

ANTIBIOTICKÁ LÉČBA A PROFYLAXE NĚKTERÝCH INFEKČÍ V TĚHOTENSTVÍ

Jaromír Mašata¹, Anna Jedličková², Petr Švihovec¹

¹Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

²ÚKLB, Antibiotické centrum, VFN a 1. LF UK, Praha

Článek podává přehled o negativním vlivu některých infekcí na těhotenství a plod. Zabývá se vlivem subklinických nitroděložních infekcí na rozvoji předčasného porodu a předčasném odtoku plodové vody (PPROM) a předkládá doporučený postup při PPROM. Dále popisuje vztah bakteriální vaginózy a aerobní vaginitis k předčasnému porodu. Další důležitou součástí současného porodnictví je i prepartální profylaxe neonatálních infekcí vyvolaných streptokoky skupiny B.

Klíčová slova: předčasný porod, předčasný odtok plodové vody (PPROM), bakteriální vaginóza, aerobní vaginitis, GBS.

ANTIBIOTIC TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF SOME INFECTIONS IN PREGNANCY

Article serves summary about the negative influence of some infections on pregnancy and foetus. It also deals with influence of subclinical intrauterine infections on the development of the premature labour and preterm prelabour rupture of membranes (PPROM) and offer recommended procedure at PPROM. Further describes relation of bacterial vaginosis and possible role of aerobic vaginitis on the onset of premature labour. Other important part of contemporary obstetrics is also adequate prepartal prophylaxis of neonatal GBS infections.

Key words: premature labour, preterm prelabour rupture of membrane, bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, GBS.

Klin Farmakol Farm 2008; 22 (4): 137–141

Úvod

V posledních letech se mění pohled na význam infekčních onemocnění v těhotenství. Dříve byly v centru pozornosti hlavně ty infekce, které působí kongenitální malformace, poškození plodu v průběhu gravidity nebo jeho smrt. Typickým příkladem těchto infekcí byly syfilis, zarděnky, toxoplazmóza a jiné. Na řadu těchto infekcí se rutině provádí screening. Při studiu negativního vlivu infekcí na plod se v poslední době přesunul zájem od těchto klasických kongenitálních onemocnění. Začíná se hlavně studovat význam subklinických nitroděložních infekcí. Nitroděložní infekce většinou vyvolávají velmi silnou, i když ve většině případů subklinickou, fetomaternální zánětlivou reakci. Při reakci se uvolňuje celá řada zánětlivých mediátorů a cytokinů. Tyto látky se výraznou měrou účastní v procesu vyvolání předčasného porodu. Také byl rozpoznán jejich význam při patogenezi poškození bílé mozkové tkáně plodu a vzniku bronchopulmonární dysplazie. Následkem je dětská mozková obrna a chronická plicní onemocnění. Dosud není objasněn mechanismus a ani patogeneze vzniku těchto onemocnění. Neustále probíhá řada léčebných studií, jejichž cílem je snaha minimalizovat dlouhodobé následky těchto infekcí.

Problematika infekčních onemocnění se mění i s dosaženými znalostmi a možnostmi léčby. V 19. století a na začátku 20. století hlavním problémem byla mateřská mortalita a morbidita, která byla způsobena nemocničními infekcemi streptokoků skupiny A. S rozvojem zásad aseptiky a možností využití širokospektrých antibiotik tyto komplikace prakticky vymizely. Díky tomu i mateřská úmrtnost na puerpe-

rální sepsi je minimální. Na druhé straně se však stále setkáváme s úmrtím novorozence na sepsi vyvolanou streptokoky skupiny B (GBS). Nebezpečí těchto infekcí je stále aktuální v rozvojových zemích, kde chybí optimální systém prenatální péče.

Infekce a předčasný porod

Na základě současných znalostí se můžeme domnívat, že velká část předčasných porodů je vyvolána infekcí genitálního traktu. V některých studiích se prokázala infekce až u 70 % předčasných porodů. Studie byly založeny na průkazu infekce při amniocentéze a histopatologickým vyšetřením placenty. Ve většině případů se prokazuje přítomnost bakterií, které vyvolávají bakteriální vaginózu, nověji i aerobní vaginitis, streptokoky skupiny B (GBS) a mykoplazmata. Mykoplazmata (*M. hominis* a *U. urealyticum*) jsou atypické, nepyrogné bakterie, které unikají rutinní mikrobiologické detekci. Mikroorganismy pronikají ascendentně z pochvy a cervixu do děložní dutiny. Vyvolávají zánět deciduy a chorioamniitis. Chorioamniitis může progredovat, infikuje se plodová voda a plod až do obrazu fetální sepse (obrázek 1). Na základě epidemiologických a klinických studií byl jasně prokázán kauzální vztah mezi infekcí a předčasným porodem. Vztah mezi infekcí a předčasným porodem byl potvrzen i experimentálně při pokusech na zvířatech. V experimentu byly u zvířat přeneseny bakterie do děložní dutiny, které následně vyvolaly infekci a předčasný porod.

