

# POSEBNOSTI OKUŽB V NOSEČNOSTI

---

Okužbe, ki ogrožajo nosečnico

Petra Bogovič

# UVOD

- Okužbe v nosečnosti so pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti.
- Predstavljajo stanje, ker sta potencialno **ogrožena dva – nosečnica in plod.**
- V **večini primerov** potekajo **enako** kot pri ostalem prebivalstvu.
  - Prizadenejo lahko različne organske sisteme.
  - Večina je lokalnih.
  - Ne vplivajo na razvijajoči se plod.
- **Lahko** potekajo **drugače, težje in z več zapleti** (fiziološke spremembe, spremenjen imunski odziv).
  - Ogrožajo zdravje nosečnice in ploda.

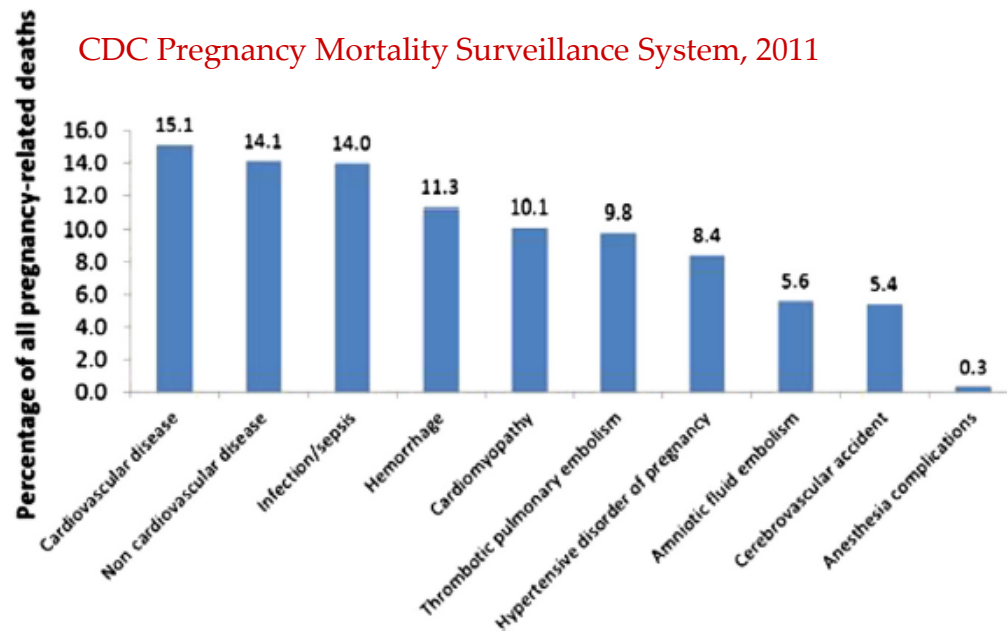
# Spremembe v nosečnosti

- Anatomske, fiziološke in biokemične (hormoni, noseča maternica).
  - So obsežne, pojavijo zgodaj po zanositvi.
  - Telesne tekočine, srce in krvni obtok, krvne spremembe, dihala, sečila, prebavila, imunski sistem.
  - Poznavanje in razumevanje teh sprememb je pomembno tudi za razlikovanje med nosečnostnimi simptomi in simptomi bolezni.
- Spremenjen imunski odziv (zaščita ploda pred materinim vnetnim odgovorom).
  - Zavora celično posredovanega imunskega odziva.
  - Humoralni odziv nespremenjen/okrepljen.
  - Večja **dovzetnost za nekatere okužbe**.
  - **Težji potek** (virusne in glivne okužbe).

- **Maternalna umrljivost** (smrt ženske v nosečnosti ali v prvih 42 dneh po porodu zaradi kakršnega koli vzroka, ki je povezan z nosečnostjo in postopki v nosečnosti):

~12 žensk na 100.000 živorojenih otrok

(430 do 1000 žensk na 100.000 živorojenih otrok v nerazvitih deželah).



