

# POSEBNOSTI OKUŽB V NOSEČNOSTI

---

Okužbe, ki ogrožajo nosečnico

Petra Bogovič

14. junij 2018

# Okužbe v nosečnosti

- Okužbe so pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti nosečnic
- Ogrožajo dva – nosečnico in plod

**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
- 239 žensk na 100.000 živorojenih otrok v nerazvitih deželah

*WHO, 2015*

Najpogostejši vzroki: krvavitve (večinoma po porodu), **okužbe**, visok krvni tlak (preeklampsija in eklampsija), zapleti poroda, ne-varen splav

*Lancet Global Health, 2014*

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

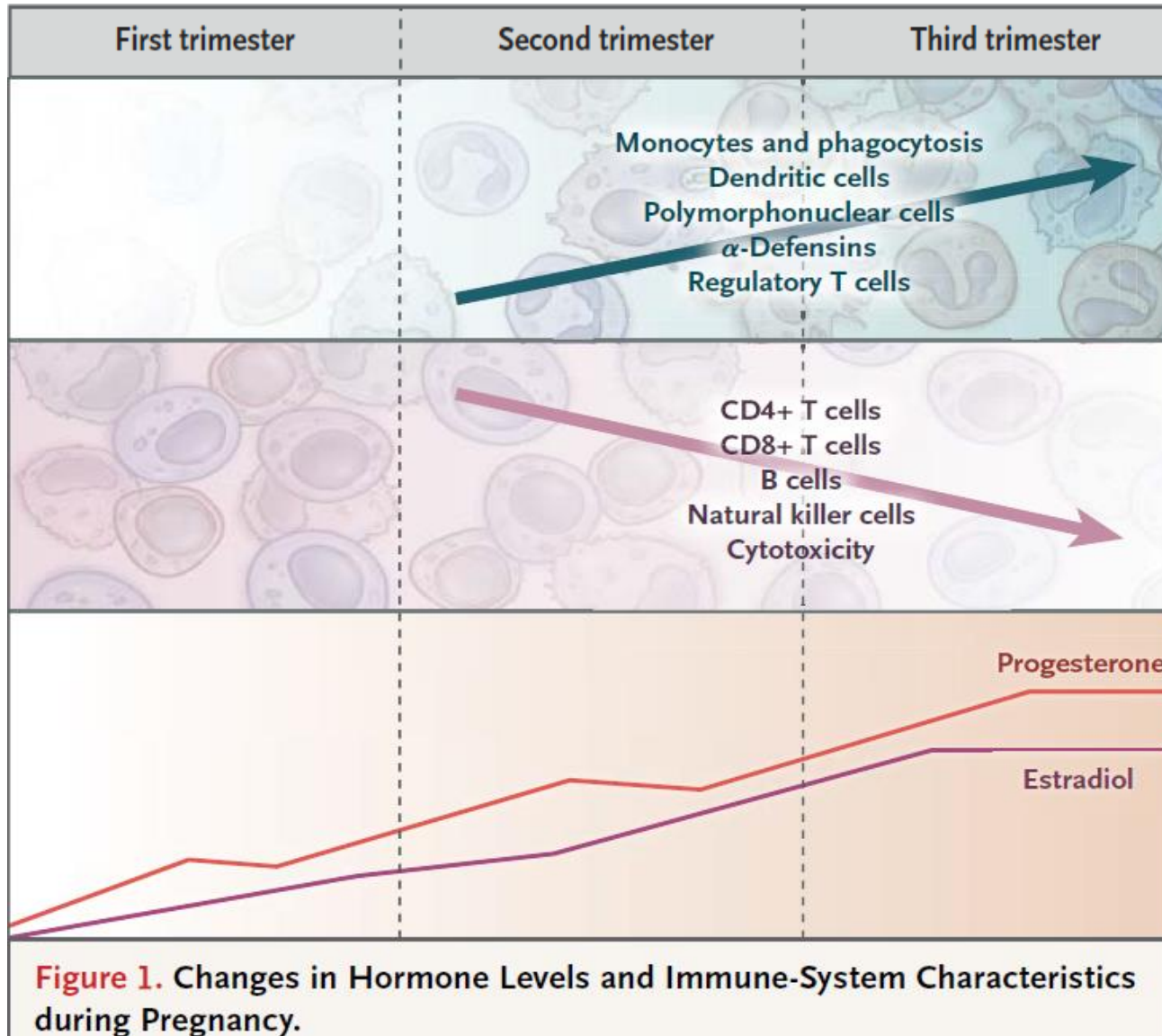
# Posebnosti okužb v nosečnosti

- V večini primerov potekajo enako kot pri ostalih ljudeh
  - So lokalne, ne vplivajo na razvijajoči se plod
- Nekateri so pogostejši
- Nekateri potekajo težje in z več zapleti
- Diagnostika
- Zdravljenje

