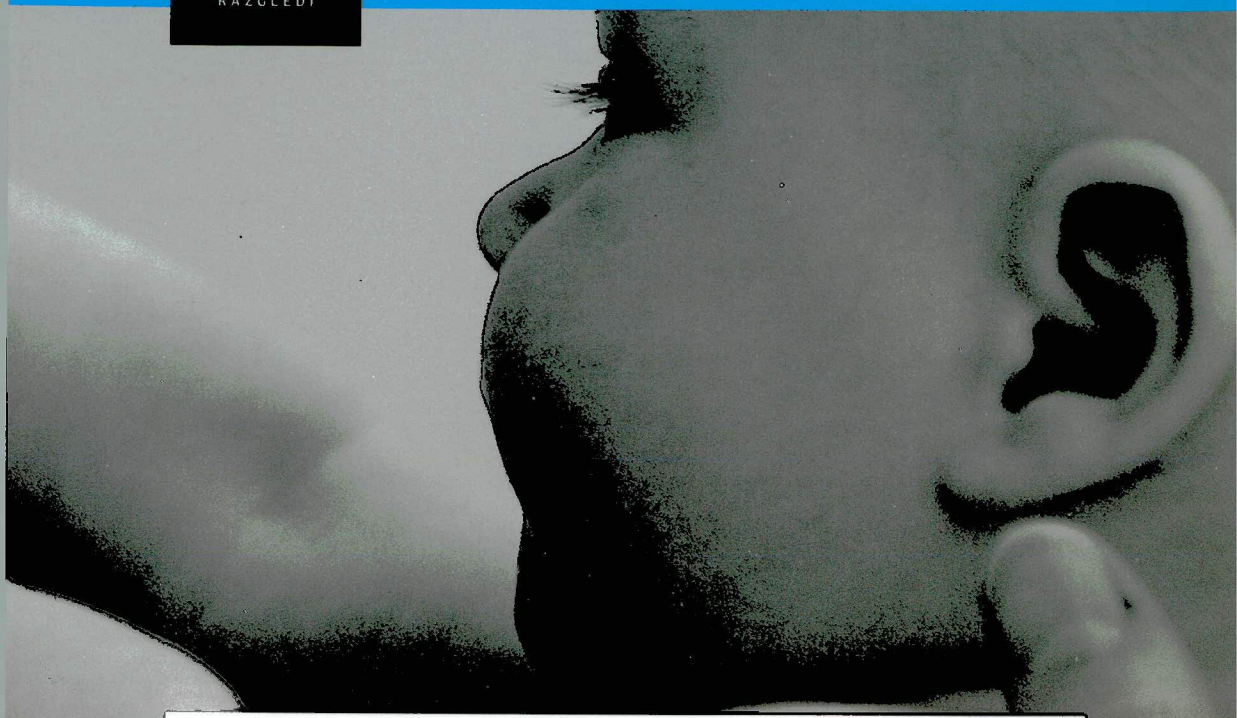
MEDICINSKI RAZGLEDI

LETNIK 53 SUPPLEMENT 3 MAJ 2014



NOVAKOVI DNEVI

7 Trombembolične bolezni v nosečnosti

85 Virusne okužbe v nosečnosti

209 Stopenjska obravnava poporodne krvavitve

213 Nagrajenci Združenja za perinatalno medicino

MEDICINSKI RAZGLEDI
Letnik 53;
Supplement 3;
Maj 2014

NOVAKOVI DNEVI
Zbornik predavanj

ORGANIZATORJI
SZD Združenje za perinatalno medicino
KO za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana
Splošna bolnišnica Novo mesto, Ginekološko-porodniški oddelek

GLAVNA UREDNIKA
Tanja Blejec, Miha Lučovnik

RECENZENTKI
Živa Novak Antolič, Ksenija Geršak

UREDNIŠTVO
Urban Neudauer, Sara Mugerli, Anja Kovač, Saša Štupar

UREDNIŠTVO
Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11
E info@medrazgl.si
S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK
Jernej Drobež

ODGOVORNI UREDNIK
Jan Žmuc

TEHNIČNI UREDNIKI
Jan Jamšek, Andraž Nendl, Urban Neudauer

UREDNIŠKI ODBOR
Alenka Biteznik, Ana Dovč, Matej Goričar, Saša Ilovar, Grega Kragelj, Anja Kovač, Ožbej Kunšič, Sara Mugerli, Miha Oražem, Saša Štupar, Špela Tevžič, Lana Vodnik, Dinko Zavrl, Črt Zavrnik, Danaja Žolger

LEKTORJA
Mateja Hočevar Gregorič, Matej Klemen

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK
Lara Vidmar

PRELOM
SYNCOMP d. o. o.

TISK
Tiskarna Pleško d. o. o.

ZBORNIK ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO
Biological Abstracts, Biomedicina Slovenica, Bowker International, Chemical Abstracts, Nutritional Abstracts

---

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2014
Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

MEDICINSKI RAZGLEDI

ARHIV

LETNIK 53 SUPPLEMENT 3 MAJ 2014

NOVAKOVI DNEVI

5 Uvodnik – Tanja Blejec, Miha Lučovnik

7 Trombembolične bolezni v nosečnosti

9 Venski trombembolizmi v nosečnosti – Matija Kozak

19 Preprečevanje venske trombembolične bolezni pri nosečnicah in porodnicah – Matija Kozak, Darja Trošt

27 Maternalne smrti zaradi tromboze in trombembolije – prikaz primerov – Barbara Mihevc Ponikvar, Tanja Blejec, Zdenka Guzej, Irma Renar

31 Pomen in testiranje trombofilije v rodnem obdobju – Monika Štalc, Tjaša Vižintin Cuderman

39 Obravnava otrok, rojenih materam z antifosfolipidnim sindromom – Nika Eržen, Gregor Nosan, Mateja Gorenc, Darja Paro Panjan, Tadej Avčin

49 Možganska kap in nosečnost – Bojana Žvan

61 Antifosfolipidni sindrom in nosečnost – Polona Žigon, Aleš Ambrožič

73 Embolija s plodovnico – prikaz primera – Silvestra Kašnik Čas, Katja Juvan Kramer, Nina Zadravec, Silva Zupančič

75 Trombembolični zapleti v neonatalnem obdobju – Barbara Faganel Kotnik, Lidija Kitanovski, Janez Jazbec, Gregor Nosan, Majda Benedik - Dolničar

85 Virusne okužbe v nosečnosti

87 Cepljenje v nosečnosti – Breda Zakotnik

97 Okužba s parvovirusom B19 v nosečnosti – Tanja Premru - Sršen, Nina Osvald, Barbara Šajina Stritar, Faris Mujezinovič

105 Gripa in nosečnost – Irena Tonin Bolcar, Gorazd Kavšek

109 Genitalni herpes v nosečnosti – Vesna Fabjan Vodušek

117 Okužba z virusom hepatitisa C in nosečnost – Mojca Matičič, Jerneja Videčnik Zorman

129 Citomegalovirusna okužba v nosečnosti – Nataša Tul

137 Pridobljena okužba z virusom citomegalije pri nedonošenčkih z izredno nizko gestacijsko starostjo – Irena Štucin Gantar, Martina Slabe

145 Pogostnost prirojene okužbe in pojavnost pridobljene okužbe s humanim virusom citomegalije pri otrocih pri nas in po svetu – Katarina Rednak Paradiž, Darja Paro Panjan, Mario Poljak

159 Razvoj otrok s prirojeno okužbo z virusom citomegalije – Gregor Nosan, Darja Paro Panjan

169 Otrok s hudo obliko kongenitalne okužbe z virusom citomegalije – Tomaž Križnar

173 Virusne okužbe pri nosečnici, plodu in novorojenčku – Miroslav Petrovec

185 Preprečevanje prenosa virusnih okužb na neonatalnem oddelku – Tatjana Lejko Zupanc

195 Postopki pri stiku z virusno okužbo ali potrjeni virusni okužbi v nosečnosti in pri novorojenčku – Vera Maraspin Čarman, Tadeja Kotar

209 Stopenjska obravnava poporodne krvavitve

211 Stopenjska obravnava poporodne krvavitve – Manfred G Moertl, Thierry Girard, Dietmar Schlembach

213 Nagrajenci Združenja za perinatalno medicino

215 Prim. mag. Alenka Sketelj – Lili Steblovnik

217 Polona Peternel – Matija Kozak

218 Dragica Zelinka – Janez Babnik

220 Anica Bizjak – Anita Prelec, Lea Ahčin

Dosedanja srečanja

I	**Arterijska hipertenzija v nosečnosti.** Kranjska Gora 1995 apr 20.–21.
II	**Problemi ultrazvoka v perinatologiji.** Nova Gorica 1996 apr 11.–13.
III	**Kardiotokografija in druge metode za nadzor plodovega stanja v nosečnosti in med porodom.** Portorož 1997 apr 17.–19.
IV	**Desetletnica Porodnišnice Ljubljana.** Ljubljana 1997 dec 20.
V	**Indukcija in pospeševanje poroda.** Laško 1998 nov 13.–14.
VI	**Plodova rast.** Otočec 1999 jun 4.–5.
VII / 1	**Učinkovitost predporodnega varstva v Sloveniji.** Moravske toplice 2000 jun 1.–3.
VIII / 2	**Prezgodnji porod in nedonošenček.** Maribor 2001 maj 31.–jun 2.
IX	Srebrni jubilej perinatalne medicine v Sloveniji
X / 3	**Klinično upravljanje strokovnosti v perinatologiji.** Bled 2002 maj 30.–jun 1.
XI / 4	**Perinatološko – revmatološki simpozij.** Olimje maj 2003.
XII / 5	**Bakterijske okužbe v perinatologiji.** Laško 2004 maj 14.–15.
XIII / 6	**Nevrološke bolezni in nosečnost.** Portorož 2005 maj 27.–28.
XIV / 7	**Medenična vstava / večplodna nosečnost.** Otočec 2006 maj 19.–20.
XV / 8	**Poporodno obdobje (mati in otrok).** Nova Gorica 2007 maj 25.–26.
XVI / 9	**Sladkorna bolezen – nosečnost in novorojenček. Gastroenterološke bolezni – nosečnost in novorojenček. Hematološke bolezni – nosečnost in novorojenček.** Velenje 2008 maj 23.–24.
XVII / 10	**Urgentna stanja v perinatologiji – mati in otrok.** Moravske toplice 2009 maj 22.–23.
XVIII / 11	**Sledenje in vodenje kakovosti v perinatologiji.** Bled 2010 maj 14.–15.
XIX / 12	**Presejalni testi pri nosečnici in novorojenčku.** Ptuj 2011 maj 21.–22.
XX / 13	**Psihiatrične motnje in nosečnost. Obravnava bolezni srca v nosečnosti. Nosečnost in novorojenčki po oploditvi z biomedicinsko pomočjo.** Lipica 2012 maj 25.-26.
XXI / 14	**Prezgodnji porod in slovenski perinatalni rezultati.** Izola 2013 maj 16.-18.

Dragi prijatelji in sodelavci.

Pred nami so še eni Novakovi dnevi in z njimi nov zbornik prispevkov. V njem so predstavljeni predlogi strokovne medicinske doktrine na področjih virusnih okužb v nosečnosti in neonatalnem obdobju ter trombemboličnih zapletov v nosečnosti, ob porodu in pri novorojenčku. To so uradni predlogi Združenja za perinatalno medicino Slovenije (ZPMS), zato predstavlja tudi letošnji zbornik, tako kot vsi iz preteklih let, pomembno publikacijo za slovensko perinatologijo. Veseli nas, da so tudi letos prispevki objavljeni kot suplement Medicinskih razgledov. Po našem mnenju to dodatno poudarja njihovo pomembnost.

Že bežen pogled na seznam avtorjev razkrije, kako zelo pomembno je v današnji medicini, ki nezadržno beži v vse ožje subspecialnosti, sodelovanje med različnimi strokovnjaki. Poleg porodničarjev-ginekologov in neonatologov so na področju virusnih okužb nadvse pomembno vlogo prevzeli kolegi iz Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo ter Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja Ljubljana. Nosilka sklopa, dr. Tanja Premru Sršen, je sestavila zelo zanimiv pregled priporočil za preprečevanje, odkrivanje in obravnavo različnih virusnih okužb v nosečnosti in v neonatalnem obdobju. Te predstavljajo pomemben delež perinatalne obolevnosti in umrljivosti, nekatere pa tudi maternalne obolevnosti in celo umrljivosti. Zato verjamemo, da bodo prispevki zanimali vse, ki se pri svojem delu srečujemo z nosečnicami in novorojenčki.

Nadvse zanimivi in pomembni so tudi prispevki kolegov iz Kliničnega oddelka za žilne bolezni Ljubljana, Nacionalnega inštituta za varovanje zdravja, Kliničnega oddelka za revmatologijo, Nevrološke klinike in Pediatrične klinike Ljubljana v sklopu o trombemboličnih zapletih, katerega nosilka je mag. Barbara Šajina Stritar. Znotraj tega sklopa bodo predstavljena tudi težko pričakovana navodila za preprečevanje trombembolčnih zapletov v nosečnosti in po porodu, na katera slovenski porodničarji čakamo že vse od leta 2007. Tromboembolični zapleti so namreč edini od petih najpomembnejših dejavnikov maternalne umrljivosti pri nas (poleg trembembolije spadajo v to skupino še prirojene srčne napake, samomor, poporodna krvavitev in hipertenzivne bolezni v nosečnosti), ki ga na Novakovih dnevih nismo obravnavali v zadnjih štirih letih.

Poleg omenjenih tem bomo tudi na letošnjih Novakovih dnevih gostili vabljenega predavatelja iz tujine. Ta bo letos dr. Manfred Moertl, ki prihaja iz bližnjega Celovca. Predstavil bo protokol ukrepanja pri poporodni krvavitvi, ki so ga sprejela strokovna združenja v Avstriji. Švici in Nemčiji. Glavni avtor tega protokola pa je prav dr. Moertl, ki se že desetletja ukvarja z najhujšimi zapleti v nosečnosti, med porodom in v poporodnem obdobju.

ZPMS bo tudi letos podelilo priznanja za dolgoletno delo in dosežke na področju perinatologije. V zborniku lahko najdete predstavitve letošnjih nagrajencev, ki so jih napisali njihovi tesni in dolgoletni sodelavci. Podelili bomo tudi nagrado Mojce Novak najboljšemu prispevku mladega raziskovalca na področju perinatalne medicine. Zelo smo veseli, da se število prispelih prispevkov za to nagrado iz leta v leto povečuje, kar kaže na naraščajoče zanimanje za perinatologijo med mladimi. Ti bodo s svojo inovativnostjo gotovo oplemenitili izkušnje starejših kolegov. Posebej pozdravljamo tudi prispevke študentov babištva, saj so Novakovi dnevi namenjeni ne le zdravnikom, ampak vsem, ki se ukvarjajo z nosečnicami, porodnicami, otročnicami in njihovimi novorojenčki.

Veseli nas tudi, da se Novakovi dnevi po sedmih letih vračajo na Dolenjsko. Prepričani smo, da bodo naši kolegi iz Novega mesta ponovno organizirali izvrstno srečanje tako po strokovni, kot tudi družabni plati.

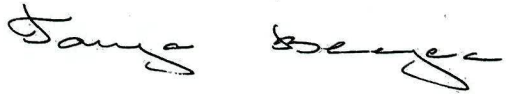
Člani strokovnega odbora bi se radi iskreno zahvalili prof. Živi Novak Antolič in prof. Kseniji Geršak, ki sta s svojimi recenzijami pomagali narediti prispevke v tem zborniku še boljše. Tako bo tudi ta zbornik gotovo prispeval k osnovnemu cilju ZPMS: »ohranjanju in izboljšanju ravni perinatalnega zdravstvenega varstva v Sloveniji«.

Želimo vam prijetno srečanje in upamo, da vam bodo objavljeni prispevki v pomoč pri vsakdanjem kliničnem delu.

Asist. dr. Miha Lučovnik, dr. med.
Član strokovnega odbora Novakovih dni 2014,
Tajnik ZPMS



Prim. Tanja Blejec, dr. med.
Predsednica strokovnega odbora Novakovih dni 2014,
Predsednica Upravnega odbora ZPMS



TROMBEMBOLIČNE BOLEZNI V NOSEČNOSTI

Matija Kozak[1]

Venski trombembolizmi v nosečnosti

Venous Thromboembolic Disease in Pregnancy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nosečnost, venski trombembolizmi, diagnostika, zdravljenje

Venski trombembolizmi zajemajo tako vensko trombozo kot pljučno embolijo, ki predstavljata resen zaplet nosečnosti. Nosečnost je dejavnik tveganja za njun nastanek zaradi sprememb v koagulacijskem in fibrinolitičnem sistemu, motenem pretoku po venah in sprememb v endoteliju. Ob pljučni emboliji gre lahko tudi za življenjsko ogroženost, pomembna pa je tudi prizadetost zaradi kroničnih sprememb (potrombotični sindrom). Odkrivanje venskih trombembolizmov med nosečnostjo je oteženo, saj klinična slika ni značilna. Pri venski trombozi si lahko pomagamo s točkovalnikom LEFt, kar pomeni oteklino leve noge v prvem trimestru. Sicer pa ultrazvočna preiskava ven predstavlja zlati standard pri odkrivanju venske tromboze v venah nog in rok. Ob dvomih je treba opraviti druge preiskave, kot sta računalniška tomografska ali magnetnoresonančna venografija. Pri sumu na pljučno embolijo je treba napraviti računalniško tomografsko angiografijo. Zdravilo izbora za zdravljenje venskih trombembolizmov je nizkomolekularni heparin. Odmerjanje zdravila je odvisno od časa nastanka trombembolizma, časa poroda in predvsem od telesne teže nosečnice in se lahko s časom spreminja. Vedno jih zdravimo vsaj do konca šestega tedna po porodu.

ABSTRACT

KEY WORDS: pregnancy, venous thromboembolic disease, diagnostics, treatment

Pregnancy and puerperium are associated with an increased risk of venous thromboembolism. This includes deep vein thrombosis and pulmonary embolism, which represent a significant cause of pregnancy-related morbidity and mortality. Pregnancy-related changes of coagulation and fibrinolytic system, changes in venous blood flow, and changes in endothelium are all important risk factors. There are no specific clinical signs or symptoms for venous thromboembolism, which makes the diagnosis difficult. For deep vein thrombosis, we look for left leg edema in the first trimester – the so-called LEFt score. Then we have to proceed to ultrasound investigation of the deep veins. When in doubt, other methods should be used, like CT or MR phlebography. When pulmonary embolism is suspected, CT angiography is needed. Low molecular heparin is mainly used for treatment, but its administration depends on the time of thromboembolism detection, the time of delivery and body weight. The dosage could be changed during pregnancy. Treatment should be prolonged at least six weeks after delivery.

[1] Prof. dr. Matija Kozak, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; matija.kozak@kclj.si

UVOD

Venska tromboza (VT) s svojim zapletom pljučno embolijo (PE), ki ju skupaj obravnavamo kot venske trombembolizme (VTE), je glavni vzrok umrljivosti mater med nosečnostjo in porodom (*1*). Vzrokov za pogostejše pojavljanje VT pri nosečnicah v primerjavi z nenosečimi vrstnicami je več. Gre za prisotnost številnih dejavnikov tveganja, ki se vklapljajo v vse tri krake Virchowove triade (moten pretok, poškodba endotelija in hipekoagulabilnost krvi). Med nosečnostjo se zaradi vpliva hormonov spremeni kapacitativnost ven in s tem se predvsem v venah nog lahko zmanjšajo pretoki. Povečana maternica v poznejši nosečnosti pritiska na vene, kar povzroči venski zastoj. Najpomembnejše pa so spremembe hemostaze.

SPREMEMBE HEMOSTAZE V NOSEČNOSTI IN PO PORODU

Normalno nosečnost spremljajo spremembe v koagulacijskem in fibrinolitičnem sistemu, ki nagnejo ravnovesje med obema na prokoagulacijsko stran, kar zmanjša verjetnost za nastanek krvavitev, hkrati pa se poveča verjetnost za nastanek tromboze. Evolucijsko gledano je nagib koagulacijsko-fibrinolitičnega ravnotežja k pospešenemu strjevanju krvi med nosečnostjo nedvomno pomemben, saj je tako mati ob splavu in porodu bolje zaščitena pred krvavitvijo. Spremembe nastanejo najverjetneje zaradi delovanja hormonov (*2*). Povezujejo jih s spremembami, ki se odražajo v spremenjenih koncentracijah koagulacijskih faktorjev, ki jih povzroči estradiol (*3*). Med nosečnostjo je predvsem v žilju placente ves čas aktiviran koagulacijski proces – gre za diseminirano intravaskularno koagulacijo, pri kateri pa ne pride do poškodbe endotelija, ki je sicer značilna za ta proces pri nenosečih ženskah (*2*). Diseminirani intravaskularni koagulaciji pripisujejo zmanjšanje števila trombocitov, ki sicer hitreje nastajajo, vendar kljub temu ne dosegajo ravni pred nosečnostjo (*4*). Izmerili so tudi porast koncentracije koagulacijskih faktorjev V, VII, VIII, IX, X, XI in XII in Willebrandovega faktorja ter porast fibrinogena, medtem ko se koncentracija faktorja II ne spreminja (*2*). Antitrombin in protein C se le malo spreminjata, vendar pa je od proteina C odvisna antikoagulacijska pot, zavrta zaradi sprememb v koncentraciji trombomodulina in zmanjšanja števila receptorjev za protein C. Tako nastane pridobljena neobčutljivost za protein C, ki je sicer lahko tudi prirojena ob relativno pogosti mutaciji za faktor V Leiden (*5*). Tudi zmanjšanje koncentracije proteina S učinkuje prokoagulantno (*6*). Nosečnost spremlja zmanjšana aktivnost fibrinolitičnega sistema zaradi porasta koncentracije zaviralcev aktivatorja plazminogena 1 (PAI 1) in 2 (PAI 2). Zadnji izvira iz placente, ki ga z napredovanjem nosečnosti zaradi rasti žilnega vejevja izloča vedno več. Ob tem pa povečana koncentracija D-dimera nakazuje povečano aktivnost fibrinolize, ki pa je verjetno omejena na maternico (*2*).

Po porodu pride do novih sprememb, med katerimi je verjetno najpomembnejše spoščanje prokoagulacijskih tromboplastinskih snovi iz maternice in placente, pozneje pa se spreminjajo tako število trombocitov kot tudi faktorji koagulacije in fibrinolize (*2*). Ni povsem jasno, kdaj se posamezni dejavniki koagulacijskega in fibrinolitičnega sistema vrnejo v ravnovesje, ki je obstajalo pred nosečnostjo. Prve spremembe se zgodijo že v nekaj urah po porodu, vse do osmega tedna po porodu (*7*).

EPIDEMIOLOGIJA

VTE so okoli štirikrat pogostejši pri nosečnicah kot pri njihovih nenosečih vrstnicah. Incidenca (absolutno tveganje) znaša 199 VTE na 100.000 let (*8*). Med njimi je okoli 20 % bolnic s PE (*1*). Raziskave so pokazale, da se število VT v zadnjih letih zmanjšuje, medtem ko število PE ostaja nespremenjeno (*9*). Incidenca se giblje med 0,06 in 0,13 % v nosečnosti (*10*). V Sloveniji bi

to pomenilo okoli 24 nosečnic z VTE v enem letu. Pri tem pa ni jasen učinek preprečevalnega zdravljenja ogroženih nosečnic, ki se izvaja v zadnjih letih. VTE nastopi nekoliko pogosteje v tretjem trimestru, medtem ko je incidenca v prvih dveh enaka. Skoraj polovica VTE nastane po porodu. To obdobje se konča po 6 tednih *(11, 12)*. Zaradi VT umre ena mati na 100.000 porodov, kar v razvitem svetu predstavlja okoli 10 % vseh maternalnih smrti. K temu pa je treba prišteti še zaplete zaradi potrombotičnega sindroma, ki v blažji obliki prizadene okoli 40 %, v težji pa okoli 7 % žensk, ki so prebolele VT v obdobju nosečnosti. Bolj so ogrožene tiste, ki so prebolele iliofemoralno VT po porodu *(13)*.

DEJAVNIKI TVEGANJA

Številni dejavniki večajo tveganje za nastanek VT med nosečnostjo (tabela 1).

Poročajo, da ima okoli 50 % nosečnic, ki utrpijo VT med nosečnostjo, prisoten vsaj en prirojen dejavnik tveganja za nastanek VT *(14)*. Vpliv tako prirojenih kot pridobljenih dejavnikov se v nosečnosti poveča. Poleg tega poznamo še samo na nosečnost vezane dejavnike, kot so: porod s carskim rezom in druge porodniške operacije, krvavitve in drugi zapleti nosečnosti. V zadnjem obdobju se soočamo tudi z naraščanjem VT pri ženskah, ki zanosijo z biomedicinsko pomočjo. Pri tej skupini nosečnic so značilne VT na nenavadnih mestih, kot je npr. tromboza jugularnih in podključničnih

Tabela 1. Dejavniki tveganja za nastanek venskih trombembolizmov med nosečnostjo ali po porodu *(1, 11, 14, 15, 16)*. ITM – indeks telesne mase, VT – venska tromboza, VTE – venski trombembolizmi.

Dejavnik tveganja	Relativno tveganje (mnogokratnik)*
Splošno stanje	
debelost (ITM > 30)	5,3
ležanje ≥ 1 teden	> 6 (7–62 ?)
sočasne bolezni (srčne, vezivne, itd)	7–10
anemija	2,6
transfuzije	7
predhodna VT	25
kajenje	2
sladkorna bolezen	2
uživanje narkotikov	1,1
hipertenzija	1,8
antifosfolipidna protitelesa	16
VTE v družini	2–4
Na nosečnost vezana stanja	
starost nosečnice nad 35 let	2
elektivni carski rez	2
urgentni carski rez	4,6
številne nosečnosti	1,6
okužba po vaginalnem porodu	20
okužba po carskem rezu	6
asistirana reprodukcija	4,4
preeklampsija	3,8
eklampsija	4,4
placenta praevia	3,6
Dedne trombofilije	
prisotnost faktorja V Leiden – heterozigotna mutacija	8,3
prisotnost faktorja V Leiden – homozigotna mutacija	34 (10–40)
mutacija gena za protrombin – heterozigotna mutacija	6,8
mutacija gena za protrombin – homozigotna mutacija	26
hkrati faktor V Leiden in mutacija gena za protrombin	9–107-krat
pomanjkanje proteina S**	8
pomanjkanje proteina C**	4,8
pomanjkanje antitrombina**	4,7–10 ?

* Tveganje za več kot šestkrat pomeni, da okoli 3 % nosečnic s tem dejavnikom utrpi VTE.

** Zaradi majhne incidence omenjenih sprememb je izračunano relativno tveganje verjetno podcenjeno; večina avtorjev meni, da pri omenjenih stanjih lahko VT nastopi pri več kot 20 % nosečnosti.

? Ni povsem jasno.

ven, kar pripisujejo močno spremenjenemu hormonskemu stanju in lokalnemu vplivu hormonov *(17)*. Še posebno je to pomembno, ko pride ob zdravljenju do hiperstimulacije jajčnikov *(11)*. Pomembno je tudi pojavljanje VT v družini in to tudi takrat, ko ne najdemo jasnega vzroka *(14, 15)*. Pomen dejavnikov tveganja pa se spremeni, ko se prepletajo. Zato mora ocena tveganja za nastanek VT pri posamezni nosečnici upoštevati vse anamnestične, klinične in laboratorijske ugotovitve, na osnovi katerih se odločamo o preprečevanju in zdravljenju VT.

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika VT je med nosečnostjo sicer enaka kot pri nenosečih. Najpogostejši simptom je bolečina, ki se pri VT poveča s hojo. VT pogosto spremljajo enostransko otekanje, bolečina v nogah ali zadnjici in občutljivost mišičja na gnetenje, spremembe v barvi ali temperaturi kože in vidnejše povrhnje vene. Pri PE izstopa težja sapa, povišana srčna frekvenca in tudi kolaps. Včasih je prvi simptom plevritična bolečina. Pri PE se težave lahko ponavljajo več dni, kar običajno pomeni ponovne zagone PE. Simptomi in znaki VTE niso niti občutljivi niti specifični že pri nenosečih. Nosečnice pa neredko navajajo znake in simptome, podobne tistim, ki spremljajo VT ali pljučno embolijo, zato je klinična ocena še težavnejša *(18)*, kar potrjujejo tudi raziskave, ki ugotavljajo, da ob kliničnem sumu na VT pri nosečnicah to potrdimo le pri okoli 10 % pregledanih *(15)*. Diagnostični postopki za odkrivanje VTE, ki so v veljavi pri nenosečih, pri nosečnicah niso bili preverejni ali pa so manj zanesljivi, kar tudi otežuje diagnostiko.

DIAGNOSTIKA

Venska tromboza

Klinični točkovalnik

Diagnostika VT se začne s kliničnim sumom, ki ga ovrednotimo s kliničnim točkovalnikom. Najpogosteje uporabljamo točkovalnik po Wellsu *(19)*, ki pa ni bil preverejen pri nosečnicah in je, ker vključuje tudi dejavnike (rak), ki jih pri nosečnicah skoraj ni, neustrezen. Nedavno so objavili nov klinični točkovalnik, imenovan LEFt, ki vključuje tri značilnosti: leva noga – L (angl. *left*), edem – E (2 cm večji obseg goleni kot na drugi strani ali oteklina) in težave v prvem trimesečju – Ft (angl. *first trimester*). Vsako značilnost ovrednotimo s točko. Ob vsoti 0 točk je VT malo verjetna, ob več točkah pa je verjetnost zanjo velika *(20)*. Točkovalnik je bil ocenjen tudi v drugi skupini nosečnic, kjer z nadaljnjo obravnavo niso našli nobene z VT med tistimi, ki so po LEFt imele 0 točk. Avtorji sicer ocenjujejo, da bodo potrebna obsežnejša preverjanja *(21)*, a v kombinaciji z drugimi diagnostičnimi postopki je točkovalnik LEFt nedvomno uporaben.

D-dimer

D-dimer nastaja zaradi endogene fibrinolize znotrajžilnih strdkov. Ob podpražnih (negativnih) vrednostih je ob upoštevanju klinične verjetnosti pri nenosečih VT zelo malo verjetna. Ker pa so vrednosti D-dimera v nosečnosti povečane, je njegova uporabnost pri nosečnicah manjša. S spremembo pražne vrednosti, ki je za različne teste različna, pa so negativno napovedno vrednost povečali na blizu 100 %, vendar gre za rezultate le ene skupine in bo potrebna dodatna evaluacija *(22)*. Za metodo določanja D-dimera Innovance je priporočena pražna vrednost pri nosečnicah 1500 µg/l, za VIDAS 1890 µg/l, za Asserachrome 1100 µg/l in za IL 57 µg/l 0 *(22)*. Pri nenosečih enake starosti je ta vrednost za vse metode enaka, in sicer 500 µg/l.