Předčasný porod mohou vyvolat i neléčené celkové infekce matky – pneumonie, pyelonefritida, tyfus, malárie a další těžší infekce. Tato celková onemocnění

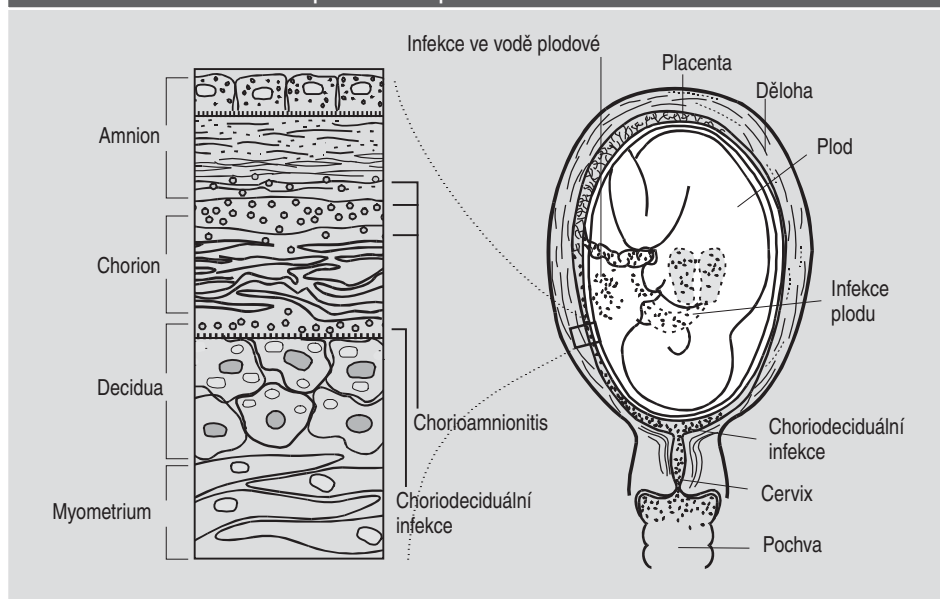
ní jsou naštěstí v současnosti v rozvinutých zemích velmi vzácná. Subklinické intrauterinní infekce jsou hlavním rizikovým faktorem pro předčasný porod.

Nejčastějším mechanismem vzniku intrauterinní infekce je ascenze mikroorganismů z dolního genitálního traktu. Další možné cesty přenosu infekce jsou transplacentární, hematogenní, retrográdní šíření z peritoneální dutiny vejcovody nebo i jatrogenní zanesení infekce při amniocentéze, kordocentéze nebo CVS. Za normálních podmínek je amniální prostor sterilní. Průkaz jakéhokoli mikroorganismu v plodové vodě je důkazem mikrobiální invaze a infekce. V některých studiích byla intraamniální infekce prokazována kultivací plodové vody, která byla získána amniocentézou. Nevýhodou těchto vyšetření je fakt, že neprokáží infekci, která je izolována pouze na deciduu. Výsledkem je, že na základě takovýchto studií je podhodnoceno procento infekcí, které vyvolaly předčasný porod nebo děložní činnost.

Management

Předčasný porod je vyvolán celou řadou patologických procesů. U žádné z léčebných možností, které máme k dispozici, jako tokolyza, antibiotická léčba, klid na lůžku a cerclage, nebylo jasně prokázáno, že je schopna zabránit předčasnému porodu a snížit novorozeneckou mortalitu a morbiditu. U žen s hrozícím předčasným porodem se na základě infekce může zcela asymptomaticky dilatovat a zkracovat hrdlo děložní. Další alternativou je předčasná děložní činnost při zachovalé plodové vodě, nebo předčasný odtok plodové vody (PPROM – preterm rupture of membranes).

Obrázek 1. Lokalizace infekce u předčasného porodu



Na základě studií, kde byla prováděna kultivace z plodové vody u žen s předčasnou děložní činností a zachovalými plodovými obaly, se v průměru ve 12 % prokázala infekce. U žen s pozitivním kultivačním nálezem velmi často chybí klinické příznaky infekce. V této skupině vzniká mnohem častěji klinická chorioamniitis, která neodpovídá na tokolytickou léčbu. Častější je zde i předčasný odtok plodové vody. Aplikace antibiotik u žen s předčasnou děložní činností (se zachovalou plodovou vodou) je kontroverzní. V řadě studií nebyl jasně prokázán její efekt a v současné době není jednoznačně doporučována. Nejefektivnějším postupem u ženy s hrozícím předčasným porodem je její včasný transport do perinatologického centra. Nicméně přesné určení začátku předčasného porodu a časování transportu může být obtížné. I když děložní činnost sama o sobě nemusí znamenat předčasný porod, váhání se zahájením léčby až do doby, kdy se dilatuje a zkracuje hrdlo děložní, může vést k promeškání možnosti efektivní intervence. Při rozhodování, kdy zahájit léčbu, nám může pomoci přítomnost rizikových faktorů. Typickým rizikovým faktorem je předčasný porod v anamnéze, potrat ve vyšším stupni těhotenství, polyhydramnion, vícečetné těhotenství. Přesto u 50 % žen s předčasným porodem nenacházíme žádný z výše uvedených rizikových faktorů. Významným rizikovým faktorem pro předčasný porod je nález zkráceného děložního hrdla při ultrazvukové cervikometrii. Bylo prokázáno, že zkrácení hrdla děložního pod 25 mm mezi 24–28 týdnem gravidity 6–10x zvyšuje riziko předčasného porodu. Tento parametr by měl být vyšetřován u všech žen s hrozícím předčasným porodem.

