

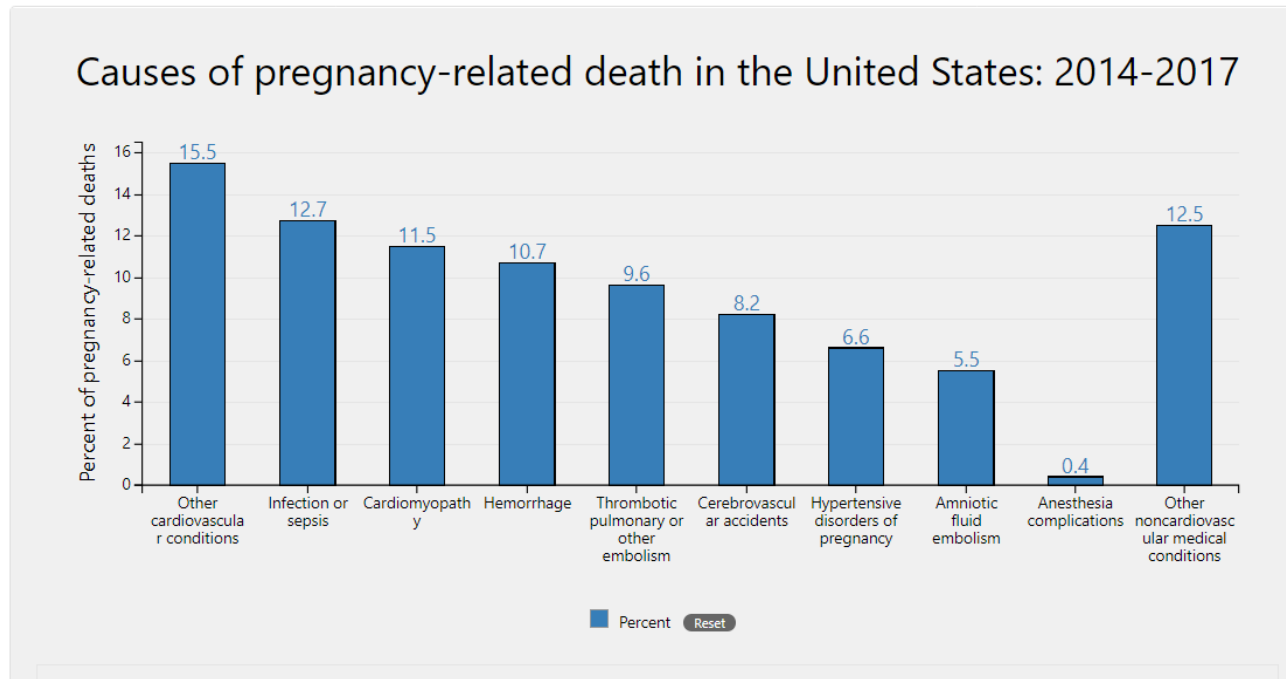
POSEBNOSTI OKUŽB V NOSEČNOSTI

Petra Bogovič

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja
UKC Ljubljana

4. oktober 2021

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)



Vir: CDC

Neugodni učinki na plod/novorojenca:

prezgodnji porod, zastoj rasti, prirojene razvojne nepravilnosti, neonatalno obolenje, splav ali mrtvorojenost

Okužbe v nosečnosti

- V večini primerov potekajo enako kot pri ostalih ljudeh
= so lokalne in ne vplivajo na razvijajoči se plod
 - Nekateri so pogostejši
 - Nekateri lahko potekajo težje in z več zapleti
 - Okužbe povezane z nosečnostjo
 - Intraamnijske okužbe
 - Endometritis
 - Okužba pooperativne rane
 - Septični tromboflebitis medeničnih ven
- } porod/po porodu

Fiziološke spremembe v nosečnosti

pojavi se zgodaj po zanositvi, najbolj izražene so v 3. trimesečju

Anatomska in biokemična prilagoditev telesa

- Reproductivni organi (fetoplacentarna enota)
- Telesne tekočine, srce in krvni obtok
- Krvne spremembe
- Dihanje in dihalni organi, pljučni volunmi
- Ledvica
- Prebavila
- Lokomotorni aparat
- Imunski sistem ...