# Fiziološke spremembe v nosečnosti

- noseča maternica, hormoni

- Pojavijo zgodaj po zanositvi, najbolj izražene so v 3. trimesečju
- **Rodila, presnova vode in hematološke spremembe, srce in krvni obtok, dihala, sečila, prebavila**
- **Prilagoditev imunskega odziva** (zaščita ploda pred materinim vnetnim odgovorom) – estradiol in progesteron
  - Prirojen
  - Pridobljen – celični in humoralni



**Table 1.** Infections Associated with Increased Susceptibility or Severity among Pregnant Women, and Relevant Clinical Guidance, According to the Strength of the Evidence for an Association.

Infection	Increased Susceptibility	Increased Severity	Prevention Strategies	Management Strategies*
<b>Stronger evidence</b>				
Influenza	No	Yes	Influenza vaccination; antiviral prophylactic medication for selected patients	Early identification; early antiviral therapy; supportive care
Hepatitis E virus infection	No	Yes	Sanitation programs	High index of clinical suspicion; supportive care
Herpes simplex virus infection (dissemination with primary infection)	No	Yes	Protection from sexually transmitted infections during pregnancy	High index of clinical suspicion; antiviral therapy; supportive care; care of the newborn
Malaria (mainly due to <i>Plasmodium falciparum</i> )	Yes	Yes	Intermittent preventive therapy; insecticide-treated bed nets (for areas where malaria is endemic); appropriate prophylaxis (for travelers)	Early identification; appropriate antimalarial therapy; supportive care
Listeriosis	Yes	No	Dietary guidance	Early identification; appropriate antimicrobial therapy; care of the newborn

**Table 1.** Infections Associated with Increased Susceptibility or Severity among Pregnant Women, and Relevant Clinical Guidance, According to the Strength of the Evidence for an Association.

Infection	Increased Susceptibility	Increased Severity	Prevention Strategies	Management Strategies*
<b>More limited evidence</b>				
Measles	No	Yes	Vaccination	High index of clinical suspicion; supportive care
Smallpox	No	Yes	Vaccination	Very high index of clinical suspicion; supportive care
Human immunodeficiency virus type 1 infection	Yes	No	Consistent and correct condom use; protection from sexually transmitted diseases during pregnancy	Early identification; antiretroviral therapy
Varicella	No	Yes	Vaccination	Appropriate antiviral therapy; supportive care
Coccidioidomycosis	No	Yes	No proven methods of prevention	Early identification; appropriate antifungal therapy



# Okužbe v nosečnosti

## Čas nosečnosti

- **Okužbe sečil** (pogostejše)
- Intraamnijske okužbe
- **Okužbe dihal** (hujši potek – predvsem gripa, VZV pnevmonitis)

## Porod, poporodno obdobje

- Endometritis
- Okužba pooperativne rane
- Septični tromboflebitis medeničnih ven

**Primarna HSV okužba** (hujši potek), **Hepatitis E** (hujši potek),  
**Listerioza** (večja dovzetnost), **Malaria** (večja dovzetnost, hujši potek)

# Protimikrobne učinkovine v nosečnosti

- Njihova uporaba je neizogibna
- Skoraj vsa zdravila prehajajo iz materinega krvnega obtoka v krvni obtok ploda
  - Za večino učinkovin njihov neškodljiv/škodljiv vpliv na plod ni dokazan s kvalitetnimi raziskavami (raziskave na živalih, retrospektivne raziskave »primeri-kontrole«, poročila o primerih, podatki iz registrov)
- Nezdravljena bolezen lahko škodljivo vpliva na plod (spremenjena presnova, okužba ploda)
- Škodljivi učinek zdravila – narava učinkovine (zdravila vzrok le za 2-3 % prirojenih nepravilnosti, le ~ 30 zdravil/skupin zdravil so verjetni/dokazani teratogeni), razvojna stopnja zarodka/ploda, odmerek, trajanje izpostavljenosti, součinkovanje z drugimi snovmi (alkohol, kajenje...)