- Neugodni učinki na plod/novorojenca: prezgodnji porod, intrauterini zastoj rasti, prirojene razvojne nepravilnosti, neonatalno obolenje, splav ali mrtvorojenost.

# Okužbe povezane z nosečnostjo

1. Okužbe, ki primarno prizadenejo plod oz. novorojenca (prirojene ali intrauterine, obporodne in poporodne).

## 2. Okužbe, ki primarno prizadenejo nosečnico.

- ❖ Okužbe v času nosečnosti: zapleten pielonefritis, intraamnijske okužbe, okužbe dihal.
- ❖ Porod, poporodno obdobje: endometritis, okužba pooperativne rane (nekrozantni fasciitis), septični tromboflebitis medeničnih ven.
- ❖ Sepsa

## Nosečnica z okužbo - **ZDRAVLJENJE !**

- Uporaba zdravil v nosečnosti - koristi in tveganja (za nosečnico in za plod)
- Več sistemov razvrščanja zdravil glede vpliva reprodukcijo oz. glede na tveganje za nastanek poškodb na plodu.
  - Pri razvrščanju upoštevajo razmerje med koristjo in tveganjem.
  - Raziskave na brejih živalih, retrospektivne raziskave »primer-kontrola«, poročila o primerih, podatki iz registrov.

# Nosečnica z okužbo - ZDRAVLJENJE !

Dostopno na : <http://www.fda.gov/fdac/>

SKUPINA	DEFINICIJA
A	Kontrolirane raziskave pri nosečnicah niso pokazale povečane nevarnosti za razvoj nenormalnosti pri plodu.
B	Raziskave na živalih niso dokazale škodljivosti za plod, vendar kontrolirane raziskave na nosečnicah niso bile opravljene ALI raziskave na živalih so dokazale škodljivost za plod, vendar kontrolirane raziskave na nosečnicah škodljivosti za plod niso potrdile.
C	Raziskave na živalih so dokazale škodljivost za plod, kontrolirane raziskave na nosečnicah niso bile opravljene ALI Raziskave na živalih in kontrolirane raziskave na nosečnicah niso bile opravljene.
D	Kontrolirane ali opazovalne raziskave na nosečnicah so potrdile škodljivost za plod, vendar lahko korist pretehta potencialno nevarnost.
X	Kontrolirane ali opazovalne raziskave na živalih ali nosečnicah so potrdile škodljivost za plod. Uporaba učinkovin je prepovedana pri ženskah, ki so ali lahko postanejo noseče.

# Antibiotiki

SKUPINA	PROTIBAKTERIJSKE UČINKOVINE
A	/
B	fenoksimetilpenicilin, benzilpenicilin, ampicilin, sulbaktam, amoksicilin, klavulanska kislina, piperacilin, tazobaktam, kloksacilin, cefazolin, cefuroksim, cefotaksim, ceftriakson, ceftazidim, cefaklor, cefepim, aztreonam, etambutol, linkomicin, ertapenem, meropenem, eritromicin, azitromicin, klindamicin, vankomicin po., metronidazol
C	imipenem, cilastatin, klaritromicin, rifampicin, izoniazid, pirazinamid, ciprofloksacin, norfloksacin, moksifloksacin, levofloksacilin, linezolid, trimetoprim, sulfametoksazol, vankomicin iv., gentamicin
D	amikacin, netilmicin, streptomycin, tobramicin, doksiciklin



# Protivirusne učinkovine

- V skupino B (FDA) so uvrščeni: aciklovir, valaciclovir ter nekatera zdravila za zdravljenje okužbe s HIV.
- Večina protivirusnih zdravil je razvrščenih v skupino C (FDA).

