (cervixhossz mérése) javasolható a koraszülés előrejelzésére. Mivel a koraszülés kockázatának csökkentésére nem áll rendelkezésre semmilyen módszer, ezért előrejelzésére alkalmas módszerek kiskockázatú terheségekben való használatától nem várható a perinatalis kimenetel javulása.

A 20. illetve a 28. terhességi héten **transvaginalis ultrahanggal** végzett **cervixhossz mérés** jó szenzitivitása miatt alkalmas a koraszülésre nézve magas kockázatú terhesek kiszűrésére.

(B)

(Leitich H, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: A systematic review. Am J Obstet Gynecol. 1999 Dec;181(6):1465-72..)

A **foetalis fibronectin** detektálása a cervicovaginalis váladékban szintén előrejelezheti a koraszülést, azonban magas fals pozitivitása miatt alkalmazása nem javasolt az általános terhespopulációnál.

(B)

(Leitich H, Egarter C, Kaider A. Cervicovaginal fetal fibronectin as a marker for preterm delivery: a meta-analysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1999;180:1169-1176))

Fenyegető koraszülés tünete esetén, vagy magas rizikójú terheseknél, ha negatív a foetalis fibronectin teszt (<50 ng/ml) és ultrahang vizsgálattal nem mérhető a cervix megrövidülése (<25 mm), a koraszülés valószínűtlen két héten belül (magas negatív prediktív érték). Ilyen módon csökkenthető a szükségtelen túlkezelés.

(B)

(Goldenberg RL, Iams JD, Das A, Mercer BM, Meis PJ et al. The Preterm Prediction Study: sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol. 2000 Mar;182(3):636-43.)

A **nyál oestriol tartalma** megemelkedik a közelgő szülés előtt, így mérése prediktív értékkel bír a koraszüléssel kapcsolatban is. Azonban viszonylag alacsony szenzitivitása és magas fals pozitivitása miatt a gyakorlatban nem használható a koraszülés előrejelzésére. **(B)**

(Mc Gregor JA, Hastings C, Dullien VV. A meta-analysis of salivary estriol (sE(3)) as a means to identify women at risk for preterm birth due to fetal-placental endocrine mechanisms. Prim. Care Update Ob Gyns. 1998 Jul 1;5(4):179.)

Az **otthoni méh – aktivitás monitorral** (Tocodynamometer - Home uterine activity monitoring, HUAM) magas rizikójú terheseknél korábban diagnosztizálható a koraszülés, sikereesebb lehet a terhesség prolongálása és összességében csökkenthető a neonatalis morbiditás.

(B)

(Török M., Bóta J., Gáti I.: Contraction monitoring with a manager calculator. Am. J. Obstet. Gynecol. 1992; 167:1989.)

(Colton T, Kayne HL, Zhang Y, Heeren T. A metaanalysis of home uterine activity monitoring. Am J Obstet Gynecol. 1995 Nov;173(5):1499-505.)

A pozitív eredményeket kísérleti körülmények között, szigorú feltételrendszer mellett igazolták. A gyakorlatban az eszköz csak a megfelelő, egyénre szabott és kontrollált profilactikus kezeléssel együtt alkalmas a koraszülés megelőzésére.

(Török M., Turi Zs., Kovács F: Ten years' clinical experience with telemedicine in prenatal care in Hungary. J. Telemed. Telecare, 1999;5:14-17.) (Török M, Gáti I: Selective contraction counters (SCC) and prenatuure birth prevention. J. Perinat. Med. 1992;20 (31):91.)