Ultrazvočna preiskava ven

Ultrazvočna (UZ) preiskava ven je ustrezna pri nosečnicah s sumom na VTE, čeprav je manj zanesljiva za golensko in iliakalno VT *(23)*. Občutljivost preiskave je 94 % in negativna napovedna vrednost 99 % *(24)*. Pri

UZ-preiskavi uporabljamo dve enakovredni strategiji: serijski UZ in UZ celotnih nog. Serijski UZ pomeni, da ob prvem negativnem UZ-izvidu, ko pregledujemo le proksimalne vene, preiskavo ponovimo čez 7–10 dni, če obstaja velika klinična verjetnost, da gre za VT. UZ celotnih nog pa pomeni, da ob prvem pregledu pregledamo tudi golenske vene. Čeprav nekateri avtorji priporočajo, da se pri uporabi UZ držimo serijskega ponavljanja preiskave, je Le Gal s sodelavci pokazal, da zadošča tudi enkratna preiskava celotnega venskega sistema *(16, 18, 23)*. Ker pa je raziskav, ki bi to proučevale pri nosečnicah, malo, predlagamo, da se ob prvem pregledu pregleda celotno nogo in preiskavo ponovi čez en teden, če izvid ni zanesljiv. Če izvid ni jasen, nekateri priporočajo še magnetnoresonančno ali klasično flebografijo *(25)*. UZ-preiskavo ven je smiselno narediti tudi, če sumimo na PE, ker nam pozitiven izvid UZ ven omogoči zdravljenje suma na PE tudi brez usmerjene diagnostike. UZ je primeren tudi za ocenjevanje ven rok *(26)*, kjer je verjetno enako zanesljiv kot pri nenosečih, česar pa tudi še niso pokazali v ustrezni raziskavi. Menimo tudi, da je UZ-preiskavo treba ponoviti okoli šest mesecev po preboleli VTE oz. okoli tri mesece po porodu za oceno prehodnosti ven, kar je bistvenega pomena pri ocenjevanju morebitne ponovne VT.

Pljučna embolija

Kliničnega suma PE še niso ovrednotili s točkovalniki, ki veljajo za nenoseče. PE v nosečnosti je redka in ni pričakovati jasnih navodil. Držimo se kliničnega suma, ki pa zanesljivo potrebuje objektivno oceno. Če je ta utemeljen in če z UZ-preiskavo ven nismo potrdili VT, moramo izpeljati nadaljnjo diagnostiko.

Večina avtorjev se odloča za CTA, ki dovolj zanesljivo izključi PE, ki bi jo bilo treba zdraviti *(18)*. Ker se pri tem pojavljajo dvomi zaradi obsevanja, je treba vedeti, da pri tej preiskavi lahko plod dobro zaščitimo in zato prejme zanemarljive odmerke sevanja. Večji problem predstavlja sevanje za mater, saj je predvsem tkivo dojk v času nosečnosti dovzetnejše za kancerogene učinke sevanja, kar se bo morda izkazalo čez leta. Ocenjujejo, da je verjetnost za nastanek raka dojke pri CT-preiskavi 0,2 % *(27)*. Z uporabo bizmutovih ščitov za dojke se obsevalni odmerek za dojke lahko zmanjša za 57 %, kar spremeni tudi ogroženost *(28)*. Druga možnost, ki je na voljo, pa je radioizotopska preiskava pljuč. Po normalni klasični rentgenski sliki pljuč in srca je možno opredeliti PE s perfuzijsko scintigrafijo pljučnega žilja, ki ji v redkih dvomih nato lahko dodamo še ventilacijsko scintigrafijo pljuč. Pri tej preiskavi, ki je morda manj zanesljiva za oceno bazalnih delov pljuč v visoki nosečnosti in nam v okoli 3–24 % da nepoveden rezultat, je celotno obsevanje manjše, a fetus prejme večji odmerek kot pri CT-preiskavi (tabela 2). Pri doječih materah po CT ali magnetnoresonančni venografiji (MRV) pljuč dojenja ni treba prekiniti, po radioizotopski preiskavi pa svetujejo prekinitev dojenja za 12 ur *(25)*. MRV-preiskava pljuč sicer prihaja v poštev le po poro-

Tabela 2. Sevalni odmerki pri diagnostičnih postopkih opredeljevanja pljučne embolije pri nosečnicah.

Preiskava	Odmerek za plod (mSv)	Odmerek materi (mSV)
rentgenska slika pljuč	0,001–0,01	< 0,01
ventilacijska scintigrafija pljuč	0,01–0,1	0,5
perfuzijska scintigrafija pljuč	0,1–0,6	0,6–1,0
CTA	0,003–0,1	2–6

du, ker je kontrast, ki se uporablja zanjo, toksičen za fetus. Pri nas menimo, da je CTA pljuč primernejša preiskava.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje VT v nosečnosti je podobno zdravljenju VT v drugih obdobjih. Upoštevati pa moramo nekatere posebnosti tega obdobja.

Antikoagulacijsko zdravljenje

Kumarini so kontraindicirani za zdravljenje VT med nosečnostjo, ker so teratogeni, poleg tega povzročajo tudi krvavitve ploda. Verjetno so neškodljivi do šestega tedna nosečnosti, ko nastopi skrajni čas, da jih zamenjamo s heparinom. So pa na mestu (pri nas običajno uporabljamo varfarin), ko VTE nastopi po porodu. Zdravljenje začnemo navadno že prvi dan z odmerkom 6 mg skupaj s heparinom (nefrakcionirani ali nizkomolekularni). Nato odmerke prirejamo glede na vrednosti protrombinskega časa v venski krvi ali vrednosti trombotesta v kapilarni krvi, ki ju oba izražamo z mednarodno umerjenim razmerjem (angl. *International Normalized Ratio*, INR). Terapevtsko območje INR je med 2,0 in 3,0 (*29*). Ko v dveh zaporednih dneh dosežemo želeno vrednost, opustimo sočasno zdravljenje s heparinom. Novih antikaogulacijskih zdravil, ki se sicer lahko uporabljajo za zdravljenje VT (rivaroksaban, dabigatran, ki še ni registriran, in drugi), doječe matere ne smejo uporabljati, lahko pa jih predpišemo po porodu tistim, ki ne bodo dojile. Pri odmerjanju se držimo navodil proizvajalcev.

Nefrakcionirani heparin (H) in nizkomolekularni heparini (NMH) ne prestopajo placente. Izbirno zdravilo za preprečevanje in zdravljenje VT v nosečnosti je NMH, ki je najmanj tako učinkovit kot H, zapleti zdravljenja pa so redkejši (*30*). H uporabljamo izjemoma. Zaradi kratke razpolovne dobe je ustreznejši od NMH v primerih, ko bo morda hitro treba prekiniti antikoagulacijsko delovanje zdravila (npr. skorajšen porod ali operativni poseg), kar lahko dosežemo s protaminom, ki je manj učinkovit in predvidljiv, ko uporabljamo NMH.

Ob antikoagulacijskem zdravljenju s H in NMH v nosečnosti opisujejo pomembne krvavitve pri okoli 2 % nosečnic in porodnic – okoli 0,4 % pred, okoli 1 % po porodu in še okoli 0,6 % krvavitev v poporodno rano. Pri okoli 1,8 % se zdravljenje lahko zaplete z lokalnimi alergičnimi reakcijami (*30*). Pomemben, a redek (pri 0,025 %) zaplet je s heparinom povzročena trombocitopenija (angl. *heparin induced thrombocytopenia*, HIT), ki je bistveno redkejša pri zdravljenju z NMH kot s H in jo zdravimo z danaparoidom (Orgaran®, Organon) ali fondaparinom (*15*). Kot zaplet opisujejo tudi osteoporozo, ki nastopi v manj kot 0,04 % (*31*).

Pri vseh bolnicah z antifosfolipidnim sindromom in VTE je treba antikoagulacijskim zdravilom dodati tudi antiagregacijska, med katerimi priporočamo aspirin v odmerku do 100 mg/dan. Zdravilo je varno vsaj v drugem in tretjem trimesečju, medtem ko za prvo trimesečje ni dovolj podatkov (*15*). Zanesljivih podatkov, kdaj in ali je treba aspirin ukiniti, ni. Nekateri predlagajo, da se ga ukine po 36. tednu (*32*). Pri nas ga ukinjamo 2–3 tedne pred porodom.

V poporodnem obdobju so dovoljena vsa našteta zdravila, saj se v mleko ne izločajo.

Zdravljenje z nizkomolekularnimi heparini

NMH odmerjamo glede na telesno težo v obliki podkožnih injekcij praviloma enkrat ali dvakrat dnevno (dalteparin 200 IE/kg/dan, enoksaparin 1,5 mg/kg enkrat dnevno ali 1 mg/kg dvakrat dnevno, nadroparin glede na težo). Obe možnosti sta enakovredni, čeprav nekateri dajejo prednost dvakrat dnevnemu odmerjanju zaradi pospešenega očistka skozi ledvice med nosečnostjo. Večina raziskav je uporabljala enkrat dnevno odmerjanje (*25*). Pri nas zagovarjamo

enkrat dnevno odmerjanje do zadnjega meseca pred porodom, nato pa dvakrat dnevno, kar po naši presoji lahko zmanjša tveganje za krvavitev ob nepredvidenem porodu. Dvakrat dnevno odmerjamo NMH tudi takrat, ko je tako svetovano s strani proizvajalca zaradi telesne teže nosečnice, večje od 100 kg. Učinek NMH lahko nadzorujemo z določanjem aktivnosti faktorja antiXa (test anti-Xa) za določen NMH. Ali je določanje potrebno, ni povsem jasno. Nekateri začetnega odmerka ne spreminjajo, drugi pa ga prilagajajo tako spreminjanju telesne teže kot tudi glede na test anti-Xa *(7, 15, 16, 18, 25)*, kar uporabljamo tudi pri nas. Ciljne vrednosti anti-Xa so 0,6–1,0 IE/ml pri dvakratnem odmerjanju, pri enkratnem pa niso povsem jasne. Zgornja meja se giblje med 1,3 in 2,0 IE/ml *(25, 33)*. Tudi časovni intervali določanja niso natančno določeni. Pri nas anti-Xa določamo enkrat mesečno. Odvzem krvi je treba opraviti 4 ure po prvem odmerku pri dvakrat dnevni in okoli šest ur pri enkrat dnevni aplikaciji. Protokoli nadzora zdravljenja med nosečnostjo so različni. Pri nas kontrole opravljamo enkrat mesečno.

Zdravljenje z nefrakcioniranim heparinom

Za zdravljenje s H v intravenski infuziji se odločimo le izjemoma v primeru velike nevarnosti krvavitve, če je v bližnji prihodnosti predviden nujen invazivni poseg ali pri hudi ledvični okvari. Učinki intravenskega H po prekinitvi infuzije hitro izzvenijo, saj znaša razpolovni čas H pri osebah z normalnim delovanjem ledvic približno dve uri. Zdravljenje začnemo z intravenskim bolusom 5000 IE H, sočasno uvedemo intravensko infuzijo. Običajni odmerek v intravenski infuziji je 18–20 EI/kg/h; odmerjamo ga glede na aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ). Ciljno območje aPTČ določi vsak laboratorij sam, umerjen mora biti glede na anti-Xa za standardni heparin (ciljno območje anti-Xa je 0,3–0,7 IE/ml) *(33)*.

Zdravljenje ob porodu

Zdravljenje pred porodom je opisano zgoraj. Kdaj začeti zdravljenje po porodu, pa ni povsem jasno *(34, 35)*. Priporočil je več in v glavnem niso podprta s podatki. Jasno je, da so nosečnice, ki utrpijo VTE v zadnjih dveh tednih, najbolj ogrožene in tu sta možnosti dve: uvesti odstranljivi filter v spodnjo votlo veno ali nosečnico prevesti na intravenski H, ki se ga ukine 6 ur pred porodom in uvede spet po porodu v subterapevtskem odmerku (500–1000 IE/uro), v polnem terapevtskem odmerku pa ne prej kot 24 ur po porodu. Pri nas se odločamo za filter in nosečnico zdravimo z NMH do 24 ur pred porodom. Po porodu ravnamo enako kot pri tistih, ki so VTE utrpele prej. Pri teh, ki so praviloma zdravljene z NMH, uvedemo preprečevalni odmerek NMH 12 ur po porodu, čeprav nekateri priporočajo preprečevalni odmerek že po šestih urah *(25)*. Po naslednjih 12 urah preidemo na deljene terapevtske odmerke *(16, 25)*. Če bolnice rodijo s carskim rezom, je tveganje za ponovno VTE večje, hkrati pa je večje tudi tveganje za krvavitev. Pri nas se odločamo za prvi preprečevalni odmerek po porodu s carskim rezom po osmih urah in nato 12 ur potem (20 ur po porodu) preidemo na deljene terapevtske odmerke. Nekateri avtorji sicer preprečevalne odmerke pri teh bolnicah začnejo šele 12 ur po porodu *(7)*. Večina avtorjev se sicer pri odmerjanju ozira predvsem na odstranitev katetra pri nevraksialni anesteziji in zato začne zdravljenje 12 ur po porodu *(7, 15, 35)*. V svojem zadnjem priporočilu American College of Obstetricians and Gynecologists priporoča uvedbo zdravljenja po carskem rezu po 6–12 urah, pri vaginalnem porodu pa po šestih urah *(35)*. Jasno je, da je treba odmerjanje prilagoditi tako času nastanka VTE (čim »starejša« VTE, tem lažje nekoliko odložimo začetek zdravljenja) kot tudi spremljajočim dejavnikom tveganja za zaplete in načinu poroda, zato je smiselno, da takšne bolnice rodijo v centrih, kjer imajo izkušnje s tovrstnimi zapleti.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje VTE je treba nadaljevati vsaj še 6–8 tednov po porodu, vendar vedno vsaj tri mesece. Če vključno s poporodnim zdravljenjem celotno zdravljenje traja manj kot tri mesece, podaljšamo zdravljenje vsaj do konca tega obdobja. Po porodu lahko zdravimo bodisi enako kot pred porodom bodisi uvedemo oralna antikoagulacijska zdravila. Ta možnost, ki je na videz enostavnejša, saj zbadanje ni potrebno, je organizacijsko zahtevnejša, saj moramo redno in pogosto nadzirati učinek zdravil, dokler ni ta stabilno v želenem območju (protrombinski čas – INR 2–3). Ženske se za to možnost ne odločajo, ko je predvideno prenehanje zdravljenja šest tednov po porodu. Če pa do VTE pride po porodu in je razdobje, ko mora bolnica prejemati antikoagulacijsko zdravilo, daljše, je smiselna uvedba oralnih antikoagulacijskih zdravil.

Trombolitično zdravljenje

Pri zelo hudi VT ali hemodinamsko pomembni PE (PE z veliko smrtnostjo) lahko v primeru, da je ogroženo materino življenje ali grozi izguba noge, izjemoma bolnice zdravimo tudi s trombolizo. Pri tem uporabljamo tkivni aktivator plazminogena *(36)*.

Nevroaksialna anestezija

Če nosečnica, ki prejema antikoagulacijsko zdravljenje z NMH v terapevtskem odmerku, rojeva z nevroaksialno anestezijo, naj prejme zadnji (polovični) odmerek NMH najmanj 24 ur pred posegom, če prejema NMH v preprečevalnem odmerku, pa 24 ur pred posegom. Kateter lahko izvlečemo 10–12 ur po zadnjem preprečevalnem ali 24 ur po terapevtskem odmerku. Po izvleku lahko dobi naslednji odmerek po 2–4 urah. Če pa prejema H, lahko uvedemo kateter šest ur po prekinitvi in ga izvlečemo šest ur po koncu infuzije ali 12 ur po zadnjem podkožnem odmerku. V teh primerih je smiselna tudi kontrola aPTČ *(15)*.

Filter v veni kavi

Indikacija za vstavitev filtra v veno kavo je ponovna pljučna embolija ob urejenem antikoagulacijskem zdravljenju ali pa absolutni zadržek za antikoagulacijsko zdravljenje ob VT. Enake indikacije veljajo tudi pri nosečnicah. V nosečnosti se to vprašanje izostri predvsem ob VT, ki nastopi tik pred porodom (zadnja dva tedna), ko je bolnica že sicer ogrožena zaradi krvavitve. V takšnih primerih je treba oceniti tveganje za zaplet VT (pljučno embolijo) v času, ko moramo prekiniti z antikoagulacijskim zdravljenjem, in tveganje za krvavitev. Ob pomanjkanju jasnih podprtih priporočil je verjetno smiselna vstavitev začasnega filtra, če je VT nastopila v zadnjem mesecu pred porodom *(16, 25)*.

ZAKLJUČEK

VT je redek, a zelo resen zaplet nosečnosti in poporodnega obdobja. Obravnava nosečnice in porodnice z VT je zahtevna, zato je smiselno, da nosečnice z VT obravnavamo v centrih, ki imajo s tem izkušnje in ustrezno opremo ter specializiran laboratorij. Potrebno je tesno sodelovanje med porodničarji, specialisti s področja venske tromboze in laboratorijske medicine, ki lahko nudijo ustrezno pomoč in podporo bolnicam.

LITERATURA

1. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. AJOG. 2006; 194 (5): 1311–5.
2. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. Best Pract Res Clin Haematol. 2003; 16 (2): 153–68.
3. Sattar N, Greer IA, Rumley A, et al. A longitudinal study of the relationships between haemostatic, lipid, and oestradiol changes during normal human pregnancy. Thromb Haemost. 1999; 81 (1): 71–5.
4. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. NEJM. 1993; 329 (20): 1463–6.
5. Walker MC, Garner PR, Keely EJ, et al. Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1997; 177 (1): 162–9.
6. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. Thromb Res. 2004; 114 (5–6): 409–14.
7. James AH. Prevention and Management of Venous Thromboembolism in Pregnancy. Am J Med. 2007; 120 (Suppl 10B): S26–S34.
8. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. Ann Intern Med. 2005; 143 (10): 697–706.
9. Stein PD, Hull RD, Kayali F, et al. Venous thromboembolism in pregnancy: 21-year trends. Am J Med. 2004; 117 (2): 121–5.
10. Wickham N, Gallus AS, Walters BN, et al. Prevention of venous thromboembolism in patients admitted to Australian hospitals: summary of National Health and Medical Research Council clinical practice guideline. Intern Med J. 2012; 42 (6): 698–708.
11. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium – a register-based case-control study. AJOG. 2008; 198 (2): 233. e1–7.
12. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, et al; RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost. 2007; 97: 186–90.
13. Wik HS, Jacobsen AF, Sandvik L, et al. Prevalence and predictors for post-thrombotic syndrome 3 to 16 years after pregnancy-related venous thrombosis: a population-based, cross-sectional, case-control study. J Thromb Haemost. 2012; 10 (5): 840–7.
14. Lim W, Eikelboom JW, Ginsberg JS. Inherited thrombophilia and pregnancy associated venous thromboembolism. BMJ. 2007; 334; 1318–21.
15. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141 (2 Suppl): e691S–736S.
16. Rodger M. Evidence base for the management of venous thromboembolism in pregnancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010; 2010: 173–80.
17. Chan W-S, Ginsberg JS. A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: unmasking the ART behind the clot. J Thromb Haemost. 2006; 4: 1673–7.
18. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011; 32 (24): 3147–97.
19. Šabovič M, Kozak M, Žuran I, in sod. Smernice za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze. V: Blinc A, Kozak M, Šabovič M (ur). Smernice za odkrivanje in zdravljenje najpogostejših žilnih bolezni. Ljubljana. Slovensko zdravniško društvo, Združenje za žilne bolezni; 2004; p. 67–79.
20. Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. CMAJ. 2010; 182 (7): 657–60.
21. Righini M, Jobic C, Boehlen F, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: external validation of the LEFT clinical prediction rule. Haematologica. 2013; 98 (4): 545–8.
22. Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. J Thromb Haemost. 2010; 8 (5): 1004–11.
23. Le Gal G, Kercret G, Ben Yahmed K, et al. Diagnostic value of single complete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis: prospective study. BMJ. 2012; 344: e2635–e44.
24. Chan WS, Spencer FA, Lee AY, et al. Safety of withholding anticoagulation in pregnant women with suspected deep vein thrombosis following negative serial compression ultrasound and iliac vein imaging. CMAJ. 2013; 185 (4): E194–200.

25. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2012; 52 (1): 14–22.
26. Di Nisio M, Van Sluis GL, Bossuyt PM, et al. Accuracy of diagnostic tests for clinically suspected upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. J Thromb Haemost. 2010; 8 (4): 684–92.
27. Allen C, Demetriades T. Radiation risk overestimated. Radiology. 2006; 240 (2): 613–4.
28. Mallick S, Petkova D. Investigating suspected pulmonary embolism during pregnancy. Respir Med. 2006; 100 (10): 1682–7.
29. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). Chest. 2012; 141: e419S–e94S.
30. Greer I, Nelson-Piercy C. Low molecular-weight-heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thrombembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 2005; 106: 401–7.
31. Le Templier G, Rodger MA. Heparin-induced osteoporosis and pregnancy. Curr Opin Pulm Med. 2008; 14 (5): 403–7.
32. Gibson PS, Powrie R. Anticoagulants and pregnancy: when are they safe? Cleve Clin J Med. 2009; 76 (2): 113–27.
33. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. (9th edition). Chest. 2012; 141; e24S–e43S.
34. Bauersachs RM. Treatment of venous thromboembolism during pregnancy. Thromb Res. 2009; 123 (Suppl 2): S45–50.
35. James A; Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. Obstet Gynecol. 2011; 118 (3): 718–29.
36. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, et al. Thrombolytic therapy in pregnancy. J Thromb Thrombolysis. 2006; 21: 271–6.

Matija Kozak[1], Darja Trošt[2]

Preprečevanje venske trombembolične bolezni pri nosečnicah in porodnicah

Prevention of Venous Thromboembolism in Pregnancy and Postpartum

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nosečnost, preprečevanje, dejavniki tveganja, venska tromboza, pljučna embolija

V nosečnosti se tveganje za nastanek venskih trombembolizmov poveča zaradi normalnih sprememb v koagulacijsko-fibrinolitičnem ravnovesju, motnjah pretoka in spremembah v žilni steni. Čeprav gre za redko bolezen, jo lahko spremljajo resni zapleti. Ker imajo nekatere nosečnice dodatne dejavnike tveganja za nastanek venske tromboze, ki so lahko vezani na predhodne bolezni, prirojene spremembe v koagulacijsko-fibrinolitičnem sistemu, osebne lastnosti ali pa zaplete nosečnosti ali poroda, je smiselna ocena njihovega pomena. Pri bolj ogroženih se odločimo za preprečevalno zdravljenje. To lahko predpišemo za celotno obdobje nosečnosti in še šest tednov po porodu ali pa samo v poporodnem obdobju. Pri zdravljenju uporabljamo v glavnem nizkomolekularne heparine.

ABSTRACT

KEY WORDS: pregnancy, prevention, risk factors, venous thrombosis, pulmonary embolism

Venous thromboembolism in pregnancy is an uncommon, yet important disease due to its short or long-term consequences. It is more common in pregnancy because of physiological changes in coagulation-fibrinolysis equilibrium, venous blood flow or vessel wall. Some pregnant women are at additional risk due to their previous diseases, some congenital or personal characteristics or their pregnancy. It is important to assess all risk factors in every pregnant woman and, when risk is elevated, consider preventive measures. For prevention, low molecular weight heparins are prescribed for the whole pregnancy or only postpartum.

[1] Prof. dr. Matija Kozak, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, matija.kozak@kclj.si

[2] Dr. Darja Trošt, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

Normalno nosečnost spremljajo spremembe v koagulacijskem in fibrinolitičnem sistemu, ki nagnejo ravnovesje med obema na prokoagulacijsko stran, kar zmanjša verjetnost za nastanek krvavitev, hkrati pa se poveča verjetnost za nastanek tromboze. Nastanek venske tromboze si razlagamo s porušenim ravnotežjem med koagulacijskimi in fibrinolitičnimi dejavniki v venah. Pri tem sodeluje še moten pretok krvi – venski zastoj (*1*), spremenjena funkcija endotelija in predvsem ob porodu tudi poškodba žilne stene, kar imenujemo Virchowova triada. Pri tem gre lahko samo za zaporo vene – vensko trombozo (VT) ali pa za pljučno embolijo (PE), ko venski strdek odnese krvni tok v pljuča. Oboje skupaj imenujemo venski trombembolizmi (VTE). Spremembe koagulacijskega in fibrinolitičnega sistema, ki se začnejo že z zanositvijo, se vrnejo na izhodne vrednosti do 8. tedna po porodu, ko se tudi zmanjša tveganje za nastanek VTE (*2*). Manjše tveganje pa opisujejo še do 12. tedna po porodu (*3*).

Posledica spremenjenih pogojev je, da je VTE kar štirikrat pogostejša pri nosečnicah kot pri nenosečih ženskah enake starosti. Med obolelimi jih do poroda zboli okoli četrtina (*4*). V poporodnem obdobju in še posebno pri porodnicah, ki rodijo s carskim rezom, pa se tveganje še poveča (*5*). VTE je kljub temu redka bolezen. Po tujih podatkih zbolita okoli 2 bolnici na 1.000 porodov, ena mati na 100.000 porodov umre zaradi PE, kar v razvitem svetu predstavlja okoli 10 odstotkov vseh smrti mater v obdobju nosečnosti (*2, 6*). Pri nas smo od leta 2002 do leta 2012 zabeležili 0,77 bolnic na 1.000 porodov (*7*). K temu pa je treba prišteti zaplete zaradi potrombotičnega sindroma, ki prizadene večino žensk, ki so prebolele VT v obdobju nosečnosti (*8*).

Čeprav obolevnost ni velika in ustreznih raziskav, na podlagi katerih bi lahko zanesljivo sklepali, kako ravnati glede preprečevanja VTE v nosečnosti in poporodnem obdobju, ni, pa velja, da je pogosto smiselno preprečevalno zdravljenje VTE pri ogroženih nosečnicah in porodnicah (*5, 9, 11, 12*). Preprečevalno po porodu zdravimo ženske, ki imajo nekatere bolj izražene dejavnike tveganja za nastanek VTE. Zato je treba ob nosečnosti pri vsaki nosečnici oceniti njeno tveganje za ta zaplet (*13*).

OCENA OGROŽENOSTI – DEJAVNIKI TVEGANJA

Dejavniki tveganja so številni (tabeli 1 in 2) in ogrožene nosečnice glede na njihov pomen delimo v več skupin. Ker pa se učinek več dejavnikov lahko sešteva (*14*), je ocena včasih težavna in tudi nezanesljiva ter v različnih smernicah različnih strokovnih združenj večkrat nekoliko drugačna.

Nosečnice, ki so bile zdravljenje z antikoagulacijskimi zdravili pred nosečnostjo

V to skupino spadajo bolnice, ki so zdravljene zaradi VTE, ki je nastala pred nosečnostjo in pri katerih zdravljenje še ni bilo ukinjeno, bolnice na trajnem zdravljenju VTE zaradi ponavljajočih se VTE ali zaradi antifosfolipidnega sindroma, ki se je pokazal kot VTE ali arterijska tromboza ob laboratorijskih kriterijih za to bolezen. Zdravljenje prve VTE običajno traja 3–6 mesecev (*17*). Če bolnica v tem času zanosi, z zdravljenjem nadaljujemo v času nosečnosti in v poporodnem obdobju (*11, 18*). Bolnice s ponavljajočimi se VTE in tiste, ki so utrpele VTE v okviru antifosfolipidnega sindroma, zdravimo dolgotrajno in s tem zdravljenjem nadaljujemo tudi v nosečnosti (*6, 9, 10, 12, 17*). Natančnejša navodila za obravnavo teh bolnic niso predmet tega prispevka.

Nosečnice, ki so prebolele venski trombembolizem pred nosečnostjo

Osebe, ki so prebolele VTE pred nosečnostjo in pri katerih je bila ta povezana z odstranljivim dejavnikom tveganja (npr. poškodba, letalski polet itd.), ne potrebujejo

Tabela 1. Dejavniki tveganja za nastanek venske tromboze med nosečnostjo (9, 10, 12, 14, 15). ITM – indeks telesne mase, VTE – venski trombembolizmi; VT – venska tromboza, V/M/? – večji/manjši/neznano.

Dejavnik tveganja	Relativno tveganje (mnogokratnik)	Pomembnost dejavnika ob carskem rezu
Splošno stanje		
Debelost (ITM > 30)	5,3	M
Ležanje ≥ 1 teden – nepomičnost	> 6 (7–62 ?)	V
Sočasne bolezni (srčne, vezivne ...)	7–10	V
Anemija	2,6	M
Transfuzije	7	V
Predhodna VT	25	V
Kajenje	2	M
Sladkorna bolezen	2	M?
Uživanje narkotikov	1,1	M
Hipertenzija	1,8	M?
Antifosfolipidna protitelesa	16	V
VTE v družini	2–4	M?
Varikozne spremembe	2,4	M
Na nosečnost vezana stanja		
Starost nosečnice nad 35 let	2	M
Carski rez elektivni	2	M
Carski rez urgentni	4,6	V
Številne nosečnosti	1,6	M
Okužba po vaginalnem porodu	20	V
Okužba po carskem rezu	6	V
Biomedicinska pomoč pri reprodukciji	4,4	M?
Preeklampsija	3,8	M
Eklampsija	4,4	V
Placenta praevia	3,6	M

preprečevalnega zdravljenja med nosečnostjo, a običajno uvedemo preprečevalno zdravljenje po porodu (*9, 10, 12, 19*). Ob ponovni VTE z jasnim odstranljivim sprožilnim dejavnikom se ne odločimo za trajno zdravljenje (*17*), v nosečnosti pa jih zdravimo preprečevalno po porodu, včasih pa tudi med celo nosečnostjo po individualni presoji. Za natančnejše navodilo ni jasnih dokazov. Če VTE ni bila izzvana (angl. *unprovoked*), jih zdravimo preprečevalno v celotnem razdobju (*12*). Enako velja, če je VTE povezana s predhodno nosečnostjo, kontracepcijskimi zdravili ali hormonskim zdravljenjem ali pa s pomembnimi dejavniki tveganja (glej tabela 2) (*16*).

Nosečnice z venskimi trombembolizmi v družini in s trombofilijo

Sem sodijo tiste nosečnice, ki imajo v prvem kolenu družinskega člana, ki je prebo-

Tabela 2. Absolutno tveganje za nastanek venskih trombembolizmov pri prirojenih trombofilijah (9, 10, 12, 16). VTE – venski trombembolizmi. V/M – večji/manjši dejavnik.

Trombofilija	Tveganje brez pojavljanja v družini	Družinsko pojavljanje	Pomembnost dejavnika ob porodu s carskim rezom
Večje tveganje			
Mutacija	Pojav VTE (%)		
Pomanjkanje proteina S	0,1–1	2,0–6,6	M
Pomanjkanje proteina C	0,5–1,8	1,7–5	M
Pomanjkanje antitrombina	0,3–4	3–18	V
Faktor V Leiden inprotrombin (heterozigotna)	5,2	1,8–5,5	V
Manjše tveganje			
Faktorja V Leiden – heterozigotna	0,2–0,5	1,5–3,9	V
Faktorja V Leiden – homozigotna	1,3– 2,3	9–17	V
Protrombin – heterozigotna	0,2–0,4	1–2,8	V
Protrombin – homozigotna	26		V

lel VTE in so mu ob tem dokazali prisotnost mutacij, ki jih razumemo kot trombofilijo. Tveganje je večje za okoli dvakrat, če pa je prizadetih več družinskih članov, je lahko še večje (*20*). To skupino glede na tveganje delimo na tri skupine. V prvi so nosečnice brez znanega prirojenega dejavnika, ki jih zdravimo preprečevalno le po porodu, če nimajo še drugih dejavnikov. V drugi so tiste z znanim dejavnikom, ki jih zdravimo preprečevalno po porodu, v tretji pa tiste z zelo pomembnim dejavnikom (tabela 2 – večje tveganje), ki jih zdravimo preprečevalno v celotnem obdobju (*10, 12, 16*). Novozelandske smernice v nasprotju z drugimi pri pomanjkanju antitrombina priporočajo terapevtske odmerke zdravila (glej zdravljenje) skozi celotno obdobje (*10*).

Pri naključno odkriti trombofiliji (tabela 2) brez predhodnih VTE predpišemo preprečevalno zdravljenje po porodu. Kadar gre za kombinirane motnje (tabela 2 – večje tveganje), jih zdravimo v celotnem obdobju (*9, 10, 12, 16*).

Če pri ožjem družinskem članu, ki je prebolel neizzvano VTE, trombofilije ne najdemo, je tveganje za VTE pri nosečnici vseeno povečano, posebno, če gre za mlajšega družinskega člana (*10*). Običajno se tu odločimo za preprečevalno zdravljenje po porodu.