# KATEGORIJE PROTIMIKROBNIH ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Skupina B	Skupina C	Skupina D	Skupina X
<b>PROTIBAKTERIJSKE UČINKOVINE</b>			
fenoksimetil-penicilin V, benzilpenicilin-penicilin G, kloksacilin, ampicilin, amoksisicilin, sulbaktam, klavulanska kislina, piperacilin, tazobaktam, cefazolin, cefaklor, cefuroksim, cefotaksim, ceftazidim, ceftriakson, cefepim, aztreonam, meropenem, ertapenem, eritromicin, azitromicin, klindamicin, linkomicin, etambutol, metronidazol	imipenem, cilastatin, trimetoprim/sulfametoksazol ° klaritromicin, gentamicin, ciprofloksacin, norfloksacin, levofloksacin, moksifloksacin, vankomicin, pirazinamid, linezolid, rifampicin, izoniazid, bacitracin	amikacin, netilmicin, streptomycin, tobramicin, doksiciklin, trimetoprim/sulfametoksazol °	metronidazol (v 1. trimesečju)
<b>PROTIVIRUSNE UČINKOVINE</b>			
aciklovir, valaciklovir, atazanavir, darunavir, nelfinavir, ritonavir, didanozin, telbivudin, etravirin, enfuvirtid, maravirok, imikvimod	ganciklovir, foskarnet, cidofovir, lamivudin, indinavir, tipranavir, lopinavir, abakavir, adefovir, entekavir, stavudin, zidovudin, nevirapin, raltegravir, zanamivir, oseltamivir, amantadin, IFNβ-1b, IFNα-2b, IFNβ-1a, peg-IFNα-2b, peg-IFNα-2a, IFNα-2°	efavirenz fludarabin	ribavirin
<b>PROTIGLIVNE UČINKOVINE</b>			
amfotericin B, nistatin lokalno terbinafin	ketokonazol, flukonazol (150 mg/dan), nistatin sistemsko, ehinokandini, mikonazol, ekonazol, posakonazol itakonazol	vorikonazol, flukonazol (400-600 mg/dan)	
<b>UČINKOVINE Z DELOVANJEM NA PARAZITE</b>			
prazikvantel, progvanil, permetrin – topično	mebendazol, albendazol, atovakon, klorokin, kinidin, meflokin, pentamidin, ivermektin, pirimetamin	primakin, kinin	

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

# Zdravljenje okužb v nosečnosti

Protimikrobno zdravilo predpišemo le, kadar zanj obstaja indikacija

- Izogibamo se novim učinkovinam  
(uporabljamo stara, že preizkušena zdravila, ki so se izkazala kot varna)
- Monoterapija ima prednost pred različnimi kombinacijami
- Sledimo pravilu »manj škodljivo«
- Upoštevamo priporočeni čas zdravljenja

# Okužbe sečil

V nosečnosti pogoste (pogostejše kot pri nenosečih ženskah)

- **Cistitis: 1–2 %**
- **Pielonefritis: 0,5–2 %** (večina primerov v 2. in 3. trimesečju)
- Strukturne in funkcionalne spremembe → zastoj seča in refluks iz spodnjih v zgornja sečila
  - Razširitev ledvičnih mehov in sečevodov
  - Upočasnjena peristaltika sečevodov
  - Zmanjšan tonus VU sfinktra
  - Povečana kapaciteta mehurja
  - Mehanski pritisk noseče maternice
- Spremenjena sestava seča (višji pH; glukoza, aminokislina, razgradni produkti hormonov) → ustrežnejše gojišče

# Brezsимptomna bakteriurija v nosečnosti

- Pri **2–7 % nosečnic** (enako pogosta kot pri nenosečih ženskah)
  - Pogostejša v zgodnji nosečnosti ( $\frac{3}{4}$  v 1. trimesečju)
- 30–40 % nezdravljenih zbolijo z akutnim pielonefritisom (3–4x pogosteje kot nenoseče ženske)
  - jo aktivno iščemo in zdravimo
- Diagnostična preiskava je kvantitativna urinokultura
  - **Dokaz pomenljive bakteriurije ( $\geq 10^5$  CFU/ml), enaka bakterija, dva pravilno odvzeta jutranja vzorca seča, v dveh zaporednih dneh**
  - V klinični praksi običajno en odvzem; ponovitev se svetuje v primeru, ko v urinokulturi porašča netipičen uropatogen