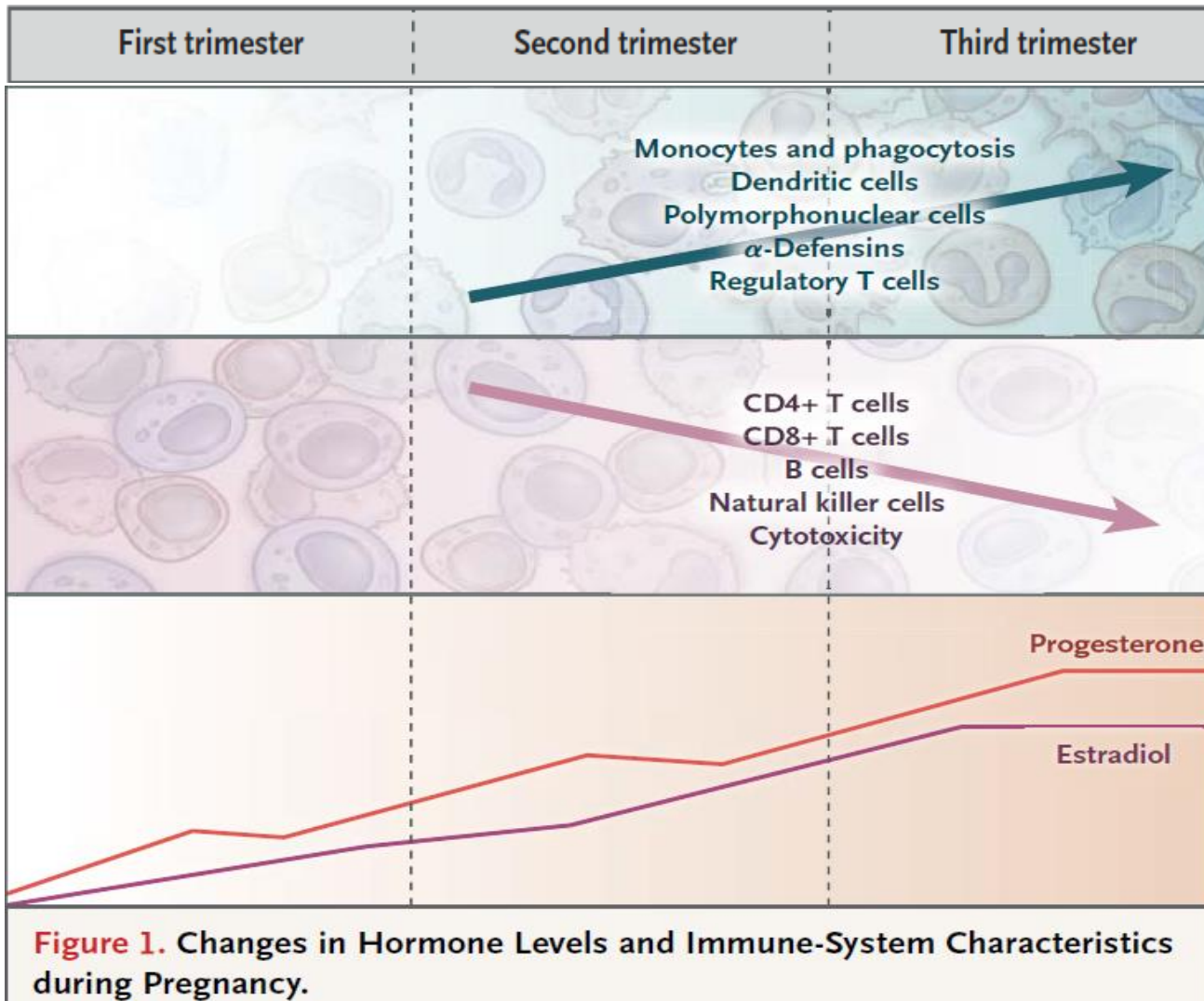


Table 1. Infections Associated with Increased Susceptibility or Severity among Pregnant Women, and Relevant Clinical Guidance, According to the Strength of the Evidence for an Association.