Antifosfolipidni sindrom

Antifosfolipidni sindrom je avtoimuna bolezen, ki je opredeljena z zvišanimi koncentracijami protiteles proti fosfolipidom oziroma fosfolipoproteinom (v laboratoriju merimo antikardiolipinska protitelesa, protitelesa proti β2-glikoproteinu 1 in lupusne antikoagulanse), ki jih moramo določiti dvakrat v razmaku 12 tednov, in kliničnim dogodkom. Če klinični dogodek predstavlja venska ali arterijska tromboza, bolnice obravnavamo, kot piše v odstavku o nosečnicah na trajnem zdravljenju z antikoagulacijskimi zdravili. Klinični dogodek lahko predstavljajo tudi zapleti nosečnosti, ki so posledica delovanja protiteles na posteljico (*21*). Sem uvrščamo eno ali več nepojasnjenih smrti morfološko normalnega zarodka po 10. tednu nosečnosti ali enega ali več prezgodnjih porodov morfološko normalnega novorojenčka pred 34. tednom nosečnosti

zaradi eklampsije, preeklampsije ali insuficience posteljice ali tri ali več spontanih splavov pred 10. tednom (*22*). Pri teh bolnicah uvedemo z nosečnostjo nizkomolekularni heparin (NMH) v preprečevalnem odmerku in dodamo še aspirin (*12, 23*). Pri nas s preprečevalnimi odmerki NMH nadaljujemo še 6 tednov po porodu, čeprav za učinkovitost takega zdravljenja ni prepričljivih dokazov.

Porod s carskim rezom

Porod s carskim rezom večkratno poveča tveganje – najbolj takrat, ko je porod izveden kot urgentni poseg. V nekaterih poročilih se tveganje poveča za do 22-krat (*24, 25*), večina pa meni, da okoli 4-krat (10, 12). Kljub temu pa velja, da je pri porodnicah, ki rodijo s carskim rezom brez prisotnih dodatnih dejavnikov, tveganje sprejemljivo majhno (*26*).

Številne smernice priporočajo, da se zdravljenje pri izbranih porodnicah uvede (*12, 13, 19, 27, 28*). Priporočila pa se med seboj razlikujejo po tem, katere porodnice naj bi izbrali in kako bi jih bilo treba zdraviti, in tudi po tem, kako trdna so navodila. Nedvomno je treba s preprečevalnim zdravljenjem nadaljevati pri vseh, kjer je to smiselno, tudi ob vaginalnem porodu (glej zgoraj). Porodnice, ki imajo narejen nujen carski rez, in tiste, ki imajo dodatne dejavnike tveganja (glej tabelo 1 in 2 – označeno z V), zdravimo preprečevalno sedem dni po carskem rezu (*12, 16, 29*). Pri drugih, ki dejavnikov tveganja nimajo, pa predlagamo le hitro mobilizacijo ali uporabo kompresijskih nogavic (*9, 12, 16, 29*). Če je dejavnikov več, je smiselno podaljšanje preprečevalnega zdravljenja do šest tednov po posegu.

ZDRAVLJENJE

Čeprav je preprečevalno zdravljenje opisano tako s klasičnim heparinom kot z NMH, se pri nas uporabljajo le zadnji. Aplikacija je enostavnejša in manj je zapletov. NMH ne prestopajo posteljice, lahko pa jih spremljajo zapleti. Krvavitev je pri preprečevalnih odmerkih najverjetneje manj kot pri terapevtskih, kjer jih opisujejo do 2 % skozi celotno obdobje nosečnosti in po porodu (*30, 31*). Več krvavitev je ob biomedicinski pomoči pri reprodukciji, kjer navajajo do 2 % vaginalnih krvavitev in manj kot 0,5 % znotrajtrebušnih (*32*). Kot zaplet opisujejo tudi osteoporozo, ki nastopi v manj kot 0,04 % (*33*). Zelo redek (pri 0,025 %) zaplet je s heparinom povzročena trombocitopenija (angl. *heparin induced thrombocytopenia*, HIT). Pri okoli 1,8 % se zdravljenje lahko zaplete z lokalnimi alergičnimi reakcijami, najpogostejše pa so gotovo manjše krvavitve na mestu podkožne aplikacije zdravila (*17*).

Preprečevalni odmerki NHH so za različne NMH različni (dalteparin 5000 e/24 h *sc.*, enoksaparin 40 mg/24 h *sc.*, nadroparin 3800 e/24 h *sc.*). Smernice opisujejo tudi vmesne odmerke (dalteparin 7500 e/24 h, enoksaparin 40 mg/12 h *sc*, nadroparin 3800 e/12 h *sc.* ali 5700 e/24 h *sc.*) (*11, 12, 16*). Študij, ki bi primerjale vmesne odmerke s preprečevalnimi, ni. Pri nas uporabljamo samo preprečevalne odmerke, ki pa jih dvignemo na vmesni odmerek pri nosečnicah, težjih od 100 kg.

Nadzor zdravljenja

Pri vseh NMH je treba po 3–10 dneh preveriti vrednosti trombocitov zaradi morebitnega pojava HIT, sicer pa laboratorijske kontrole niso potrebne. Izjemoma lahko določamo aktivnost faktorja Xa (anti-Xa). Test je različno umerjen za različne NMH, zato moramo ob naročanju označiti, s katerim NMH je preiskovanka zdravljena. Kri odvzamemo štiri ure po aplikaciji NMH. Ciljne vrednosti anti-Xa so 0,2–0,4 IU/ml (*19*). Te vrednosti so ob priporočenih preprečevalnih odmerkih pogosto bistveno večje, a zdravljenja razen ob zelo nizki teži nosečnice ne spreminjamo.

Preprečevalno zdravljenje je treba začeti takoj – običajno, ko je nosečnost potrjena,

saj je VTE v prvem trimesečju relativno pogosta (*16*). Pri biomedicinski pomoči reprodukciji pa z zdravljenjem začnemo z začetkom hormonskega zdravljenja. To temelji le na opazovanjih, da zdravljenje poveča tveganje za nastanek VTE (34).

Zdravljenje naj traja celo nosečnost in še šest tednov po porodu, čeprav majhno tveganje obstaja tudi do 12. tedna po porodu (*3, 10, 11, 12, 16*). Izjema so seveda porodnice, pri katerih zdravljenje po porodu šele začnemo. Tudi pri teh zdravimo šest tednov po porodu, razen ko preprečujemo VTE pri porodnicah po carskem rezu z zmernim tveganjem (glej odstavek o carskem rezu).

Ker podatkov o tem, kako ravnati, če pride do splava pri nosečnici, ki jo zdravimo preprečevalno, v zgodnji nosečnosti ni, se brez jasnih dokazov običajno odločamo za šesttedensko zdravljenje.

Zdravljenje ob porodu

Ker je tveganje za krvavitev pri vaginalnem porodu manjše kot pri carskem rezu, je smiselno, da nosečnice ob antikoagulacijskem zdravljenju rodijo vaginalno (*35*). Zadnji odmerek apliciramo dan pred porodom, v primeru, da bo rodila v nevraksialni anesteziji, pa 24 ur pred porodom. Shem, kdaj odmeriti prvi preprečevalni odmerek po porodu, je več. V različnih smernicah navajajo različne intervale, ki so vsi določeni brez dokazov. Tako omenjajo čas aplikacije po porodu 2–12 ur pri vaginalnem porodu in 6–24 po carskem rezu (*9, 10, 11, 12, 16, 19*). Pri nas predlagamo, da dobi nosečnica po vaginalnem porodu prvi odmerek po 12 urah, po carskem rezu pa po osmih urah, ker je tveganje za VTE po carskem rezu večje. Če pride do večjih krvavitev, odmerjanje zadržimo po presoji operaterja. Če porodnica rodi ob nevraksialni anesteziji, mora od zadnjega odmerka NMH poteči najmanj 12, še bolje pa 24 ur. Preprečevalni odmerek po nevraksialni anesteziji lahko damo najprej po dveh urah po izvleku katetra (*12,16*). Naslednji odmerki sledijo kot pred porodom – enkrat dnevno.

V primeru, da obstaja zadržek za vsako antikoagulacijsko zdravljenje, lahko svetujemo uporabo kompresijskih elastičnih nogavic. Zmerno učinkovitost nogavic pri preprečevanju VTE so dokazali pri kirurških bolnikih, pri nosečnicah pa so izmerili hitrejše pretoke po venah (36, *37*). Nekateri omenjajo uporabo nogavic sočasno z NMH, kar pa verjetno ni smiselno, če ne gre za res veliko tveganje (*12, 16*). Čeprav nekateri priporočajo nogavice do dimelj, pa v pregledu niso dokazali prednosti teh nogavic v primerjavi z dokolenkami (*38, 39*). Pri tem je treba opozoriti, da naj bo stisk v gležnju, ki ga ustvari nogavica, 18–23 mmHg. V literaturi opisujejo tudi uporabo intermitentnih črpalk (angl. *intermittent compression devices*) kot sredstva za preprečevanje VTE (*38*). Menimo, da je uporaba teh črpalk težavna, zahtevna in tudi neopredeljena, saj ni jasno, koliko časa, kdaj in kako naj bi jih bolnicam nastavili. Verjetno je najboljši nefarmakološki ukrep za preprečevanje VTE pri nosečnicah in porodnicah hitra mobilizacija.

ZAKLJUČEK

Preprečevanje VTE pri nosečnicah in v poporodnem obdobju je smiselno po oceni tveganja za zaplete. Ker je dejavnikov, ki jih moramo upoštevati, veliko in ker trdnih navodil ob pomanjkanju ustreznih raziskav ni, je smiselno, da se nosečnice obravnava v centrih, ki imajo tudi lastne izkušnje in dostop do potrebnih preiskav.

LITERATURA

1. Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1997; 104: 191–7.
2. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. Arterioscler. Thromb Vasc Biol. 2009; 29: 326–31.
3. Kamel H, Navi BB, Sriram N, et al. Risk of a Thrombotic Event after the 6-Week Postpartum Period. N Engl J Med. V tisku 2014.
4. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. Am J Obstet Gynecol. 2005; 193 (1): 216–9.
5. Bain E, Wilson A, Tooher R, et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. 2014 Feb 11 [citirano 2014 Feb 28]. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999–2014. 746 K. Dosegljivo na: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001689.pub3/otherversions. Številka vpisa: CD001689
6. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. Lupus. 2011; 20: 206–18.
7. Perinatalni informacijski sistem [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2002–2012 [citirano 2014 Feb 28]. Dosegljivo na http://www.ivz.si/Mp.aspx?
8. Wik HS, Jacobsen AF, Sandvik L, et al. Prevalence and predictors for post-thrombotic syndrome 3 to 16 years after pregnancy-related venous thrombosis: a population-based, cross-sectional, case-control study. J Thromb Haemost. 2012; 10 (5): 840–7.
9. Nicolaides A, Hull RD, Fareed J; Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; North Americal Thrombosis Forum; International Union of Angiology and Union Internationale du Phlebologie. Gynecology and obstetrics. Clin Appl Thromb Hemost. 2013; 19 (2): 135–41.
10. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, et al. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2012; 52 (1): 3–13.
11. Lussana F, Dentali F, Abbate R, et al. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). Thromb Res. 2009; 124 (5): e19–25.
12. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141 (2 Suppl): e691S–736S.
13. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011; 32 (24): 3147–97.
14. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium – a register-based case-control study. AJOG. 2008; 198 (2): 233. e1–7.
15. Rodger M. Evidence base for the management of venous thromboembolism in pregnancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010; 2010: 173–80.
16. Wu P, Poole TC, Pickett JA, et al. Current obstetric guidelines on thromboprophylaxis in the United Kingdom: evidence based medicine? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013; 168 (1): 7–11.
17. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). Chest. 2012; 141: e419S–e94S.
18. Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A, et al. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. Thromb Haemost. 2007; 98 (6): 1237–45.
19. Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol. 2007; 197: 457.e1–457.e21.
20. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, et al. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. Arch Intern Med. 2009; 169 (6): 610–5.
21. Abrahams VM. Mechanisms of antiphospholipid antibody-associated pregnancy complications. Thromb Res. 2009; 124 (5): 521–5.
22. Sangle NA, Smock KJ. Antiphospholipid antibody syndrome. Arch Pathol Lab Med. 2011; 135 (9): 1092–6.

23. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. Obstet Gynecol. 2012; 120 (6): 1514–21.
24. Kobayashi T, Nakabayashi M, Ishikawa M, et al. Pulmonary thromboembolism in obstetrics and gynecology increased by 6.5-fold over the past decade in Japan. Circ J. 2008; 72 (5): 753–6.
25. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. Scott Med J. 1996; 41: 83–6.
26. Blondon M. Thromboprophylaxis after cesarean section: decision analysis. Thromb Res. 2011; 127 (Suppl 3): S9–S12.
27. The american college of obstetricians and gynecologists Thromboembolism in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2011; 118: 718–29)
28. Royal college of obstetricians and gynecologists. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium, Reducing the Risk (Green-top 37a). [internet] 2009 [citirano 2014 Feb 28]. Dosegljivo: http://www.rcog.org.uk)
29. Cavazza S, Rainaldi MP, Adduci A, et al. Thromboprophylaxis following cesarean delivery: one site prospective pilot study to evaluate the application of a risk score model. Thromb Res. 2012; 129 (1): 28–31.
30. Sia WW, Powrie RO, Cooper AB, et al. The incidence of deep vein thrombosis in women undergoing cesarean delivery. Thromb Res. 2009; 123 (3): 550–5.
31. Quinones JN, James DN, Stamilio DM, et al. Thromboprophylaxis after cesarean delivery: a decision analysis. Obstet Gynecol. 2005; 106: 733–40.
32. Chan WS. The 'ART' of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. Curr Opin Obstet Gynecol. 2009; 21 (3): 207–18.
33. Le Templier G, Rodger MA. Heparin-induced osteoporosis and pregnancy. Curr Opin Pulm Med. 2008; 14 (5): 403–7.
34. Chan W-S, Ginsberg JS. A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: unmasking the ART behind the clot. J Thromb Haemost. 2006; 4: 1673–7.
35. Hague WM, North RA, Gallus AS, et al. Anticoagulation in pregnancy and the puerperium. Med J Aust. 2001; 175 (5): 258–63.
36. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, et al. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. 2010 Jul 7 [citirano 2014 Feb 28]. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999–2010. 577 K. Dosegljivo na: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001484.pub2/abstract. Številka vpisa: CD001484.
37. Büchtemann AS, Steins A, Volkert B, et al. The effect of compression therapy on venous haemodynamics in pregnant women. Br J Obstet Gynaecol. 1999; 106 (6): 563–9.
38. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141 (2 Suppl): e227S–77S.
39. Sajid MS, Desai M, Morris RW, et al. Knee length versus thigh length graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis in postoperative surgical patients. 2012 May 16 [citirano 2014 Feb 28]. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999–2012. 538 K. Dosegljivo na: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007162.pub2/abstract. Številka vpisa: CD007162.

Barbara Mihevc Ponikvar[1], Tanja Blejec[2], Zdenka Guzej[3], Irma Renar[4]

Maternalne smrti zaradi tromboze in trombembolije – prikaz primerov

Maternal Deaths Due to Thrombosis and Thromboembolism – Presentation of Cases

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nosečnost, tromboza, trombembolija, maternalna umrljivost

IZHODIŠČA. Nosečnost je pomemben dejavnik tveganja za vensko trombozo in trombembolijo, ki sodita med vodilne vzroke maternalne obolevnosti in umrljivosti v razvitem svetu. V našem prispevku bomo prikazali ugotovitve o maternalnih smrtih zaradi tromboze in trombembolije v Sloveniji v obdobju 2000–2009. METODE. Kot vir podatkov za identifikacijo maternalnih smrtih smo uporabili nacionalno zdravstveno statistiko o vzrokih smrti. Primere smrti žensk, povezanih z nosečnostjo, smo poiskali tudi aktivno s povezovanjem baz podatkov. REZULTATI. V obdobju 2000–2009 smo v Sloveniji zabeležili 25 maternalnih smrti, od tega štiri primere maternalnih smrti zaradi tromboze ali trombembolije (2,1/100.000 živorojenih otrok), kar smrti zaradi tromboze ali trombembolije uvršča med pomembnejše vzroke neposredne maternalne umrljivosti pri nas. ZAKLJUČKI. Za zmanjševanje maternalne umrljivosti in obolevnosti zaradi tromboze in trombembolije v Sloveniji je treba sprejeti in redno posodabljati smernice za tromboprofilakso v nosečnosti in poporodnem obdobju. Prav tako je nujno redno izobraževanje zdravstvenih strokovnjakov o tej tematiki.

ABSTRACT

KEY WORDS: pregnancy, thrombosis, thromboembolism, maternal mortality

INTRODUCTION. Pregnancy is a major risk factor for venous thrombosis and thromboembolism, which are one of the leading causes of maternal morbidity and mortality in the developed world. In our paper we will present the findings on maternal deaths due to thrombosis and thromboembolism in Slovenia in the period 2000–2009. METHODS. As a data source for the identification of maternal deaths we used the national health statistics on causes of death. Additional pregnancy related deaths were identified using the database linkage. RESULTS. In the period 2000–2009, 25 maternal deaths were registered. Among them there were four maternal deaths due to thrombosis or thromboembolism (2.1/100,000 live births), which puts deaths due to thrombosis or thromboembolism

[1] Barbara Mihevc Ponikvar, dr. med., Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana; barbara.mihevc@nijz.si

[2] Prim. Tanja Blejec, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[3] Zdenka Guzej, dr. med., Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola

[4] Irma Renar, VMS, univ. dipl. soc. del., Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

among the most important direct causes of maternal mortality in our country. CONCLUSIONS. To reduce maternal mortality and morbidity due to thrombosis and thromboembolism in Slovenia it is necessary to adopt and regularly update clinical guidelines for thromboprophylaxis during pregnancy and the postpartum period. It is also crucial to regularly educate health professionals about this issue.

IZHODIŠČA

Maternalna smrt je, v skladu z definicijo Svetovne zdravstvene organizacije, smrt ženske v času nosečnosti ali v 42 dneh po koncu nosečnosti, ne glede na trajanje in mesto nosečnosti, zaradi katerega koli vzroka, ki je povezan z nosečnostjo ali s postopki v nosečnosti, toda ne zaradi naključnih vzrokov ali okoliščin *(1)*. Maternalna umrljivost je eden najpomembnejših kazalnikov uspešnosti delovanja sistema zdravstvenega varstva *(2, 3)*. Odraža tako dostopnost kot tudi kakovost zdravstvenega varstva, po drugi strani pa je odsev zdravstvenega stanja žensk v reproduktivni dobi nasploh *(2, 4)*. V najširšem smislu odraža stopnja maternalne umrljivosti družbeni položaj žensk, saj so socialnoekonomska prikrajšanost, nerazvitost, neizobraženost in diskriminacija dejavniki, ki so povezani z visoko maternalno umrljivostjo *(2)*.

Nosečnost je pomemben dejavnik tveganja za vensko trombozo in trombembolijo, ki sodita tudi med vodilne vzroke maternalne obolevnosti in umrljivosti v razvitem svetu *(5)*. Ker tveganje za trombembolijo v nosečnosti narašča s starostjo, ta vzrok maternalne obolevnosti in umrljivosti pridobiva na pomenu zaradi naraščajoče povprečne starosti porodnic v Sloveniji, ki že presega 30 let *(5, 6)*.

V Veliki Britaniji je v letih 2006–2008 znašala stopnja maternalne umrljivosti zaradi tromboze in trombembolije 0,79 na 100.000 porodov. Tromboze in trombembolije so predstavljale v tem obdobju tretji najpomembnejši vzrok neposredne maternalne umrljivosti, medtem ko so bile pred tem dolga leta vodilni vzrok. Upad števila primerov maternalnih smrti so pripisali uvedbi smernic za tromboprofilakso med nosečnostjo, porodom in v poporodnem obdobju. Kot eden izmed najpomembnejših dejavnikov tveganja je bila prepoznana debelost, opozorili pa so tudi na problematiko žensk z duševnimi motnjami in posebnimi potrebami, ki imajo lahko težave pri upoštevanju navodil glede tromboprofilakse in zato potrebujejo posebno skrb *(7)*. Na Švedskem pa ugotavljajo, da je bila v obdobju 1990–1999 stopnja maternalne umrljivosti zaradi tromboze in trombembolije 0,4 (95 % interval zaupanja: 0,1–1,0) na 100.000 živorojenih otrok *(8)*.

V našem prispevku želimo prikazati ugotovitve o maternalnih smrtih zaradi tromboze in trombembolije v Sloveniji v obdobju 2000–2009.

METODOLOGIJA

Kot osnovni vir podatkov za identifikacijo maternalnih smrtih smo uporabili nacionalno zdravstveno statistiko o vzrokih smrti. Primere smrti žensk v času nosečnosti in enega leta po zaključku le-te smo poiskali aktivno. Pregledali smo obrazce »Zdravniško potrdilo o smrti in poročilo o vzroku smrti« za vse ženske, ki so v obdobju 2000–2009 umrle stare od 15 do 49 let, in v vseh »sumljivih« primerih poslali poizvedbe o morebitni nosečnosti lečečim zdravnikom. Izvedli smo tudi računalniško povezovanje zbirk podatkov (Perinatalni informacijski sistem in Informacijski sistem spremljanja fetalnih smrti smo povezali z Bazo umrlih oseb) in na ta način identificirali vse ženske, ki so umrle v roku enega leta po porodu ali splavu oziroma zunajmaternični nosečnosti.

Za vse identificirane primere smrti, povezane z nosečnostjo, smo zaprosili lečeče zdravstvene delavce za kopije medicinske dokumentacije. Primere smo nato v okviru multidisciplinarne Delovne skupine za proučevanje maternalne umrljivosti analizirali po enotnem protokolu, določili vzroke smrti in ocenili potencialno preprečljivost.

REZULTATI

V obdobju 2000–2009 smo v Sloveniji zabeležili 25 primerov (13,3/100.000 živorojenih otrok) zgodnjih maternalnih smrti. Med njimi so bili štirje primeri maternalnih smrti zaradi tromboze ali trombembolije (2,1/100.000 živorojenih otrok), kar smrti zaradi tromboze ali trombembolije uvršča med pomembnejše vzroke neposredne maternalne umrljivosti pri nas.

Umrle ženske so bile v povprečju stare 34 let in pol (dve sta bili mlajši in dve starejši od 35 let), vse štiri so imele srednješolsko izobrazbo in so zanosile spontano. Pri vseh je bil prisoten vsaj eden od dejavnikov tveganja za trombembolijo. V treh primerih je bilo teh dejavnikov več. Pri treh ženskah je bila tako prisotna debelost, dve sta bili kadilki, tri so bile mnogorodke, pri eni je bilo ugotovljeno pomanjkanje proteina S, ena je imela v anamnezi trombotični zaplet po predhodni nosečnosti.

V dveh primerih je smrt nastopila v zgodnji nosečnosti (pred desetim tednom), preostali dve ženski pa sta umrli v poporodnem obdobju. V enem izmed primerov je bila vzrok smrti tromboza možganskih venskih sinusov, v treh primerih pa je šlo za pljučno trombembolijo. Le-ta je imela enkrat izvor v trombozi periuterinega pleteža, dvakrat pa izvor krvnih strdkov ni bil ugotovljen.

Po natančni analizi poteka nosečnosti, poroda in poporodnega obdobja, z upoštevanjem vseh okoliščin, ki so bile razvidne iz medicinske dokumentacije, je Delovna skupina za proučevanje maternalne umrljivosti pri dveh primerih maternalne smrti zaradi trombembolije sprejela stališče, da bi podobne smrti, ob upoštevanju določenih ugotovitev ter priporočil, v prihodnje potencialno lahko preprečili. Ker v času obravnave v Sloveniji nismo imeli sprejetih strokovnih smernic za predpisovanje tromboprofilakse v času nosečnosti in poporodnega obdobja, smo si pri analizi primerov in oceni potencialne preprečljivosti pomagali z britanskimi smernicami.

V predstavitvi bomo na kratko predstavili okoliščine vseh štirih omenjenih primerov maternalnih smrti.

RAZPRAVLJANJE IN ZAKLJUČKI

Trombembolija sodi med najpomembnejše vzroke maternalne umrljivosti v razvitem svetu, kar velja tudi za Slovenijo v obdobju 2000–2009. Podatkov o stopnji maternalne umrljivosti zaradi tromboze in trombembolije, ki bi bili pridobljeni po podobni metodologiji kot naši, je malo. Primerjava s Švedsko in z Veliko Britanijo kaže, da je bila stopnja maternalne umrljivosti zaradi tromboze in trombembolije v tem obdobju višja kot v omenjenih državah *(7, 8)*. Vendar pa moramo upoštevati dejstvo, da slovenski podatki temeljijo na zelo nizkem absolutnem številu primerov, zato je primerjava nezanesljiva. Vsekakor pa smo mnenja, da je stopnja maternalne umrljivosti zaradi tromboze in trombembolije pri nas previsoka, saj je bilo pri analizi primerov ugotovljeno, da bi nekatere podobne smrti v prihodnje potencialno lahko preprečili.

Na podlagi analize primerov maternalnih smrti v tem obdobju je Delovna skupina za proučevanje maternalne umrljivosti v svojem zadnjem poročilu o maternalni umrljivosti podala priporočilo, da se v Sloveniji čim prej sprejmejo strokovne smernice za predpisovanje tromboprofilakse v času nosečnosti in poporodnega obdobja in se z njimi seznani strokovno javnost. Analiza primerov je pokazala, da je nujno poleg ginekologov porodničarjev in babic

o tej problematiki izobraževati tudi družinske zdravnike, patronažne medicinske sestre ter interniste in pulmologe. Skupina je izpostavila tudi vprašanje, kdo naj vodi zdravljenje nosečnice oziroma ženske v poporodnem obdobju, ki zboli s simptomi in znaki bolezni drugih organskih sistemov. V Sloveniji glede tega nimamo jasnih smernic. Otročnicam sicer večinoma v porodnišnicah svetujejo, naj se v primeru določenih zdravstvenih težav, ki se pojavijo kmalu po porodu, obrnejo nazaj na porodnišnico. Vendar pa ne vemo, kakšna so dejansko ta navodila, na katere simptome in znake se nanašajo in na kako dolgo obdobje po porodu. Zato je skupina priporočila, da Strokovni svet Združenja za perinatalno medicino o tem zavzame jasno stališče in da se pripravijo enotna pisna navodila, ki jih bodo vse otročnice prejele ob odpustu iz porodnišnice. Skupina je mnenja, naj vse obravnave nosečnic in otročnic vodi ginekolog porodničar, ki naj hkrati tudi usklajuje delo ostalih specialistov (9).

KLJUČNA PRIPOROČILA

Treba je:

- redno spremljati in analizirati okoliščine vseh primerov maternalnih smrti,
- sprejeti in redno posodabljati strokovne smernice za predpisovanje tromboprofilakse v nosečnosti in v poporodnem obdobju,
- redno izobraževati ginekologe porodničarje, babice, družinske zdravnike, patronažne medicinske sestre in interniste o problematiki tromboz in trombembolije v celotnem obporodnem obdobju ter
- sprejeti smernice glede vodenja obravnave otročnice v primeru zdravstvenih težav v poporodnem obdobju.

LITERATURA

1. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene: MKB-10: deseta revizija. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2005.
2. Kirar Fazarinc I. Načela preprečevanja maternalne umrljivosti in obolevnosti. Zdrav Var. 1998; 37: 93–5.
3. Graham WJ. Now or never: the case of measuring maternal mortality, Lancet. 2002; 359: 701–4.
4. Atrash HK, Alexander S, Berg CJ. Maternal mortality in developed countries: not just a concern of the past. Obstet Gynecol. 1995; 86: 700–5.
5. Queenan JT, Hobbins JC, Spong CY. Protocols for High-Risk Pregnancies. 4th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2007.
6. Perinatalni informacijski sistem RS 2012 [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje. 2013 [citirano 2014 Mar 10]. Dosegljivo na: http://www.nijz.si
7. Antwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. BJOG. 2011; 118 Suppl 1: 1–203.
8. Samuelsson E, Hellgren M, Högberg U. Pregnancy-related deaths due to pulmonary embolism in Sweden. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007; 86 (4): 435–43.
9. Blejec T, Guzej Z, Mihevc Ponikvar B, et al. Poročilo o maternalni umrljivosti v Sloveniji v letih 2006, 2007 in 2008. Inštitut za varovanje zdravja RS; 2011.

Monika Štalc[1], Tjaša Vižintin Cuderman[2]

Pomen in testiranje trombofilije v rodnem obdobju

Importance and Testing of Thrombophilia in Women of Childbearing Age

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: trombofilija, rodno obdobje, testiranje, nosečnost, hormonska kontracepcija

Trombofilija je stanje, ki povečuje nagnjenost k nastanku tromboz zaradi pospešenega strjevanja krvi. V prispevku predstavljamo klinično pomembne prirojene in pridobljene oblike trombofilije ter laboratorijske metode za njihovo odkrivanje. Predstavljamo tudi povezavo trombofilij s posameznimi kliničnimi stanji pri ženskah v rodnem obdobju ter skupine žensk, pri katerih je smiselno opraviti izbrane teste trombofilije. Preiskave za ugotavljanje trombofilije so namreč smiselne le tedaj, ko vplivajo na klinično ukrepanje, sicer pa niso ne strokovno ne finančno upravičene.

ABSTRACT

KEY WORDS: thrombophilia, childbearing age, testing, pregnancy, contraception

Thrombophilia is a condition that increases susceptibility for the development of thrombosis due to accelerated blood clotting. The article describes clinically important congenital and acquired thrombophilic conditions, their prevalence, as well as laboratory methods for their determination. Also, the link between thrombophilia and various clinical conditions in women of childbearing age is described. Thrombophilia testing is of limited clinical importance. Therefore, widespread thrombophilia testing in women of childbearing age cannot be justified. It may be useful, however, in selected groups of women, if it leads to a change in clinical management.

[1] Dr. Monika Štalc, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; monika.stalc@gmail.com

[2] Asist. dr. Tjaša Vižintin Cuderman, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

UVOD

S pojmom trombofilija označujemo nagnjenost k nastanku tromboz, ki je posledica pospešenega strjevanja krvi. Pospešeno strjevanje krvi je lahko posledica zvišane koncentracije koagulacijskih beljakovin, spremenjene funkcije koagulacijskih beljakovin ali nastanka protiteles, ki pospešujejo strjevanje krvi. Trombofilijo lahko grobo razdelimo na prirojene in pridobljene oblike. Med pomembnejše prirojene oblike trombofilije sodijo: pomanjkanje antitrombina, proteina C in proteina S, polimorfizmi G16910A v genu za faktor V (faktor V Leiden) in G20210A v genu za protrombin, od pridobljenih oblik pa ugotavljamo prisotnost antifosfolipidnih protiteles: antikardiolipinska protitelesa (angl. *anti-cardiolipin antibodies*, aCL), protitelesa proti β2-glikoproteinu I (anti-β2 GPI) ter lupusni antikoagulanti (LA) *(1, 2)*.

V slovenskem prostoru se trenutno opravljajo številni testi trombofilije, pogosto povsem neselektivno in brez premisleka o njihovem vplivu na obravnavo bolnika. Večina strokovnjakov je mnenja, da je posamezne oblike trombofilije smiselno določati le v primerih, ko lahko vplivajo na obravnavo posameznika.

V nadaljevanju predstavljamo klinično pomembne oblike trombofilije, povezavo trombofilij s posameznimi kliničnimi stanji pri ženskah v rodnem obdobju ter skupine žensk, pri katerih je smiselno opraviti izbrane teste trombofilije.