Při managementu předčasného porodu je velmi významná aplikace kortikoidů. Výrazně snižuje perinatální mortalitu a morbiditu. O 60 % snižuje riziko RDS, o 30–40 % snižuje riziko závažného intraven-

trikulárního krvácení a nekrotizující enterocolitis. Jestliže nejsou přítomny známky klinické infekce, měli bychom se snažit porod oddálit aplikací tokolytik o 24–48 hodin, aby mohl nastoupit účinek kortikoidů. Klinická chorioamniitis se projevuje dráždivou děložou, teplotou u matky, tachykardií, leukocytózou a hojným hnisavým výtokem. Diagnostikuje se pouze u 12 % žen s kultivačně prokázanou intraamniální infekcí.

Předčasný odtok plodové vody

Plodové obaly jsou složeny z amniálního epitelu, extracelulární hmoty (je tvořena bazální membránou a pojivovou tkání), choria a deciduy. Pojivová tkáň dodává plodovým obalům pevnost v tahu a převážně je složena z kolagenu typu I a III. Před termínem porodu se plodové obaly ztenčují důsledkem sníženého obsahu kolagenu a apoptózy. Předpokládá se, že příčinou odtoku VP je zvýšená aktivita matrixové metaloproteázy (MMP), která degraduje extracelulární matrix (ECM). Aktivitu metaloproteázy regulují přirozené inhibitory, tkáňové inhibitory metaloproteázy (TIMP). Při kultivaci lidských plodových obalů in vitro bylo prokázáno, že při přítomnosti bakteriálních polysacharidů se mění poměr TIMP a MMP. Zvyšuje se aktivita MMP a degraduje se extracelulární matrix. U žen s předčasným odtokem plodové vody byla prokázána zvýšená hladina MMP a snížená koncentrace TIMP. Dalším mechanismem, který může způsobit poškození plodových obalů, je zánětlivá reakce, vyvolaná přítomností mikroorganismů z dolního genitálního traktu. Zánětlivá reakce indukuje tvorbu proteáz a aktivuje fibroblasty, což zvyšuje kolagenázovou aktivitu.

V současné době je všeobecně akceptován názor, že předčasný odtok VP je důsledkem infekce a pouze v malém procentu je to predispoziční faktor

pro vznik infekce. Masivní odtok VP prokážeme při klinickém vyšetření. Opakovaným ultrazvukovým vyšetřením se hodnotí množství plodové vody a jeho změny. Po předčasném odtoku VP bychom měli omezit vaginální vyšetřování. Opakovaná vyšetření zkracují dobu mezi přechodem asymptomatické infekce v symptomatickou. Měly by být odebrány kultivační stěry na průkaz bakteriálního osídlení. Obvykle je však mezi bakteriálním osídlením dolního genitálního traktu a průkazem bakterií z plodové vody nebo fetální krve diskrepance. Opakované mikrobiologické stěry nezvyší záchyt bakterií a naopak mohou vést ke kontaminaci jinými bakteriemi. Po odtoku plodové vody se nedoporučuje pacientky ukládat do Trendelenburgovy polohy. Při této poloze se plodová voda hromadí v zadní poševní klenbě, kde tak vytváří příznivé podmínky pro další pomnožení bakterií. U těhotenství komplikovaném předčasným odtokem VP používáme celou řadu parametřů, které mají různou výpovědní hodnotu. Sleduje se mateřská teplota, tachykardie, hladina leukocytů a CRP. Tyto parametry však většinou špatně korelují s histologickým nálezem chorioamniitis. Je možné, že rozporuplné výsledky různých studií jsou dány rozdílnými kritérii pro infekci. Histologický průkaz chorioamniitis má také nízkou senzitivitu a specificitu pro průkaz intrauterinní infekce. Je negativní u 30 % pozitivních kultivací z placenty a naopak je pozitivní ve 30 % případů negativní kultivace z placenty. Mnohem důležitější je fakt, že chorioamniitis je spíše známkou onemocnění plodu než matky. Je vlastně součástí syndromu fetální zánětlivé odpovědi (FIRS- fetal inflammatory response syndrome), který koreluje s negativními neonatálními výsledky spíše než s abnormálními ukazateli u matky.