Infection	Increased Susceptibility	Increased Severity	Prevention Strategies	Management Strategies*
Stronger evidence				
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

Okužbe v nosečnosti

- V večini primerov potekajo enako kot pri ostalih ljudeh
= so lokalne in ne vplivajo na razvijajoči se plod
 - Nekateri so pogostejši
 - Nekateri lahko potekajo težje in z več zapleti
 - Okužbe povezane z nosečnostjo
- Diagnostika – **zadržani do nekaterih preiskav**
- Zdravljenje – **omejen nabor „varnih“ protimikrobnih učinkovin**

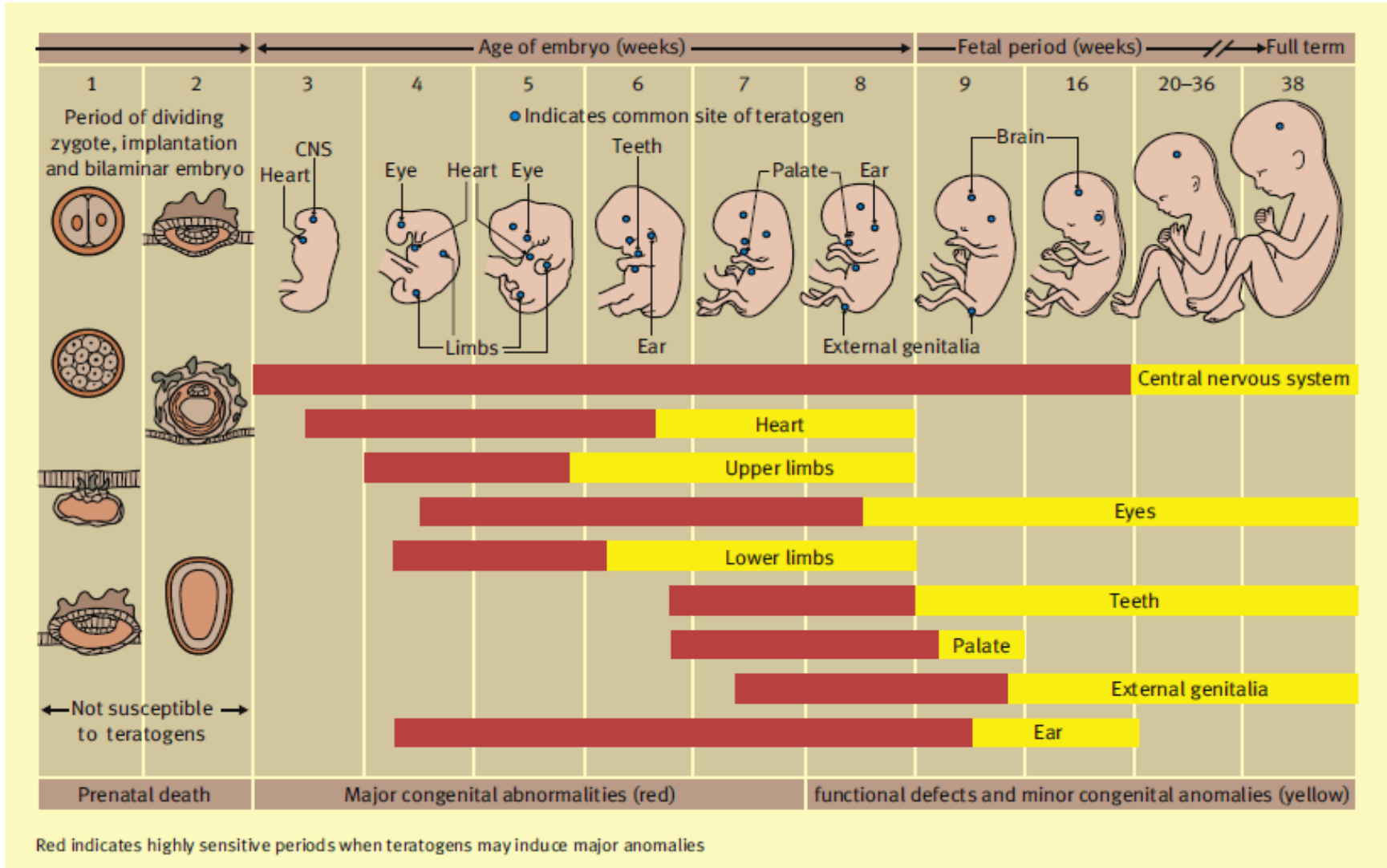
Škodljivi učinek zdravila na plod

- Narava učinkovine
 - Zdravila vzrok le za 2-3 % prirojenih nepravilnosti
 - ~30 zdravil/skupin zdravil so verjetni/dokazani teratogeni
- Razvojna stopnja zarodka/ploda
- Odmerek zdravila
- Trajanje izpostavljenosti
- Genotip zarodka
- Součinkovanje z drugimi snovmi (alkohol, kajenje...)

FDA razvrstitev učinkovin glede varnosti uporabe med nosečnostjo

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.

Razvojna stopnja zarodka/ploda



Okužba sečil

- Akutni cistitis: 1–2%
- Akutni pielonefritis: 0,5–2% (2. in 3. trimesečje)
- **Večje tveganje za zaplete**
 - Bakteriemija, septični šok, akutna ledvična odpoved, hipertenzija in pre-eklampsija...
 - Prezgodnji porod, nizka porodna teža...

Primer 1

- 30-letna nosečnica (31. teden nosečnosti)
- Počuti se zdravo. Brez kroničnih bolezni.
- Samoplačniški pregled – laboratorijski izvidi krvi bp, patološki urin, Sanford *E. coli* 10^5 CFU/mL (vsi testirani atb. S)

Kaj naredimo?

- Nič, saj nima težav
- Predpišemo ji antibiotik

Brezsimptomna bakteriurija