OBLIKE TROMBOFILIJE

Polimorfizem G16910A v genu za faktor V (faktor V Leiden)

Polimorfizem G16910A v genu za faktor V (faktor V Leiden) je najpogostejša oblika trombofilije. Polimorfizem se deduje avtosomno dominantno. Najpogosteje se pojavlja pri belcih v 2–16 %, izjemno redko pa pri Azijcih in Afričanih, v homozigotni obliki se pojavlja pri 1,5 % populacije. Nastane kot posledica točkovne mutacije. Tako spremenjen faktor V je manj dovzeten za inaktivacijo z aktiviranim proteinom C, zato je nastajanje trombina povečano. Stanje imenujemo tudi neodzivnost na aktivirani protein C. Zaradi polimorfizma je okrnjena tudi inaktivacija faktorja VIII *(3, 4)*.

Polimorfizem G20210A v genu za protrombin

Polimorfizem G20210A v genu za protrombin se deduje avtosomno dominantno. V populaciji se pojavlja v 0,7–4 %. Polimorfizem je posledica točkovne mutacije, ki preko zvišane koncentracije plazemskega protrombina privede do pospešenega nastajanja trombina, zaradi delovanja protrombina na aktivirani protein C in S pa se razvije tudi neodzivnost na aktivirani protein C. Poleg tega lahko protrombin vpliva na strukturo krvnega strdka in zavira fibrinolizo *(5, 6)*.

Pomanjkanje antitrombina

Pomanjkanje antitrombina je redka oblika trombofilije, ki se deduje avtosomno dominantno. V populaciji se pojavlja v 0,02 %. Antitrombin je naravni antikoagulant, ki zavre aktivne faktorje koagulacije: trombin, IX, X, XI in XII *(7)*.

Pomanjkanje proteina S in C

Pomanjkanje proteina S in C sta redki obliki trombofilije, ki se v populaciji pojavljata v 0,2 %. Protein C je naravni antikoagulant, ki skupaj s proteinom S inhibira aktivna faktorja koagulacije V in VIII in s tem omeji nastajanje trombina *(8, 9)*.

Antifosfolipidna protitelesa

Antifosfolipidna protitelesa so heterogena družina protiteles, ki so usmerjena proti fosfolipidom ali kompleksom fosfolipidov z beljakovinami. Pojavnost antifosfolipidnih protiteles v splošni populaciji ocenjujejo na 1–5 %. Antifosfolipidna protitelesa, ki so povezana z nastankom tromboz in zapleti v nosečnosti, niso usmerjena neposredno proti fosfolipidom, ampak proti pla-

zemski beljakovini β2-glikoproteinu I, ki veže fosfolipide. Med najbolj poznanimi antifosfolipidnimi protitelesi so LA, aCL in anti-β2 GPI, ki so vključena med laboratorijska merila za postavitev diagnoze antifosfolipidni sindrom. Po trenutno veljavnih merilih lahko postavimo diagnozo antifosfolipidni sindrom, če izpolnjuje bolnik poleg enega ali več kliničnih znakov (tromboza v venskem ali arterijskem žilnem sistemu, histološko potrjene tromboze malih žil ali zapleti v nosečnosti) še vsaj eno od laboratorijskih meril: srednje ali visoko pozitivne titre IgG ali IgM aCL, prisotnost anti-β2 GPI in LA. Vsak test mora biti pozitiven dvakrat v časovnem intervalu vsaj 12 tednov.

Mehanizem trombogenega delovanja antifosfolipidnih protiteles še ni dokončno razjasnjen. Domnevajo, da preko različnih mehanizmov zavirajo fiziološko antikoagulacijsko aktivnost ter spodbujajo aktivacijo trombocitov, monocitov in endotelijskih celic, vpletajo pa se tudi v delovanje komplementnega sistema *(10, 11)*.

POVEZAVA TROMBOFILIJE S POSAMEZNIMI KLINIČNIMI STANJI

V zadnjih dveh desetletjih so preučevali predvsem povezavo med trombofilijo in nastankom venske trombembolije (VTE), saj so menili, da bo to v dokajšnji meri pojasnilo nastanek VTE in pripomoglo k odločitvam o trajanju antikoagulacijskega zdravljenja. Izkazalo se je, da je trombofilija pomemben dejavnik za nastanek prve VTE, bistveno manj pa za ponovitve VTE. Redkejše oblike prirojene trombofilije (pomanjkanje antitrombina, proteina C in S ter homozigotne oblike mutacij v genu za faktor V in protrombin) predstavljajo večje tveganje za nastanek VTE kot pogostejše oblike (heterozigotna mutacija v genu za faktor V in protrombin). V zadnjih letih se zdi, da je pomen trombofilije pri obravnavi bolnikov z VTE manjši, kot smo menili, predvsem pa njeno določanje redko vpliva na odločitve o trajanju antikoagulacijskega zdravljenja. Preučevali so tudi povezavo prirojenih oblik trombofilije z nastankom arterijskih tromboz in zapletov v nosečnosti. Ta povezava je manj jasna, saj so si rezultati raziskav nasprotujoči *(12–14)*.

DOLOČANJE TROMBOFILIJE PRI ŽENSKAH V RODNEM OBDOBJU

Določanje trombofilije pri osebni anamnezi venske trombembolije

Nastanek VTE najpogosteje povzroči več sočasno prisotnih sprožilnih dejavnikov. Posamezni sprožilni dejavnik na obliko zdravljenja VTE ne vpliva, določa pa trajanje zdravljenja. Tveganje za ponovitev bolezni je najmanjše ob prisotnosti prehodnih sprožilnih dejavnikov, največje pa pri bolnikih z nesprožено VTE, pri katerih jasnega sprožilnega dejavnika ne najdemo *(15)*. Kar pri polovici bolnikov z VTE je prisotna ena izmed oblik trombofilije, vendar večina oblik na ponovitev VTE nima bistvenega vpliva. Zato določanje vseh oblik trombofilije pri vseh bolnikih z VTE ni strokovno niti finančno upravičeno. Pri ženskah v rodnem obdobju, ki so utrpele VTE in v prihodnosti načrtujejo nosečnost, pa lahko opravimo določitev antitrombina, proteina C in S, genetske preiskave za ugotavljanje faktorja V Leiden in protrombina G20210A ter antifosfolipidna protitelesa. Potrditev antifosfolipidnega sindroma bo vplivala na trajanje zdravljenja VTE in na vodenje teh bolnic v nosečnosti in v poporodnem obdobju *(16)*.

Določanje trombofilije pri družinski anamnezi venske trombembolije

Ženske, ki same niso prebolele VTE, imajo pa sorodnika v prvem kolenu (starši, sorojenci ali otroci), ki je utrpel VTE, imajo dvakrat povečano tveganje za VTE. Kadar je prizadetih več družinskih članov, je tveganje lahko še večje. Če pri asimptomatskih ženskah opravimo testiranje za prirojene

oblike trombofilije, jih bomo našli pri 50 %, saj se le te dedujejo dominantno. V času, ko so ženske izpostavljene dodatnemu tveganju za VTE, npr. jemljejo hormonsko kombinirano kontracepcijo ali so noseče, se tveganje za VTE še dodatno poveča. Z namenom, da bi preprečili nastanek prve VTE, je v nekaterih primerih pri ženskah, ki izhajajo iz družin, ki imajo znano obliko trombofilije, testiranje smiselno *(17, 18)*. Ko se odločamo za testiranje, se moramo vedno zavedati, da negativen test ne izključi možnosti za nastanek VTE in da pozitiven test lahko pomeni za povsem zdravo osebo nepotrebno skrb, da bo zbolela. Zato je treba vedno oceniti, ali bo testiranje vplivalo na naše terapevtsko ukrepanje in prineslo korist za žensko.

Določanje trombofilije pred predpisovanjem kombinirane hormonske kontracepcije

Tveganje za VTE se pri ženskah s prirojeno trombofilijo močno poveča, če jemljejo kombinirano hormonsko kontracepcijo. Prisotnost prirojene oblike trombofilije je po trenutno veljavnih slovenskih smernicah za predpisovanje kombinirane hormonske kontracepcije absolutni zadržek za njeno predpisovanje *(19)*. Zaradi številnih dejavnikov, ki vplivajo na nastanek VTE in nizkega absolutnega tveganja za VTE ob uporabi kombinirane hormonske kontracepcije, se testiranje trombofilije pred uvedbo kombinirane hormonske kontracepcije v splošni populaciji ni izkazalo za klinično uporabno, niti finančno upravičeno in ga zato odsvetujemo.

Posebno skupino predstavljajo ženske s pozitivno družinsko anamnezo VTE, pri katerih le-ta predstavlja relativni zadržek za uporabo kombinirane hormonske kontracepcije. Če je družinski anamnezi VTE pridružena še ena od oblik trombofilije, se tveganje dodatno poveča. Letno tveganje za VTE pri osebah z družinsko anamnezo VTE, ki uporabljajo kombinirano hormonsko kontracepcijo, ocenjujejo pri pomanjkanju antitrombina, proteina C ali S na okoli 4 %, pri nosilkah faktorja V Leiden ali protrombina G20210A pa na okoli 0,5 % *(20)*.

Kadar uporaba drugih oblik kontracepcije ni možna, je pri asimptomatskih ženskah, ki želijo uporabljati kombinirano hormonsko kontracepcijo in imajo družinskega člana, ki je prebolel VTE ter ima potrjeno eno od oblik prirojene trombofilije, pred predpisovanjem kombinirane hormonske kontracepcije smiselna določitev samo te oblike trombofilije. Negativen rezultat ne izključi povečanega tveganja za VTE zaradi družinske obremenjenosti. Kadar je bilo pri družinskem članu, ki je prebolel VTE, testiranje za prirojeno trombofilijo negativno ali ni bilo opravljeno, testiranje za trombofilijo pri asimptomatski ženski ni smiselno. Določanje antifosfolipidnih protiteles za to indikacijo ne prihaja v poštev, saj ne gre za prirojeno obliko trombofilije.

Določanje trombofilije zaradi preprečevanja venske trombembolije v nosečnosti in poporodnem obdobju

Nosečnost, porod in poporodno obdobje predstavljajo dejavnik tveganja za nastanek VTE. Pri bolj ogroženih nosečnicah in porodnicah se lahko odločimo za preprečevalno zdravljenje VTE bodisi že v nosečnosti ali v poporodnem obdobju *(21–24)*.

Nosečnice, ki imajo družinskega člana, ki je prebolel VTE, sodijo v skupino bolj ogroženih in se zato pri njih odločamo za preprečevalno zdravljenje VTE v poporodnem obdobju. Prisotnost prirojenih oblik trombofilije tveganje za VTE še poveča. Tveganje za VTE pri ženskah s pozitivno družinsko anamnezo VTE ocenjujejo v času nosečnosti pri pomanjkanju antitrombina, proteina C ali S na okoli 1,2 %, pri nosilkah faktorja V Leiden ali protrombina G20210A pa na okoli 0,5 %. V poporodnem obdobju znaša tveganje pri pomanjkanju antitrombina, proteina C ali S okoli 3 %, pri nosilkah faktorja V Leiden ali protrombina G20210A pa okoli 1,8 % *(20)*. Prisotnost posamezne oblike pri-

rojene trombofilije vpliva na odločitev o preprečevalnem zdravljenju med nosečnostjo.

Kadar je pri družinskem članu, ki je prebolel VTE, znano pomanjkanje proteina C, S ali antitrombina, je pri asimptomatski ženski, ki načrtuje nosečnost, smiselna določitev samo te oblike trombofilije. Negativen rezultat ne izključi povečanega tveganja za VTE zaradi družinske obremenjenosti. Kadar je bilo pri družinskem članu, ki je prebolel VTE, testiranje za prirojeno trombofilijo negativno, testiranje za trombofilijo pri asimptomatski posameznici ni smiselno. Kadar pri družinskem članu, ki je prebolel VTE, testiranje ni bilo opravljeno, testiramo asimptomatsko žensko na pomanjkanje antitrombina, proteina C in S. Določanje antifosfolipidnih protiteles za to indikacijo ne prihaja v poštev, saj ne gre za prirojeno obliko trombofilije.

Testiranje za trombofilijo pri osebni ali družinski anamnezi arterijskih tromboz

Tromboza v arterijskem povirju (ishemična možganska kap, prehodni ishemični napad, srčni infarkt, ishemija okončin) najpogosteje nastane kot posledica srčno-žilnih dejavnikov tveganja. Raziskave doslej niso nedvoumno potrdile, da bi tudi prirojene oblike trombofilije sodile med dejavnike tveganja za ishemične dogodke v arterijskem povirju. Pri ženskah, ki so utrpele arterijski ishemični dogodek, zato določanje dednih oblik trombofilije ni smiselno, saj ne vpliva na klinično ukrepanje *(17, 25)*.

Za razliko od prirojenih oblik trombofilije pa je pri izbranih skupinah žensk, ki so utrpele arterijsko trombozo, na mestu določanje antifosfolipidnih protiteles. Arterijske tromboze sodijo namreč med klinična merila za postavitev diagnoze antifosfolipidnega sindroma. Zato je pri ženskah, ki so doživele arterijsko trombozo pred 50. letom starosti in nimajo drugih srčno-žilnih dejavnikov tveganja, smiselno določiti antifosfolipidna protitelesa: aCL, LA in anti-β2 GPI *(11, 17)*.

Pozitivno družinsko anamnezo zgodnjih arterijskih tromboz ima 2 % zdravih žensk v rodni dobi *(26)*. Pri teh ženskah je smiselno opraviti testiranje za trombofilijo pred zanositvijo ali pred predpisovanjem kombinirane hormonske kontracepcije le takrat, kadar so pri sorodniku že dokazali eno od oblik prirojene trombofilije. Pri ženski določimo le to obliko trombofilije. Če pri sorodniku trombofilija ni bila ugotovljena ali prisotnosti niso preverjali, določanje trombofilije ni smiselno. Določanje antifosfolipidnih protiteles za to indikacijo ne prihaja v poštev, saj ne gre za prirojeno obliko trombofilije.

Testiranje za trombofilijo zaradi zapletov v nosečnosti

Rezultati raziskav o povezavi prirojene trombofilije z zapleti v nosečnosti (preeklampsija, znotrajmaternični zastoj rasti ploda, ponavljajoči se spontani splavi, odstop posteljice) so nasprotujoči in niso pokazali nedvomne vzročne povezave. Za zdaj niso dokazali, da bi predpisovanje antikoagulacijskih zdravil na podlagi prisotnosti prirojene trombofilije vplivalo na izid naslednjih nosečnosti, zato testiranja na prirojene oblike trombofilije v te namene ne priporočamo *(27–31)*.

Za razliko od prirojenih trombofilij pa našteti zapleti v nosečnosti sodijo med klinična merila za antifosfolipidni sindrom:

- ena ali več izgub morfološko normalnega ploda (dokumentirano z UZ ali neposrednim pregledom) med 10. in 34. tednom nosečnosti;
- eden ali več prezgodnjih porodov morfološko normalnega ploda v 34. tednu nosečnosti ali pred njim zaradi hujše preeklampsije, eklampsije ali popuščanja posteljice ali
- tri ali več nepojasnjenih zaporednih spontanih splavov pred 10. tednom nosečnosti ob izključenih anatomskih in hormonskih nepravilnostih pri materi oz. kromosomskih anomalijah pri plodu.

Pri naštetih zapletih je določanje antifosfolipidnih protiteles (aCL, LA in anti-β2 GPI) smiselno *(11, 17)*.

LABORATORIJSKE METODE ZA DOLOČANJE TROMBOFILIJE

Večina laboratorijskih preiskav za določanje trombofilije zahteva precejšnje znanje in izurjenost, zato so za izvajanje teh preiskav najprimernejši specializirani laboratoriji *(32)*. Slaba medlaboratorijska primerljivost nekaterih preiskav je dodaten argument za to, da so te preiskave omejene na manjše število laboratorijev. Pri načrtovanju odvzema krvi in vrednotenju rezultatov upoštevamo, da na rezultate nekaterih preiskav lahko vplivajo jemanje antikoagulacijskih zdravil, nosečnost in hormonska kontracepcija *(16)*.

Faktor V Leiden in protrombin G20210A določamo z gensko analizo. Analizo lahko opravimo kadarkoli, saj akutna bolezen ali antikoagulacijsko zdravljenje na rezultat ne vplivata.

Pomanjkanje antitrombina določamo s funkcijsko metodo, s katero izmerimo aktivnost antitrombina s pomočjo razgradnje kromogenega substrata. Diagnoze nikoli ne potrdimo na podlagi enega samega patološkega rezultata, pač pa meritev vedno ponovimo z novim vzorcem krvi. Meritev praviloma ne opravljamo v obdobju akutne VTE ali med antikoagulacijskim zdravljenjem.

Pomanjkanje proteina C določamo s funkcijsko metodo. Aktivnost proteina C lahko izmerimo s pomočjo koagulacijske ali kromogene metode. Diagnozo vedno potrdimo z dokazom pomanjkanja proteina C na dveh različnih vzorcih krvi bolnika. Meritev ne opravljamo v obdobju akutne VTE ter med antikoagulacijskim zdravljenjem.

Pomanjkanje proteina S ugotavljamo z imunsko preiskavo za merjenje prostega proteina S. Diagnozo vedno potrdimo z dokazom pomanjkanja proteina S na dveh različnih vzorcih krvi bolnika. Meritev ne opravljamo v obdobju akutne VTE, druge akutne bolezni ali vnetja, v nosečnosti ter ob jemanju oralnih kontraceptivov ali hormonskega nadomestnega zdravljenja, saj je tedaj koncentracija proteina S znižana.

LA določamo s koagulacijskimi metodami, aCL in anti-β2 GPI pa s standardiziranimi encimsko-imunskimi metodami. Antikoagulacijsko zdravljenje na rezultate preiskav za določanje prisotnosti aCL in anti-β2 GPI ne vpliva, medtem ko LA lahko določamo šele po ukinitvi antikoagulacijskega zdravljenja. Pozitivni rezultat je treba potrditi z novim vzorcem, ki ga odvzamemo 12 tednov po prvi meritvi *(16, 30)*.

ZAKLJUČEK

Preiskave za ugotavljanje trombofilije pri ženskah v rodnem obdobju so potrebne le redko. Pred testiranjem skrbno pretehtamo, ali bodo rezultati preiskav vplivali na naše terapevtsko ukrepanje in prinesli korist za žensko. Vedno določimo samo tisto obliko trombofilije, ki je ob določenem kliničnem stanju smiselna.

LITERATURA

1. Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. J Thromb Haemost. 2009; 7: 301–4.
2. Bertina RM. Molecular risk factors for thrombosis. Thromb Haemost. 1999; 82: 601–9.
3. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature. 1994; 369: 64–7.
4. Rees DC. The population genetics of factor V Leiden (Arg506Gln). Br J Haematol. 1996; 95: 579–86.
5. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood. 1996; 88: 3698–703.
6. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. Thromb Haemost. 1998; 79: 706–8.
7. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. Haemophilia. 2008; 14: 1229–39.
8. Price VE, Ledingham DL, Krümpel A, et al. Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans. Semin Fetal Neonatal Med. 2011; 16: 318–22.
9. Beauchamp NJ, Dykes AC, Parikh N, et al. The prevalence of, and molecular defects underlying, inherited protein S deficiency in the general population. Br J Haematol. 2004; 125: 647–54.
10. Tripodi A, de Groot PG, Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. J Intern Med. 2011; 270: 110–22.
11. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006; 4: 295–306.
12. Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. J Thromb Thrombolysis. 2011; 31: 275–81.
13. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. Br J Haematol. 2010; 149 (2): 209–20.
14. Howard LS, Hughes RJ. NICE guideline: management of venous thromboembolic diseases and role of thrombophilia testing. Thorax. 2013; 68 (4): 391–3.
15. Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. Lancet. 2003; 362: 523–6.
16. Mavri A, Vižintin Cuderman T, Štalc M, et al. Priporočila za določanje testov trombofilije pri bolnikih z vensko trombembolijo. Zdrav Vestn. 2013; 82: 65–79.
17. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 2011: 150–5.
18. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. Thromb Haemost. 2013; 110 (4): 697–705.
19. Pinter B, Korošec S, Srnovršnik T, et al. Slovenske smernice za uporabo kombinirane hormonske kontracepcije. Zdrav Vestn. 2012; 81: 277–88.
20. Middeldorp S. Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013? J Thromb Haemost. 2013; 11 Suppl 1: 180–91.
21. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, et al. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2012; 52 (1): 3–13.
22. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141 (2 Suppl): e691S–736S.
23. Lussana F, Dentali F, Abbate R, et al. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). Thromb Res. 2009; 124 (5): e19–25.
24. Wu P, Poole TC, Pickett JA, et al. Current obstetric guidelines on thromboprophylaxis in the United Kingdom: evidence based medicine? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013; 168 (1): 7–11.
25. Morris JG, Singh S, Fisher M. Testing for inherited thrombophilias in arterial stroke: can it cause more harm than good? Stroke. 2010; 41 (12): 2985–90.
26. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. Contraception. 2007; 75 (5): 344–54.

27. Davenport WB, Kutteh WH. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations. Obstet Gynecol Clin North Am. 2014; 41 (1): 133–44.
28. Rodger MA. An update on thrombophilia and placenta mediated pregnancy complications: what should we tell our patients? Thromb Res. 2013; 131 Suppl 1: S25–7.
29. Bates SM. Preventing thrombophilia-related complications of pregnancy: an update. Expert Rev Hematol. 2013; 6 (3): 287–300.
30. Rambaldi MP, Mecacci F, Guaschino S, et al. Inherited and acquired thrombophilias. Reprod Sci. 2014; 21 (2): 167–82.
31. Battinelli EM, Marshall A, Connors JM. The role of thrombophilia in pregnancy. Thrombosis. 2013; 2013: 516420.
32. Johnson NV, Khor B, Van Cott EM. Advances in laboratory testing for thrombophilia. Am J Hematol. 2012; 87 Suppl 1: S108–12.

Nika Eržen[1], Gregor Nosan[2], Mateja Gorenc[3], Darja Paro Panjan[4], Tadej Avčin[5]

Obravnava otrok, rojenih materam z antifosfolipidnim sindromom

Management of Babies Born to Mothers with Antiphospholipid Syndrome

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: antifosfolipidna protitelesa, neonatalni antifosfolipidni sindrom, perinatalna tromboza, razvojno-nevrološke motnje

Prisotnost antifosfolipidnih protiteles pri nosečnici je lahko povezana z resnimi zapleti, kot so ponavljajoči se zgodnji splavi, preeklampsija, insuficienca posteljice, zastoj rasti ploda, fetalni distres in prezgodnji porod. Nosečnost pri bolnicah z antifosfolipidnim sindromom je visoko tvegana, zato je potrebno natančno sledenje. Antifosfolipidna protitelesa prehajajo preko posteljice v 30–50 %. Otroci, ki so bili izpostavljeni antifosfolipidnim protitelesom v času nosečnosti, so večinoma asimptomatski in le redko pride do pojava perinatalnih trombemboličnih zapletov ali drugih kliničnih izražanj. Rezultati dolgoročnega spremljanja otrok, rojenih materam z antifosfolipidnim sindromom, kažejo, da so pri teh otrocih najpogostejša odstopanja v nevropsihološkem razvoju. V Službi za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani smo od leta 2006 do 2013 obravnavali 25 otrok, rojenih materam z antifosfolipidnim sindromom. V času sledenja otrok smo zabeležili le en primer perinatalne tromboze s pozitivnimi antifosfolipidnimi protitelesi ob sočasni prisotnosti drugih protrombotičnih dejavnikov tveganja. Otroke, ki so bili znotraj maternice izpostavljeni antifosfolipidnim protitelesom, je treba redno in dolgoročno spremljati zaradi možnosti pojava tromboze in razvojno-nevroloških motenj. V prispevku predstavljamo priporočila za sledenje otrok, rojenih materam z antifosfolipidnim sindromom.

ABSTRACT

KEY WORDS: antiphospholipid antibodies, neonatal antiphospholipid syndrome, perinatal thrombosis, abnormal neurodevelopmental outcome

The presence of maternal antiphospholipid antibodies during pregnancy may be associated with serious complications such as recurrent early miscarriages, pre-eclampsia,

[1] Nika Eržen, dr. med., Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana

[2] Gregor Nosan, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana

[3] Mateja Gorenc, univ. dipl. psih., Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana

[4] Prof. dr. Darja Paro Panjan, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana

[5] Prof. dr. Tadej Avčin, dr. med., Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana; tadej.avcin@kclj.si

placental insufficiency, fetal growth retardation, fetal distress and preterm delivery. Pregnancy in a patient with antiphospholipid syndrome is considered high risk, and careful clinical follow-up must be carried out. Antiphospholipid antibodies can cross the placenta in 30–50%. Babies who have been exposed to maternal antiphospholipid antibodies during pregnancy are mostly asymptomatic and very rarely present with thromboembolism or other clinical manifestations in the perinatal period. The results of a long-term follow-up of children born to mothers with antiphospholipid syndrome indicate that abnormal neurodevelopmental outcome in these children is the most common clinical manifestation. At the Unit of Allergology, Rheumatology and Clinical Immunology, Division of Pediatrics, University Medical Centre Ljubljana, we followed 25 children born to mothers with antiphospholipid syndrome from 2006 to 2013. During this period only one case of perinatal thrombosis with positive antiphospholipid antibodies and concurrent presence of additional prothrombotic risk factors occurred. Children who have been exposed to intrauterine antiphospholipid antibodies require regular and long-term follow-up due to the risk of perinatal thrombosis and abnormal neurodevelopmental outcome. In this review, we present recommendations for management and long-term follow-up of children born to mothers with antiphospholipid syndrome.

UVOD

Antifosfolipidni sindrom (angl. *antiphospholipid syndrome*, APS) je multisistemska avtoimunska bolezen, za katero so značilne arterijske in venske tromboze, zapleti v času nosečnosti ter hematološki, dermatološki, nevrološki in drugi zapleti, povezani s prisotnostjo antifosfolipidnih protiteles (angl. *antiphospholipid antibody*, aPL) *(1)*. aPL v času nosečnosti lahko prehajajo preko posteljice in povzročijo prehodne ali trajne okvare pri plodu *(2, 3)*. Otroci, ki so bili izpostavljeni aPL v času nosečnosti, so večinoma asimptomatski in le redko pride do pojava perinatalnih trombemboličnih zapletov ali do dolgoročnih sprememb v nevrološkem razvoju otroka z vedenjskimi in nevropsihološkimi posebnostmi. V prispevku predstavljamo vodenje otroka, rojenega materi z APS.

ZAPLETI, POVEZANI Z ANTIFOSFOLIPIDNIMI PROTITELESI NA PLODU

aPL vplivajo na delovanje endotelijskih celic, trombocitov, monocitov in nevtrofilcev, aktivirajo komplement, zavirajo delovanje naravnih antikoagulantov (protein C, antitrombin in aneksin V) in fibrinolizo ter posledično ustvarjajo protrombogeno stanje, ki lahko vodi v trombozo žil posteljice *(4, 5)*. aPL lahko na razvoj ploda vplivajo tudi z neposredno vezavo na trofoblastne celice. S tem preprečijo vdiranje trofoblasta v decidualne celice in posledično motnjo placentacije *(5)*.

Prisotnost materinih aPL v času nosečnosti je povezana z resnimi zapleti, kot so ponavljajoči se zgodnji splavi, preeklampsija, insuficienca posteljice, zastoj rasti ploda, fetalni distres in prezgodnji porod *(6, 7)*. Med podtipi aPL so lupusni antikoagulanti (LA) najbolj povezani s ponavljajočimi se izgubami plodu pred 24. tednom nosečnosti (t. n.), prav tako so ponavljajoče izgube plodu povezane z antikardiolipinskimi protitelesi (angl. *anti-cardiolipin antibody*, aCL) IgG in IgM *(8)*. Bolnice z APS imajo višjo stopnjo tveganja za razvoj preeklampsije. Raziskava Heilmanna in sodelavcev je pokazala, da je med 40 nosečnicami s težko preeklampsijo pred 34. t. n. 20 % bolnic imelo po porodu stalno prisotna aPL. Za te nosečnice je smiselna diagnostika za opredelitev

APS (9). Pojavnost prezgodnjega poroda pri materah z APS je 10–15 %, pojavnost zastoja rasti ploda pa 15–20 % (10–15). Nosečnost pri bolnicah z APS predstavlja visoko tveganje za plod, zato je potrebno natančno sledenje (16). Ob ustrezni obravnavi in terapiji je verjetnost rojstva živorojenega otroka nosečnice z APS 75–80 %, medtem ko se ob neustreznem zdravljenju in sledenju zmanjša na 15 % (16, 17).

ZAPLETI, POVEZANI Z ANTIFOSFOLIPIDNIMI PROTITELESI OD ROJSTVA DALJE

Materina aPL lahko prehajajo preko posteljice in jih zaznamo v popkovnični krvi novorojenčka (18, 19). Določitev aCL, protiteles proti β_2-glikoproteinu I (anti-β_2GPI) in LA v popkovnični krvi predstavlja osnovno informacijo o aPL, ki so se prenesla preko posteljice in so prisotna pri novorojenčku (20). aPL prehajajo preko posteljice v 30–50 %, medtem ko protitelesa proti jedrnim antigenom (angl. *anti-nuclear antibody*, ANA) prehajajo v bistveno višjem deležu, in sicer v 80 % (21). Domnevamo, da sta za nizko stopnjo prehoda aPL odgovorna dva mehanizma. aPL se lahko vežejo na molekule β_2GPI, ki so izražene na trofoblastnih celicah, poleg tega pa nizkomolekularni heparin, ki ga matere z APS prejemajo v času nosečnosti, lahko veže krožeča aPL in s tem preprečuje njihov prenos preko posteljice (6).

Perinatalna tromboza in druga klinična izražanja so redek zaplet prenosa aPL preko posteljice pri novorojenčkih (15). Številne kohortne raziskave otrok, rojenih materam z APS, so pokazale, da so razen nedonošenosti in njenih zapletov druga klinična izražanja redka (11, 12, 15). V skupini 134 otrok, vključenih v evropski register otrok, rojenih materam z APS, sta imela dva otroka neonatalno trombocitopenijo, pri nobenem pa v petletnem obdobju ni prišlo do tromboze. Majhno vlogo aPL kot dejavnika tveganja za razvoj tromboze v perinatalnem obdobju kažejo tudi rezultati raziskave 31 novorojenčkov s trombozo, kjer so bila aPL prisotna le pri enem otroku (3 %), ob sicer sočasni prisotnosti tudi drugih prirojenih trombofilnih dejavnikov (22). Rezultati dolgoročnega spremljanja otrok, rojenih materam z APS, kažejo, da so pri teh otrocih najpogostejše nevropsihološke motnje, ki jih podrobneje predstavljamo v nadaljevanju prispevka (15).

Kljub spodbudnim rezultatom kohortnih raziskav glede redkih perinatalnih trombotičnih zapletov zaradi prisotnosti aPL je bilo opisanih več posamičnih primerov perinatalnih tromboz, povezanih s prisotnostjo preko posteljice prenesenih aPL (23–25). Opravljena metaanaliza 16 otrok s perinatalno trombozo in pozitivnimi aPL kaže, da je pri 80 % otrok prišlo do nastanka arterijske tromboze, od tega je imelo 8 od 16 otrok ishemično možganskožilno kap. Ishemične lezije pri otrocih z možganskožilno kapjo so bile v večini primerov lokalizirane v povirju leve in desne srednje možganske arterije (25). Pri 9 od 14 otrok je bil prisoten vsaj še en protrombotični dejavnik tveganja, pri petih otrocih pa sta bila prisotna celo dva ali več dodatnih dejavnikov tveganja. Poleg aPL so bili najpomembnejši dejavniki tveganja za razvoj tromboze vstavljen arterijski ali venski žilni kateter, sepsa, obporodna asfiksija in prirojena trombofilija (25).