Cílem klinického managementu předčasného odtoku VP je rozlišit ty případy, které jsou vyvolány infekcí od těch, kde je příčina jiná. V případech, kde není přítomna infekce, můžeme zvolit expektační přístup a naopak, při známkách infekce těhotenství ukončit co nejdříve. V současné době se expektační postup často opomíjí. Aplikují se kortikosteroidy a empiricky se nasazují antibiotika bez znalosti, zda je infekce přítomna nebo ne. Tento postup může někdy zvýšit pravděpodobnost výskytu komplikací, kterým ale chceme předcházet. Na jedné straně však víme, že klinická detekce infekcí je převážně nedostatečná. Na druhé straně bylo jasně prokázáno, že expozice plodu infekcemi a prozánětlivými cytokiny je největším rizikovým faktorem pro neurologické poruchy a poškození plic.

Zásady při předčasném odtoku plodové vody

- Výsledek gravidity při předčasném odtoku plodové vody je závislý na gestačním stáří při porodu

- Jestliže plodová voda odeče před 24 týdnem těhotenství, je ukončení těhotenství velmi kontroverzní
- Při předčasném odtoku plodové vody většina žen porodí do 4–7 dnů
- Nezbytná je aplikace kortikoidů (nepodávat při jasných známkách klinické infekce)
- Aplikace tokolytik k oddálení porodu při vyloučení klinické infekce
- Včasná aplikace antibiotik může oddálit porod a snížit infekční komplikace
- Při odtoku plodové vody mezi 34.–36. týdnem těhotenství se doporučuje postupovat jako při odtoku VP v termínu.

Subklinická intrauterinní infekce se běžně prokazuje u 30–40 % těhotenství s předčasným odtokem VP. Při použití nejmodernějších metod je možné infekci prokázat i častěji. Při subklinické infekci je mnohem kratší asymptomatické období a je rychlejší přechod ke klinické chorioamniitidě. Zároveň je nižší nebo žádná odpověď na tokolytickou léčbu a vyšší riziko vzniku neonatální sepsy s dlouhodobými následky. Při včasné diagnostice intrauterinní infekce můžeme vyselektovat děti, které je nutno co nejdříve porodit. Tak se vyvarujeme zbytečné aplikace vysokých dávek tokolytik, které pak zvyšují riziko mateřské a perinatální morbididy a mortality. Jestliže se nám podaří vyloučit infekci, můžeme zvolit vyčkávací postup, aniž bychom výrazněji zvyšovali náklady na pobyt v nemocnici a monitorování.

V některých studiích nebylo prokázáno zlepšení perinatálních výsledků při kultivaci VP získané při amniocentéze po předčasném odtoku VP. Mikroorganismy mohou být přítomny i v jiných částech reprodukčního traktu než ve vodě plodové. Také bylo prokázáno, že při odtoku VP může být kultivace negativní. Při následné kontrolní kultivaci při začátku spontánní děložní činnosti byla v 75 % pozitivní.

Další spornou otázkou je profylaktické podání antibiotik po předčasném odtoku VP. V České republice je běžně uplatňované. Dřívější metaanalytická analýza randomizovaných kontrolovaných studií Mercera prokázala, že aplikace antibiotik při předčasném odtoku VP významně prodloužila asymptomatické období, snížila incidenci chorioamniitidy, neonatálních sepsí, pneumonie a intraventrikulárního krvácení. Při podávání antibiotik se také významně zvýšilo procento těhotenství, u kterých byl oddálen porod na více než 7 dnů, ale průměrné prodloužení bylo krátké. Na základě výsledků předpokládají, že pouze u 15 % těhotenství s předčasně odtokem plodovou vodou má prospěch z aplikace antibiotik. Při léčbě antibiotiky se také nepatrně snižuje incidence poporodních endometritid. Celková perinatální mortalita a morbidita nebyla snížena. Review Cochranovy data-

báze, provedené v poslední době, neprokázalo žádný efekt antibiotické léčby na snížení perinatální mortality a morbididy. Prokázala prodloužení doby od PROM do porodu, redukci poporodních mateřských infekcí. Prokázalo se, že podání aminopenicilinů především jejich kombinace s inhibitory betalaktamázy má negativní efekt na plod (vyšší výskyt nekrotizujících enterokolitid). Při podání širokospektrých antibiotik se musí zvážit možnost zamaskování infekce, které je spojeno se zhoršenou prognózou pro plod, oproti možnosti prodloužení těhotenství. Na základě těchto výsledků se po předčasném odtoku VP doporučuje podávat makrolidová antibiotika (erytromycin, který bohužel není v ČR k dispozici).