Amniocentesissel nyert magzatvíz vizsgálata alkalmas módszer a **magzati tüdő érettségének meghatározására**: bizonyos helyzetekben segítheti a kezelés megtervezését. A 33. terhességi hét előtt valószínűtlen, hogy a vizsgálat érett tüdőt igazolna. Szülésinductio esetén a 39. hétig indokolt a magzati tüdő érettségének vizsgálata. Csaknem mindegyik vizsgálati módszerre (lecitin/szfingomyelin arány, hab teszt, foszfátidilglicerol, fluorescens polarizáció, optikai denzitás, lamelláris test számlálás) jellemző, hogy sokkal nagyobb biztonsággal jósolják meg a magzati tüdő érettségét, mint annak éretlenségét (Érettség prediktív értéke >95%). A vizsgált paraméter szerint különböznek az érettség előrehaladottságának meghatározásában. Egyes tesztek alkalmasak hüvelyváladékból nyert minta értékelésére is (foszfátidilglicerol), mások a diabeteses terhesek értékeléséhez is használhatóak (fluorescens polarizáció). Bizonyos fajták nem befolyásol a vérrel vagy meconiummal való kontamináció (foszfátidilglicerol, lamelláris test számlálás). A magzati tüdő érettségének igazolása nem jelenti egyben az intraventricularis haemorrhagia és a necrotizáló enterocolitis kockázatának csökkenését.

Amniocentesissel nyert **magzatvíz tenyésztése** alkalmas az intraamniális infectio megállapítására, de a nyert információval nem javítható a perinatalis kimenetel.

III. Kezelés

A fenyegető koraszülés kezelése

A rendelkezésre álló kezelési módok közül egyik sem a koraszülés okát, hanem annak tüneteit kezeli. A tocolyticumok önmagukban nem alkalmasak a perinatális kimenetel javítására, ezért fenyegető koraszülés esetén a tocolyticus kezelés célja a szülés optimális körülményeinek elérése: az in utero szállítás lehetővé tétele a megfelelő felkészültségű ellátó intézetbe, valamint a corticosteroid prophylaxis hatásának kifejlődéséhez szükséges 48 óra elérése a koraszülés előtt. A tocolyticumoknak potenciálisan káros mellékhatásai lehetnek.

Ellenjavallt a koraszülés késleltetése a következő esetekben:

- Súlyos praeclampsia, egyéb súlyos anyai betegség
- Abruptio placentae
- Magzati distress
- Súlyos chorioamnionitis idő előtti burokrepedés mellett
- Elhalt magzat vagy súlyos, életképtelen magzati fejlődési rendellenesség
- Súlyos mellékhatások jelentkeznek a tocolyticum alkalmazásakor
- 2 ujjnyi (3 cm), kifejtett méhszájnál jobban progerdiált lelet

Ha a kezelés ellenére a koraszülés előrehalad (progrediál a méhszájlelet), a kezelést fel kell függeszteni.

A terminus előtt bekövetkező idő előtti burokrepedés kezelését részletesen az „Idő előtti burokrepedés” című protokoll tartalmazza. (Megjelenése későbbiekben várható.)

Ha a terminus előtt jelentkező rendszeres fájástevékenységhez nem társul a méhszájlelet változása, definíció szerint nem fenyeget koraszülés. Ezen terhesek hospitalizálása, ágynyugalomra fogása, tocolyticus kezelése fölösleges túlkezelést jelent. Igaz ez a megállapítás többes terhesség esetén is. A terhes fizikai aktivitásának, mozgásának korlátozása, megszakított környezetéből, munkájából való indokolatlan kivétele potenciálisan káros lehet. A stresszmentes életmód javasolandó.

A kezelés potenciális mellékhatásairól, előnyeiről és kockázatairól tájékoztatni kell a szülőket. (Tájékoztatáson alapuló beleegyezés) Fenyegető koraszülés esetén javasolt időben értesíteni a neonatológus kollégákat, hogy meg tudják tenni a szükséges előkészületeket.

Az **ágynyugalom**, mérsékelt fizikai aktivitás, nemi aktus kerülése általában jótékony hatásúak, különösen ha a vérzés is társul a tünetekhez.

Koraszülésre magas kockázatú terheseknél az ágynyugalom nem csökkenti a koraszülés valószínűségét, ezért az e célból történő hospitalizálás rutinszerűen nem javasolható. **(B)**

(Sosa C, Althabe F, Belizán J, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD003581.)