Glede na podatke iz literature kaže, da aPL lahko prispevajo k pojavu neonatalne tromboze, vendar prisotnost aPL brez dodatnih protrombotičnih dejavnikov tveganja po navadi ni dovolj za razvoj tromboze (26). Za neonatalno obdobje je že sicer značilna nezrelost hemostatskega sistema (npr. zmanjšana koncentracija antitrombotičnih proteinov, kot so protein C, protein S in antitrombin, povišana aktivnost protrombotičnega faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja, zmanjšana aktivnost fibrinolize), poleg tega pa tveganje za pojav tromboze poveča še pogosta uporaba žilnih katetrov in drugih invazivnih posegov (26).

Znano je, da serumska koncentracija preko posteljice prenesenih aPL pri otroku postopno pada in običajno aPL izginejo v 6–12 mesecih *(20)*. Motta in sodelavci so v raziskavi pri 22 otrocih, rojenih materam z aPL-pozitivno avtoimunsko boleznijo, dolgoročno sledili nivoje serumskih aCL in anti-β_2GPI. Ob rojstvu je imelo v serumu prisotna aCL 30 %, anti-β_2GPI pa 31 % otrok. V starosti 12 mesecev nihče od teh otrok ni imel prisotnih aCL, nasprotno pa so bila pri 14 od 22 (64 %) otrok v serumu prisotna anti-β_2GPI, kar bi lahko kazalo na tvorbo protiteles *de novo*. Tvorba protiteles *de novo* se je namreč v tej skupini pojavila z enako stopnjo verjetnosti kot v kontrolni skupini zdravih otrok v šolskem obdobju, pri kateri niso ugotavljali tromboz *(21)*. Tvorba anti-β_2GPI *de novo* pri otrocih je lahko povezana s pretiranim imunskim odzivom na prehrambne antigene ali z okužbo in ne z avtoimunsko boleznijo. V klinični praksi je zato pri otrocih, rojenih materam z APS, za oceno tveganja tromboze oz. izginjanja preko posteljice prenesenih protiteles priporočljivo spremljati zlasti koncentracijo aCL *(26)*.

NEVROPSIHOLOŠKE MOTNJE PRI OTROCIH, ROJENIH MATERAM Z ANTIFOSFOLIPIDNIM SINDROMOM

V zadnjem času narašča zanimanje za dolgoročne vedenjske in nevropsihološke posebnosti otrok, rojenih materam z avtoimunskimi boleznimi *(15)*. Raziskave kažejo, da so pri odraslih bolnikih z APS pogosto prisotni kognitivni primanjkljaj, hiperaktivnost in posebnosti v vedenju *(27)*. V raziskavi so Tekronidou in sodelavci ugotovili, da ima 42 % odraslih bolnikov z APS izražen kognitivni primanjkljaj v primerjavi z 18 % zdravih udeležencev v kontrolni skupini raziskave *(27)*. Najpogosteje so navajali težave na področju kompleksne pozornosti, verbalne fluentnosti, psihomotornega tempa in izvršitvenih funkcij *(1, 27)*. Prisotnost aPL pri odraslih bolnikih se povezuje tudi s psihozo in depresijo *(27)*.

Prospektivne dolgoročne raziskave opisujejo nevropsihološka odstopanja tudi pri otrocih, rojenih materam z APS *(15, 27)*. Čeprav večina teh otrok kaže normalen nevropsihološki razvoj, je iz literature znanih kar nekaj primerov razvojno-nevroloških odstopanj pri otrocih, ki so bili izpostavljeni aPL *(15)*. V skupini 134 otrok, vključenih v evropski register otrok, rojenih materam z APS, so bila pri štirih otrocih (3 %) prisotna vedenjska odstopanja (avtizem, hiperaktivnost, zaostanki v psihomotoričnem in govornem razvoju) ob starosti med tremi meseci in tremi leti *(1, 15)*. V italijanski raziskavi, kjer so spremljali matere s primarnim APS, so pri 17 otrocih, rojenih materam z APS, izvedli nevropsihološko testiranje *(1, 28)*. Pri vseh otrocih v raziskavi so se pokazale normalne intelektualne zmožnosti. Prisotne pa so bile specifične učne težave, kot sta disleksija in diskalkulija, ob vstopu v šolo pri štirih otrocih (26,7 %) – dveh dečkih in dveh deklicah (ena od teh je bila rojena prezgodaj) –, kar predstavlja večjo pojavnost kot v kontrolni skupini zdravih otrok (4 %). Pri štirih otrocih (26,7 %) se je pokazalo tudi povečano tveganje za težave v vedenju in čustvovanju. Dva otroka sta bila s strani mater opisana kot hiperaktivna. Štiri matere (23,5 %), ki so sodelovale v raziskavi, so poročale o povečani zaskrbljenosti in potrebi po psihološki podpori med nosečnostjo *(28)*.

Otroci, rojeni materam z APS, torej kažejo normalno inteligentnost, kar nakazuje, da materina avtoimunska bolezen ne vpliva na splošne intelektualne sposobnosti njihovih otrok *(28)*. Vendar pa so lahko prisotne specifične učne težave tudi pri 15–20 % *(15, 29)*. Za disleksijo, motnjo veščin branja in pisanja pri sicer normalno inteligentnih otrocih, študije poročajo, da je lahko prisotna pri 45 % sinov mater s sistemskim lupusom eritematozusom (SLE), medtem ko je pri zdravih vrstnikih prisotna le pri 2,5–5 % *(28, 30)*.

Disleksija je manj pogosta pri hčerah mater z avtoimunskimi boleznimi *(28, 30)*. Matere s SLE so pri svojih sinovih opažale tudi težave s pozornostjo *(30)*. Znatno pogosteje so bili tudi levičarji ali obojeročni kot otroci mater v kontrolni skupini *(30)*. Zaostanki v govornem razvoju se najpogosteje pojavljajo pri potomcih mater s SLE in se povezujejo s prisotnostjo aPL *(15)*.

V eksperimentalnih modelih na živalih je daljša izpostavljenost aPL pri miših povzročila hiperaktivno vedenje in nevrološke disfunkcije *(15)*. V raziskavi 41 otrok z diagnozo hiperkinetične motnje povezanosti med to motnjo in aPL niso uspeli dokazati *(28, 31)*.

Več raziskav je pokazalo, da je prevalenca motenj avtističnega spektra večja pri potomcih bolnic z avtoimunskimi boleznimi *(15, 29)*. V retrospektivni raziskavi ob spremljanju otrok, rojenih materam s primarnim APS, so trem otrokom od 36 (8 %) postavili diagnozo motnja avtističnega spektra *(1, 29)*. Med tretjim in petim letom starosti so ti otroci kazali hude pervazivne težave na področjih recipročnih socialnih interakcij, komunikacije, omejenih interesov in ponavljajočega vedenja. Pri 12 otrocih, rojenih materam s SLE, medtem niso opažali razvojno-nevroloških odstopanj *(1, 29)*. Prevalenca motenj avtističnega spektra v splošni populaciji je sicer 1–2 %, zato bi izpostavljenost aPL med nosečnostjo lahko predstavljala enega od možnih dejavnikov v patofiziologiji te kompleksne motnje *(29)*. Prisotnost motnje avtističnega spektra je pogostejša tudi pri otrocih, ki so bili prezgodaj rojeni in ki so ob rojstvu tehtali manj kot 2.000 g *(15)*. Ker so otroci mater z APS pogosto rojeni prezgodaj in imajo nizko porodno težo, APS pri materah torej predstavlja dodaten dejavnik tveganja za razvojno-nevrološka odstopanja pri otrocih, ki so izpostavljeni aPL *(15)*. Pri prezgodaj rojenih otrocih obenem obstaja tudi 3–5-krat večje tveganje za pojav motenj branja, pisanja in računanja *(15)*.

Prevalenca nevropsiholoških razvojnih odstopanj pri otrocih je odvisna od genetskega, geografskega in socioekonomskega ozadja, vendar raziskave kažejo, da so ta odstopanja pri otrocih mater z APS pogostejša kot v splošni populaciji. Mehanizem razvojno-nevroloških odstopanj pri otrocih, rojenih materam z APS, še ni povsem jasen in je lahko povezan s prezgodnjim rojstvom ali z izpostavljenostjo aPL v maternici *(1)*. Potencialna patogenetska vloga aPL pri razvoju možganov ploda se kaže predvsem v njihovi zmožnosti vezave na različne celice možganskega tkiva in endotelijske celice *(28)*.

SLEDENJE OTROK, ROJENIH MATERAM Z ANTIFOSFOLIPIDNIM SINDROMOM

V Službi za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani smo od leta 2006 do 2013 obravnavali 25 otrok, rojenih materam z APS. Od 25 otrok je 13 (52 %) deklic in 12 (48 %) dečkov. Zbrani podatki 23 otrok kažejo, da je bilo v času nosečnosti sedem zapletov z zastojem rasti ploda in en primer težke preeklampsije. Šest otrok se je rodilo pred 37. t. n., pri sedmih od 23 otrok je bila porodna teža pod 2.500 g.

Prva določitev aPL predstavlja osnovno informacijo o protitelesih, ki so se prenesla preko posteljice in so prisotna pri novorojenčku *(20)*. Popkovnična kri je bila odvzeta le pri 10 otrocih (43 %), pri ostalih otrocih kri ni bila odvzeta oz. podatkov o odvzemu ni. aCL IgG so bila prisotna v popkovnični krvi šestih od 10 otrok (60 %), aCL IgM nismo zaznali pri nobenem izmed otrok, anti-β_2GPI so bila prisotna pri dveh otrocih (20 %). Ob kontrolnem pregledu pri starosti 1–3 mesecev so bila aCL IgG prisotna pri petih od 14 otrok (36 %), aCL IgM so bila prisotna pri enem otroku (7 %) in anti-β_2GPI pri štirih otrocih (29 %) (tabela 1).

Vrednost preko posteljice prenesenih aPL pri otroku postopno pada in običajno

izginejo v 6–12 mesecih *(20)*. V naši skupini so bila aCL IgG ob kontrolnih pregledih, opravljenih ob starosti 9–12 mesecev in 15–32 mesecev, prisotna še vedno v visokem deležu, v starostni skupini 9–12 mesecev v 39 %, v 44 % so bila v tej skupini prisotna tudi anti-β_2GPI. V starostni skupini od 15–32 mesecev so bile nizke vrednosti aCL IgG prisotne pri 8 od 15 otrok (53 %) (tabela 1).

Perinatalna tromboza

Izmed 23 otrok, rojenih materam z APS, smo zabeležili le en primer perinatalne tromboze s pozitivnimi aPL. Postavljena je bila diagnoza neonatalni APS, ki ga opredeljujemo kot trombozo zaradi prenosa materinih aPL preko posteljice *(26)*. Deklica je ob rojstvu utrpela ishemični infarkt v povirju leve srednje možganske arterije. Poleg preko posteljice prenesenih materinih aCL IgG je imela deklica prisotne tudi dodatne protrombotične dejavnike tveganja: heterozigotni polimorfizem C677T v genu za metilentertahidrofolat reduktazo (MTHFR) in heterozigotni polimorfizem *G20210A* v genu za protrombin. Deklico smo redno spremljali v naši ambulanti, kjer dodatnih trombotičnih zapletov ni utrpela. Kazala je znake ohromelosti desne strani, vodena je bila pri nevrofizioterapevtih in delovnih terapevtih. aPL ob kontrolnih pregledih niso bila več prisotna.

PRIPOROČILA ZA SLEDENJE OTROK, ROJENIH MATERAM Z ANTIFOSFOLIPIDNIM SINDROMOM

Nosečnice z APS naj se vodijo pri porodničarju in revmatologu v skladu z veljavnimi smernicami.

Priporočljive preiskave ob rojstvu so:

- odvzem popkovnične krvi za določitev aCL, anti-β_2GPI in LA. Če ima mati prisotna ANA, protitelesa proti dvojnoverižni DNA (anti-DNA) ali protitelesa proti ekstraktabilnim jedrnim antigenom (angl. *extractable nuclear antigen*, anti-ENA), določimo iz popkovnične krvi tudi nivo omenjenih protiteles;
- hemogram pred odpustom iz porodnišnice in
- UZ glave in trebuha pred odpustom iz porodnišnice.

Otroke, rojene materam z APS, je treba zaradi možnih zapletov prenosa aPL preko posteljice redno in dolgoročno spremljati. Priporočeno je opravljanje pregledov pri starosti 1–3 mesecev, 9–12 mesecev, 24 mesecev in pet let. Ob pregledih moramo biti pozorni na:

- pridobivanje telesne teže, rast in obseg glave,
- zaplete, povezane z aPL (tromboza, nevrološki in drugi zapleti),
- morebitne hospitalizacije,

Tabela 1. Število in delež otrok s prisotnimi antikardiolipinskimi protitelesi in protitelesi proti β_2-glikoproteinu I ob kontrolnih pregledih. aCL – antikardiolipinska protitelesa (angl. anti-cardiolipin antibodies), anti-β_2GPI – protitelesa proti β_2-glikoproteinu I.

Starost	Število otrok	Število otrok s prisotnimi aCL IgG (%)	Število otrok s prisotnimi aCL IgM (%)	Število otrok s prisotnimi anti-β_2GPI IgG (%)	Število otrok s prisotnimi anti-β_2GPI IgM (%)	Število otrok s prisotnimi anti-β_2GPI IgA (%)
1–3 mesecev	14	5 (36 %)	1 (7 %)	4 (29 %)	0	1 (7 %)
9–12 mesecev	18	7 (39 %)	0	8 (44 %)	0	0
15–32 mesecev	15	8 (53 %)	2 (13 %)	3 (20 %)	0	0
3–5 let	9	3 (33 %)	1 (11 %)	0	0	0

- razvojna nevrološka odstopanja (ocenjujemo razvojne mejnike pri starosti 9 mesecev, 24 mesecev in 5 let) in
- opraviti kontrolni UZ glave v primeru nevroloških odstopanj.

Ob kontrolnih pregledih opravljamo določitev nivoja avtoprotiteles po naslednji shemi:

- če so ob rojstvu (iz popkovnične krvi) ali pri 1–3 mesecih starosti aCL, anti-β_2GPI ali LA pozitivni, opravimo ponovno imunološko analizo ob naslednjih kontrolah, dokler vrednosti aPL ne postanejo negativne,
- če so ob rojstvu (iz popkovnične krvi) ali pri 1–3 mesecih starosti ANA, anti-DNA ali anti-ENA protitelesa pozitivna, ponovno opravimo imunološko analizo ob naslednjih kontrolah, dokler vrednosti avtoprotiteles ne postanejo negativne.

Ker raziskave kažejo na različne nevropsihološke motnje pri otrocih, rojenih materam z aPL, zlasti na hiperkinetično motnjo, motnje avtističnega spektra, specifične učne težave (disleksija, diskalkulija) in razvojne zaostanke na področju govora, priporočamo redno in dolgoročno spremljanje psihomotoričnega in kognitivnega razvoja teh otrok za zgodnjo prepoznavo težav in načrtovanje ustrezne pomoči, tudi v šolskem okolju. Menimo, da bi bilo treba ob rednih zdravstvenih kontrolah teh otrok dodatno preveriti področja vedenja, čustvovanja in kognitivnega funkcioniranja (tudi s pomočjo presejalnega vprašalnika, ki bi zajemal možne nevropsihološke težave teh otrok) ter po potrebi otroka usmeriti na nevropsihološko oceno, ki naj bi vključevala:

- oceno razvojne ravni otroka na mentalnem in motoričnem področju (Lestvice zgodnjega razvoja N. Bayley (angl. *Bayley Scale of Infant Development II*, BSID-II), primerna za otroke 1.–48. meseca starosti) oz. oceno splošnih intelektualnih sposobnosti (Wechslerjeva lestvica inteligentnosti za predšolske otroke (angl. *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence III*, WPPSI III SI), primerna za otroke 2,6–7,3 leta starosti, in Wechslerjeva lestvica inteligentnosti za otroke (angl. *Wechsler Intelligence Scale for Children III*, WISC III SI), primerna za otroke starosti 6,6–16,6 let),
- oceno govornega razvoja (Lestvice splošnega govornega razvoja – LJ (LSGR-LJ), primerna za otroke 2–6 let starosti),
- oceno šolskega funkcioniranja (v tujini obstajajo standardizirani testi za oceno bralnih, računskih in napisovalnih veščin, pri nas je na razpolago Profil ocene posebnih potreb (angl. *Special Needs Assessment Profile*, SNAP), pripomoček za zbiranje podatkov o učnih težavah otrok, starih 5–14 let, ki ga večinoma uporabljajo specialni pedagogi) ter
- oceno otrokovega socialnega funkcioniranja in vedenja (Ocenjevalna lestvica vedenja za otroke in mladostnike (angl. *Child behavior check list*), primerna za otroke 1,5–18 let starosti).

Zaradi povečanega tveganja izgube ploda so matere z APS bolj nagnjene k razvoju depresije in anksioznosti, zato tudi te potrebujejo še skrbnejše spremljanje in po potrebi nudenje ustrezne psihosocialne strokovne pomoči med nosečnostjo in v poporodnem obdobju (27).

ZAKLJUČEK

Ustrezno vodenje otroka, rojenega materi z APS, se začne že v času nosečnosti in zahteva dobro delo revmatologa in porodničarja ter kasneje po rojstvu pediatra. Z dobrim timskim pristopom lahko v času nosečnosti preprečimo zaplete pri plodu in otroku. Otroke, ki so bili znotraj maternice izpostavljeni aPL, je zaradi možnosti pojava tromboze in razvojno-nevroloških motenj treba redno in dolgoročno spremljati.

LITERATURA

1. Avčin T, O'Neil K. Antiphospholipid syndrome. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al., eds. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Amsterdam: Elsevier; 2010. p. 344–60.
2. Buyon JP, Lindsley CB, Silverman ED. Neonatal lupus erythematosus. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al., eds. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Amsterdam: Elsevier; 2010. p. 361–74.
3. Avčin T, Cimaz R, Meroni PL. Recent advances in antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndromes in pediatric population. Lupus. 2002; 11: 4–10.
4. Krone KA, Allen KL, McCrae KR. Impaired fibrinolysis in the antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep. 2010; 12: 53–7.
5. Meroni PL, Gerosa M, Raschi E, et al. Updating on pathogenic mechanism of the antiphospholipid antibodies-associated pregnancy loss. Clin Rev Aller Immunol. 2008; 34: 332–7.
6. Tincani A, Biasini Rebaioli C, Andreoli L, et al. Neonatal effects of maternal antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep. 2009; 11: 70–6.
7. Ribeiro Ramires de Jesus G, Cunha dos Santos F, Souto Oliveira C, et al. Management of obstetric antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep. 2012; 14: 79–86.
8. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. Rheum Dis Clin North Am. 2007; 33 (2): 287–98.
9. Heilmann L, Schorsch M, Hahn T, et al. Antiphospholipid syndrome and pre-eclampsia. Semin Thromb Hemost. 2011; 37 (2): 141–5.
10. Di Prima FA, Valenti O, Hyseni E, et al. Antiphospholipid syndrome during pregnancy: the state of the art.J Prenat Med. 2011; 5: 41–53.
11. Botet F, Romera G, Montagut P, et al. Neonatal outcome in women treated for the antiphospholipid syndrome during pregnancy. J Perinat Med. 1997; 25: 192–6.
12. Ruffatti A, Dalla Barba B, Del Ross T, et al. Outcome of fifty-five newborns of antiphospholipid antibody-positive mothers treated with calcium heparin during pregnancy. Clin Exp Rheumatol. 1998; 16: 605–10.
13. Brewster JA, Shaw NJ, Farquharson RG. Neonatal and pediatric outcome of infants born to mothers with antiphospholipid syndrome. J Perinat Med. 1999; 27: 183–7.
14. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a preliminary first year report. Lupus. 2012; 21: 766–8.
15. Mekinian A, Lachassinne E, Nicaise-Roland P, et al. European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 217–22.
16. Levy RA, Jesus GR, Jesus NR. Obstetric antiphospholipid syndrome: still a challenge. Lupus. 2010; 19 (4): 457–9.
17. Tuthill JI, Khamashta MA. Management of antiphospfolipid syndrome. J Autoimmun. 2009; 33 (2): 92–8.
18. Zurgil N, Bakimer R, Tincani A, et al. Detection of anti-phospholipid and anti-DNA antibodies and their idiotypes in newborns of mothers with anti-phospholipid syndrome and SLE. Lupus. 1993; 2: 233–7.
19. Cohen SB, Goldenberg M, Rabinovici J, et al. Anti-cardiolipin antibodies in fetal blood and amniotic fluid derived from patients with the anti-phospholipid syndrome. Hum Reprod. 2000; 15: 1170–2.
20. Avčin T, Cerar Kornhauser L, Novak Antolič Ž. Strokovna izhodišča za celostno obravnavo otrok, rojenih materam s sistemskimi vezivnotkivnimi boleznimi. Med Razgl. 2003; 42 (S3): 95–8.
21. Motta M, Chirico G, Rebaioli CB, et al. Anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein I antibodies in infants born to mothers with antiphospholipid antibody-positive autoimmune disease: a follow-up study. Am J Perinatol. 2006; 23: 247–51.
22. Nosan G, Grošelj-Grenc M, Paro Panjan D. Thrombosis in newborns: experience from 31 cases. Signa vitae. 2012; 7: 29–32.
23. Soares Rolim AM, Castro M, Santiago MB. Neonatal antiphospholipid syndrome. Lupus. 2006; 15: 301–3.
24. Chow G, Mellor D. Neonatal cerebral ischaemia with elevated maternal and infant anticardiolipin antibodies. Dev Med Child Neurol. 2000; 42: 412–3.
25. Boffa MC, Lachassinne E. Infant perinatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a review. Lupus. 2007; 16: 634–41.
26. Avčin T. Antiphospholipid syndrome in children. Curr Opin Rheumatol. 2008; 20: 595–600.
27. Arnson Y, Shoenfeld Y, Alon E, at al. The antiphospholipid syndrome as a neurological disease. Semin Arthritis Rheum. 2010; 40: 97–108.

28. Nacinovich R, Galli J, Bomba M, et al. Neuropsychological development of children born to patients with antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum. 2008; 59 (3): 345–51.

29. Abisror N, Mekinian A, Lachassinne E, et al. Autism spectrum disorders in babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. Semin Arthritis Rheum. 2013; 43: 345–51.

30. Ross G, Sammaritano L, Nass R, et al. Effects of mothers' autoimmune disease during pregnancy on learning disabilities and hand preference in their children. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003; 157: 397–402.

31. Bujanover S, Levy Y, Katz M, et al. Lack of association between anti-phospholipid antibodies (APLA) and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children. Clin Dev Immunol. 2003; 10 (2–4): 105–9.

Bojana Žvan[1]

Možganska kap in nosečnost

Stroke and Pregnancy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nosečnost, možganska kap, trombolíza, možganska krvavitev

V članku razpravljamo o tveganju za možgansko kap, epidemiologiji, diagnozi in zdravljenju ishemične in hemoragične možganske kapi v nosečnosti in puerperiju. Navedeni so novejši podatki, ki se nanašajo na trombolizo in druge načine revaskularizacijskega zdravljenja ishemične možganske kapi, povezane z nosečnostjo. Kljub temu da so možganskožilni zapleti med nosečnostjo in med puerperijem redki, je možganska kap eden najresnejših zapletov nosečnosti. Zato ta bolezen in drugi žilni zapleti odpirajo številna vprašanja glede najboljše obravnave, ki bo varna za mamo in otroka.

ABSTRACT

KEY WORDS: pregnancy, stroke, thrombolysis, brain hemorrhage

This article discusses the risk of ischemic and hemorrhagic stroke and then reviews epidemiology, diagnosis, and treatment of ischemic and hemorrhagic stroke in pregnancy and the puerperium. It reviews the most recent data concerning the use of thrombolytic and other revascularization therapies for pregnancy-related ischemic strokes. Although cerebrovascular complications are uncommon occurrences during pregnancy and the puerperium, stroke is still the most common seriously disabling complication of pregnancy. Therefore, stroke and other vascular issues raise questions about the best evaluation and management that is safe for both the mother and the child.

[1] Prof. dr. Bojana Žvan, dr. med., Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; bojana.zvan@kclj.si

UVOD

Možganska kap (MK) je znan zaplet med nosečnostjo, saj je razlog za 12 % smrti mater *(1)*. Ker je ateroskleroza pri nosečnicah izredno redka, so vzroki MK večinoma drugje. Normalna nosečnost je povezana s povečano nagnjenostjo k strjevanju krvi, ki izhaja iz: povečane serumske ravni prokoagulantov, vključno s fibrinogenom in faktorji II, VII, VIII, X in XII, zmanjšane ravni proteina S, povečane odpornosti na aktivirani protein C (v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti), povečanega serumskega zaviralca aktivatorja plazminogena 1 (angl. *plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1) in placentarne ravni serumskega zaviralca aktivatorja plazminogena 2 (angl. *plasminogen activator inhibitor-2*, PAI-2) (vodi k zmanjšanju fibrinolitičnega stanja) ter venske staze, ki je posledica pritiska maternice na spodnjo veno kavo *(2)*.

Zato so pogosti vzroki MK v nosečnosti povečana nagnjenost k strjevanju krvi, preeklampsija, eklampsija, možganska venska tromboza, paradoksna embolija, poporodna možganska angiopatija in medporodna kardiomiopatija, sladkorna bolezen idr. Poznana dejavnika tveganja za MK med nosečnostjo sta tudi sistemski lupus eritematozus in antikardiolipinska protitelesa. Nekaj raziskav je pokazalo, da je večje tveganje za MK med porodom povezano z migreno *(3)*. Obravnava nosečnice z MK je večinoma enaka kot obravnava drugih bolnikov z MK.

EPIDEMIOLOGIJA

Pojavnost MK pri nosečnicah, starih med 15 in 44 let, je 10,7 na 100.000 žensk na leto, kar pomeni 4,3–210 MK na 100.000 porodov *(4)*. V nedavni ameriški raziskavi, v kateri so pregledali podatke iz 1.000 bolnišnic, so MK ugotovili pri 2.850 nosečnicah, kar pomeni 34,2 na 100.000 porodov *(5)*. Predvidevajo, da je incidenca MK pri nosečnicah kar 13-krat večja kot pri nenosečih ženskah *(6)*. Ena izmed raziskav kaže, da je pojavnost ishemične MK (IMK) 11 na 100.000 porodov. V isti raziskavi ugotavljajo devet znotrajmožganskih krvavitev na 100.000 porodov *(3)*. Tveganje za IMK in hemoragično MK je bilo povečano v šestem tednu nosečnosti, z večjo pojavnostjo v tretjem trimesečju nosečnosti in v obdobju takoj po porodu. Velika švedska raziskava na več kot 650.000 ženskah (več kot milijon porodov) v osmih letih je pokazala največje tveganje IMK in hemoragične MK dva dni pred porodom in en dan po njem z večjim, vendar padajočim tveganjem šest tednov po porodu. Smrtnost je znašala 10–13 % in je bila nesorazmerno večja pri temnopoltih, pri starejših porodnicah in pri tistih, ki niso imele primerne oskrbe med nosečnostjo. Iz različnih raziskav lahko povzamemo, da se MK pojavlja pri med 11 in 26 nosečnicah na 100.000 porodov (tabela 1).

DIAGNOZA

Kot pri vsaki MK so anamneza in natančen nevrološki ter telesni pregled premalo, da bi nam odgovorili, za katero vrsto kapi gre. Zato je treba v najkrajšem možnem času opraviti MRI, izjemoma CT možganov. Izbirna preiskava pri nosečnicah je MRI možganov, saj s CT-preiskavo zarodek izpostavimo sevanju. Slednjo preiskavo izvedemo tedaj, ko obstaja kontraindikacija za MRI, v tistih zdravstvenih ustanovah, kjer aparature za MRI nimajo, ali tedaj, ko želimo zaradi morebitnega trombolitičnega zdravljenja prikazati motnjo prekrvavitve možganov. Če se odločimo za zdravljenje bolnice z akutno IMK s trombolizo, je koristna preiskava MRI z difuzijo ali CT s perfuzijo (slika 1). Slikovnim preiskavam sledijo vse preiskave, ki jih opravimo pri mladih bolnikih z MK: preiskave krvi (hemogram z diferencialno belo krvno sliko in sedimentacijo, merjenje protrombinskega časa, elektroliti, C-reaktivni protein in testi trombofilije), EKG, preiskave zunaj- in znotrajlobanjskih žil z UZ (doplerska preiskava vratnih žil in transkranialna doplerska prei-

Tabela 1. Incidenca možganske kapi, povezane z nosečnostjo – primerjava objavljenih raziskav (število dogodkov na 100.000 porodov) (3). IMK – ishemična možganska kap, ZMK – znotrajmožganska krvavitev, VMT – venska možganska tromboza, SAK – subarahnoidna krvavitev, NP – ni podatkov, TR – tip raziskave.

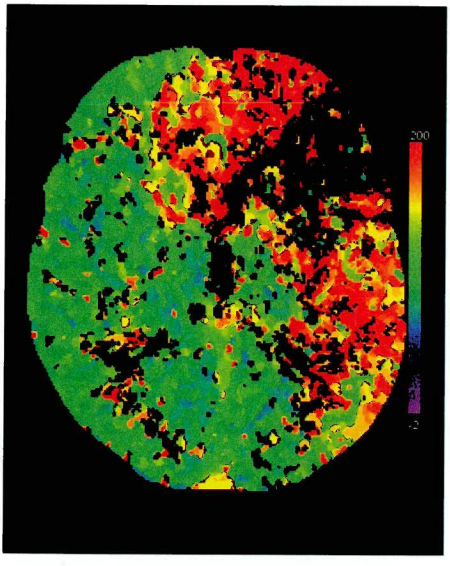
Raziskava	IMK	ZMK	VMT	SAK	TR
James in sodelavci (2005)	8,4	7,7	0,55	NP	ameriški nacionalni bolnišnični vzorec
Ros in sodelavci (2001)	4,0	3,8	NP	2,4	osemletni švedski register
Jaigobin in sodelavci (2000)	11,1	3,7	6,9	4,3	retrospektivna, bolnišnična baza
Lanska in sodelavci (2000)	NP	NP	11,6	NP	retrospektivna, ameriški zdravstveni podatki
Kittner in sodelavci (1996)	11	9	0,7	NP	retrospektivna, bolnišnična baza
Sharshar in sodelavci (1995)	4,3	4,6	NP	NP	retrospektivna, bolnišnična baza
Wiebers (1985)	3,8	0	NP	NP	25-letna ročestrska populacijska raziskava

skava), MRI, MR angiografijo (MRA) ali CT angiografijo (CTA), včasih tudi z digitalno subtrakcijsko angiografijo (DSA), UZ-preiskavo srca in druge še bolj specifične preiskave, ki pojasnijo vzrok za redkejše vrste MK.

ISHEMIČNA MOŽGANSKA KAP

Tveganje za IMK med nosečnostjo in v puerperiju je povezano z raso in starostjo. Temnopolte ženske imajo znatno večje tveganje v primerjavi z belkami. V zvezi z IMK pri nosečnicah azijske rase je podatkov malo. Ženske, ki zanosijo starejše od 35 let, imajo večje tveganje za kap kot mlajše. Porod s carskim rezom je povezan z 3–12-krat večjim tveganje za kap med porodom in po njem, deloma zato, ker carski rez izvedejo pri ženskah, ki so med nosečnostjo ali porodom doživele IMK, oz. pri tistih, ki so imele med nosečnostjo preeklampsijo *(2, 7)*. Dobro znani dejavniki tveganja za IMK med nosečnostjo in po njej so še arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, perniciozna anemija, trombofilija, kajenje in srčne bolezni. Drugi dejavniki tveganja za IMK so še alkoholizem, uživanje kokaina, sistemski lupus eritematozus, večje število porodov in migrena. Nosečnost lahko sproži antifosfolipidni sindrom, ki se lahko kaže kot IMK, tako arterijska kot venska. Diagnoza temelji na povečanem številu antifosfolipidnih protiteles, kot so lupusni antikoagulant, antikardiolipin in anti-beta2-glikoprotein (tabela 2) *(3)*.