U většiny žen po předčasném odtoku plodové vody následuje v průběhu 48 hodin předčasný porod. V těchto případech postupujeme stejně jakou u žen s předčasným porodem. U menší skupiny žen, které neporodí a nemají známky infekce, lze zvolit očekávaný postup. Nutná je monitorace k vyloučení vzniku infekce u matky a plodu. Při známkách klinické infekce u matky nebo plodu by měla být zahájena intervence a těhotenství by se mělo ukončit.

Doporučený postup pro aplikaci antibiotik na Gynekologicko-porodnické klinice VFN a 1. LF UK Praha při PROM

Při PROM před ukončením 26. gest. týdnem je nutno indikaci ATB individualizovat po konzultaci s neonatologem.

Před zahájením ATB terapie je vždy povinné odebrání odpovídajících vzorků pro mikrobiologické vyšetření, včetně stanovení citlivosti.

Prepartální ATB profylaxe GBS infekce se řídí samostatným standardem.

1. Gest. stáří >34. g. t., negativní známky zánětu * a PROM ≥ 12 hod.:

Azitromycin p.o. 500mg v intervalu 24 hodin (Erythromycin p.o. 250mg v intervalu 6 hodin – t.č. není v ČR dostupný preparát)

2. Gest stáří >34. g. t., pozitivní známky zánětu * a PROM ≥ 12 hod.:

Azitromycin i.v. 500mg v intervalu 24 hodin

3. Gest. stáří <34. g. t. a PROM ≥ 12 hod.:

Azitromycin i.v. 500 mg v intervalu 24 hodin

V případě septického stavu matky volit ATB dle konzultace s ATB centrem, pokud není konzultace možná, zahajuje se empirická terapie dvojkombinací:

Aminopenicilin nebo aminopenicilin s inhibitory betalaktamázy (AMPI; Unasyn) + aminoglykosid (gentamycin) i.v.

Zahájenou empirickou ATB terapii je vždy povinnost upravit po konzultaci s antibiotickým centrem na terapii cílenou ihned po zjištění výsledků kultivačních vyšetření a citlivosti (tj. po 24–48 hodinách).

*Známky zánětu:

1. přítomnost klinických známek infekce u matky (febrilie, hnisavý fluor, tachykardie matky, tachykardie plodu)
2. přítomnost laboratorních známek infekce matky (pozitivita CRP ≥20mg/l, nebo 50 % nárůstu CRP při sériovém vyšetření, leukocytóza ≥18x10⁹/l s posunem doleva)
3. pozitivní záchyt patogenní bakteriální flóry ve validně provedených mikrobiologických vyšetřeních. (V tomto případě je indikováno zahájení cílené ATB terapie).

4. Volba preparátu při známém výsledku kultivačního vyšetření: (cílená terapie)

Volba preparátu se řídí kultivačním nálezem a citlivostí, zahajuje se přímo cílená léčba (účinné ATB s co nejúžším spektrem proti identifikovanému patogenu). ATB se podává vždy intravenózně.

V případě pozitivního záchytu atypických bakterií (ureaplasma, mykoplasma, chlamydie) je indikován:

Azitromycin i.v. 500mg v intervalu 24 hodin, celková doba léčby 6–7 dnů.

Vliv bakteriální vaginózy na těhotenství

V mnoha studiích bylo prokázáno, že ženy s BV mají 2–5x vyšší riziko předčasného porodu a spontánního potratu ve II. trimestru. Bakteriální vaginóza také zvyšuje riziko předčasného odtoku VP, chorioamniitidy, invaze bakterií do VP, porodu dětí s nízkou hmotností a poporodní endomyometritidy. Při zánětlivých komplikacích většinou prokazujeme bakterie typické pro BV včetně *M. hominis* a anaerobů.

Klinická diagnóza BV je založena na průkazu přítomnosti 3 ze 4 příznaků (typický fluor, zvýšené pH, pozitivní aminový test, přítomnost klíčových buněk při nativní mikroskopii). Barvené preparáty jsou senzitivní a reprodukovatelné. Kultivační průkaz *G. vaginalis* neznamena přítomnost BV. Bylo prokázáno, že Gardnerově můžeme v pochvě prokázat až u 50–60 % zdravých žen. V současné době se vyvíjejí testy, které diagnostikují metabolické produkty bakterií (například proline aminopeptidázový test).

Léčba

V řadě studií je zkoumán význam antibiotické léčby BV během gravidity. Studie, které probíhaly u vybraných žen s vysokým rizikem předčasného porodu, jasně prokázaly užitek aplikace antibiotik. Tyto studie byly kritizovány pro metodické chyby a zařazení malého počtu pacientek. Dosud není jasné,

zda je efektivní provádět screening na bakteriální vaginózu u žen bez rizikových faktorů pro předčasný porod. V současnosti se proto doporučuje provádět screening na BV pouze u žen se zvýšeným rizikem předčasného porodu.