Ikerterhesek korai hospitalizációjával nem csökkenthető a koraszülés vagy a perinatalis mortalitás aránya, ezért ez rutinszerűen nem javasolt. **(B)**

(Crowther CA. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(1):CD000110.)

Bár nem áll rendelkezésre megfelelő bizonyíték a hospitalizáció előnyéről cervix incompetenciával szövődött esetekben sem, minden eset egyéni elbírálást igényel. Hármast vagy többes terhesek hospitalizációja valószínűleg jótékony hatású.

A **tocolyticumok** átlagosan néhány (2-7) nappal képesek megnyújtani a terhesség hosszát, ezért a perinatalis kimenetel lényeges javítására önmagukban (mortalitás, respiratoricus distress syndroma, intraventricularis vérzés) nem alkalmasak. **(A)**

(Gyetzvai K, Hannah ME, Hodnett ED, et al. Any tocolytic drug for preterm labour (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.)

Nincs egyértelműen ajánlható első vonalbeli tocolyticum: a terhességi kor és a mellékhatás profil alapján, egyéni mérlegelés szükséges.

Ha a sikeres akut tocolysist követően ismételten jelentkeznek fenyegető koraszülés tünetei, ismételhető a kezelés: a primaer kezeléshez hasonlóan nem várható tőle a koraszülés kockázatának csökkenése, vagy a neonatalis kimenetel javulása, célja is hasonlóan a szülés optimális körülményeinek biztosítása (In utero transport, corticosteroid prophylaxis).

- A **betamimeticumok** (salbutamol, terbutalin, ritodrin) a legelterjedtebben használt tocolyticumok: a terhesség 20. és 36. hete között intravénásan használva hatékonyak az uterus kontrakcióinak mérséklésében, használatukkal szignifikánsan csökkenthető a 48 órán belüli koraszülések aránya. Ugyanakkor nincsenek hatással a perinatalis mortalitásra és a respiratoricus distress syndroma előfordulási arányára. **(A)**

(Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18;(4):CD004352.)

A kontrakciók megszűnte után alkalmazott, fenntartó orális betamimeticum kezelés jótékony hatása a kimenetelre nem igazolt. **(B)**

(Dodd J, Crowther CA, Dare M, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD003927.)

Többes terhességben alkalmazott prophylacticus, orális betamimeticum kezelés esetén kevesebb az idő előtti fájástevékenység, azonban a koraszülés aránya nem csökkenthető. Ezért többes terhességben, prophylacticus célból, a koraszülés valószínűségének csökkentésére, rutinszerű alkalmazásuk nem javasolt. (Használatuk mellett nagyobb születési súly érhető el, de az alacsony születési súlyú és a dysmaturus újszülöttek aránya valamint a neonatalis mortalitás nem csökken.) **(B)**

(Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, Limpongsanurak S, Pereira L, Cheku B, Lumbiganon P. Prophylactic oral betamimetics for preventing preterm birth in women with a twin pregnancy Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3):CD004733.)

A betamimeticumoknak gyakran enyhe (palpitatio (48%), mellkasi fájdalom (10%), dyspnoe, tremor (39%), émelygés (20%), hányás, fejfájás (23%), hyperglycaemia, hypokalaemia), ritkán súlyos (tachycardia, tüdőoedema, myocardialis ischaemia) anyai mellékhatásai lehetnek, különösen többes terheseknél. Magzati, újszülöttkori mellékhatások lehetnek a magzati tachycardia, hyperinsulinaemia, hypo- és hyperglycaemia, myocardialis, septalis hypertrophia

Alkalmazásakor rendszeres pulsus-, vérnyomásellenőrzés, folyadékkegyenleg vezetése valamint mellkas auscultatio szükséges. A betamimeticumok befolyásolják a szénhidrát anyagcserét ezért diabeteses terheseknél szoros vércukor monitorizálás szükséges, különösen egyidejű corticosteroid prophylaxis esetén.

- Az oxytocinreceptor antagonist **atosiban** hasonlóan hatékony tocolyticum, mint a betamimeticumok, de kevesebb mellékhatása (émelygés (11%)) van. **(A)**

(Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3):CD004452.)