# Okužbe sečil – povzročitelji, klinična slika & zapleti

- *E. coli* (63–85 %), KNS (do 15 %), *Klebsiella pneumoniae* (~8 %), *S. aureus* (do 8 %), GBS (2–7 %)
- Frekvenca & urgenca (spodnja sečila)  
bolečina v križu oz. ledveno (zgornja sečila)  
→ Analiza seča (sediment) in urinokultura
- Več zapletov (pri okužbi zgornjih sečil): bakteriemija, akutna ledvična odpoved, hipertenzija in pre-eklampsija, septični šok, trombocitopenija, anemija, ARDS
- Lahko negativen vpliv na izid nosečnosti - prezgodnji porod, nizka porodna teža (brezsíptomna bakteriurija, okužba zgornjih sečil)

## 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.	10-14
	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 2014/15.*

- Brezsимptomno bakteriurijo zdravimo glede na občutljivost v urinokulturi osamljene bakterije, 7 dni



# Okužbe sečil

## Sledenje po zdravljenju brezsimptomne bakteriurije in okužbe

- Preverjanje učinkovitosti zdravljenja z urinokulturo (brezsimptomna bakteriurija, cistitis, pielonefritis)
  - Teden dni po zaključku zdravljenja in
  - 1x/mesec do zaključka nosečnosti (izvzete tiste, ki preventivno prejemajo antibiotike/so na supresivni terapiji)
- Vztrajanje bakteriurije po  $\geq 2$  ponovitvah zdravljenja  
→ supresivna terapija (preveriti učinkovitost v začetku 3. trimesečja ali če klinična indikacija)
- Ponovitev cistitisa/pielonefritisa → profilaksa

# Pljučnica v nosečnosti

- Ocenjena pogostost 0,78-2,7/1000 rojstev
  - Pogostejša je v 3. trimesečju in pri nosečnicah s spremljajočimi boleznimi: astma in anemija; kajenje, zloraba alkohola, cistična fibroza, stanja z oslABLJENO imunostjo...
- Nosečnost predstavlja DT za **težji potek** pljučnice in **pogostejše zaplete**
  - Zmanjšana sposobnost kompenzacije simptomov/znakov pljučnice (dvig prepone, obseg PK, povečanja DV, respiratorna alkalozna, povečanje celokupne vode in pretoka skozi pljuča)
  - Spremenjen imunski odziv

*Crit Care Med, 2005; N Engl J Med, 2014*

# Pljučnica v nosečnosti - povzročitelji

- **Bakterije**

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

- **Virusi** (5% pljučnic z dokazanim povzročiteljem)

- Virus gripe, varičela-zoster virus

- **Glive, praživali** pri nosečnicah s spremljajočimi boleznimi, stanji z oslabljeno imunostjo

# Pljučnica v nosečnosti – klinična slika & diagnoza

- Vročina, mrzlica, kašelj, plevritična prsna bolečina, dispneja
  - Dispnejo v 19. tednu občuti 50 %, v 31. tednu pa 76 % nosečnic
- Avskultatorni izvid nad pljuči (občutljivost 47-69 %, specifičnost 58-75 %)
  - Krepitacije bazalno - konsolidacija parenhima zaradi dviga prepone
- Diagnozo potrdimo z RTG p.c.
  - običajno zadostuje AP posnetek
  - obremenitev s sevanjem majhna (<0, 01 mGy)

# *Gripa pri nosečnici*

- **Hujši potek** bolezni
- Pogostejši zapleti (pljučnica – 12 %, miokarditis – 1 %)
- Večja smrtnost
  - 1918/19 – 30 %, 1957/58 – 50 %, 2009/10 (H1N1) – 5 % (1 % splošna populacija)
  - Fulminantna virusna pljučnica, sekundarna bakterijska okužba
- Ni dokazov za večjo dovzetnost za okužbo
- Najbolj ogrožene so nosečnice v zadnjem trimesečju in porodnice do 14 dni po porodu

# *Gripa pri nosečnici – zdravljenje & preprečevanje*

- Zaviralci nevraminidaze

- OSELTAMIVIR (več kliničnih izkušenj) in ZANAMIVIR
  - Skrajšata trajanje simptomov/znakov bolezni, zmanjšata virusno breme
  - Oseltamivir verjetno zmanjša možnost zapletov
- Čimprej – empirično (znotraj 2 dni, smiselno tudi kasneje)