V poslední době proběhly dvě velké randomizované studie, které prokázaly, že perorální aplikace metronidazolu snížila výskyt předčasného porodu u těhotných žen s nízkým rizikem. V těchto studiích byly ženy léčeny na konci druhého trimestru krátkodobou aplikací metronidazolu. Screeningem na konci druhého trimestru nezachytíme ty případy BV, které spontánně vymizely a které nezvyšují riziko předčasného porodu. Také není vyjasněna účinnost krátkodobé léčby BV metronidazolem. V jiné studii prováděli screening na BV mezi 10.–17. týdnem gravidity u žen s nízkým rizikem předčasného porodu. Pozitivní ženy randomizovali na skupinu se sedmidenní lokální léčbou 2 % klindamycinem a skupinu léčenou placebem. Vaginální léčba klindamycinem snížila riziko předčasného porodu a ani poporodních infekčních komplikací. Ve skupině léčených žen byl statisticky významně vyšší výskyt těchto komplikací u podskupiny s rekurentní nebo perzistující BV. I nadále zůstává otázka, zda je efektivní provádět screening a léčit BV u žen s nízkým rizikem předčasného porodu. Dosud není známo, kdy je vhodné aplikovat léčbu.

Výběr léčby a cesta aplikace

U žen s bakteriální vaginózou velmi často prokazujeme kolonizaci endometria a subklinickou endometritidou. Bylo prokázáno, že lokální aplikace klindamycinu je schopna vyléčit BV v graviditě a snižuje aktivitu mucinázy a sialidázy v pochvě. Přesto nebylo prokázáno, že by jeho aplikace snižovala výskyt předčasného porodu. Lokální aplikace není schopna eradikovat bakterie, které jsou v dutině děložní. Jestliže je nutné zahájit léčbu, je v současnosti doporučována perorální aplikace. Standardní léčbou BV v našich podmínkách zůstává metronidazol (3x250 mg nebo 2x500 mg po dobu 7 dnů). Alternativou je perorální aplikace klindamycinu (2x300 mg 7 dnů). Po úspěšné perorální léčbě je minimální riziko recidivy a není nutné znovu provádět screening. Lékaři měli dlouho obavu aplikovat metronidazol pro jeho možné teratogenní účinky v graviditě. V poslední době bylo provedeno několik metaanalýz těhotenství, v kterých byl aplikován metronidazol, a nebyl prokázán zvýšený výskyt vrojených vad. S každou těhotnou pacientkou by měla být před zahájením léčby probírána možná rizika a porovnává s efektem. Po perorální i lokální léčbě klindamycinem může vzniknout pseudomembranózní kolitida. U žen, u kterých se při léčbě objeví průjem, je nutné, aby léčbu okamžitě přerušily a vyhledaly lékařskou pomoc.

Aerobní vaginitis

Aerobní vaginitis je nově popsána forma bakteriálního zánětu pochvy, který se odlišuje od bakteriální vaginózy. Onemocnění je vyvoláno aerobními bakteriemi, převážně streptokoky skupiny B a *E. coli*. Nejzávažnější forma onemocnění se projevuje jako deskvamativní zánětlivá vaginitis. Předpokládá se, že aerobní vaginitis může být příčinou chorioamniitidy a PROM spíše než bakteriální vaginóza.

Stejně jako u bakteriální vaginózy prokazuje se zvýšené pH nad 4,6, aminový test je negativní (přítomen je hnilobný zápach na rozdíl od rybiho zápachu u bakteriální vaginózy). Při mikroskopickém vyšetření nejsou přítomny klíčové buňky, naopak je přítomno vyšší množství leukocytů, koky a parabazální buňky.

Onemocnění nereaguje na léčbu metronidazolem. Pro léčbu je efektivní lokální aplikace nifuratelu a klindamycinu eventuálně celková léčba (klindamycin, ampicilin).

***Streptococcus agalactiae* (Streptokoky skupiny B)**

GBS je stále nejčastějším původcem časných novorozeneckých infekcí s dopadem na neonatální mortalitu a morbiditu. **Prepartální** ATB profylaxe prokazatelně snižuje incidenci časných GBS infekcí u novorozenců (po zavedení profylaxe je dokumentován na sledovaných pracovištích v USA pokles výskytu z 3–5‰ na 0,25–0,5‰).

Streptokoky B jsou potencionálně patogenní organismy. Tyto bakterie jsou běžnými komenzály v pochvě, rektu a nosohltanu. Můžeme je prokázat v pochvě u 15–30 % zdravých žen. Kolonizace novorozenců od matek nosiček se v různých studiích pohybuje mezi 40–75 %. Časné novorozenecké infekce se vyskytují 2–3 na 1000 živě narozených dětí. Pozdní forma onemocnění má incidenci 0,5 na 1000 živě narozených dětí. Infekci často předchází předčasný odtok plodové vody, protražovaný porod nebo horečka matky v průběhu porodu. Při epidemiologických studiích se od nemocných novorozenců izoloval ve dvou třetinách typ III. streptokoka B. U infekcí, které byly komplikovány meningitidou, byly prokázány až v 90 %. Klinická virulence koreluje s typem specifického polysacharidového pouzdra a s tvorbou neuroaminidázy. Dalším důležitým faktorem je hladina protilátek u matky. Jestliže má matka nízkou hladinu protilátek proti polysacharidu typu III., je výrazně zvýšené riziko perinatální infekce. Bylo prokázáno, že vysoká sérová hladina antipolysacharidových IgG protilátek má protektivní účinek. U velké části matek dětí s GBS sepsí můžeme prokázat, že mají špatnou IgG odpověď na antigen bakteriálního polysacharidu. Většina těchto žen je vnímavá k rekurentním streptokokovým infekcím v následujícím těhotenství. Sérologické testování není