# Protiglivna zdravila

**Table 2.** Antifungal drugs and risk category in pregnancy (adapted from the Federal Register)<sup>39</sup>

	Designation
Polyenes	
amphotericin B	B
nystatin <sup>a</sup>	A
Azoles	
ketoconazole	C
fluconazole	
low-dose regimen (150 mg/day)	C
high-dose regimen (400–600 mg/day)	D
itraconazole	C
voriconazole	D
posaconazole	C <sup>b</sup>
topical azoles	C
Echinocandins	
caspofungin	C <sup>b</sup>
miconazole	C <sup>b</sup>
anidulafungin	C <sup>b</sup>
Antimetabolites	
flucytosine	C
Squalene epoxidase inhibitors	
terbinafine	B
Miscellaneous	
griseofulvine	C

<sup>a</sup>Topical antifungal.

<sup>b</sup>No human data.

*J Antimicrob Chemother* 2015; **70**: 14–22  
doi:10.1093/jac/dku355 Advance Access publication 8 September 2014

Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

## Antifungal drugs during pregnancy: an updated review

Benoît Pilmis<sup>1</sup>, Vincent Jullien<sup>2</sup>, Jack Sobel<sup>3</sup>, Marc Lecuit<sup>1</sup>, Olivier Lortholary<sup>1</sup> and Caroline Charlier<sup>1\*</sup>

# Sepsa

- Tretji najpogostejši vzrok maternalne umrljivosti.
  - WHO (2003-2012) - 10,7 %; CDC-Pregnancy Mortality Surveillance System (2011) - 14 %.
- Pogostost z nosečnostjo povezane sepse narašča.
  - Višja starost nosečnic, več spremljajočih bolezni.
  - ZDA: pogostost hude sepse v zadnjih 10 letih narastla za >200 %.
- **17 % v času nosečnosti, 36 % ob porodu, 47 % po porodu.**
  - Rodila (61 %), sečila (25 %).
  - Streptokoki skupine B (sepsa ob/po porodu), *E. coli* (sepsa med nosečnostjo).
  - V 14% zdravljenje v EIT.
  - Prezgodnji porod, visoka stopnja perinatalne umrljivosti.

# Sepsa – dejavniki tveganja

- **Čas nosečnosti:** debelost, podhranjenost, motena toleranca za glukozo in sladkorna bolezen, anemija, slabo zdravstveno varstvo, črna rasa, motena imunost, brezsimptomna bakteriurija, invazivni posegi (amniocenteza, biopsija horionskih resic, cerklaža), kolonizacija rodil s *Streptococcus agalactiae*.
- **Obporodno obdobje:** dolg porod, >5 vaginalnih pregledov v času poroda, carski rez (5-20x večje tveganje za sepsa), kolonizacija rodil s *Str. agalactiae*.
- **Poporodno obdobje:** zastala placenta, carski rez, travmatski vaginalni porod, razpokane prsne bradavice, kolonizacija rodil s *Str. agalactiae*.

# Okužbe sečil

- Pogoste okužbe.
  - Akutni cistitis (1-4 %), akutni pielonefritis (0,5-2 %).
- Brezsимptomna bakteriurija (2-10 %).
  - Najpogosteje v prvem trimesečju (2/3 primerov).
  - Okužba sečil v preteklosti, SB, 2.,3....rodke, nižji socialni sloj.
  - 30-40 % nezdravljenih zbolijo za akutnim pielonefritisom (3-4x pogosteje kot nenoseče ženske) in le 3-4 % zdravljenih.
  - GBS bakteriurija (pokazatelj kolonizacije rodil) – prezgodnji razpok plodovih ovojev, prezgodnji porod, neonatalne okužbe
- Fiziološke spremembe (progesteron, noseča maternica).
  - Razširitev ledvičnih mehov in sečevodov, upočasnjena peristaltika sečevodov, zmanjšan tonus VU sfinktra, povečana kapaciteta mehurja
- Spremenjena sestava seča (višji pH; glukoza, aminokisliline, razgradni produkti hormonov).