Dokazano je, da pri bolnikih z antifosfolipidnim sindromom zmanjšamo tveganje za arterijsko in vensko trombozo, če jih zdravimo z antikoagulacijskimi zdravili.



Slika 1. CT s perfuzijo pri nosečnici z akutno ishemično možgansko kapjo kaže velik izpad v povirju celotne leve srednje možganske arterije (vir: Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana).

S tega stališča bi bilo priporočljivo zdraviti nosečnice na enak način. Zdravljenje pričnemo z nizkomolekularnim heparinom subkutano. Če je mogoče, kasneje preidemo na peroralno zdravilo, npr. na varfarin.

Zapleti med nosečnostjo, kot so preeklampsija in eklampsija, prekomerno bruhanje, motnje serumskega elektrolitskega ravnotežja in tekočin, so prav tako pomembni dejavniki tveganja za MK med nosečnostjo. V eni izmed raziskav so ugotovili, da je bilo kar 47 % IMK v zvezi s toksemijo, pri čemer je imelo 15 žensk z IMK eklampsijo, ena pa je imela preeklampsijo *(8)*. Pri bolnicah, ki so prejele krvno transfuzijo zaradi perniciozne anemije in poporodne krvavitve, so ugotovili povečano tveganje za možgansko ishemijo. Poročajo tudi o nekaj primerih arterijske disekcije med nosečnostjo, pri drugih pa je prišlo do disekcije med težkim in dolgotrajnim porodom *(9)*.

Pri nosečnicah in ženskah po porodu se v 10–25 % pojavi trombocitopenična purpura, ki lahko povzroči IMK, prehoden ishemični možganski napad (angl. *transient ischemic attack*, TIA), glavobole, epileptične napade in zmedenost. Na diagnozo pomislimo, če pri nosečnici ugotovimo anemijo in trombocitopenijo. Preiskava krvi lahko pokaže razgradnjo eritrocitov, vzorec hemolize s povečanim bilirubinom, povečano laktat dehidrogenazo in povečanimi retikulociti. Zgodnja diagnoza in intenzivno zdravljenje s plazemskimi nadomestki sta lahko odločilna za preživetje matere in zarodka *(10)*. Drugi redkejši vzroki, ki lahko povzročijo IMK med nosečnostjo, so še embolija z amnijsko tekočino, ki povzroči nenadno srčnožilno odpoved, razsejano znotrajžilno strjevanje krvi in nevrološko okvaro. MK se razvije sekundarno zaradi venske ali arterijske tromboze, redkeje pa amnijska tekočina povzroči srčnoembolično kap. Še redkeje pride do zračne embolije in posledične IMK kot zapleta poroda s carskim rezom ali po znotrajnožničnem in znotrajmaterničnem vnosu zraka med porodom *(3)*. Prav tako je redka medporodna kardiomiopatija, ki se običajno pojavi zadnji mesec nosečnosti in znotraj petih mesecev po porodu. Pogostejša je pri starejših ženskah, temnopoltih in multiparah. Približno 5 % teh žensk lahko razvije MK zaradi srčne embolije ali infarkte v povirju zadnjih livad *(11)*.

PREEKLAMPSIJA IN EKLAMPSIJA

Delež bolnic z MK, povezano z nosečnostjo, ki imajo preeklampsijo in eklampsijo, je med 25 in 45 % *(3, 6, 7)*. Za razvoj preeklampsije so značilni arterijska hipertenzija, proteinurija in vazospazem. Gre za razširjeno večorgansko motnjo z okrnjenim delovanjem endotelija in vazospazmom. Najpogosteje se pojavi po 20. tednu nosečnosti, lahko pa se razvije tudi v poporodnem obdobju. Ko se pojavijo epileptični napadi in koma, govorimo o eklampsiji. Pri bolnici

Tabela 2. Fiziološke spremembe med nosečnostjo, ki povečajo tveganje za trombozo (12).

Povečana nagnjenost k strjevanju krvi	• povečan von Willebrandov faktor • povečan faktor VII • povečan fibrinogen • odpornost proteina C • zmanjšana koncentracija proteina S • zmanjšana serumska zaviralca aktivatorja plazminogena 1 in 2 • sekundarna agregacija trombocitov zaradi hiperprolaktinemije
Venska staza	• pritisk na medenične vene zaradi noseče maternice • zmanjšana gibljivost
Okvara endotelija	• poškodba med porodom

se lahko pojavijo tudi glavobol, zmedenost ali MK. Slikovne preiskave lahko pokažejo možganski infarkt ali krvavitev. Slednja je slab napovednik. Diferencialnodiagnostično moramo pomisliti na vensko možgansko trombozo, ki pa se pogosteje pojavlja v obdobju po porodu. Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije se lahko pojavi kot posledica eklampsije ali preeklampsije. Klinično opazujemo vedenjske motnje, epileptične napade, izgubo vida, glavobol in somnolenco. Na MRI možganov lahko opazimo edem bele snovi, ki se kaže kot hiperintenzivna področja na sekvenci FLAIR (angl. *fluid attenuated inversion recovery*) v zadnji kotanji, zlasti v kalkarinem in zatilnem režnju. Podobne spremembe redkeje opazimo v možganskem deblu, malih možganih in bazalnih ganglijih. Difuzijska MRI je pri bolnicah z eklampsijo koristna za razlikovanje citotoksičnega edema, ki je znak možganskega infarkta, od reverzibilnega vazogenega edema *(3)*. Predvidevajo, da je MK v povezavi z eklampsijo in preeklampsijo povezana z genetskimi dejavniki, ki povečajo tveganje za okrnjeno delovanje endotelija in trombofilijo. Zdravljenje sestoji iz zdravljenja arterijske hipertenzije in hitrega poroda. Epileptične napade je treba zdraviti z magnezijevim sulfatom, ki ga lahko dajemo tudi profilaktično bolnicam s preeklampsijo.

Med nosečnostjo se lahko pogosteje pojavi revmatična srčna bolezen, kar lahko vodi do MK zaradi srčne embolije. Bolnice z velikim tveganjem moramo preventivno zdraviti z antibiotiki. Večje tveganje kapi zaradi srčne embolije opažamo tudi pri nosečnicah z umetno srčno zaklopko, ki pogosto narekuje spremembo antikoagulacijskega zdravljenja z varfarina na heparin *(3)*.

MEDPORODNA IN POPORODNA ANGIOPATIJA

Reverzibilni možganski vazokonstrikcijski sindrom prizadene mlade osebe, pretežno ženske, in je odraz motenega uravnavanja možganskega pretoka oz. obtoka, ki prizadene velike in srednje velike arterije. Tipična klinična slika pri ženskah, starih med 20 in 50 let, se kaže kot bliskovito udarni glavobol (angl. *thunderclap*), epileptični napad in žariščni nevrološki izpadi. Žilne slikovne preiskave kažejo dinamična, reverzibilna zoženja in razširjenja številnih znotrajlobanjskih arterij. Slikovne radiološke preiskave običajno ne pokažejo okvar parenhima. Približno ena tretjina bolnikov lahko razvije ishemične ali hemoragične lezije ali reverzibilni možganski edem *(13)*. Trenutno ni dokazano učinkovitega zdravljenja tega sindroma, zaviralci kalcijevih kanalov lahko zmanjšajo glavobol. Običajno bolezen izzveni spontano. Invazivno zdravljenje, kot so farmakološko inducirana hipertenzija, balonska angioplastika in intraarterijska infuzija, naj bo namenjeno le bolnikom, ki kažejo napredovanje bolezni. Dejavnik tveganja je lahko migrena in uživanje simpatikomimetičnih ali serotoninergičnih vazoaktivnih zdravil. Za razliko od eklampsije bolnice nimajo proteinurije, arterijska hipertenzija pa ni vedno pridružena *(3, 13, 14)*.

ZDRAVLJENJE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI

Antiagregacijsko zdravljenje

Nekatere retrospektivne raziskave so pokazale, da ima v prvem trimesečju aspirin povečan teratogeni učinek, česar pa v prospektivnih raziskavah niso potrdili. Možni učinki aspirina v pozni nosečnosti so: maternična in fetalna krvavitev, prezgodnja zapora arterioznega duktusa in teoretično podaljšan porod ali podaljšan začetek poroda. Bolnice s tveganjem za preeklampsijo pogosto zdravimo z nizkimi odmerki aspirina (< 150 mg). V raziskavi CLASP (angl. *Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy*), v kateri so nosečnicam dajali aspirin od drugega trimesečja dalje, niso opazili večjih stranskih učinkov niti pri materah niti pri zarodkih *(15)*. Skupina, ki je prejemala aspirin, je po porodu večkrat potrebo-

vala transfuzijo krvi. Prevladuje mnenje, da je aspirin v nizkih odmerkih varen način antikoagulacijskega zdravljenja v drugem in tretjem trimesečju, za prvo trimesečje ali za večje odmerke pa ni podatkov. Aspirin priporočajo pri nosečnicah tudi v sekundarni preventivi IMK. Za zdravljenje s klopidogrelom ali dipiridamolom med nosečnostjo ni jasnih podatkov *(3, 13)*.

Antikoagulacijsko zdravljenje

V določenih razmerah je treba nosečnici svetovati antikoagulacijsko zdravljenje. Najpogostejši vzroki so znana trombofilija, umetne srčne zaklopke, venska možganska tromboza in včasih arterijska disekcija. Heparin za razliko od varfarina ne prehaja v placento, zato je med nosečnostjo in dojenjem primerno antikoagulacijsko zdravilo. Pri približno 3 % bolnic, ki prejemajo nefrakcionirani heparin, se razvije trombocitopenija, inducirana s heparinom, ki se kaže kot trombofilija. Pri bolnicah, ki prejemajo frakcionirani nizkomolekularni heparin, je tveganje manjše. To so potrdile tudi velike raziskave pri nosečnicah s trombofilijo. Najprimernejša obravnava nosečnic z umetno srčno zaklopko je nejasna. V smernicah, ki temeljijo na medicini, podprti z dokazi, priporočajo tri možnosti zdravljenja *(16)*:

- nizkomolekularni frakcionirani heparin ali nefrakcionirani heparin,
- agresivno zdravljenje s frakcioniranim heparinom s prilagajanjem odmerkov in
- agresivno zdravljenje z nizkomolekularnim heparinom s prilagajanjem odmerkov.

Kadar se odločimo za zdravljenje z varfarinom, je treba prirejati odmerek zdravila tako, da je mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa (angl. *International Normalized Ratio*, INR) 2,5–3,5. Vse bolj zanimiva postajajo tudi nova antikoagulacijska zdravila, npr. dabigatran, rivaroksaban in apiksaban, za preventivo trombemboličnih dogodkov pri nosečnicah, zlasti pri tistih, ki ne morejo prejemati heparina ali varfarina *(17)*.

Tromboliza

Nosečnost in štiritedensko obdobje po porodu sta do nedavnega zaradi velikega tveganja krvavitve za nosečnico in zarodek predstavljala izključitveni kriterij za zdravljenje akutne IMK s trombolizo. Manjše število raziskav zdravljenja s trombolizo ob različni etiologiji IMK in različnih načinih zdravljenja pri nosečnicah (sistemski ali/in intraarterijski trombolizi, endovaskularni ali kombinirani način zdravljenja) ni prineslo trdnih zaključkov *(18)*. Varno zdravljenje akutne IMK s trombolizo pri nosečnicah in v poporodnem obdobju ostaja nedokazano. Z ozirom na to, da rekombinantni tkivni aktivator plazminogena (angl. *recombinant tissue plasminogen activator*, rt-PA) ne prečka placente in da raven zapletov trombolitičnega zdravljenja pri nosečnicah ne presega teh v velikih nadziranih raziskavah pri bolnikih z IMK, se trombolizi pri nosečnicah z akutno IMK ne bi smeli izogibati, še posebej kadar gre za reševanje življenja *(19)*. Beleženje primerov trombolitičnega zdravljenja v mednarodni register bi lahko prineslo informacije o koristi in tveganju tega zdravljenja pri nosečnicah in v puerperiju.

MOŽGANSKA VENSKA TROMBOZA

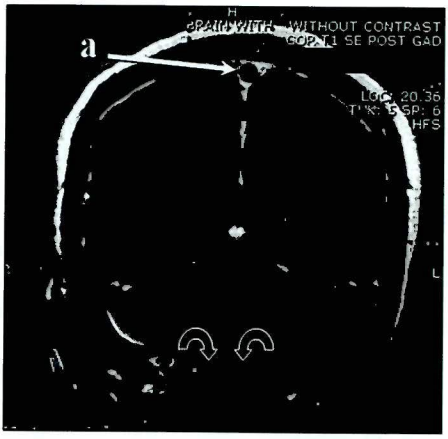
Nosečnost in še posebej puerperij sta pomembna dejavnika tveganja za možgansko vensko trombozo s stopnjo umrljivosti 4–36 % *(20)*. Približno 2 % MK med nosečnostjo je povezanih z vensko trombozo. Pri večini bolnic se znaki in simptomi razvijejo znotraj treh tednov po porodu. Pojavnost je večja v nerazvitih državah. Najpomembnejši dejavnik tveganja med nosečnostjo je dehidracija, pomemben dejavnik pa je tudi anemija. V značilno klinično sliko sodijo glavobol, motnje zavesti, žariščni nevrološki znaki in epileptični napadi. Edem vidne-

ga živca je prisoten le pri polovici primerov. Posledica možganske venske tromboze so lahko možganski infarkti v enem ali več področjih s hemoragično transformacijo ali brez nje. Motnja zavesti je odvisna od števila in mesta ishemičnih področij v obeh možganskih poloblah in v obeh talamusih, kar lahko vodi v transtentorialno herniacijo in kompresijo možganskega debla. S CT-preiskavo možganov lahko prikažemo venske infarkte s krvavitvami ali brez njih, ki nimajo arterijske porazdelitve. Zaradi tromboze sagitalnega sinusa lahko na CT-sliki brez kontrasta vidimo tipično hiperdenzno področje, ki se imenuje znak delta (slika 2). MRI z MR-venografijo ali brez je koristna metoda pri diagnozi možganske venske tromboze.

Pri zdravljenju se običajno odločimo za antikoagulacijska zdravila, čeprav ni zadostnega števila raziskav, ki bi koristnost takšnega zdravljenja zanesljivo potrdile. Sočasna znotrajmožganska krvavitev, ki se pojavi pri 40 % bolnic pred antikoagulacijskim zdravljenjem, ni kontraindikacija za zdravljenje s heparinom *(21)*. Trajanje zdravljenja z oralnimi antikoagulacijskimi zdravili po akutnem obdobju je nejasno. Običajno naj bi trajalo tri mesece, če je bil vzrok globoke venske tromboze puerperij. Zdravljenje s heparinom med nosečnostjo in med porodom velja za varno, peroralno zdravljenje pa naj bi pričeli od dva do tri dni po porodu. Obe zdravili, heparin in varfarin, sta varni med dojenjem. Teste trombofilije je treba opraviti pri bolnici mesec dni po prekinitvi antikoagulacijskega zdravljenja in ne prej kot šest tednov po porodu, saj je lahko protein S med nosečnostjo in do šest tednov po porodu v serumu še nezaznaven.

MOŽGANSKA KRVAVITEV

Možganska krvavitev se pojavi pri 2–7 % vseh nevroloških bolezni, povezanih z nosečnostjo. Pri veliko primerih je dejavnik tveganja neurejena arterijska hipertenzija.



Slika 2. Delta znak (a) pri možganski venski trombozi na MRI možganov (vir: Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana).

V manjši raziskavi, ki je zajela 34 nosečnic z MK, je bilo 13 hemoragičnih, od teh pa je bilo sedem subarahnoidnih krvavitev. Pri treh bolnicah je bil vzrok razpok možganske anevrizme *(22)*.

Možganska krvavitev najpogosteje nastane v drugem trimesečju nosečnosti in obdobju po porodu. Krvavitev iz možganske anevrizme se pojavlja v enaki meri v vseh trimesečjih in puerperiju, medtem ko se krvavitev iz arteriovenske malformacije (AVM) pojavi po prvem trimesečju in po porodu. Subarahnoidna krvavitev se pojavi pri 3 % vseh MK med nosečnostjo, razpok vrečaste anevrizme pa je odgovoren za 85 % krvavitev. Pri 10 % bolnic gre za perimezencefalno subarahnoidno krvavitev. Drugi redkejši vzroki krvavitev so septične anevrizme, arterijska disekcija, možganska AVM, duralna arteriovenska fistula, žilne spremembe okrog hrbtenjače in apopleksija hipofize. Redek vzrok znotrajmožganske krvavitve med nosečnostjo je horiokarcinom, maligni tumor gestacijskih trofoblastov, ki zaseva v pljuča, jetra, pa tudi v možgane. Metastaze so pogosto hemoragične, trofoblasti pa lahko vraščajo v možganske žile, kar vodi v možganske infarkte *(23)*.

ARTERIOVENSKE MALFORMACIJE

Pri bolnicah z asimptomatično AVM je tveganje za krvavitev med nosečnostjo 3,5 % *(24)*. Zdi se, da nosečnost ne poveča tveganja za krvavitev iz AVM, zato je smiselno zdravljenje odložiti do obdobja po porodu. Kadar je diagnoza AVM pri nosečnici znana, se izogibamo težkega, bolečega in dolgotrajnega poroda. Predlagamo elektivni porod s carskim rezom ali epiduralno anestezijo. Če pride do krvavitve med porodom, ima endovaskularno zdravljenje prednost pred kirurškim, saj ta način pomeni manjše število zapletov in manjšo smrtnost. Pri ženskah z zdravljeno AVM, pri katerih so povsem izključili žile hranilke, priporočamo normalen porod.

MOŽGANSKA ANEVRIZMA

Pojavnost možganskih anevrizem pri splošni populaciji je relativno visoka, in sicer 3,6–6 % (slika 3) *(23)*. Med nosečnostjo se anevrizma razpoči pri približno 1/10.000 žensk, pogosteje v drugem ali tretjem trimesečju. Čeprav ni kliničnih raziskav na tem področju, prevladuje mnenje, da sama nosečnost ne spremeni naravnega razvoja anevrizme in redko povzroči razpok. Zato zdravljenje, tako kirurško kot endovaskularno, med nosečnostjo odložimo na obdobje po porodu. Elektivno kirurško zdravljenje asimptomatične možganske anevrizme je združeno z 10,9 % obolevnostjo in 3,8 % smrtnostjo, endovaskularno zdravljenje pa s 4 % obolevnostjo in 1 % smrtnostjo. Pri endovaskularnem načinu je celotna izključitev anevrizme le 52–78 % *(25)*. V primeru razpoka anevrizme med nosečnostjo je izbirno endovaskularno zdravljenje, ki ga izvedemo v najkrajšem možnem času.

Pri nosečnicah z nerazpočeno anevrizmo in če ni razlogov proti, strokovnjaki priporočajo porod s carskim rezom. Porodničar se lahko odloči tudi za porod v epiduralni anesteziji in s pomočjo uporabe instrumentov, s čimer zmanjša pritiskanje med porodom in s tem razpok anevrizme. Epiduralno



Slika 3. Prikaz možganske anevrizme s tridimenzionalno CT-angiografijo (vir: Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana).

anestezijo mora izvajati izkušen anesteziolog, da ob uvajanju epiduralnega katetra ne bi prišlo do zmanjšanja tlaka možgansko-žilne tekočine in s tem do povečanega transmuralnega tlaka na žilno steno, kar bi lahko povzročilo razpok anevrizme.

PARADOKSNA EMBOLIJA

Odprto ovalno okno (OOO) je komunikacija med obema atrijema, ki je prisotna pri 27 % odraslih *(26)*. Z odkrivanjem embolizmov s pomočjo transkranialne doplerske sonografije je postala diagnostika OOO enostavna in zanesljiva. Znana je etiologija kriptogene MK zaradi OOO, saj je vzrok za polovico MK pri mladih. Možganska embolija ob OOO je pri nosečnicah pogosta zaradi povečane nagnjenosti k strjevanju krvi, ki prinaša povečano tveganje venske trombembolije. Napenjanje med porodom lahko obrne razliko tlakov v srcu in s tem povzroči desno-levi šant ter posledično paradoksno embolijo. V sekundarni preventivi bolnic s kriptogeno IMK se odločimo za antikoagulacijsko zdravljenje z varfarinom, za antiagregacijsko zdravljenje ali za transkatetrsko zapiranje OOO. Ameriško združenje za možgansko kap (angl. *American Stroke Association*, ASA) v sekundarni preventivi priporoča aspirin. Varfarin priporoča le pri bolnicah z velikim tveganjem, saj velja zanj relativna kontraindikacija za nosečnice. Transkatetrsko zapiranje OOO priporočajo pri bolnicah z vnovičnim možganskim ishemičnim dogodkom kljub optimalni zaščiti z zdravili. Zdravljenje naj poteka z UZ-vodenjem, saj se na ta način izognemo sevanju, ki je značilno za uporabo rentgenskega angiografskega aparata *(27)*.

TVEGANJE ZA VNOVIČNO ISHEMIČNO MOŽGANSKO KAP

Celotno tveganje vnovične MK, povezane z nosečnostjo, je majhno. V multicentrični raziskavi s 489 ženskami, ki so v starosti med 15 in 40 let utrpele IMK, je 28 žensk doživelo prvo IMK med nosečnostjo in puerperijem. Trinajst žensk od celotne skupine je doživelo vnovični ishemični možganski dogodek, vendar samo dve v naslednji nosečnosti. Med bolnicami, ki so doživele možgansko vensko trombozo, ni bilo večjega števila vnovičnih tromboz. Tveganje za vnovično MK v drugi nosečnosti znaša le 1 % v 12 mesecih in 2,3 % v 5 letih *(28)*. Pri teh ženskah priporočajo med vsako naslednjo nosečnostjo in puerperijem antitrombotično zdravljenje.

ZAKLJUČEK

MK med nosečnostjo ne povzroča samo oviranosti ali smrtnosti pri materi, temveč je lahko usodna tudi za zarodek. Čeprav je MK med nosečnostjo in puerperijem redka, je verjetno še bolj uničujoča glede na to, da zbolijo mlade ženske.

Z ozirom na to, da rt-PA ne prečka placente in da raven zapletov trombolitičnega zdravljenja pri nosečnicah ne presega teh v velikih nadziranih raziskavah pri bolnikih z IMK, se trombolizi pri nosečnicah z akutno IMK ne bi smeli po vsej sili izogibati, še posebej kadar gre za reševanje življenja *(19)*. Nosečnice, ki doživijo MK, moramo obravnavati urgentno tako kot vsakega bolnika z akutno IMK, zdravljenje pa naj vodi večdisciplinarni tim s hitrimi diagnostičnimi in terapevtskimi odločitvami nevrologa, porodničarja, nevroradiologa in nevrofiziatra *(29)*.

Kaj nam prinaša prihodnost? O MK v nosečnosti, vključno z mehanizmi, ki jo povzročajo, in izidu bolezni je še veliko neznanega. Kaže, da bo v naslednjih 5–10 letih več nosečnic z akutno IMK zdravljenih s trombolizo. Intervencijski radiologi razvijajo nove slikovne strategije (npr. perfuzijsko MRI) za opredelitev tistih nosečnic, ki bodo imele jasno korist od revaskularizacije z minimalnim tveganjem za zarodek. V naslednjih letih bodo za preventivo trombemboličnih dogodkov pri nosečnicah postala zanimiva nova antikoagulacijska zdravila, zlasti pri tistih, ki ne morejo prejemati heparina ali varfarina *(17)*.

LITERATURA

1. Simolke GA, Cox SM, Cunningham FG. Cerebrovascular accidents complicating pregnancy and the puerperium. Obstet Gynecol. 1991; 78: 37–42.
2. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141 (2 suppl): e691S–736S.
3. Davie CA, O'Brain P. Stroke and pregnancy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79: 240–5.
4. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP Jr, et al. Incidence of stroke and myocardial infarction in women of reproductive age. Stroke. 1997; 28: 280–3.
5. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, et al. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. Obstet Gynecol. 2005; 106 (3): 509–16.
6. Wiebers DO, Whisnant JP. The incidence of stroke among pregnant women in Rochester, Minn, 1955 through 1979. JAMA. 1985; 254 (21): 3055–7.
7. Ros HS, Lichtenstein P, Bellocco R, et al. Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? Am J Obstet Gynecol. 2002; 186: 198–203.
8. Sharshar T, Lamy C, Mas JL. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. Stroke in Pregnancy Study Group. Stroke. 1995; 26 (6): 930–6.
9. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, et al. Pregnancy-related mortality surveillance – United States, 1991–1999. MMWR Surveill Summ. 2003; 52 (2): 1–8.
10. Austin S, Cohen H, Losseff L. Haematology and neurology. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007; 78: 334–41.
11. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. JAMA. 2000; 283 (9): 1183–8.
12. Treadwell SD, Thanvi B, Robinson TG. Stroke in pregnancy and the puerperium. Postgrad Med J. 2008; 84 (991): 238–45.
13. Singhal AB. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: what the cardiologist should know. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2014; 16 (3): 290.
14. Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002; 359 (9321): 1877–90.
15. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. Lancet. 1994; 343 (8898): 619–29.
16. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004; 126 (3 Suppl): 627S–44S.
17. Tate J, Bushnell C. Pregnancy and stroke risk in women. Womens Health (Lond Engl). 2011; 7 (3): 363–74.
18. Cronin CA, Weisman CJ, Llinas RH. Stroke treatment: beyond the three-hour window and in the pregnant patient. Ann N Y Acad Sci. 2008; 1142: 159–78.
19. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, et al. Thrombolytic therapy in pregnancy. J Thromb Thrombolysis. 2006; 21 (3): 271–6.
20. Canhão P, Ferro JM, Lindgren AG, et al. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. Stroke. 2005; 36 (8): 1720–5.
21. Einhäupl K, Bousser MG, de Bruijn SF, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. Eur J Neurol. 2006; 13 (6): 553–9.
22. Jaigobin C, Silver FL. Stroke and pregnancy. Stroke. 2000; 31 (12): 2948–51.
23. Huang CY, Chen CA, Hsieh CY, et al. Intracerebral hemorrhage as initial presentation of gestational choriocarcinoma: a case report and literature review. Int J Gynecol Cancer. 2007; 17 (5): 1166–71.
24. Horton JC, Chambers WA, Lyons SL, et al. Pregnancy and the risk of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery. 1990; 27 (6): 867–72.
25. Wardlaw JM, White PM. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. Brain. 2000; 123 (Pt 2): 205–21.
26. Piotin M, de Souza Filho CB, Kothimbakam R, et al. Endovascular treatment of acutely ruptured intracranial aneurysms in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2001; 185 (5): 1261–2.

27. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin Proc. 1984; 59 (1): 17–20.

28. Lamy C, Hamon JB, Coste J, et al. Ischemic stroke in young women: risk of recurrence during subsequent pregnancies. French Study Group on Stroke in Pregnancy. Neurology. 2000; 55 (2): 269–74.

29. Feske SK, Singhal AB. Cerebrovascular disorders complicating pregnancy. Continuum (Minneap Minn). 2014; 20 (1 Neurology of Pregnancy): 80–99.

Polona Žigon[1], Aleš Ambrožič[2]

Antifosfolipidni sindrom in nosečnost

Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: antifosfolipidna protitelesa, antifosfolipidni sindrom, encimsko-imunska metoda, od fosfatidilserina odvisna protitelesa proti protrombinu, protitelesa proti protrombinu, klinična uporabnost, zapleti v nosečnosti

Bolnike s trombozami in/ali z zapleti v nosečnosti, ki imajo trajno povišane nivoje patogenih avtoprotiteles, imenovanih antifosfolipidna protitelesa, uvrščamo v skupno sistemsko avtoimunsko bolezen, imenovano antifosfolipidni sindrom. Najpogostejši antigenski tarči antifosfolipidnih protiteles sta β_2-glikoprotein I in protrombin, vezana na fosfolipidno površino. Po mednarodno sprejetih smernicah lahko diagnozo antifosfolipidnega sindroma postavimo, če bolnik izpolnjuje vsaj enega od kliničnih in vsaj enega od laboratorijskih kriterijev. Klinični kriteriji so: arterijske in venske tromboze ter tromboze malega žilja (prikazane s slikovnimi metodami ali histološko preiskavo) in/ali značilni zapleti v nosečnosti. Med laboratorijske kriterije sodijo trajno povišane vrednosti lupusnih antikoagulantov, antikardiolipinskih protiteles ali protiteles proti β_2-glikoprotein I. Novejše težnje v diagnostiki antifosfolipidnega sindroma predlagajo meritev več različnih skupin antifosfolipidnih protiteles, med njimi tudi protiteles proti protrombinu, katerih skupen izračun poda oceno tveganja za trombozo ali nosečniške zaplete pri posameznici z antifosfolipidnim sindromom. Protitelesa proti protrombinu so pri bolnikih z antifosfolipidnim sindromom pogosto prisotna in včasih tudi edina povišana. Naša raziskovalna skupina je razvila metodo za določanje protiteles proti protrombinu s kompleksom protrombin/fosfatidilserin na trdnem nosilcu, ki omogoča določitev klinično pomembnih protiteles. Izkazalo se je, da so protitelesa proti protrombinu s kompleksom protrombin/fosfatidilserin pomembno povezana z venskimi trombozami in da predstavljajo med vsemi antifosfolipidnimi protitelesi največje tveganje za zaplete v nosečnosti. Za uspešno nosečnost bolnic z antifosfolipidnim sindromom je potrebna natančna diagnostika, posvetovanje zdravnika z nosečnico in v nadaljevanju multidisciplinarna obravnava. Ustrezno zdravljene nosečnice imajo zelo dobre obete za uspešno nosečnost.

[1] Mag. Polona Žigon, Klinični oddelek za revmatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova ulica 62, 1000 Ljubljana

[2] Dr. Aleš Ambrožič, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova ulica 62, 1000 Ljubljana; ales.ambrozic@mf.uni-lj.si

ABSTRACT

KEY WORDS: antiphospholipid antibodies; antiphospholipid syndrome; antiphosphatidylserine prothrombin antibodies; antiprothrombin antibodies; clinical utility; enzyme immunoassays; thrombosis; obstetric complications

Patients with thrombosis and/or pregnancy complications who have permanently elevated levels of pathogenic autoantibodies called antiphospholipid antibodies are classified into a common systemic autoimmune disease called antiphospholipid syndrome. The most common antigenic targets of antiphospholipid antibodies are β_2-glycoprotein I and prothrombin. According to the internationally accepted criteria for the diagnosis of antiphospholipid syndrome, the syndrome can be diagnosed if the patient meets at least one of the clinical and at least one of the laboratory criteria. The clinical criteria comprise the presence of arterial, venous or small vessel thrombosis and/or complications in pregnancy. The laboratory criteria include permanently elevated levels of lupus anticoagulants, anti-cardiolipin antibodies or antibodies against β_2-glycoprotein I. Current trends for the diagnostic evaluation of antiphospholipid syndrome patients propose determination of multiple antiphospholipid antibodies, among them also antiprothrombin antibodies, to gain a common score which estimates the risk for thrombosis in antiphospholipid syndrome patients. Antiprothrombin antibodies are common in antiphospholipid syndrome patients and are sometimes the only antiphospholipid antibodies being elevated. Our research group developed *in-house* antibodies against phosphatidylserine-prothrombin complex Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay with increased analytical sensitivity, which enables the determination of all clinically relevant antiprothrombin antibodies. It has been shown that antibodies against phosphatidylserine-prothrombin complex measured with the *in-house* method are associated with venous thrombosis and present the strongest independent risk factor for the presence of obstetric complications among all tested antiphospholipid antibodies. A successful outcome of pregnancy in patients with antiphospholipid syndrome requires a precise diagnosis, physician's consultations with the patient and a multidisciplinary treatment. Properly treated pregnant women with antiphospholipid syndrome have very good prospects for a successful outcome.

ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM

Antifosfolipidni sindrom (APS) je z antifosfolipidnimi protitelesi posredovana trombofilija. Za to sistemsko avtoimunsko bolezen, prvič opisano leta 1983, so značilne tromboze različnih segmentov obtočil in/ali zapleti med nosečnostjo ter prisotnost antifosfolipidnih protiteles *(1)*. APS je lahko pridružen drugi sistemsko vezivno-tkivni bolezni, pri približno polovici bolnikov pa se pojavlja kot samostojna bolezen (primarni APS). Mednarodno sprejeta klasifikacijska merila natančno določajo pogoje za določitev diagnoze APS (tabela 1) in zapovedujejo prisotnost vsaj enega kliničnega in vsaj enega laboratorijskega kriterija *(2, 3)*.

Ženske pogosteje zbolijo za APS v primerjavi z moškimi, razmerje pri primarnem APS je 3,5 : 1, pri APS, pridruženem sistemskim avtoimunskim boleznim, pa 7 : 1 *(4)*. Antifosfolipidna protitelesa so prisotna pri 15 % žensk s ponavljajočimi se zapleti v nosečnosti, kar postavlja APS za eno izmed najpogostejših etiologij ponavljajočih se izgub ploda *(5)*.

Zapleti med nosečnostjo so pomemben klinični kriterij za postavitev diagnoze APS. Pojavljajo se pri 70–80 % vseh nosеč-

Tabela 1. Klasifikacijski kriteriji za diagnozo antifosfolipidnega sindroma *(2, 3)*. APS – antifosfolipidni sindrom, t. n. – tednov nosečnosti

Klinična merila	
Tromboze	ena ali več dokumentiranih tromboz arterij, ven ali malih žil (angiografija, doplerski UZ, CT, MRI, biopsija itd.)
Zapleti v nosečnosti	ena ali več nepojasnjenih smrti morfološko normalnega plodu (dokumentirano z ultrazvokom ali neposrednim pregledom) med 10. in 34. t. n.
	en ali več prezgodnjih porodov morfološko normalnega ploda v ali pred 34. t. n. nosečnosti zaradi hujše preeklampsije, eklampsije ali insuficience posteljice[a]
	trije ali več zaporednih nepojasnjenih spontanih splavov pred 10. t. n. ob izključenih materinih anatomskih ali hormonskih nepravilnostih in kromosomskih anomalijah
Laboratorijska merila	
Lupusni antikoagulati	prisotni v plazmi dvakrat/večkrat v razmiku vsaj 12 tednov
Antikardiolipinska protitelesa	IgG in/ali IgM prisotni v plazmi/serumu v srednjem ali visokem titru (> 99 percentil), dvakrat/večkrat v razmiku vsaj 12 tednov
Protitelesa proti β_2 glikoproteinu I	IgG in/ali IgM prisotni v plazmi/serumu (> 99 percentil), dvakrat/večkrat v razmiku vsaj 12 tednov

Diagnozo zanesljivega APS lahko postavimo, če izpolnjuje bolnik vsaj enega od kliničnih ter vsaj enega od laboratorijskih kriterijev.

[a]Splošno sprejete spremembe, ki kažejo na insuficienco posteljice, so: znaki fetalne hipoksemije, nenormalen dopplerski signal umbilikalne ali uterinih arterij, oligohidramnion, porodna teža pod deseto percentilo za gestacijsko starost, zastoj v rasti.

nic s tem sindromom. Delimo jih na maternalne in fetalne. Najpogostejši maternalni zapleti so: preeklampsija ali eklampsija (6 % nosečnic), preeklampsija (2 % nosečnic), abrupcija posteljice (1 % nosečnic) in poporodni kardiopulmonarni sindrom (0,5 % nosečnic). Najpogostejši fetalni zapleti pa so: splav do desetega t. n. (33 % nosečnosti), odmrtje ploda v drugem ali tretjem trimesečju (19 % nosečnosti), nedonošenost (10 % živorojenih), zastoj v rasti (6 % živorojenih).

Poleg klasičnih se pri APS lahko pojavi vrsta kliničnih in laboratorijskih znakov, ki sicer niso vključeni v klasifikacijska diagnostična merila, so pa z APS, čeprav v manjši meri, povezani. Med slednjimi so tromobocitopenija, marmorirana koža (lat. *livedo reticularis*), prizadetost srčnih zaklopk in osrednjega živčevja ter prisotnost antifosfolipidnih protiteles, katerih tarča so protrombin, protein C, protein S, aneksin V, fosfatidilserin in fosfatidiletanolamin *(2)*.

ANTIFOSFOLIPIDNA PROTITELESA

Metode, ki se trenutno uporabljajo za določanje antifosfolipidnih protiteles, lahko delimo v dve skupini. V prvo sodijo encimsko-imunski testi, s katerimi določamo protitelesa proti kardiolipinu (antikardiolipinska protitelesa, aCL), protitelesa proti β_2-glikoproteinu I (anti-β_2GPI) in protitelesa proti protrombinu. V drugo skupino uvrščamo teste koagulacije, s katerimi določamo lupusne antikoagulante (LA). Po mednarodno sprejetih kriterijih za klasifikacijo APS sodijo med laboratorijski kriterij LA, aCL in anti-β_2GPI, ki so določena v intervalu najmanj 12 tednov (tabela 1) *(2)*. Za LA in anti-β_2GPI je merilom zadoščeno že samo ob prisotnosti teh protiteles, za aCL pa je 99. percentila na meji med nizko in srednje pozitivnimi rezultati, saj nizko pozitivna aCL najdemo tudi pri zdravih posameznikih in niso povezana z zapleti, značilnimi za APS.

Nedavno sta dve raziskovalni skupini predstavili svojevrsten matematični izračun za oceno tveganja tromboze pri bolnikih z APS (angl. *antiphospholipid score* oziroma angl. *global antiphospholipid syndrome score*, GAPSS) *(6, 7)*. To je nov pristop v diagnostiki APS, pri katerem bi za oceno tveganja tromboze upoštevali rezultate različnih antifosfolipidnih protiteles (LA, aCL, anti-β_2GPI in aPS/PT-izotipov IgG in IgM). Skupen izračun bi zdravnikom lahko pomagal pri odločitvi za uvedbo, ukinitev ali spremembo ustrezne terapije.

Lupusni antikoagulanti

LA so avtoprotitelesa, ki so določena funkcionalno po njihovi sposobnosti podaljševanja časa strjevanja krvi *in vitro*, vendar pa so *in vivo* povezana s trombozami *(8, 9)*. Pravimo, da imajo t. i. lupusno antikoagulantno aktivnost, za katero je značilno podaljšanje časa strjevanja krvi v vsaj enem ali v več, fosfolipidno odvisnih, standardnih testih koagulacije. Ta protitelesa niso usmerjena proti samim fosfolipidom, ampak na proces koagulacije vplivajo preko lipidno vezanega proteina, najpogosteje β_2-glikoproteina I (β_2GPI) in/ali protrombina *(10)*. Aktivnost LA se v testih zavre z dodatkom prebitka fosfolipidov, kar omogoči normalno delovanje koagulacijskih faktorjev. LA posegajo v procese koagulacije, ker tekmujejo s koagulacijskimi faktorji za vezavno mesto na fosfolipidih. Pri večini bolnikov je izmerjena LA-aktivnost povzročena z anti-β_2GPI in/ali protitelesi proti protrombinu, vendar so, čeprav oboji vplivajo na iste kaskadne reakcije, mehanizmi verjetno različni *(11)*.

Antikardiolipinska protitelesa

V letu 1990 so tri skupine neodvisno poročale, da se aCL ne vežejo na kardiolipin (CL) brez prisotnosti serumskih proteinov *(12)*. Samo poimenovanje je tako zavajajoče, kajti aCL so skupina antigensko nedefiniranih protiteles, ki se vežejo:

- direktno na CL in
- na različne serumske proteine, vezane na CL.

V prvi skupini so od β_2GPI neodvisna aCL, ki za svojo vezavo na CL ne potrebujejo kofaktorja in se značilno pojavljajo ob raznih okužbah. Infekcijska aCL ne predstavljajo tveganja za pojav kliničnih znakov, povezanih z APS, predvsem tromboz, in so t. i. netrombogena protitelesa, ki se pojavljajo praviloma prehodno. V drugi skupini prevladujejo protitelesa proti β_2GPI. To so od β_2GPI odvisna antikardiolipinska protitelesa (aCL/β_2GPI), ki za svojo vezavo na CL potrebujejo prisotnost kofaktorja β_2GPI. Značilna so za avtoimunska obolenja, saj visok titer teh protiteles v plazmi predstavlja tveganje za nastanek tromboemboličnih zapletov.

β_2GPI in protitelesa proti β_2GPI

β_2-GPI je glikoziliran plazemski protein z molekulsko maso 50 kDa. Ima pet ponavljajočih se predelov, imenovanih konsenzusne ponovitve ali »sushi domene«. V petem predelu se nahaja področje, s katerima se β_2GPI veže na anionske fosfolipide *(13)*. Ogljikovi hidrati predstavljajo kar 17 % njegove molekulske mase. Sinteza β_2GPI poteka v jetrih, normalna koncentracija v plazmi je približno 200 mg/l. Kar 40 % β_2GPI se nahaja v različnih lipoproteinskih frakcijah, zato ga imenujemo tudi apolipoprotein H.

Vezava anti-β_2GPI z β_2GPI je v tekoči fazi šibka, kar podpira hipotezo, da je epitop na β_2GPI skrit in se izpostavi šele z njegovo konformacijsko spremembo; ali pa se neo-epitop z njo šele oblikuje. *In vivo* se takšne spremembe dogajajo z vezavo β_2GPI na ustrezno negativno nabito površino (na anionske fosfolipide poškodovane celične površine endotelija, aktiviranih trombocitov itd.).

V testih *in vitro* pride do konformacijske spremembe β_2GPI, po njegovi vezavi na fosfolipid, predhodno nanesen na polistiren-

sko ploščo, ali pa z nanosom β_2GPI na negativno nabito površino, značilno za visoko vezavne plošče *(14)*. Z vezavo β_2GPI na ustrezno površino se poveča njegova površinska gostota in s tem je omogočena dvovalentna povezava anti-β_2GPI preko njihovega Fab-dela z dvema molekulama β_2GPI *(15)*.

Test anti-β_2GPI je bil kot klasifikacijsko merilo za APS dodan leta 2006. Osnova tej odločitvi so bile številne študije, ki so pokazale povezavo med anti-β_2GPI in pojavom trombotičnih zapletov v nosečnosti *(16, 17)*. Test anti-β_2GPI predstavlja dodatno vrednost, saj omogoča zaznavo 2–10 % bolnikov s kliničnimi znaki APS, ki jih s testoma LA in aCL ne ugotovimo *(18)*.

Protrombin in protitelesa proti protrombinu

Protrombin je od vitamina K odvisna beljakovina z enojno verigo. Njegova sinteza poteka v jetrih, znotraj hepatocitov, kjer pride tudi do sekundarne modifikacije proteina. V krvni obtok se sprosti kot glikoprotein z molekulsko maso 72 kDa. Normalna plazemska koncentracija je 100 mg/l z razpolovnim časom 2–4 dni *(19)*. Protrombin ali tudi faktor II ima osrednjo vlogo v verižni reakciji strjevanja krvi.

Protitelesa proti protrombinu se določajo v dveh izvedbah encimsko-imunske metode na trdnem nosilcu (angl. *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*, ELISA). Pri prvi izvedbi se določajo protitelesa proti čistemu protrombinu (aPT), tako da je protrombin kot antigen nanesen na mikrotitrske plošče z visoko afiniteto vezave. Kasneje so Matsuuda in sodelavci pokazali, da se lahko protitelesa proti protrombinu določijo tudi z ELISA, pri kateri je protrombin vezan na fosfatidilserin *(20)*. Slednja so danes poimenovana od fosfatidilserina odvisna protitelesa proti protrombinu (aPS/PT). ELISA z vezanim kompleksom protrombin-fosfatidilserin (aPS/PT-ELISA) je omogočila učinkovitejšo določitev protiteles proti protrombinu v primerjavi z ELISA, kjer so določali aPT (aPT-ELISA) *(21)*. Več retrospektivnih in presečnih študij, ki jih je prvič povzela Gallijeva s sodelavci, pred kratkim pa še Sciasca s sodelavci, je proučevalo klinični pomen z ELISA določenih protiteles proti protrombinu *(22, 23)*. V zadnjem sistematskem pregledu študij, ki so proučevale protitelesa aPT (38 študij) ali aPS/PT (10 študij), so povzeti rezultati več kot 7.000 bolnikov in kontrol. Oba tipa protiteles proti protrombinu predstavljata povečano tveganje za tromboze, vendar pregledni članek pokaže, da protitelesa aPS/PT predstavljajo večjo nevarnost za arterijske in/ali venske tromboze v primerjavi s protitelesi aPT (OR 5,1; 95 % IZ: 4,2–6,3 in OR 1,8; 95 % IZ: 1,4–2,8). Avtorji zaključujejo, da bi rutinsko merjenje protiteles aPS/PT, ne pa tudi protiteles aPT, omogočilo boljšo določitev trombotičnega tveganja pri bolnikih s sistemskimi avtoimunskimi boleznimi, prav tako pa potrjujejo nesporno potrebo po nadaljnjem raziskovanju v smeri vključitve teh protiteles v laboratorijske kriterije APS.

Rezultati modificirane izvedbe metode aPS/PT ELISA so pokazali, da protitelesa aPS/PT predstavljajo povečano tveganje za venske tromboze (OR 3,5; 95 % IZ: 1,7–7,0) in manj za arterijske tromboze (OR 1,9; 95 % IZ: 0,9–4,1) *(24)*. Zelo pomembno je bilo odkritje, da so protitelesa proti protrombinu v primerjavi z drugimi raziskovanimi protitelesi predstavljala največje tveganje za zaplete v nosečnosti (OR 9,3; 95 % IZ: 3,5–24,6). Precej manj študij je proučevalo povezavo med protitelesi proti protrombinu in zapleti v nosečnosti in približno polovica teh študij te povezave ni potrdila *(25–29)*. Nasprotno pa sta Akimoto in Bertolaccini s sodelavci pokazala močno in specifično povezavo med različnimi tipi protiteles proti protrombinu in spontanimi splavi *(30, 31)*. Klinično povezavo med protitelesi in zapleti v nosečnosti sta kasneje potrdili še dve študiji, vendar pa nobena izmed zgoraj omenjenih študij ni našla povezave med zapleti v zgodnji nosečnosti pred

12. t. n. in prisotnostjo protiteles proti protrombinu *(32, 33)*.

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI

Patofiziološki mehanizmi, s katerimi antifosfolipidna protitelesa povzročajo tromboze in zaplete v nosečnosti, še vedno ostajajo nejasni. Veliko je sicer dokazov, da imajo antifosfolipidna protitelesa pomembno vlogo v trombotičnem stanju, značilnem za APS. Prisotnost antifosfolipidnih protiteles vodi v trombotično stanje domnevno preko prepletanja različnih mehanizmov delovanja in različnih patoloških učinkov na endotelijske celice, monocite, trombocite, aktivacije komplementa ter neposrednega vpliva na hemostazo *(22, 34–39)*. Upoštevaje analogije med imunološkim vidikom in kliničnim učinkom aCL ali anti-β_2GPI ter protitelesi proti protrombinu je zelo verjetno, da se antifosfolipidna protitelesa podobno vpletajo v patofiziologijo APS. Nastanek antifosfolipidnih protiteles se povezuje z različnimi dejavniki, kot so gensko ozadje, napake imunskega sistema, hormonski ter okoljski vplivi (okužbe, cepiva, stres, zdravila, tumor). V zadnjem času se je izoblikovala t. i. »hipoteza dveh sprožilcev«, ki poskuša razložiti, zakaj do tromboz pride le občasno kljub trajno povišanim nivojem antifosfolipidnih protiteles *(38–40)*. Na osnovi te teorije obstoječa antifosfolipidna protitelesa predstavljajo prvi sprožilec, ki vzpostavi primarno trombofilno stanje. Do strdkov pa pride šele ob sekundarnem dražljaju, ki ga predstavlja prisotnost drugih molekul, npr. lipopolisaharidov (LPS) ali proteinov akutne faze, kot sta serumski amiloid A in dejavnik tumorske nekroze®, ki se pojavljata npr. ob okužbah. Med sekundarne dražljaje pa prištevajo tudi nosečnost.

Enako kot trombotični zapleti so tudi zapleti v nosečnosti pri APS posledica prepletanja, po eni strani mehanizmov hemostaze, aktivacije komplementa in aktivacije endotelnih celic, po drugi pa neposrednega vpliva protiteles na posteljico. Med nosečnostjo anti-β_2GPI vplivajo na trofoblaste neposredno preko vezave na njihovo površino, prav tako pa so pokazali, da pride do poškodb tudi drugih celic npr. endometrijskih celic *(41, 42)*. Histološka odkritja so pokazala, da protitelesa proti protrombinu povzročijo tromboze malega žilja na posteljici *(43)*. Trofoblast je glavni organ, pri katerem je fosfatidilserin v veliki meri izpostavljen na zunanji plasti celične membrane. Med embrionalno diferenciacijo in diferenciacijo posteljice pride do porušenja membranske lipidne asimetrije in izpostavitve fosfatidilserina na zunanji membrani *(44)*. Protitelesa proti protrombinu bi lahko navzkrižno povezala protrombin na celični površini in posledično sprožila aktivacijo komplementa in motila znotrajcelično signalizacijo *(39)*. Prav tako so opazili povečano število apoptoz celic velikank na ektoplacentalni coni z izpostavljenim fosfatidilserinom, ki lahko vodi v nepravilen razvoj posteljice in/ali zarodka *(45)*. Po drugi stani pa so pri miših opazili, da igra protrombin pomembno vlogo v razvoju zarodka in da odsotnost protrombina vodi v embrionalno smrt *(46)*. Zelo verjetno je tudi, da protitelesa proti protrombinu, kot tudi druga aPL, porušijo zaščitni antikoagulantni aneksinski plašč na površini trofoblastov in endotelijskih celic *(47)*.

KLINIČNA UPORABNOST ANTIFOSFOLIPIDNIH PROTITELES V DIAGNOSTIKI ZAPLETOV V NOSEČNOSTI, ZNAČILNIH ZA ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM

V Laboratoriju za imunologijo revmatizma smo preverili razširjenost antifosfolipidnih protiteles pri bolnicah s preteklimi zapleti v nosečnosti. V serumu 211 bolnic z zapleti v nosečnosti smo merili LA po metodi DRVVT (angl. *Dilute Russell's viper venom time*) in aCL, anti-β_2GPI ter aPS/PT s hišnimi izvedbami ELISA *(48–51)*. Bolnice smo razvrstili v štiri skupine na osnovi anamneze:

- bolnice z več kot tremi nepojasnjenimi zaporednimi splavi pred 10. t. n. (n = 64),

- bolnice z nepojasnjeno smrtjo morfološko normalnega ploda po 10. t. n. (n = 72),
- bolnice, ki so pred 34. t. n. rodile morfološko zdravega otroka zaradi preeklampsije, eklampsije ali insuficience posteljice (n = 33), in
- bolnice z manj kot tremi nepojasnjenimi zaporednimi splavi pred 10. t. n.

Na vsaj ena merjena antifosfolipidna protitelesa je bilo pozitivnih 41/169 bolnic (24 %) (tabela 2). Najbolj so bila razširjena aCL (12,4 %) in protitelesa aPS/PT (13 %), medtem ko je bila razširjenost LA (7,7 %) in anti-β_2GPI nižja (7,1 %). Med vsemi testiranimi je imelo enajst bolnic pozitivna samo aPS/PT. Med temi je imelo šest bolnic zaplete v prvem trimesečju nosečnosti, dve sta doživeli smrt plodu po desetem t. n., ena je rodila prezgodaj in dve sta doživeli tako prezgodnje rojstvo kot tudi ponavljajoče se splave. Na osnovi trenutnih klasifikacijskih meril za APS je bilo med vsemi testiranimi 17,8 % bolnic pozitivnih vsaj na eno izmed antifosfolipidnih protiteles, ki so vključena v laboratorijska merila za APS (LA, aCL in/ali anti-β_2GPI). Če upoštevamo še rezultate aPS/PT ELISA, potem bi še dodatnih 7 % bolnic imelo prisotna antifosfolipidna protitelesa in bi jih lahko ovrednotili kot bolnice z APS.

aPS/PT so bila edina antifosfolipidna protitelesa med vsemi testiranimi, ki so bila statistično značilno povezana z zapleti v zgodnji nosečnosti (tabela 3), hkrati pa so bila povezana tudi z zapleti po 10. t. n., neodvisno od drugih antifosfolipidnih protiteles, in bi tako lahko izboljšala diagnostiko bolnic z APS.

ZDRAVLJENJE ANTIFOSFOLIPIDNEGA SINDROMA V ČASU NOSEČNOSTI

Nosečnost pri bolnicah z APS je tvegana, zato priporočamo, da je načrtovana. Za uspešno dokončano nosečnost je potrebno dobro sodelovanje zdravnika in bolnice ter multidisciplinarna obravnava *(52)*.

Bolnice z APS, ki zaradi predhodnih trombotičnih dogodkov že prejemajo oralne

Tabela 2. Razširjenost antifosfolipidnih protiteles med krvodajalci in pri bolnicah z zapleti v nosečnosti. t. n. - tedni nosečnosti, APS - antifosfolipidni sindrom, LA - lupusni antikoagulanti, aCL - antikardiolipinska protitelesa, anti-β_2GPI - protitelesa proti beta-2-glikoproteinu I, aPS/PT - od fosfatidilserina odvisna protitelesa proti protrombinu.

	Krvodajalci n = 87 (%)	< 3 zaporedni splavi < 3 t. n. n = 42 (%)	Zapleti v nosečnosti, značilni za APS n = 169 (%)
LA	0	2 (4,5)	13 (8,5)[a]
aCL	2 (2,3)	2 (4,8)	21 (12,4)
IgG	1 (1,2)	2 (4,8)	17 (10,1)
IgM	1 (1,2)	0	6 (3,6)
anti-β_2GPI	6 (6,9)	3 (3,71)	12 (7,1)
IgG	6 (6,9)	3 (3,71)	10 (5,9)
IgM	0	0	4 (2,4)
aPS/PT	2 (2,3)	0	22 (13,0)
IgG	1 (1,2)	0	16 (9,5)
IgM	1 (1,2)	0	12 (7,1)

[a] n = 153

Tabela 3. Diagnostična uporabnost rezultatov merjenj antifosfolipidnih protiteles za zaplete v nosečnosti, značilne za APS. t. n. – tedni nosečnosti, AUC – področje pod krivuljo pri analizi ROC, OR – razmerje obetov, ns – ni statistično pomembno, APS – antifosfolipidni sindrom, LA – lupusni antikoagulanti, aCL – antikardiolipinska protitelesa, anti-β_2GPI – protitelesa proti beta-2-glikoproteinu I, aPS/PT – od fosfatidilserina odvisna protitelesa proti protrombinu, IZ – interval zaupanja.

	= 3 zaporedni splavi < 10 t. n.			Smrt plodu > 10 t. n.			Prezgodnji porod < 34 t. n.		
	AUC	**OR [95 % IZ]**	**P**	**AUC**	**OR [95 % IZ]**	**P**	**AUC**	**OR [95 % IZ]**	**P**
LA	0,5018	1,0 [1,0–1,1]	ns	0,563	1,1 [1,1–1,2]	0,001	/	/	/
aCL	0,516	2,8 [0,5–16,0]	ns	0,572	8,3 [1,8–37,6]	0,002	0,562	9, 4[1,8–49,6]	0,002
IgG	0,512	4,2 [0,4–41,6]	ns	0,558	12,6 [1,6–100]	0,003	0,568	19,1 [2,2–165]	< 0,001
IgM	0,503	1,4 [0,1–22,2]	ns	0,52	4,2 [0,5–38,3]	ns	0,494	0,7 [0,7–0,8]	ns
anti-β_2GPI	0,501	0,9 [0,2–3,3]	ns	0,497	0,8 [0,3–2,8]	ns	0,465	0,8 [0,2–4,5]	ns
IgG	0,492	0,7 [0,2–2,8]	ns	0,491	1,1 [0,4–3,6]	ns	0,465	0,9 [0,2–4,6]	ns
IgM	0,509	0,4 [0,4–0,5]	ns	0,513	0,5 [0,4–0,6]	ns	/	/	/
aPS/PT	0,534	5,3 [1,1–26,2]	0,026	0,559	6,8 [1,5–31,4]	0,005	0,544	7,5 [1,4–40,8]	0,008
IgG	0,531	9,0 [1,1–76,3]	0,017	0,553	7,5 [0,9–62,6]	0,030	0,550	15,2 [1,7–135]	0,002
IgM	0,512	4,3 [0,4–42,3]	ns	0,553	7,6 [0,9–63,3]	0,029	0,513	8,6 [0,9–85,9]	0,030

antikoagulante, morajo biti obveščene o potencialnih teratogenih učinkih varfarina. Takoj, ko je nosečnost potrjena, je treba prekiniti z oralno antikoagulantno terapijo in jo nadomestiti s telesni teži prilagojenim odmerkom heparina nizke molekularne mase (angl. *low-molecular-weight heparin*, LMWH), ki se nadaljuje do konca nosečnosti. V drugem in začetnem delu tretjega trimesečja je sicer možen ponoven prehod na varfarin, vendar to v praksi uporabljamo le poredkoma. V nosečnosti praviloma uporabljamo dalteparin, ki je registriran za uporabo tudi v nosečnosti. Smernice za primarno zdravljenje APS med nosečnostjo sicer niso povsem enotne, vendar se po večini priporoča hkratno uporabo nizkih odmerkov acetilsalicilne kisline (angl. *low-dose aspirin*, LDA) z injiciranjem LMWH, ki izboljša končni izid nosečnosti tako za plod kot tudi za mater *(53)*. V poteku nosečnosti je potrebno spremljanje antikoagulacijskega učinka z merjenjem ravni anti-Xa ter le-temu prilagajati odmerek LMWH.

Bolnice, pri katerih smo diagnozo APS postavili na osnovi zapletov v nosečnosti, zdravimo (ne glede na predhodne zaplete v nosečnosti) s kombinacijo LDA in visokega profilaktičnega odmerka LMWH (praviloma dalteparin 5.000 internacionalnih enot dnevno) *(53)*. Priporočila za pričetek zdravljenja se razlikujejo. Večinoma svetujejo pričetek zdravljenja z LDA že v času načrtovanja nosečnosti, nekateri pa ga priporočajo šele po potrjeni nosečnosti. Še večje razlike so pri priporočilih glede začetka zdravljenja z LMWH, ki ga nekateri priporočajo že pred nosečnostjo, nekateri šele po 10. t. n., večina pa ob potrjeni nosečnosti. Na Kliničnem oddelku za revmatologijo največkrat svetujemo pričetek zdravljenja z LDA že v času načrtovanja nosečnosti, pričetek zdravljenja z LMWH pa takoj po potrjeni nosečnosti. Svetujemo tudi spremljanje v ambulanti za patološko nosečnost. V primeru znakov insuficience posteljice svetujemo dvig odmerka LMWH na terapevtski odmerek, prilagojen telesni teži in kasneje meritvam anti-Xa. V primeru zapletov, ki pomenijo ogroženost matere in/ali ploda, je indicirana prekinitev nosečnosti *(54–56)*. Zdravljenje z LDA in LMWH je v nosečnosti varno. Priporočila glede trajanja zdravljenja z LDA niso enotna. Kljub poročilom, da je zdravljenje z LDA varno vse do poroda, se na našem oddelku držimo dosedanjih priporočil, po katerih zdravljenje z LDA prekinemo v 37. t. n. *(57)*. Priporočila za trajanje zdravljenja z LMWH so enotna; zdravljenje naj bi pri ženskah, ki niso utrpele tromboze, trajalo še šest tednov po zaključku nosečnosti, pri ženskah, ki potrebujejo trajno antikoagulacijsko zdravljenje, pa je po porodu indiciran ponoven prehod na varfarin.

Včasih bolnica ne izpolnjuje kliničnega merila za APS (npr. dva zaporedna zgodnja splava v zgodnji nosečnosti, odmrtje ploda po 34. t. n. itd.) ima pa trajno prisotna antifosfolipidna protitelesa. V nekaterih primerih pa ob značilnih zapletih v nosečnosti ugotavljamo antifosfolipidna protitelesa, ki ne zadostijo trenutnim merilom za APS (npr. nizko pozitivna IgG ali IgM aCL, prisotnost IgA aCL, IgA anti-2GPI ali aPS/PT). V teh primerih je potreben individualen pristop z oceno tveganja za nosečnost glede na prisotna protitelesa, predhodne zaplete v nosečnosti in tveganja, ki jih predstavlja zdravljenje.

Nosečnice, ki so ustrezno zdravljene, imajo zelo dobre obete za uspešno nosečnost *(58)*. Delež uspešnih nosečnosti brez zdravljenja je približno 30 %, vendar se ob tem praviloma pojavljajo najrazličnejši zapleti. Ob zdravljenju z LDA se uspešno konča približno 50 % in pri zdravljenju z obema zdraviloma (LMWH in LDA) do 70 % nosečnosti *(58)*.

Če se kljub opisanemu zdravljenju splavi ali odmrtja ploda v kasnejši nosečnosti ponavljajo, se kot možno zdravljenje uporabljajo glukokortikoidi, hidroksiklorokin (HCQ), intravenski imunoglobulini, včasih v kom-

binaciji s plazmaferezo, in imunoadsorpcija *(59–61)*. Učinek teh zdravil ni z gotovostjo potrjen, zaradi pomanjkanja raziskav z večjim številom bolnic. Odločitev za ta zdravila je individualna, potreben je pristanek bolnice.

Po zaključenem zdravljenju z LMWH šest tednov po porodu večina bolnic z APS, ki je bil ugotovljen ob zapletih v nosečnosti, ne potrebuje nobenega zdravljenja. Pri bolnicah, ki imajo bolj tvegan profil antifosfolipidnih protiteles ali pa imajo spremljajoče pojave, zaradi katerih je indicirana terapija, se največkrat odločimo za primarno profilakso z LDA, le izjemoma pa svetujemo, po predhodni seznanitvi bolnice s tveganjem in po njenem pristanku, trajno antikoagulacijsko terapijo.

KLJUČNA SPOROČILA

Radi bi izpostavili:

- da je APS stanje z visokim tveganjem za zaplete med nosečnostjo tako za mater kot tudi za plod,
- svetovanje, multidiscplinarno zdravljenje in natančno spremljanje so ključ do uspešne nosečnosti,
- presejalno testiranje bolnic z visokim tveganjem za APS je nujno za izboljšanje izida nosečnosti – v Sloveniji v okviru presejalnega testiranja izvajamo LA, aCL, anti-β_2GPI in na Kliničnem oddelku za revmatologijo tudi aPS/PT in
- da so raziskave v smeri boljšega razumevanje bolezenskih mehanizmov APS nujne tudi za izboljšanje učinkovitosti zdravljenja.

LITERATURA

1. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. Br Med J (Clin Res Ed). 1983; 287 (6399): 1088–9.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006; 4 (2): 295–306.
3. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum. 1999; 42 (7): 1309–11.
4. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum. 2002; 46 (4): 1019–27.
5. Rai RS, Regan L, Clifford K, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. Hum Reprod. 1995; 10 (8): 2001–5.
6. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. Arthritis Rheum. 2012; 64 (2): 504–12.
7. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. Rheumatology (Oxford). 2013; 52 (8): 1397–403.
8. Fleck RA, Rapaport SI, Rao LV. Anti-prothrombin antibodies and the lupus anticoagulant. Blood. 1988; 72 (2): 512–9.
9. Roubey RA, Pratt CW, Buyon JP, et al. Lupus anticoagulant activity of autoimmune antiphospholipid antibodies is dependent upon beta 2-glycoprotein I. J Clin Invest. 1992; 90 (3): 1100–4.
10. Bevers EM, Galli M, Barbui T, et al. Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. Thromb Haemost. 1991; 66 (6): 629–32.
11. Galli M. Antiphospholipid syndrome: association between laboratory tests and clinical practice. Pathophysiol Haemost Thromb. 2003; 33 (5–6): 249–55.
12. Roubey RA. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. Arthritis Rheum. 1996; 39 (9): 1444–54.