pro praxi vhodné. Základem pro management GBS infekcí je kulturní průkaz kolonizace a profylaktická antibiotická léčba.

Prevence

Asymptomatické nosičství GBS infekce se může intermitentně objevovat v kterémkoli stadiu těhotenství. Bakterie se do pochvy dostávají ze střevního traktu. Vzácněji se mohou ascendentní cestou dostat až do dutiny děložní, projít neporušenými plodovými obaly a způsobit těžkou a rychle progredující neonatální infekci. Může následovat i smrt novorozence. Bakterie mohou způsobit také infekci horního genitálního traktu, která může přejít až v sepsi a vzácně způsobit i smrt ženy. Streptokoky skupiny B jsou ve 30 % případů jedním ze zachycených mikroorganismů u těhotných s pozitivní kultivací moče. Kulturní záchyt streptokoků v moči je důležitý pro kontrolu infekce během těhotenství. Byla provedena řada studií, v kterých byla snaha o záchyt a eradikaci GBS kolonizace již v časných stadiích gravidity. Po takto provedené léčbě je rekolonizace velmi častá a nebylo prokázáno snížení incidence neonatálních infekcí. V průběhu těhotenství se doporučuje léčit GBS infekci pouze při pozitivní kultivaci moče. První zemí, kde byl zahájen screeningový program s profylaktickým podáním antibiotika založený na kulturním záchytu a přítomnosti rizikových faktorů, bylo USA. Antibiotika byla aplikována ženám s pozitivní kultivací nebo na základě přítomnosti rizikových faktorů. V USA je screening založen na odběru kulturního vzorku z pochvy a z rektu v 35.–37. týdnu těhotenství a transportu vzorku v obohaceném médiu. Kombinace rektálního a poševního odběru a použití selektivního transportního média zvyšuje záchyt GBS. Senzitivita tohoto kulturního vyšetření se udává kolem 87 % a specifická 97 %. Streptokoky skupiny B jsou bakterie velmi dobře citlivé na penicilinová antibiotika. První dávka antibiotika by měla být v optimálním případě aplikována minimálně 4 hodiny před porodem. Antibiotika by měly také dostat ženy, které měly po předchozím porodu dítě infikované GBS, ženy s předčasným porodem nebo ženy, které měly GBS bakteriurii v tomto těhotenství. Přístup na základě rizikových faktorů doporučuje aplikaci antibiotik při odtoku plodové vody delším než 18 hodin, při teplotě za porodu vyšší než 38°C, s anamnézou porodu dítěte s ranou GBS infekcí v předcházející graviditě, GBS bakterurie v těhotenství. Oba dva výše popsané přístupy výrazně snížily incidenci časné formy GBS infekce u novorozenců. Nebylo jasné, který z těchto přístupů je efektivnější. Na základě multicentrických studií bylo prokázáno, že přístup založený na kulturním přístupu je o 50 % efektivnější.

Odběr vzorku je optimální provést mezi 35.–38. týdnem těhotenství z postranní klenby v dolní třetině

pochvy. Doporučuje se provést i kombinovaný odběr materiálu z pochvy a rektu. Preferuje se standardní kultivace před tzv. rychlotesty (vysoké riziko falešně negativních výsledků).

Těhotná žena má být před porodem seznámena s výsledkem kultivačního vyšetření a poučena o přítomnosti rizikových faktorů intrapartální antibiotické profylaxe.

Při negativním výsledku kultivace není intrapartální profylaxe indikována.

Při neznalosti výsledku kultivace nebo jejím neprovedení je profylaxe indikována při přítomnosti těchto rizikových faktorů:

- Při předčasném porodu před 37. týdnem gravidity
- Po předčasném odtoku plodové vody před 12 a více hodinami
- Při zvýšení teploty matky nad 38 °C
- Při pozitivní GBS kultivaci moče kdykoliv v průběhu gravidity
- Při porodu dítěte s časnou formou GBS infekce v předchozí graviditě.

Při pozitivní GBS kultivaci není indikována léčba před porodem. Vždy je nutné intrapartálně aplikovat antibiotika. Nejvhodnější je léčbu zahájit minimálně 4 hodiny před porodem, při kratším intervalu výrazně narůstá nebezpečí kolonizace novorozence. Podání antibiotika je však indikováno vždy, i když efekt pro novorozence je nižší. Při předčasném odtoku plodové vody a kolonizaci GBS se antibiotická léčba zahajuje ihned po přijetí na porodní sál. Při elektivním císařském řezu není podání antibiotika odůvodněno a doporučuje se operovat v chráněném koagulu.