- Pri 2–7% nosečnic, $\frac{3}{4}$ v 1. trimesečju
- ~20–35% nezdravljenih zbolih z akutnim pielonefritisom
(10x pogosteje kot nenoseče ženske)
→ jo aktivno iščemo in zdravimo
(ob 1. pregledu v nosečnosti; če izvid neg. kasneje ponovimo pri nosečnicah z večjim tveganjem)

Diagnostična je kvantitativna urinokultura

↳ **Sign. bakteriurija**

$\geq 10^5$ CFU/mL – spontana mikcija, $\geq 10^2$ CFU/mL – kateter
enaka bakterija v dveh pravilno odvzetih jutranjih vzorcih seča (dva dni zapored)

Primer 1

- 30-letna nosečnica (33. teden nosečnosti)
- Počuti se zdravo. Brez kroničnih bolezni.
- Samoplačniški pregled – laboratorijski izvidi krvi bp, patološki urin, Sanford *E. coli* 10^5 CFU/mL (vsi testirani atb. S)

Kateri antibiotik izberemo?

- Amoksiklav
- Zinnat
- Ciprinol
- Primotren
- Nitrofurantoin
- Cisof

Zdravljenje

Brezsimptomna bakteriurija/cistitis

Antibiotik	Odmerek	Trajanje
Nitrofurantoin*[§]	100 mg / 12 ur	5–7 dni
Amoksicilin	500 mg / 8 ur	5–7 dni
Amoksicilin/klavulanska kislina	875/125 mg / 12 ur	5–7 dni
Cefuroksim	500 mg /12 ur	5–7 dni
Fosfomicin*	3 g - enojni odmerek	
Trimetoprim-sulfametoksazol[§]	800/160 mg / 12 ur	3 dni

* Ne dosejata terapevtskih konc. ledvičnem parenhimu – NE v primeru suma na pielonefritis

Sulfonamidi

- Več spontanih splavov (1. trimesečje)
- V kombinaciji s **trimetoprimom** (1. trimesečje) - povečana verjetnost za kardiovaskularne okvare (antagonist folne kisline)
- Izpodrivanje bilirubina iz vezavnih mest na plazemskih albuminih - huda zlatenica, kernikterus (pozna nosečnost)
- Pri plodu s pomankanjem Glu-6-P-DH primeri hude hemolitične anemije (pozna nosečnost)