A kontrakciók megszűnte után alkalmazott fenntartó, subcutan atosiban kezeléssel meghosszabbítható az uterus nyugalmi időszaka, de ennek nincs hatása a neonatológiai kimenetelre, születési súlyra.

(B)

(Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R, Silver HM, Koltun WD, Millar L, et al. Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group. Am J Obstet Gynecol 2000;182:1184–90.)

- A **calcium csatorna blokkolók** hatékonyabbak a koraszülés megelőzésében, mint a betamimeticumok és kevesebb mellékhatással jár használatuk. **(B)**

(King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD002255.)

A rendelkezésre álló adatok alapján a kontrakciók megszűnte után alkalmazott fenntartó kezelés nem alkalmas a koraszülés megelőzésére, de további vizsgálatok szükségesek ennek eldöntésére.

(C)

(Ganekar NN, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD004071.)

Anyai mellékhatások: átmeneti hypotonia, fejfájás, émelygés, ritkán tüdőoedema. Magzati mellékhatások az anyai hypotóniával összefüggésben fordulhatnak elő, újszülöttkori mellékhatások nem ismertek. Magnézium szulfáttal való együttes adása kerülendő, mert a magnesium toxikus hatását erősítve hypocalcemiát, neuromuscularis blokádot, myocardialis depressziót, peripheriás vasodilatációt, collapsust okozhat.

Ezek a gyógyszerek nincsenek törzskönyveztve tocolysis indikációjára. Legelterjedtebb adagolása nifedipin 10 mg sublingualisan, 15 percenként ismételve az első órában, majd 60-160 mg/die retard készítmény.

- A non szelektív cyclo-oxigenáz gátló **indometacin** használatával valamelyest lecsökken a koraszülés aránya, nő az átlagos születéskori terhességi kor és az átlagos születési súly, és ritkábbak az anyai mellékhatások- a szokásos tocolyticumokhoz képest. Viszont gyakrabban figyelhető meg mellette postpartum vérzés. **(C)**

(King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;(2):CD001992.)

A non szelektív cyclo-oxigenáz gátló indometacin és a szelektív cyclo-oxigenáz inhibitorok koraszülésre kifejtett hatása között nem észleltek különbséget. Az indometacin nagy dózisu, elhúzódó adagolása a ductus arteriosus méhen belüli szűkületét, záródását, olygohydrantiont, valamint vese és agyi keringészavarokat képes előidézni, ezért használata csak a 32. hét előtt és maximum 72 óráig javasolt.

A pontos mellékhatásprofil felméréséhez további vizsgálatok szükségesek. Ez a gyógyszer sincsen törzskönyveztve tocolysis indikációjára.

- A **magnézium szulfát** nem hatékony a koraszülés megelőzésében vagy a szülés késleltetésében, ugyanakkor használata szignifikáns anyai (tachycardia, émelygés, szédülés, tüdőoedema) és magzati mellékhatásokkal (hypotonia, légzésdepresszió, perinatalis mortalitás növekedése) járhat. **(A)**

(A)

(Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD001060.

Gyetzai K, Hannah ME, Hodnett ED, et al. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. Obstet Gynecol 1999;94:869–877.)

Második trimeszterben megkezdett orális magnéziumpótlás mellett valószínűleg alacsonyabb a koraszülés, az alacsony születési súly, az intrauterin retardatio valamint a hospitalizáció és a szülés előtti vérzések aránya. Ezek bizonyítására megfelelő bizonyíték nem áll rendelkezésre.

(B)

(Makrides M, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD000937.)

Az etanol lényegesen kevésbé hatékony a koraszülés megelőzésében vagy a szülés késleltetésében a többi tocolyticumhoz képest, ezért tocolyticumként való alkalmazása nem javasolt.

(B)

(Lauersen NH, Merkatz IR, Tejani N, Wilson KH, Roberson A, Mann LI, Fuchs F. Inhibition of premature labor: a multicenter comparison of ritodrine and ethanol. Am J Obstet Gynecol. 1977 Apr 15;127(8):837-45.