- Cepljenje

- Priporoča se vsem nosečnicam (ne glede na trimester) in vsem, ki bi lahko bile noseče v sezoni gripe (**1A**)
- Inaktivirano cepivo, varno in primerljivo učinkovito

- Kemoprofilaksa – le v posebnih okoliščinah

- Oseltamivir in zanamivir (omejena sistemska absorpcija; !zapleti na dihalih)

# *Varičela-zoster pnevmonitis pri nosečnici*

2,8 % žensk v rodnem obdobju je VZV seronegativnih

- 1. in 2. trimesečje, tik pred/po porodu – ogrožen plod/novorojenček
  - Sindrom prirojenih noric, hude neonatalne norice
- **3. trimesečje – ogrožena nosečnica**
  - Pnevmonitis (5,5-16,5 %)
- **Pri nosečnicah poteka huje** kot pri ostalih odraslih
- Bolj ogrožene so nosečnice, ki zbolijo po 20. tednu nosečnosti
- Običajno se pojavi znotraj prvih 4 dni bolezni
- Tveganje večje pri starejših nosečnicah in pri obsežnem izpuščaju (več kot 100 mehurčkov)

# *Varičela-zoster pnevmonitis pri nosečnici*

## *zdravljenje & preprečevanje*

- Aciklovir 10 mg/kg/8 ur i.v. 10 dni  
(Aciklovir 800 mg 5x/dan p.o. 5-7 dni)
- Dovzetne nosečnice (IgG VZV neg.) po stiku zaščitimo s specifičnimi i.v. VZV imunoglobulini (čimprej oz. znotraj 96 ur po stiku, smiselno še do 10 dni po stiku – Ameriška priporočila)
- Cepljenje!
  - Ženske, ki niso prebolele noric in načrtujejo nosečnost



# Intraamnijske okužbe<sup>1</sup>

- Okužbe, ki prizadenejo plodove ovoje, plodovnico, posteljico in/ali plod.
- Ascendentno! / hematogeno-transplacentarno / neposreden vnos.
- Pri 0,5-10,5 % porodov,
- Pogosto potekajo sub-klinično.
- V 45-70 % so povezane s prezgodnjim razpokom plodovih ovojcev.
- So vzrok za ~50 % porodov pred 30. tednom nosečnosti.
- **Povzročajo 10-40 % ob-porodnih vročinskih boleznih pri materah ter 20-40 % okužb novorojencev (sepsa, pljučnica).**
- DT: spolno prenosljive okužbe v nosečnosti, kolonizacija rodil z GBS, invazivni posegi/monitoring v nosečnosti, dolg porod.
- Večinoma polimikrobne okužbe (2/3 okužb povzročata dva ali več patogenov).
  - *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.
- V 5-10 % primerov gre za invazivno okužbo.
  - Pogosteje pri okužbah povzročenih z GBS (18 %) in *E. coli* (5 %).
  - Huda sepsa in septični šok redka (če terapija pričeta pravočasno).
- Pomembno povečajo tveganje za:
- Zaplete v ob/po-porodnem obdobju pri nosečnici/materi.
  - Vaginalni porod: krvavitve (atonija maternice) in endometritis.
  - Carski rez: okužba pooperativne rane, endometriitis.
- Zaplete pri plodu/novorojencu.
  - Pogostejši pri prezgodnjem porodu.
  - Zgodnja neonatalna sepsa/septični šok, pljučnica, meningitis.

# Sepsa

- Tretji najpogostejši vzrok maternalne umrljivosti
  - WHO (2003-2012) - 10,7 %; CDC (2011) - 14 %
- Pogostost z nosečnostjo povezane sepse narašča
  - Višja starost nosečnic, več spremljajočih bolezni
  - ZDA: pogostost hude sepse v zadnjih 10 letih povečala 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).
- 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*

# 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 večinoma enak kot pri ostali populaciji...
- ...pri zdravljenju pa se na tehtnico postavlja varnost učinkovin (prirojene okvare ploda) ter tveganje za mater (in plod) ob nezdravljeni/neustrezno zdravljeni bolezni
  - Priporoča se uporaba zdravil, ki so že dlje časa v uporabi in jih ne povezujejo z okvarami ploda