Nitrofurantoin

- Tveganje za prirojene malformacije (1. trimesečje)
- Opisi hemolitične anemije pri novorojencu (pozna nosečnost)

Zdravljenje

Pielonefritis

- Nosečnost predstavlja tveganje za zapleten potek
- Začetno parenteralno atb. zdravljenje
- Empirično: cefalosporini 2./3. gen, pri ESBL karbapenemi (ertapenem, meropenem)
- Usmerjeno: beta laktamski antibiotiki, TMP-SMX v 2. trimesečju
- 14 dni

Po zdravljenju brezsimptomne bakteriurije/okužbe sečil

Preverjamo uspešnost zdravljenja

- Urinokultura
- Teden dni po zaključku zdravljenja
- 1x/mesec do zaključka nosečnosti (izvzete tiste, ki prejemajo supresivno terapijo/profilakso)
 - Vztrajanje bakteriurije po ≥ 2 ponovitvah zdravljenja
 - Ponovitev cistitisa/pielonefritisa

Okužbe spodnjih dihal

Nosečnost – dejavnik tveganja za **težji potek** in **pogostejše zaplete**

- Zmanjšana sposobnost kompenzacije simptomov/znakov pljučnice
- Spremenjen imunski odziv

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

Okužba spodnjih dihal

Povzročitelji, klinična slika, diagnoza

Bakterije virusi glive in praživali

Vročina, mrzlica, kašelj, plevritična bolečina, dispneja

Patološki avskultatorni izvid (občutljivost 47-69%, specifičnost 58-75%)

- Dispneja – v 19. tednu občuti 50%, v 31. tednu 76% nosečnic
- Poki bazalno – lahko le znak konsolidacije parenhima zaradi dviga prepone

Diagnozo potrdimo z RTG p.c./UZ preiskava v zgodnji nosečnosti

- običajno zadostuje AP posnetek
- obremenitev s sevanjem majhna (<0,01 mGy)

Gripa pri nosečnici

- **Težji potek in pogostejši zapleti** (pljučnica – 12%, miokarditis – 1%)
- **Zadnje trimesečje – do 14 dni po porodu**

Zdravimo! vse nosečnice in ženske do 14 dni po porodu

Osetamivir, zanamivir in peramivir

- Skrajšajo trajanje bolezni, zmanjša možnost zapletov (oseltamivir)

Znotraj 2 dni, smiselno tudi kasneje

Cepljenje! se priporoča vsem nosečnicam (ne glede na trimester) in vsem, ki bi lahko bile noseče v sezoni gripe (**1A**)

Oseltamivir (FDA skupina C)

Raziskave na živalih so dokazale škodljivost za plod, kontrolirane raziskave na nosečnicah niso bile opravljene. Raziskave na živalih in kontrolirane raziskave na nosečnicah niso bile opravljene.

thebmj | *BMJ* 2017;356:j629 | doi: 10.1136/bmj.j629

Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study

Sophie Graner,^{1,2} Tobias Svensson,¹ Anna-Belle Beau,³ Christine Damase-Michel,³ Anders Engeland,^{4,5} Kari Furu,⁴ Anders Hviid,⁶ Siri Eldevik Håberg,⁴ Ditte Mølgaard-Nielsen,⁶ Björn Pasternak,^{6,7} Helle Kieler¹

WHAT THIS STUDY ADDS

This is the largest study on the topic to date and includes almost 6000 infants exposed to neuraminidase inhibitors and around 700 000 unexposed infants. No increased risks of adverse neonatal outcomes including neonatal morbidity or mortality, poor fetal growth, low Apgar score, or congenital malformations were seen in exposed infants.

The study supports previously reported findings that the use of neuraminidase inhibitors is not associated with increased risks of adverse fetal or neonatal outcomes.