- A **nitrogén monoxid donor nitroglicerín** alkalmas lehet az uterus relaxálására. A rendelkezésre álló adatok azonban nem elegendőek a hatékonyság megítélésére, ezért a koraszülés megelőzésére rutinszerű alkalmazása nem javasolt. **(C)**

(K Duckitt, S Thornton. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD002860.)

Használatával csökkent ugyan a koraszülés (<37. terhességi hét előtt bekövetkező szülés) aránya, de a 34. illetve a 32. hétnél kisebb koraszülések aránya valamint a perinatalis kimenetel nem változott. Az anyai mellékhatások ritkák, kivéve a fejfájást, amely jóval gyakoribb.

Tocolyticum	Dózis és adagolás módja	Ellenjavallatok	Anyai mellékhatások	Foetalis és neonatalis mellékhatások
Beta mimetikum	Terbutalin: 0,25 mg sc. 20 percenként, 3 órán keresztül (pulzus 120/min alatt maradjon)	Kardiális arrhythmia	Kardiális vagy kardiopulmonalis arrythmiák, tüdőoedema, myocardialis ischaemia, hypotensio, tachycardia	Foetalis tachycardia, hyperinsulinaemia, hyperglycaemia, myocardialis és septalis hypertrophia, myocardialis ischaemia
	Ritodrin**: kezdő dózis 50-100 ug/perc. Dózis 10 percenként emelhető 50 ug/perccel, amíg szükséges vagy mellékhatások nem jelentkeznek. Max. dózis 350 ug/ml	Beállítatlan pajzsmirigy betegség Beállítatlan diabetes mellitus	Metabolikus hyperglycaemia, hyperinsulinaemia, hypokalaemia, antidiuresis, pajzsmirigy funkció változása Tremor, palpitatio, idegesség, hányinger, hányás, láz, hallucináció	Neonatalis tachycardia, hypoglycaemia, hypocalcaemia, hyperbilirubinaemia, hypotensio, intraventricularis vérzés
Atosiban - oxytocin receptor inhibitor*	6,75 mg bólusban, majd 300 µg/perc telítő infusio 3 órán át, majd 100 µg/perc követő infusio 45 órán át (összdózis 330 mg)	-	Hányinger, hányás, fejfájás, szédülés, hypotensio, kipirulás, tachycardia, hyperglycaemia	Nem ismert
Magnézium szulfát	4-6 g bólusban, 20 perc alatt, majd 2-3 g/óra	Myasthenia gravis	Kipirulás, levertség, fejfájás, izomgyengeség, kettős látás, szájszárazság, tüdőoedema, szívmegállás	Letargia, hypotonia, légzési depresszió, elhúzódó adagolás esetén demielinizáció
Kalcium csatorna blokkolók	30 mg töltő dózis, majd 10-20 mg 4-6 óránként	Szívbetegség, anyai hypotensio (<90/50 Hgmm). Óvatosan adandó vesebetegség esetén. Magnézium szulfáttal való együttes adása kerülendő.	Kipirulás, fejfájás, szédülés, hányinger, átmeneti hypotensio	Nem ismert
Prostaglandin szintetáz inhibitorok	Indometacin: Töltődózis 50 mg rectalisan vagy 50-100 mg per os, majd 25-50 mg per os 6 óránként, 48 órán át	Vese vagy májfunkció károsodás	Hányinger, gyomorégés	Ductus arteriosus elzáródása, pulmonális hypertensio, reversibilis vesefunkció csökkenés olygohydramnionnal, intraventricularis vérzés, hyperbilirubinaemia, nekrotizáló enterocolitis
	Ketorolac**: töltődózis 60 mg im., majd 30 mg im. 6 óránként, 48 órán át	Aktív peptikus fekély	-	-
	Sulindac**: 200 mg per os 12 óránként, 48 órán át	Alvadási zavarok vagy thrombocytopaenia, NSAID érzékeny asthma, NSAID érzékenység	-	-

Forrás: Hearne AE, Nagey DA. Therapeutic agents in preterm labor: tocolytic agents. Clin Obstet Gynecol. 2000 Dec;43(4):787-801.