# Akutni pielonefritis v nosečnosti

- Zapletena okužba sečil.
- Najpogosteje v 2. in 3. trimesečju nosečnosti.
- *E. coli* (63-85 %), *K. pneumoniae* (~8 %), KNS (do 15 %), *S. aureus* (do 8 %), GBS (2-7 %).
- Lahko težji potek, pogostejši zapleti (nosečnica, plod).
  - Bakteriemija v 15-20%.
  - Zapleti (bakterijski endotoksini, sistemski vnetni odgovor): akutna ledvična odpoved, hipertenzija in preeklampsija, septični šok, trombocitopenija, anemija, ARDS.
  - Prezgodnji porod, nizka porodna teža.

Tabela: Priporočila za izkustveno zdravljenje okužb sečil pri nosečnicah

OKUŽBA	ANTIBIOTIK	ODMEREK, način	TRAJANJE (dnevi)
<b>Akutni cistitis</b>	nitrofuranton	100 mg/12 ur p.o.	7
	cefaleksin	250 mg/6 ur p.o.	7-10
	amoksi/klav	250/125 mg/8 ur do 875/125 mg/12 ur p.o.	7-10
<b>Akutni pielonefritis</b>	amoksi/klav	1000/200 mg/12 ur i.v. ali 875/125 mg/12 ur p.o.	10-14
	cefuroksim	750-1500 mg/12 ur i.v. ali 500 mg/12 ur p.o.	10-14
	ceftriakson	1-2 g/24 ur i.v.	10-14
	cefotaksim	2 g/8 ur i.v.	10-14
	ceftibuten	400 mg/24 ur p.o.	5
	cefiksim	400 mg/24 ur ali 200 mg/12 ur p.o.	10-14

*Logar M, Zakotnik B. Okužbe sečil. In Tomažič J, Strle F eds. Infekcijske bolezni*

- Brezsимptomno bakteriurijo zdravimo glede na občutljivost v urinokulturi osamljene bakterije, 3(5)-7 dni.

# Intraamnijske okužbe<sup>1</sup>

- Okužbe, ki prizadenejo plodovnico, plodove ovoje, posteljico in/ali plod.
- Ascendentno / hematogeno-transplacentarno / neposreden vnos.
- Pri 0,5-10,5 % porodov, pogosto potekajo subklinično.
- V 45-70 % so povezane z prezgodnjim razpokom plodovih ovojev.
- So vzrok za 50 % porodov pred 30. tednom nosečnosti.
- Povzročajo 10-40 % obporodnih vročinskih bolezni pri materah ter 20-40 % okužb novorojencev (sepsa, pljučnica).
- Spolno prenosljive okužbe, bakterijska vaginoza, kolonizacija rodil z GBS, invazivni posegi/monitoring, dolg porod.
- Večinoma polimikrobne okužbe (vaginalna in črevesna flora).
  - 2/3 okužb povzročenih z dvema ali več patogeni.
  - *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, GBS, *E. coli*, enterokoki, *Bacteroides fragilis*...



# Intraamnijske okužbe<sup>1/2</sup>

- Vročina, občutljiva/boleča maternica, tahikardija nosečnice in ploda (>160 utripov/min), motna in smrdeča plodovnica.
- Bakteriemija v 5-10 % primerov.
  - Pogosteje pri okužbah povzročenih z GBS (18 %) in E. coli (5 %).
- Huda sepsa in septični šok redka (če terapija pričeta pravočasno)
- Povečano tveganje za zaplete pri porodu.
  - Vaginalni porod: krvavitve (atonija maternice) in endometritis.
  - Carski rez: okužba rane, endometriitis.
- Zapleti pri plodu/novorojencu:
  - Pogostejši pri prezgodnjem porodu.
  - Sepsa/septični šok, pljučnica, meningitis, intraventrikularna krvavitev.