Varicella-zoster pnevmonitis pri nosečnici

- 2,8% žensk v rodnem obdobju dovzetnih za primarno VZV okužbo
- Pri 5,5–16,5% nosečnic z okužbo po 20. tednu nosečnosti se razvije **pnevmonitis** – pogosteje in težji potek!
 - Dejavnik tveganja: starost, obsežen izpuščaj
 - Znotraj prvih 4 dni bolezni

Primer 2

- 36-letna nosečnica, 26. teden 2. nosečnosti, potek nosečnosti bp.
- Brez kroničnih bolezni. Otroške bolezni? Cepljena po programu, nič dodatnega.
- 2 leti stara hči zbolela z noricami.
- Teden dni kasneje zboli z visoko vročino in izpuščajem. Kontaktira osebnega zdravnika, ki svetuje počitek...
- 2 dni kasneje poslabšanje stanja – kašelj, težko dihanje, zmanjšana fiz. zmogljivost

Kaj je šlo narobe?

Varicella-zoster pnevmonitis pri nosečnici

- **CEPLJENJE.** Ženskam, ki niso prebolele noric in načrtujejo nosečnost se priporoča cepljenje.
- **SPECIFIČNI IMUNOGLOBULINI.** IgG VZV negativne nosečnice po stiku zaščitimo - čimprej oz. znotraj 96 ur po stiku, smiselno še do 10 dni po stiku.
- **ACIKLOVIR.** Zdravimo vse odrasle bolnike, tudi nosečnice!!

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*
Stronger evidence				
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

Listerioza v nosečnosti

Invazivna bolezen ~20-krat pogostejša pri nosečnicah kot pri splošni populaciji (3. trimesečje)

- Potek pri nosečnici praviloma ugoden
- **V 50% neonatalna listerioza (sy granulomatosis infantiseptica, perinatalna okužba)**
- Zoonoza, alimentarni način okužbe! (surovo mleko in mlečni izdelki iz nepasteriziranega mleka; delikatesni izdelki; surova, slabo oprana zelenjava in sadje) – **svetovanje o varni prehrani v nosečnosti!**

Primarna HSV okužba v nosečnosti

Tveganje za diseminacijo in hepatitis (3. trimesečje!)

- Bolezen, ki ogroža nosečnico in plod; visoka smrtnost
- Pri 1/2 brez sluznično kožnih lezij – lahko zakasnitev v diagnostiki

- Čimprejše zdravljenje!!
- **Varno in odgovorno spolno vedenje!**

Sepsa

Pogostost z nosečnostjo povezane sepse narašča

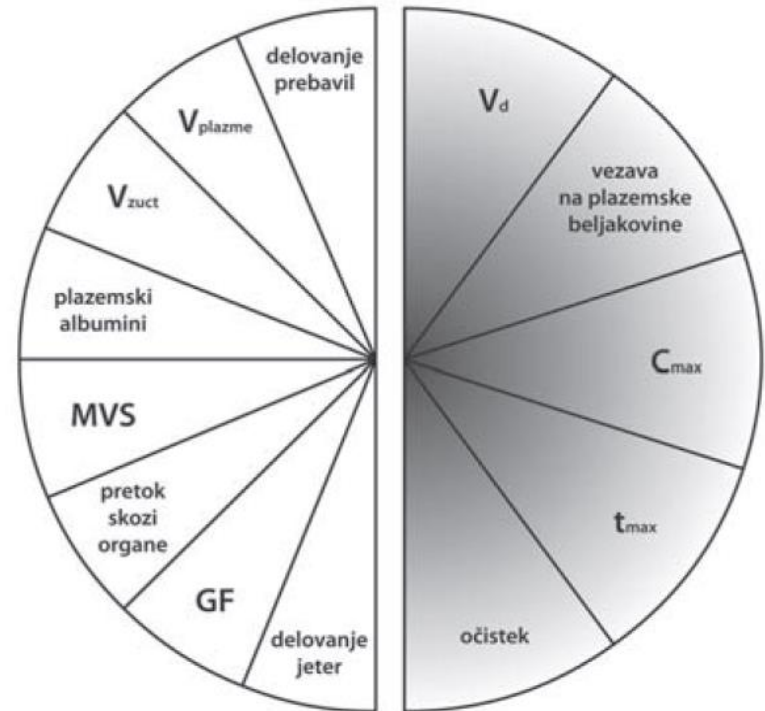
- Višja starost nosečnic, več spremljajočih bolezni
- **17% v nosečnosti, 36% ob porodu, 47% po porodu**
 - Rodila (61%), sečila (25%)
 - Streptokoki skupine B (sepsa ob/po porodu), *E. coli* (sepsa med nosečnostjo)
- Prezgodnji porod, visoka stopnja perinatalne umrljivosti