* Tractocile® (atosiban, Ferring, Svédország) hivatalos alkalmazási előirat alapján

** Magyarországon nem forgalmazott készítmény

A koraszülés háttérében gyakran subklinikai genitális tractus fertőzés áll. Ugyanakkor nem bizonyított, hogy álló burok esetén, fenyegető koraszülésnél rutinszerűen adott **antibiotikum kezeléssel** prolongálható lenne a terhesség, illetve javítható lenne a perinatalis kimenetel. Ezért fenyegető koraszülés esetén (álló burokkal) antibiotikum rutinszerű adása a koraszülés megelőzésére nem javasolható.

(A)

(King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD000246.)

Antibiotikus kezelés mellett csökken az anyai infectio aránya, de kiskockázatú terhességben a rutinszerűen adott kezelés nem költséghatékony.

Az antibiotikumok közül a penicillinszármazékok, az erythromycin, a piperacillin és a clindamycin hatásossága igazolt. Clavulansavval potenciozott amoxicillin alkalmazásakor a necrotizáló enterocolitis gyakoriságának szignifikáns növekedése figyelhető meg.

A **hydrálás** elméletileg, - az uterus vérátáramlásának javításával, valamint az antidiuretikus hormon és az oxytocin secretiojának csökkentésével, - hozzájárulhat az uterus contractilitásának csökkentéséhez. Ez a hatás a rendelkezésre álló adatok alapján a klinikumban nem bizonyítható, a hydrálástól nem várható specifikus tocolyticus hatás. (B)

(Stan C, Boulvain M, Hirsbrunner-Amagbaly P, Pfister R. Hydration for treatment of preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD003096.)

Dehydratio esetén természetesen megfelelő módon kezelni kell a terhest.

A **phenobarbital** elméletileg alkalmas lehet a magzat illetve a koraszülött agyi keringésének stabilizálására, a vérnyomás ingadozások csökkentésére, az agyi ischaemia mérséklésére. Azonban a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a koraszülés bekövetkezése előtt az anyának adott phenobarbital esetén nem csökken a periventricularis vérzés vagy a későbbi idegrendszeri fejlődési zavarok kockázata, ezért alkalmazása ilyen célból nem javasolt. (B)

(Crowther CA, Henderson-Smart DJ. Phenobarbital prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD000164.)

A koraszülés előtt az **anyának adott K vitaminnal** nem csökkenthető a koraszülöttnél a periventricularis vérzés kockázata. (B)

(Crowther CA, Henderson-Smart DJ. Vitamin K prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(1):CD000229.)

A 24-34. terhességi hét között, azoknál a terheseknél, akiknél 7 napon belül koraszülés fenyeget, javasolt az egyszerű **antenatalis corticosteroid kezelés**, mert segítségével csökkenthető a respiratoricus distress syndrome előfordulása, az intenzív kezelés, légzéstámogatás mértéke valamint az intraventricularis vérzés, a nekrotizáló enterocolitis, a szisztémás infekciók és az újszülöttkori halálozás aránya. Növeli az újszülött surfactant kezelésének eredményességét is, ugyanakkor számottevő mellékhatása nincs. Az anyai mellékhatások (anyai halálozás, chorioamnionitis, gyermekágyi szepszis) nem gyakoribbak.

(A)

(Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD004454.)

Többes terhesség esetén corticosteroid prophylaxis hatására valamelyest csökken a respiratoricus distress syndrome előfordulása de a különbség nem szignifikáns. (B)

(Murphy DJ, Caukwell S, Joels LA, Wardle P. Cohort study of the neonatal outcome of twin pregnancies that were treated with prophylactic or rescue antenatal corticosteroids. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 483-8.)