# Pljučnica v nosečnosti<sup>1</sup>

- Pogostost 0,78-2,7/1000 rojstev.
- Bolnišnična oskrba zaradi pljučnice 1,51/1000 rojstev (1,47/1000, ne-noseče kontrole).
- ¼ nosečnic, ki zboli za pljučnico, ima spremljajoče bolezni (najpogostejši astma in anemija; kajenje, zloraba alkohola, cistična fibroza, stanja z oslABLjeno imunostjo...).
- Lahko težji potek in več zapletov.
  - Umetno predihavanje pri 10-20 % (za 12 % vseh intubacij v nosečnosti je vzrok pljučnica), bakteriemija pri 16 %, empiem pri 8 %.
  - Maternalna umrljivost <4 % (večina primerov pri nosečnicah s pljučnimi in srčnimi obolenji).
  - Prezgodnji porod, nizka porodna teža.

# Spremembe v nosečnosti, ki zajemajo dihala

- Dvig prepone (4-5 cm), povečanje obsega prsnega koša (relaksacija vezi).
  - Poraba kisika v nosečnosti večja za 15-20 % → povečanje MV za 30-40 %
    - Na račun povečanja DV, frekvenca dihanja in VC nespremenjeni.
    - Za 20 % se zmanjšajo ekspiratorni rezervni volumen, funkcionalna rezidualna kapaciteta in rezidualni volumen.
  - ↑ PaO<sub>2</sub> in ↓ PaCO<sub>2</sub> v materini krvi → respiratorna alkalozna, ki se kompenzira s povečanim izločanjem bikarbonata preko ledvic.
    - (+) Premik disociacijske krivulje Hb v desno (↓ afiniteta materinega Hb za O<sub>2</sub>, olajšan transport kisika do ploda).
    - (-) Nagnjenost k acidozi.
  - Povečanje celokupne vode in pretoka skozi pljuča.
- Zmanjšana sposobnost kompenzacije simptomov/znakov pljučne bolezni.

# Pljučnica v nosečnosti<sup>1/2</sup>

- Pogostejša v 3. trimesečju.
- Vročina, mrzlica, kašelj, plevritična prsna bolečina, dispneja.
  - Ločevanje med bolezenskimi simptomi in simptomi, ki so posledica fizioloških sprememb.
    - Dispnejo v 19. tednu občuti 50 %, v 31. tednu pa 76 % nosečnic.
- Fizikalni pregled – občutljivost 47-69 %, specifičnost 58-75 %.
  - Krepitacije bazalno - konsolidacija parenhima zaradi dviga prepone.
- Diagnozo potrdimo z RTG pc.
  - običajno zadostuje AP posnetek.
  - obremenitev s sevanjem majhna (<0,01 mGy).
- **Bakterijska in virusna pljučnica** (5% pljučnic z dokazanim povzročiteljem; gripa in VZV).

## *Bakterijska pljučnica*

- *Streptococcus pneumoniae* (17 %), *Haemophilus influenzae* (6 %)
- *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, klamidije, *Klebsiella pneumoniae*.
- *Staphylococcus aureus* (sekundarna okužba po gripi).

## Gripa

- Okužba z virusom gripe v nosečnosti (tip A) – težji potek bolezni, pogostejši zapleti, višja smrtnost.
  - Smrtnost v pandemijah 1918/19 in 1957/58 30-50 %.
  - Podobne ugotovitve tudi za sezono 2009/10 (H1N1), smrtnost 5 % (v splošni populaciji 1 %).
  - Večina smrti posledica fulminantne virusne pljučnice, sekundarne bakterijske okužbe.
- Najbolj ogrožene so nosečnice v zadnjem trimesečju in porodnice do 14 dni po porodu.
  - Pljučnica (12 %), miokarditis (1 %).
- Ni dokazov za večjo dovzetnost za okužbo.
- Podatkov o škodljivih učinkih na plod je malo.
  - Transplacentarni prenos, redek, H5N1.
  - 2013, meta analiza opazovalnih raziskav, 1. trimesečje: prirojene nenormalnosti (razcepljena ustnica, hidrocefalus, srčne hibe).