Dejavniki tveganja za pojav sepse povezane z nosečnostjo

- **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 sepso), kolonizacija rodil s *Str. agalactiae*
- **Poporodno obdobje:** zastala placenta, carski rez, travmatski vaginalni porod, razpokane prsne bradavice, kolonizacija rodil s *Str. agalactiae*

Fiziološke spremembe v nosečnosti
vplivajo na farmakokinetične procese

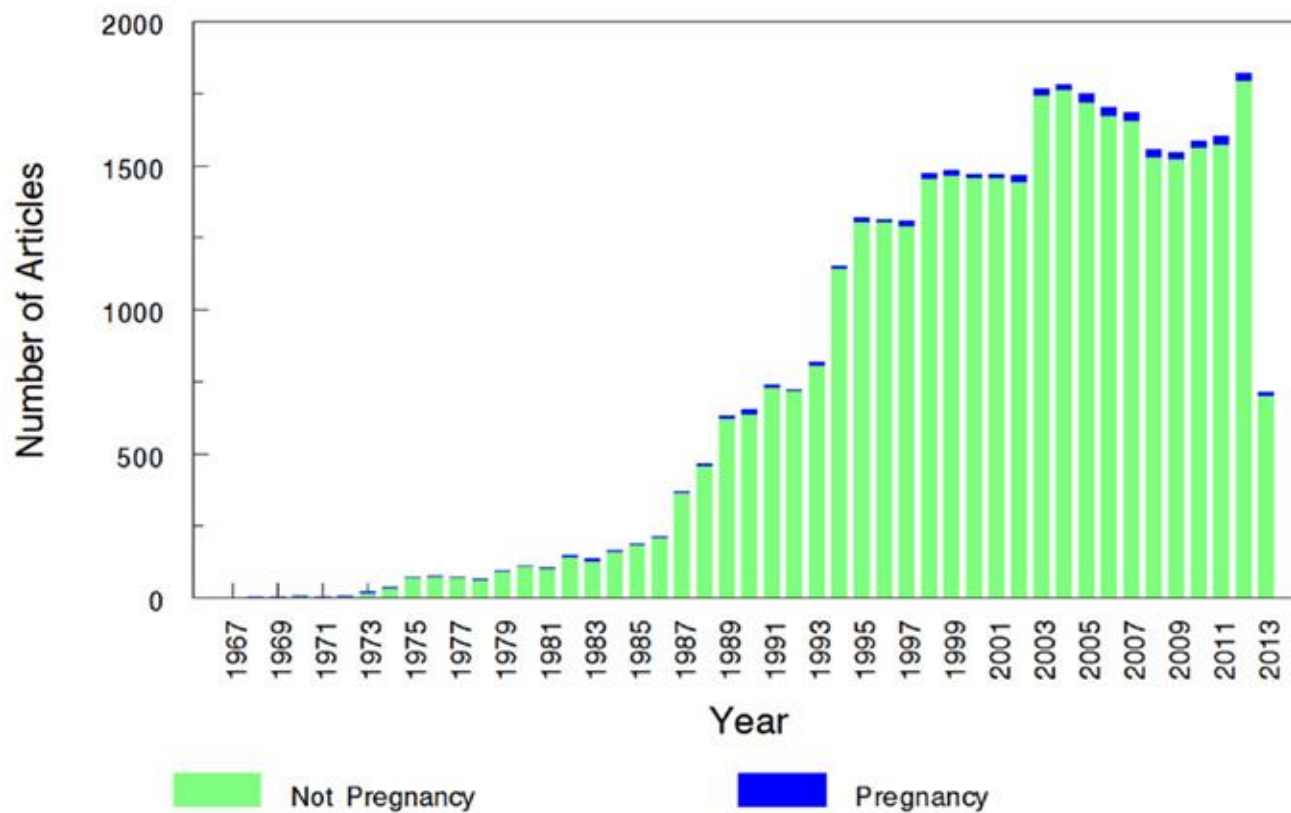
- Absorpcija
- Porazdelitev
- Presnova
- Izločanje



Prilagajanje odmerka?