A 35-36. terhességi héten egyéni elbírálás szerint adható corticosteroid prophylaxis, de az egy respiratoricus distress syndrome megelőzéséhez szükséges kezelendő terhesek száma szignifikánsan megnő.

(A)

(Sinclair JC. Meta-analysis of randomized controlled trials of antenatal corticosteroid for the prevention of respiratory distress syndrome: discussion. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 335-44.)

A leggyakrabban alkalmazott kezelés: 2x12 mg betamethasone 24 óra alatt vagy 4x6 mg dexamethasone 48 óra alatt. Hydrocortisone alkalmazásával nem csökkenthető a respiratoricus distress. A neonatalis mortalitás csökkenése csak betamethasone esetében figyelhető meg. A betamethasone alkalmazása esetén csökken a periventricularis cystás leukomalacia előfordulása a 24-31. hét között született koraszülötteknél.

(Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. N Engl J Med 1999; 341: 1190-6.)

Más hatásban nem találtak különbséget a két szer között. Betamethasone oralis adagolása esetén a respiratoricus distress syndrome előfordulásában nincs különbség, de a neonatalis sepsis és az intraventricularis vérzés

szignifikánsan gyakrabban fordul elő. Rutinszerűen orális kezelés nem javasolt.

(B)

(Egerman RS, Mercer BM, Doss JL, Sibai BM. A randomized, controlled trial of oral and intramuscular dexamethasone in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1120–3.)

A corticosteroid prophylaxis esetén indokolt 24-48 órás tocolysis a hatás kifejlődéséhez. Az optimális hatás 24 órán túl de 7 napon belül észlelhető. 24 órán belüli adás esetén is szignifikánsan csökken a mortalitás, ezért ha várhatóan 24 órán belül lezajlik a szülés, akkor is javasolt a prophylaxis megadása.

Ha a koraszülés hosszabb időn keresztül fenyeget, a corticosteroid prophylaxis **ismétlése** egyéni elbírálást igényel.

A corticosteroid prophylaxis ismétlésével csökkenthető az újszülött tüdőbetegségének súlyossága, a szükséges surfactant mennyisége. Az előnyök és kockázatok pontos azonosításához nem áll rendelkezésre kellő bizonyíték, ezért a rutinszerűen ismételt prophylaxis egyéni elbírálást igényel.

(A)

(Crowther CA, Harding J. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD003935.)

A rendelkezésre álló adatok alapján egyéb kimeneteli mutatókban (respiratoricus morbiditás, retardatio, perinatalis mortalitás, periventricularis vérzés, periventricularis leucomalacia, anyai infectio) nem igazolható különbség ismételt adás esetén.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

A szakmai protokoll érvényessége: 2009. december 31.

VII. Melléklet

Bizonyítékok és ajánlások szintjei

Az ajánlás foka	Bizonyíték
A	Közvetlenül I. szintű bizonyítékon alapul
B	Közvetlenül II. szintű bizonyítékon alapul, vagy I. szintű bizonyítékból vezethető le.
C	Közvetlenül III. szintű bizonyítékon alapul, vagy I. vagy II. szintű bizonyítékból vezethető le.
D	Közvetlenül IV. szintű bizonyítékon alapul, vagy I., II. vagy III. szintű bizonyítékból vezethető le.
J (Tapasztalati jótanács)	Az irányelv fejlesztő csoport álláspontja
A bizonyíték foka	Forrás
I	A bizonyíték randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) metaanalíziséből (Ia), vagy legalább egy randomizált kontrollált tanulmányból (Ib) származik.
II	A bizonyíték legalább egy kontrollált, nem randomizált vizsgálatból (IIa) vagy legalább egy kísérletes vizsgálatból (IIb) származik.
III	A bizonyíték leíró jellegű tanulmányokból, - összehasonlító, eset-kontroll tanulmányokból származik.
IV	A bizonyíték szakértő bizottságok jelentésén, elismert szaktekintélyek véleményén, klinikai tapasztalatán alapszik.

(Eccles M, Mason J (2001) How to develop cost-conscious guidelines. Health Technology Assessment 5 (16) nyomán)