Doporučený postup při prepartální profylaxi neonatálních GBS infekcí na Gynekologicko-porodnické klinice VFN a I. LF UK Praha

ATB léčba kolonizace v průběhu těhotenství není efektivní s ohledem na rychlou GBS rekolonizaci matek a z tohoto důvodu není indikována.

V průběhu těhotenství je indikována pouze léčba manifestní, symptomatické GBS infekce (např. cystitis s GBS bakterií).

Indikace prepartální ATB profylaxe GBS

Prepartální profylaxe se indikuje na základě výsledku screeningového kultivačního vyšetření

rectovaginálního výtěru prováděného u těhotných ve 34.–37. týdnu gravidity a/nebo na základě přítomnosti rizikových faktorů.

Prepartální ATB profylaxe je indikována vždy při přítomnosti nejméně jednoho z následujících rizikových faktorů:

- pozitivní záchyt GBS bakteriurie kdykoliv v průběhu současného těhotenství
- výskyt GBS infekce u předchozího dítěte
- neznámý výsledek screeningového vyšetření GBS **a současně:** porod v gest. stáří < 37.g.t. (<36+1) a/nebo PROM ≥ 18 hod. a/nebo prepartální TT ≥ 38 °C u matky.

Prepartální ATB profylaxe je indikována při

- pozitivitě screeningového rectovaginálního vyšetření na GBS.

Elektivní porod per sectionem caesaream při pozitivním screeningovém vyšetření GBS:

- ATB profylaxe není nutná, pokud není přítomný žádný z následujících faktorů:
 - odtok plodové vody
 - počínající porodní činnost (děložní kontrakce)
 - gest. stáří < 37 g.t. (<36+1).

Volba preparátu a dávkování

Streptokoky skupiny B si v České republice zachovávají vynikající citlivost k základnímu penicilinu. Na pracovištích, kde byl k profylaxi GBS používán ampicillin byl dokumentován nárůst časných novorozeneckých infekcí způsobených koliformní Gramnegativní flórou rezistentní k ampicillinu. Z hlediska účinnosti proto v našich podmínkách není racionální důvod používat v této indikaci jiná ATB, než klasický penicilin.

ATB první volby

- **Penicilin G i.v.** – iniciální dávka 5 milionů IU, dále 2,5 mil. IU v intervalu 4 hodin až do porodu
- **Volba ATB při alergii na penicilinová ATB**
- **Pacienti s vysokým rizikem anafylaxe** (anafylaxe, angioedém, urtika po podání PNC v anamnéze)
- **Klindamycin i.v.** – iniciální dávka 900 mg i.v. dále 600 mg i.v. v intervalu 8 hodin až do porodu

- **Erythromycin i.v.** – 500 mg i.v. v intervalu 6 hodin až do porodu
- **Azitromycin i.v.** – 500 mg i.v. v intervalu a 24 hodin až do porodu
- **Vankomycin i.v.** – 1g i.v. v intervalu 12 hodin až do porodu („rezervní ATB“ pro pacientky s vysokým rizikem anafylaxe a prokázanou rezistencí k předchozím ATB)

Poznámka: U pacientek s alergickou anamnézou by při odběru screeningového vyšetření GBS mělo být požadováno i stanovení citlivosti na alternativní preparáty – nutno uvést na žádance.

Pacienti s nízkým rizikem anafylaxe, či nevěrohodnou alergickou anamnézou

- Cefalosporiny 1. generace i.v. (cefazolin, cefalotin) – iniciální dávka 2g i.v. dále 1g v intervalu 8 hodin až do porodu
- (Penicilin G při dodržení definovaného postupu – anesteziologická kontrola, s.c. test, frakcionovaná aplikace – v praxi obtížně proveditelné)

Odpovídající prepartální ATB profylaxe GBS

Pro efektivitu ATB profylaxe je důležitá doba působení ATB v organizmu.

Jako dostatečnou hodnotíme profylaxi v případě, že k porodu došlo > 4 hodiny od ukončení aplikace 1. dávky ATB.

Informace o pozitivním výsledku screeningového vyšetření GBS

V případě pozitivního výsledku screeningu GBS je lékař těhotenské ambulance povinen o tomto výsledku informovat pacientku a poučit ji o nutnosti příchodu k přijetí na porodní sál již při začátku porodní činnosti, aby bylo možno provést prepartální ATB profylaxi v plném rozsahu.

Literatura u autora a na www.solen.cz

doc. MUDr. Jaromír Mašata, CSc.
Gynekologicko-porodnická klinika, VFN a I. LF UK
Apolinářská 18, 128 00 Praha 2
e-mail: masata@volny.cz