Prilagajanje odmernega intervala?

Podatkov je zelo malo (merjenje koncentracij učinkovin)



Protiglivne učinkovine

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 Pilmis¹, Vincent Jullien², Jack Sobel³, Marc Lecuit¹, Olivier Lortholary¹ and Caroline Charlier^{1*}

¹*Infectious Diseases Department, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France;* ²*Pharmacology Department, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Inserm U1129, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris, France;* ³*Wayne State University, Detroit, MI, USA*

*Corresponding author. Tel: +33-1-44-49-52-62; Fax: +33-1-44-49-54-40; E-mail: caroline.charlier@nck.aphp.fr

Antifungal prescription remains a challenge in pregnant women because of uncertainties regarding fetal toxicity and altered maternal pharmacokinetic parameters that may affect efficacy or increase maternal and fetal toxicity. We present updated data reviewing the available knowledge and current recommendations regarding antifungal prescription in pregnancy. Amphotericin B remains the first-choice parenteral drug in spite of its well-established toxicity. Topical drugs are used throughout pregnancy because of limited absorption. Recent data have clarified the teratogenic effect of high-dose fluconazole during the first trimester and provided reassuring cumulative data regarding its use at a single low dose in this key period. Recent data have also provided additional safety data on itraconazole and lipidic derivatives of amphotericin B. Regarding newer antifungal drugs, including posaconazole and echinocandins, clinical data are critically needed before considering prescription in pregnancy.

FDA razvrstitev protiglivnih učinkovin

	Designation
Polyenes	
amphotericin B	B
nystatin ^a	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 ^b
topical azoles	C
Echinocandins	
caspofungin	C ^b
micafungin	C ^b
anidulafungin	C ^b
Antimetabolites	
flucytosine	C
Squalene epoxidase inhibitors	
terbinafine	B
Miscellaneous	
griseofulvine	C

^aTopical antifungal.

^bNo human data.

Povrhnje glivne okužbe (koža, sluznice, nohti)

- Topična uporaba antimikotikov je praviloma varna (vključno z azoli)
- Kadar je indicirano sistemsko zdravljenje (onihomikoza, micetom) – zdravljenje odložimo na čas po porodu

Učinkovine z delovanjem na parazite

- Varnost uporabe v nosečnosti za večino zelo slabo poznana (malo raziskav-nerazviti svet)
- Ni jasnih/enotnih priporočil za uporabo v nosečnosti

SKUPINA	DEFINICIJA
A	/
B	prazikvantel, progvanil, permetrin (topično), metronidazol
C	albendazol, mebendazol, atovakon, progvanil, klorokin, kinidin, meflokin, primakin, pentamidin, ivermektin, pirimetamin
D	/
X	kinin, metronidazol - 1. trimesečje

Okužbe s paraziti

1. Zdravljenje odložimo na čas po porodu / po 1. trimesečju nosečnosti

- Okužbe s človeško glisto in podančicami (albendazol, mebendazol)
- Ameboza, okužbe z Giardio lamblio, Trihomonas vaginalis (metronidazol)

2. Zdravimo takoj (ko ugotovimo bolezen)

- Malaria! (večina antimalarikov je razvrščenih v skupino C)
- Akutna okužba s Toxoplazmo gondi (spiramicin)
- Okužbe s trakuljo (prazikvantel)
 - WHO od leta 1994 priporoča zdravljenje vseh nosečnic okuženih s trakuljo

PRINCIP predpisovanja zdravil v nosečnosti

1. Le kadar obstaja indikacija.
2. Če indikacija dopušča, uvedbo zdravljenja preložimo na čas po prvem trimesečju nosečnosti/po porodu.
3. Izberemo najbolj varno zdravilo (stara, že preizkušena zdravila, ki so se izkazala kot varna).
4. Monoterapija ima prednost pred kombinacijo več zdravil.
5. Najnižji še učinkovit odmerek zdravila, upoštevamo priporočeno trajanje.