# Gripa

- Zaviralci nevraminidaze (oseltamivir–več kliničnih izkušenj in zanamivir).
  - Skrajšata trajanje simptomov/znakov bolezni (če jih damo v prvih 2 dneh bolezni), zmanjšata virusno breme (kužnost?).
  - Oseltamivir verjetno zmanjša možnost zapletov.
  - Čimprej (znotraj 2 dni), lahko kasneje.
  - Oseltamivir 2 x 75 mg; 5 dni.
  - Podaljšano zdravljenje?, višji odmerki? – ni podatkov, ki bi podpirali
- Cepljenje – najučinkovitejši način preprečevanja.
  - CDC (2004) ga priporoča vsem nosečnicam (ne glede na trimeser) in vsem, ki bi lahko bile noseče v sezoni gripe.
  - Inaktivirano cepivo varno in primerljivo učinkovito.
- Kemoprofilaksa – le v posebnih okoliščinah.
  - Oseltamivir in zanamivir–omejena sistemska absorpcija; !zapleti na dihalih

# Okužbe z virusom varičela-zoster v odrasli dobi

- ~10 % odraslih dovzetnih za primarno okužbo z virusom varičela-zoster.
  - Težji potek (gost izpuščaj, bule, nekroze; prizadetost pljuč (5,5-16,5 %), OŽ).
  - Pogostejši zapleti (50x; sekundarne bakterijske okužbe – lokalne, sistemske).
  - Smrtnost se s starostjo povečuje.
- Primarna okužba z VZV v nosečnosti 0,5-0,7/1000 nosečnic.
  - 1. in 2. trimesečje, tik pred/po porodu – bolj ogrožen plod/novorojenček (sindrom prirojenih noric (1,2-2 %), hude neonatalne norice).
  - 3. trimesečje - bolj ogrožena nosečnica (pnevmonitis).



## *Varičela-zoster pnevmonitis v nosečnosti*

- Podobno pogost kot pri ne-noseči odrasli populaciji.
- Poteka v hujši obliki in ima višjo smrtnost (11-35 %).
  - Bolj ogrožene so nosečnice, ki zbolijo po 20. tednu nosečnosti
- Pogostejši v 2. in 3. trimesečju nosečnosti.
- Tveganje večje pri kadilkah, starejših nosečnicah in pri obsežnem izpuščaju (več kot 100 mehurčkov).
- Aciklovir 10 mg/kg/8 ur i.v. 5-10 dni.
- Dovzetne nosečnice (IgG VZV neg.) po stiku zaščitimo s specifičnimi i.v. VZV imunoglobulini (čimprej oz. znotraj 96 ur po stiku, do 10 dni po)
  - Preprečujemo bolezen nosečnice, sindrom prirojenih noric??
- Aciklovir 800 mg 5x/dan p.o. 5-7 dni.

# Zaključki

- Okužbe v nosečnosti so pomemben vzrok maternalne obolevnosti in umrljivosti.
- Zaradi fizioloških sprememb in spremenjenega imunskega odziva je lahko potekajo drugače, težje in z več zapleti.
- Pristop k diagnostiki je praviloma enak kot pri ostali populaciji...
- ...pri zdravljenju pa se na tehtnico postavlja teratogenost učinkovin (prirojene okvare ploda) ter tveganje za mater (in plod) ob nezdravljeni bolezni.
  - Priporoča se uporaba zdravil, ki so že dlje časa v uporabi in jih ne povezujejo z okvarami ploda.
- Okužbe, ki lahko najpogosteje zapletejo nosečnost so okužbe sečil, okužbe rodil in intraamnijske okužbe, okužbe dihal in sepsa.