13. Kandiah DA, Krilis SA. Beta 2-glycoprotein I. Lupus. 1994; 3 (4): 207-12.
14. Martinuzzo ME, Forastiero RR, Carreras LO. Anti beta 2 glycoprotein I antibodies: detection and association with thrombosis. Br J Haematol. 1995; 89(2): 397-402.
15. Willems GM, Janssen MP, Pelsers MM, et al. Role of divalency in the high-affinity binding of anticardiolipin antibody-beta 2-glycoprotein I complexes to lipid membranes. Biochemistry. 1996; 35 (43): 13833-42.
16. Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. Blood. 2003; 101 (5): 1827-32.
17. Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. Autoantibodies. 3rd ed. Oxford: Elsevier; 2007.
18. Reber G, de Moerloose P. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies - when and how should they be measured? Thrombosis research. 2004; 114 (5-6): 527-31.
19. Shapiro SS, Martinez J. Human prothrombin metabolism in normal man and in hypocoagulable subjects. J Clin Inves. 1969; 48 (7): 1292-8.
20. Matsuda J, Saitoh N, Gotoh M, et al. Phosphatidyl serine-dependent antiprothrombin antibody is exclusive to patients with lupus anticoagulant. Br J Rheumatol. 1996; 35 (6): 589-91.
21. Galli M, Beretta G, Daldossi M, et al. Different anticoagulant and immunological properties of anti-prothrombin antibodies in patients with antiphospholipid antibodies. Thromb Haemost. 1997; 77 (3): 486-91.
22. Galli M. Anti-Prothrombin Antibodies. In: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al, eds. The Antiphospholipid Syndrome II. Oxford: Elsevier; 2002. p. 59-70.
23. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. Anti-prothrombin (aPT) and anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. Thromb Haemost. 2013; 111 (2): 354-64.
24. Zigon P, Cucnik S, Ambrozic A, et al. Detection of Antiphosphatidylserine/Prothrombin Antibodies and Their Potential Diagnostic Value. Clin Dev Immunol. 2013; 2013: 724592.
25. Forastiero RR, Martinuzzo ME, Cerrato GS, et al. Relationship of anti beta2-glycoprotein I and anti prothrombin antibodies to thrombosis and pregnancy loss in patients with antiphospholipid antibodies. Thromb Haemost. 1997; 78 (3): 1008-14.
26. Nojima J, Iwatani Y, Suehisa E, et al. The presence of anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies as risk factor for both arterial and venous thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. Haematologica. 2006; 91 (5): 699-702.
27. Sater MS, Finan RR, Abu-Hijleh FM, et al. Anti-phosphatidylserine, anti-cardiolipin, anti-beta2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in recurrent miscarriage at 8-12 gestational weeks. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012; 163 (2): 170-4.
28. Sugiura-Ogasawara M, Atsumi T, Ozaki Y, et al. Phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies are not useful markers for high-risk women with recurrent miscarriages. Fertil Steril. 2004; 82 (5): 1440-2.
29. Tsutsumi A, Atsumi T, Yamada H, et al. Anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies are not frequently found in patients with unexplained recurrent miscarriages. Am J Reprod Immunol. 2001; 46 (3): 242-4.
30. Akimoto T, Akama T, Saitoh M, et al. Antiprothrombin autoantibodies in severe preeclampsia and abortion. American J Med. 2001; 110 (3): 188-91.
31. Bertolaccini ML, Atsumi T, Koike T, et al. Antiprothrombin antibodies detected in two different assay systems. Prevalence and clinical significance in systemic lupus erythematosus. Thromb Haemost. 2005; 93 (2): 289-97.
32. Marozio L, Curti A, Botta G, et al. Anti-Prothrombin Antibodies are Associated with Adverse Pregnancy Outcome. Am J Reprod Immunol. 2011; 66 (5): 404-9.
33. Vlagea A, Gil A, Cuesta MV, et al. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) as potential markers of antiphospholipid syndrome. Clin Appl Thromb Hemost. 2013; 19 (3): 289-96.
34. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, et al. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2011; 128 (1): 77-85.
35. Amengual O, Atsumi T, Koike T. Specificities, properties, and clinical significance of antiprothrombin antibodies. Arthritis Rheum. 2003; 48 (4): 886-95.
36. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med. 2013; 368 (11): 1033-44.
37. Mehdi AA, Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis and a window of treatment opportunities in the future. Eur J Clin Invest. 2010; 40 (5): 451-64.
38. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, et al. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. Nat Rev Rheumatol. 2011; 7 (6): 330-9.

39. Oku K, Amengual O, Atsumi T. Pathophysiology of thrombosis and pregnancy morbidity in the antiphospholipid syndrome. Eur J Clin Invest. 2012; 42 (10): 1126–35.
40. Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, et al. Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. Blood. 2005; 106 (7): 2340–6.
41. Meroni PL, di Simone N, Testoni C, et al. Antiphospholipid antibodies as cause of pregnancy loss. Lupus. 2004; 13 (9): 649–52.
42. Di Simone N, Di Nicuolo F, D'Ippolito S, et al. Antiphospholipid antibodies affect human endometrial angiogenesis. Biology of reproduction. 2010; 83 (2): 212–9.
43. Kujovich JL. Thrombophilia and thrombotic problems in renal transplant patients. Transplantation. 2004; 77 (7): 959–64.
44. Blank M, Shoenfeld Y. Antiphospholipid antibody-mediated reproductive failure in antiphospholipid syndrome. Clin Rev Allergy Immunol. 2010; 38 (2–3): 141–7.
45. Matalon ST, Shoenfeld Y, Blank M, et al. Antiphosphatidylserine antibodies affect rat yolk sacs in culture: a mechanism for fetal loss in antiphospholipid syndrome. Am J Reprod Immunol. 2004; 51 (2): 144–51.
46. Sun WY, Witte DP, Degen JL, et al. Prothrombin deficiency results in embryonic and neonatal lethality in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998; 95 (13): 7597–602.
47. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, et al. The annexin A5-mediated pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome: role in pregnancy losses and thrombosis. Lupus. 2010; 19 (4): 460–9.
48. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, et al. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. Thromb Haemost. 1995; 74 (4): 1185–90.
49. Avcin T, Ambrozic A, Kuhar M, et al. Anticardiolipin and anti-beta(2) glycoprotein I antibodies in sera of 61 apparently healthy children at regular preventive visits. Rheumatology (Oxford). 2001; 40 (5): 565–73.
50. Cucnik S, Ambrozic A, Bozic B, et al. Anti-beta2-glycoprotein I ELISA: methodology, determination of cut-off values in 434 healthy Caucasians and evaluation of monoclonal antibodies as possible international standards. Clin Chem Lab Med. 2000; 38 (8): 777–83.
51. Zigon P, Ambrozic A, Cucnik S, et al. Modified phosphatidylserine-dependent antiprothrombin ELISA enables identification of patients negative for other antiphospholipid antibodies and also detects low avidity antibodies. Clin Chem Lab Med. 2011; 49 (9): 1573.
52. Danza A, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Antiphospohlipid syndrome in obstetrics. Best Pract Resh Clin Obstet Gynaecol. 2012; 26 (1): 65–76.
53. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141 (2 Suppl): e691S–736S.
54. de Jesus GR, dos Santos FC, Oliveira CS, et al. Management of obstetric antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep. 2012; 14 (1): 79–86.
55. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. Autoimmun Rev. 2014; 13 (6) 685–96.
56. Salmon JE, Girardi G, Lockshin MD. The antiphospholipid syndrome as a disorder initiated by inflammation: implications for the therapy of pregnant patients. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007; 3 (3): 140–7.
57. Peternel P, Ambrožič A. Preprečevanje in zdravljenje nosečnostnih in žilnih zapletov pri nosečnicah z antifosfolipidnim sindromom. Med Razgl. 2003; 42 (3): 39–46.
58. Bramham K, Hunt BJ, Germain S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. Lupus. 2010; 19 (1): 58–64.
59. Cervera R, Asherson RA. Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases. In: Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME, eds. Antiphospholipid syndrome. Totowa: Humana Press; 2008. p. 9–14.
60. Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. Lupus. 2013; 22 (1): 6–17.
61. Yang P, Kruh JN, Foster CS. Antiphospholipid antibody syndrome. Curr Opin Ophthalmol. 2012; 23 (6): 528–32.

Silvestra Kašnik Čas[1], Katja Juvan Kramer[2], Nina Zadravec[3], Silva Zupančič[4]

Embolija s plodovnico - prikaz primera

Amniotic Fluid Embolism - Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: embolija s plodovnico, dejavniki tveganja, sprožitev poroda, umetno predrtje plodovih ovojev, diagnoza, terapija, Bakrijev balon

Sindrom embolije s plodovnico je redek in življenje ogrožujoč pojav, ki lahko nastopi v nosečnosti ali neposredno po porodu. Incidenca je med 1 in 12 primerov na 100.000 porodov. Embolija s plodovnico je nepredvidljiva in je ni možno preprečiti, klinično diagnozo pa večinoma dokažemo z izključevanjem. Smrtnost mater zaradi tega zapleta je še vedno visoka, čeprav nižja v zadnjih letih in znaša 20–40 %. Med dejavnike tveganja spadajo: hiter in operativni porod, carski rez, poškodbe maternicnega vratu, predležeča posteljica in prezgodnja ločitev normalno ležeče posteljice, eklampsija, višja starost matere in indukcija poroda. Predstavljamo primer zdrave drugorodnice, ki je zanosila po postopku oploditve z biomedicinsko pomočjo in pri kateri smo osem dni čez predviden termin poroda inducirali porod s prostaglandin E2 vaginaleto. Deset minut po umetnem predrtju plodovih ovojev je prišlo do nenadne motnje zavesti s predhodno oteženim dihanjem in slabostjo. Po takojšnjih ukrepih za vzdrževanje življenjskih funkcij smo naredili nujni carski rez, ob koncu katerega se je razvila diseminirana intravaskularna koagulacija. Krvavitev iz uterusa smo ustavili z uporabo Bakrijevega balona. Ultrazvok srca med operacijo je pokazal hiperehogene mase v desnem ventriklu. Agresivno in takojšnje zdravljenje motnje koagulacije in anemije je privedlo do normalizacije koagulacije v 24 urah. Otrok je bil premeščen na Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Prikazujemo ukrepanje ob postavljenem sumu na embolijo s plodovnico, medoddelčno sodelovanje in ugoden razplet za mamo in novorojenčka.

[1] Silvestra Kašnik Čas, dr. med., Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

[2] asist. Katja Juvan Kramer, dr. med., Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

[3] Nina Zadravec, dr. med., Oddelek za anesteziologijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

[4] Silva Zupančič, dr. med., Oddelek za anesteziologijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

ABSTRACT

KEY WORDS: amniotic fluid embolisms, risk factors, induction of labor, amniotomy, diagnosis, management, Bakri balloon

The syndrome of amniotic fluid embolism is a rare and life threatening condition that occurs in pregnancy or shortly after delivery. Incidence rate is between 1 and 12 cases per 100,000 deliveries. It is unpredictable and unpreventable event, clinical diagnosis is set by exclusion of the other conditions. Maternal mortality because of this complication remains high, although less in last years (20–40%). Risk factors include: fast and assisted delivery, cesarean section, cervical lacerations, placenta praevia, abruptio placentae, preeclampsia, advanced maternal age and induction of labor. We present a case of a healthy secundiparous woman, who became pregnant after in vitro fertilisation and we induced labor with vaginal Prostanglandin E2 at 41 + 1 weeks of gestation. Ten minutes after amniotomy she became unconscious with previously present feeling of nausea and dispnea. After immediate resuscitative efforts emergency caesarean section was carried out and at the end of the operation the signs of the disseminated intravascular coagulation appeared. Cardiac ultrasound showed hyperechogenic masses in the right ventricle. Prompt and agresive management of coagulation disorders and anemia led to normalisation of coagulation after 24 hours. We successfully stopped uterine bleeding with application of Bakri balloon. The newborn was transferred to Clinical department of pediatric surgery and intensive care in University clinical center in Ljubljana. This article presents the actions at suspected syndrome of amniotic fluid embolism, good teamwork and a successful outcome for mother and newborn.

Barbara Faganel Kotnik[1], Lidija Kitanovski[2], Janez Jazbec[3], Gregor Nosan[4], Majda Benedik - Dolničar[5]

Trombembolični zapleti v neonatalnem obdobju

Thromboembolic events in neonatal period

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: tromboza, novorojenček, antikoagulantno zdravljenje

Trombembolični zapleti so pri novorojenčkih posledica težkih bolezenskih stanj oz. njihovega zdravljenja. Pri obravnavi moramo upoštevati določene posebnosti (npr. terapevtski razpon, velikost odmerkov zdravil in spremljanje poteka zdravljenja), dejavnike, ki določajo odgovor na zdravljenje, in neželene učinke antitrombotičnih zdravil. V prispevku predstavljamo indikacije in navodila za antikoagulantno zdravljenje. Razpravljamo o pogostosti trombofilnih dejavnikov v neonatalnem obdobju in njihovem vplivu na morebitno ponovitev tromboze. Predstavljamo tudi izsledke raziskave, v kateri smo retrospektivno ocenili pojavnost tromboz pri novorojenčkih v dveh slovenskih terciarnih zdravstvenih ustanovah v obdobju 2004–2013 in primerjali pogostost tromboz ter prirojenih in pridobljenih trombofilnih dejavnikov z ugotovitvami že objavljenih raziskav.

ABSTRACT

KEY WORDS: thrombosis, nenonate, anticoagulant treatment

Thromboembolic event in a newborn can occur as a result of a heavy disease or its treatment. In treatment, various features regarding therapy (i.e. therapeutic range, drug doses and drug monitoring), factors that determine treatment response, and side effects of antithrombotic drugs should be considered. In our article, indications and instructions for anticoagulant treatment are presented. The frequency of inherited thrombophilic risk factors in neonatal period as well as their influence on thrombosis recurrence are being discussed. We present the results of our retrospective study on thrombosis incidence in two Slovenian tertiary units in the period 2004–2013, and compare them (e.g. frequency of thrombosis, inherited and acquired thrombophilic factors) with findings in similar reports.

[1] Asist. dr. Barbara Faganel Kotnik, dr. med, Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; barbara.faganel@gmail.com

[2] Asist. mag. Lidija Kitanovski, dr. med., Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

[4] Prof. dr. Janez Jazbec, dr. med, Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

[4] Gregor Nosan, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

[5] Prim. Majda Benedik - Dolničar, dr. med., Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

UVOD

Napredek v vodenju tveganih nosečnosti in v perinatologiji nasploh je omogočil, da preživi vedno več otrok, ki potrebujejo zahtevno zdravljenje. Posledica osnovnih bolezenskih stanj in njihovega zdravljenja so tudi zapleti, ki potrebujejo antitrombotično zdravljenje (AZ) *(1)*.

Strjevanje krvi je pri plodu in novorojenčku dinamičen proces *(2, 3)*, odvisen od gestacijske starosti in starosti otroka po rojstvu. Beljakovine, ki sodelujejo pri strjevanju krvi, ne prestopajo posteljice. Zarodek jih prične tvoriti v 10. tednu nosečnosti, nato pa njihova koncentracija postopno narašča do 6. oz. 12. meseca starosti, ko večinoma dosežejo vrednosti, značilne za odraslo obdobje. Sinteza beljakovin v nezrelih jetrih je namreč znižana, očistek povečan, zmanjšana je hitrost izločanja, različni pa so tudi razpolovni časi beljakovin, ki sodelujejo pri strjevanju krvi *(2, 4)*. Koncentracije večine beljakovin, ki delujejo pro- in antikoagulantno, so v neonatalnem obdobju znižane (referenčne vrednosti za inhibitorje koagulacije v neonatalnem obdobju so navedene v Tabeli 1) *(5)*; ker pa so med seboj uravnotežene, pri zdravih novorojenčkih ne ugotavljamo večjega tveganja za nastanek tromboz ali krvavitev in jih obravnavamo kot fiziološke *(6)*.

Zdrav novorojenček redko utrpi spontano trombozo. Če trombi vendarle nastanejo, je verjetnost širjenja tromba pri novorojenčkih manjša, saj imajo fiziološko nižjo koncentracijo protrombina *(4, 7, 8)*. Izjema so novorojenčki s homozigotnim ali z dvojno heterozigotnim pomanjkanjem inhibitorja koagulacije. Homozigotno pomanjkanje proteina C (PC) in proteina S (PS) lahko povzroči krvavitev in poškodbo možganov ter oči že pred rojstvom ter fulminantno purpuro v prvih urah ali dneh po rojstvu, in redko celo trombozo velikih žil *(4)*.

Tromboze se lahko pojavijo zaradi prirojenih ali pridobljenih bolezenskih motenj. Pogoste so zlasti v prvem tednu življenja, saj je rezerva sistema strjevanja krvi, ki je sicer uravnotežena na nižji ravni, v tem obdobju izrazito majhna. Zato je v pediatrični populaciji pojavnost tromboz najvišja ravno v neonatalnem obdobju, in znaša 5/100.000 *(4)*.

Pridobljeni dejavniki, ki povečujejo tveganje za nastanek tromboze, so: medicinski ukrepi (žilni katetri, imobilizacija, operacija), perinatalne bolezni (asfiksija, akutni respiracijski sindrom pljuč, diabetična fetopatija, okužbe, nekrotizirajoči enterokolitis, izsušitev, nefrotski sindrom, policitemija, prirojene srčne napake), zdravila (steroidi, antifibrinolitiki in pripravki za strjevanje krvi) ter antifosfolipidni sindrom pri materi. Prirojeni dejavniki, ki predstavljajo tveganje za nastanek tromboze, so: homozigotna mutacija v genu za MTHFR *C677T*, heterozigotna in homozigotna mutacija v genu za protrombin, mutacije, ki imajo za posledico odpornost FV na aktivirani PC (najpogosteje prisotnost FV Leiden), pomanjkanje proteinov C, S ali antitrombina (AT) ter povišane vrednosti lipoproteina (a) (Lp(a)).

Če pri novorojenčku pride do trombotičnega dogodka, vzamemo temeljito perinatalno in družinsko anamnezo ter preučimo pridobljene dejavnike, ki jim je bil novorojenček izpostavljen in dokazano povečujejo tveganje za nastanek tromboze. Odvzamemo kri za določitev osnovnih preiskav pred morebitno uvedbo AZ (hemogram, protrombinski čas (PČ), aktivirani tromboplastinski čas (APTČ), raven fibrinogena ter po individualni presoji še kri za določitev dejavnikov prirojene trombofilije. Če so izvidi opravljenih preiskav prirojenih dejavnikov trombofilije izven referenčnih vrednosti, preiskave ponovimo 3 do 6 mesecev po akutnem dogodku oz. 15–30 dni po zaključku peroralnega AZ. Z analiziranjem omenjenih podatkov in na podlagi rezultatov preiskav prirojenih trombofilnih dejavnikov ocenimo tveganje za ponovitev tromboze in se odločimo o trajanju AZ *(9)*.

Tveganje za ponovitev tromboze in priporočila za sekundarno antitrombotično profilakso (t. j. antitrombotično profilakso v primeru stanja, ki bi lahko ponovno sprožilo nastanek tromboze) ob prisotnosti različnih trombofilnih dejavnikov prikazujemo v Tabeli 2 in Tabeli 3. Pri odkrivanju nekaterih prirojenih trombofilnih dejavnikov je

Tabela 1. Referenčne vrednosti za inhibitorje koagulacije v neonatalnem obdobju (5).

Inhibitor koagulacije	Novorojenček od 30. do 36. tedna nosečnosti*	Donošen novorojenček*	
		dan 1	dan 5
AT	38 (14–62)	63 (39–87)	67 (41–93)
PC	28 (12–44)	35 (17–53)	42 (20–64)
PS	26 (14–38)	36 (12–60)	50 (22–78)

Legenda: AT – antitrombin, PC – protein C, PS – protein S, * mediana in razpon.

Tabela 2. Najpogostejši prirojeni dejavniki tveganja za trombofilijo in tveganje za ponovitev trombemboličnega dogodka v primerjavi z osebo brez prirojenih trombofilnih dejavnikov.

Prirojeni trombofilni dejavnik	Tveganje za TED
FV Leiden (*G1691A*)	heterozigot: 3- do 5-krat ↑ homozigot: 50- do 80-krat ↑
FII (*G20210A*)	heterozigot: 3-krat ↑
MTHFR *C677T* polimorfizem	↑, če homocistein > 10 µmol/l
↓ AT	heterozigot: 10- do 20-krat ↑**
↓ PC*	10-krat ↑
↓ PS*	10-krat ↑
Lp(a) > 300 mg/l	7-krat ↑

Legenda. TED – trombembolični dogodek, AT – antitrombin, PC – protein C, PS – protein S, Lp(a) – lipoprotein(a), * heterozigotno pomanjkanje, ** homozigotno pomanjkanje je letalno.

Tabela 3. Tveganje za ponovitev trombemboličnega dogodka in trajanje sekundarne antitrombotične profilakse.

Nizko tveganje TED (3–6 mesecev)	Srednje tveganje TED (6–12 mesecev)	Visoko tveganje TED (> 12 mesecev)
rekanalizacija žile	nepopolna rekanalizacija žile	življenje ogrožajoča tromboza/embolija*
prenehanje sprožilnega dejavnika	sprožilni dejavnik je še prisoten	spontana tromboza (brez sprožilnega dejavnika)
eden od dejavnikov: mutacija FV Leiden (heterozigot), mutacija FII, zmerno ↓PC, ↓PS, ↓AT, ↑Lp(a)	kombinacija motenj: mutacija FV Leiden (homozigot), mutacija FII, zmerno ↓PC, ↓PS, ↓AT, ↑Lp (a)	izrazito ↓PC, ↓PS, ↓AT, antifosfolipidna protitelesa
		bolniki s srčnimi boleznimi

Legenda. TED – trombembolični dogodek, AT – antitrombin, PC – protein C, PS – protein S, Lp(a) – lipoprotein (a), APLP – antifosfolipidna protitelesa * tromboza možganskih venskih sinusov, pljučna embolija.

potrebno upoštevati referenčne vrednosti za neonatalno obdobje.

Ker naj bi določene žilne spremembe posteljice pomenile večjo nagnjenost za razvoj tromboze pri novorojenčku, svetujejo rutinsko shranjevanje posteljic teden dni po rojstvu za morebiten pregled posteljice v primeru zgodnje tromboze novorojenčka. Izsledki pregleda posteljice bi bili lahko v pomoč pri vodenju naslednjih nosečnosti mater tistih novorojenčkov, ki so utrpeli trombozo *(10)*.

ANTIKOAGULANTNO ZDRAVLJENJE DOKAZANEGA TROMBEMBOLIČNEGA DOGODKA

Z dokazi podprtih priporočil glede zdravljenja tromboz v neonatalnem obdobju je malo. Obstoječe smernice se zato opirajo na priporočila, ki veljajo za otroke v drugih starostnih skupinah, delno pa na priporočila, ki veljajo za odrasle *(11)*.

Indikacije za antikoagulantno zdravljenje in trombolizo

Indikacije so povzete po ameriških priporočilih CHEST 2012 *(11)*.

Venska tromboza, povezana z uporabo osrednjega venskega katetra oz. popkovničnega katetra, ali brez

Pri novorojenčkih, ki so utrpeli prvo vensko trombozo (VT), povezano z uporabo osrednjega venskega katetra oz. popkovničnega katetra (OVK/PK), ali brez, priporočajo uvedbo AZ ali slikovno spremljanje napredovanja strdka, ter uvedbo AZ v kolikor tromboza napreduje. Če OVK/PVK ni več nujno potreben, priporočajo, da naj bo odstranjen 3–5 dni po uvedbi AZ, sicer ga lahko pustimo na mestu in uvedemo AZ.

AZ naj traja 6 tednov do 3 mesece. Če je OVK/PK ob koncu terapevtskega AZ še vedno vstavljen, priporočajo profilaktične odmerke nizkomolekularnega heparina (NMH), da preprečimo ponavljajoče se VT do odstranitve OVK/PK.

Trombolitično zdravljenje je indicirano le ob zapori žile, ki kritično ogroža organ ali ud. V tem primeru svetujejo uporabo aktivatorja tkivnega plazminogena (tPA) in pred tem preveritev koncentracije plazminogena. V primeru znižanih vrednosti je potrebno plazminogen nadomeščati s svežo zmrznjeno plazmo (SZP).

Tromboza ledvične vene

Novorojenčki z enostransko trombozo ledvične vene (TLV) brez motnje v delovanju ledvic in napredovanja strdka v spodnjo votlo veno naj prejemajo podporno zdravljenje ob slikovnem spremljanju napredovanja strdka. V primeru napredovanja strdka svetujejo AZ z NMH/standardnim heparinom (SH) v terapevtskih odmerkih, ki naj traja tri mesece.

AZ s SH/NMH je vedno indicirano, če enostranska TLV napreduje v spodnjo votlo veno; traja naj tri mesece. V primeru obojestranske TLV z različno stopnjo ledvične okvare je indicirano AZ s SH in hkrati tudi trombolitično zdravljenje s tPA, ki naj mu sledi AZ s SH/NMH. Ob motenem delovanju ledvic je potrebno pogostejše spremljanje učinkovitosti AZ.

Tromboza umbilikalnega arterijskega katetra

Pri novorojenčkih s trombozo, povezano z umbilikalnim arterijskim katetrom (UAK), je indicirano AZ s SH ali z NMH vsaj 10 dni. UAK odstranimo. Če trombozo, povezano z UAK, spremljajo simptomi, ki bi lahko ogrozili življenje, organ ali ud, je indicirana tromboliza s tPA. Ob kontraindikacijah za trombolizo je indicirana operativna odstranitev strdka.

Tromboza centralnih venskih sinusov

Novorojenčki, ki so utrpeli trombozo centralnih venskih sinusov (CVST) in nimajo intraventrikularne krvavitve ali krvavitve, ki povzroča učinek mase, naj prejemajo AZ s SH ali z NMH najmanj šest tednov in ne več kot tri mesece, oz. dlje po individualni

presoji v primeru prisotnosti prirojenega trombofilnega dejavnika *(12)*. Novorojenčke, ki so utrpeli CVST in imajo pomembno IKK spremljamo s slikovnimi preiskavami. V kolikor čez 5 oz. 7 dni ocenimo, da strdek napreduje, svetujejo uvedbo AZ.

Akutni ishemični dogodek

Pri novorojenčkih, ki so utrpeli prvo epizodo akutnega ishemičnega dogodka (AID), uvedemo AZ ali zdravljenje z aspirinom, dokler ne izključimo kardioemboličnega izvora strdka. Ob prvi epizodi AID z dokazanim kardioemboličnim izvorom tromba priporočao AZ s SH ali z NMH. Novorojenčki s ponavljajočimi se AID naj prejemajo AZ ali zdravljenje z aspirinom.

Profilaktično antikoagulantno zdravljenje

Profilaktično antikoagulanto zdravljenje je pri novorojenčkih indicirano za ohranjanje pretoka skozi OVK/UAK *(13)*. Priporočajo profilakso z nizkimi odmerki SH v infuziji preko UAK (priporočena koncentracija heparina je 0,25–1 E/ml). Novorojenčki, ki potrebujejo kateterizacijo srca preko arterije, naj prejmejo intravensko profilakso z bolusom SH v enkratnem odmerku 100 E/kg TT, ob dolgotrajnem posegu pa nadaljujemo AZ z NMH po individualni presoji.

Novorojenčki, homozigoti za pomanjkanje proteina C

Novorojenčki, homozigoti za pomanjkanje proteina C (PC), naj prejemajo SZP v odmerku 10 ali 20 ml/kg TT na 12 ur. Če je na voljo koncentrat PC, priporočajo odmerek 20–60 E/kg TT do kliničnega izboljšanja tromboze. Indicirano je doživljenjsko zdravljenje z antagonisti vitamina K, NMH, nadomeščanje PC ali presaditev jeter.

Neprehodni osrednji venski kateter

Za ponovno vzpostavitev neprehodnih OVK priporočajo uporabo t-PA. Če 30 minut po lokalnem trombolitičnem zdravljenju ne pride do vzpostavitve pretoka v OVK, damo še drugi odmerek zdravila. Če tudi to ni uspešno, opravimo slikovne preiskave (rentgensko slikanje ali UZ pregled) za izključitev tromboze, povezane z OVK.

Pri odločanju o pričetku in trajanju AZ upoštevamo oceno tveganja za širjenje strdka oz. ponovnega nastanka strdka ob prekinitvi AZ na eni strani ter tveganje za pojav krvavitve ali drugih stranskih učinkov ob nadaljevanju zdravljenja na drugi strani. Dejavniki tveganja za ponovitev tromboze so poleg prirojene trombofilije: še prisoten tromb ob predvidenem zaključku AZ in prisotnost označevalcev aktivirane koagulacije (FVIII nad 150 % in /ali D-dimer nad 500 ng/ml ob diagnosticiranju in/ali po 3–6 mesecih AZ) (Tabela 3).

Pred uvedbo AZ moramo preveriti hemogram, PČ, APTČ, raven fibrinogena, ter po individualni presoji tudi dejavnike prirojene trombofilije. Med AZ moramo število trombocitov vzdrževati nad 50×10^9/l, koncentracijo fibrinogena nad 1000 mg/l, vrednost PČ pa naj ne bo daljša kot 3 sekunde nad zgornjo normalno vrednostjo *(14)*.

Dajanje zdravil v mišico, lumbalne in arterijske punkcije ter drugi invazivni posegi lahko sprožijo prekomerno krvavitev, če novorojenček prejema AZ. Če prejema NMH, moramo pred posegom izpustiti dva odmerka (večer pred predvidenim posegom in zjutraj na dan posega).

Trombocitopenija, ki jo sproži zdravljenje s heparinom (angl. *heparin-induced thrombocytopenia*, HIT), je redek, a resen zaplet, ki ga srečamo pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z NMH, ter pri 2,6 % bolnikov, zdravljenih s SH. HIT opredelimo z zmanjšanjem števila trombocitov za 50 % izhodiščne vrednosti oz. pod 100×10^9/l v obdobju 5–10 dni po uvedbi zdravljenja s heparinom *(14)*. Sledi trombocitopenija, ki ne povzroči krvavitev, ampak trombozo v arterijskem in venskem sistemu, najpogosteje na mestih predhodne poškodbe (npr. na operacijskem področju ali na mestu vstavljenih žilnih katetrov). Ker je trombocitopenija

pogosta tudi v poteku težke primarne bolezni, moramo bolnika skrbno spremljati. Po priporočilih antitrombotičnih smernic CHEST 2012 moramo hemogram prvič preveriti 24 ur po prvem odmerku AZ ter nato v prvih 14 dneh vsak drugi dan. Če se HIT razvije, moramo opustiti heparin v vseh pripravkih in trombozo zdraviti z drugim antikoagulantnim zdravilom (argatrobanom oz. bivaluridinom) *(15)*. O zdravilu naj presodi hematolog, saj za neonatalno obdobje poročil o varnosti in učinkovitosti omenjenih zdravil nimamo.

Zdravila za zdravljenje trombemboličnih zapletov

Heparin

AZ pričnemo z enoksaparinom dvakrat dnevno v tolikšnem odmerku, da dosežemo vrednost antiXa 0,5–1,0 E/ml, ali s SH v nepretrgani infuziji 3–5 dni, dokler ne dosežemo vrednosti antiXa 0,35–0,7 E/ml oz. vrednost APTČ 2 do 2,5-krat nad referenčno vrednostjo za starost. Kasneje lahko preidemo s SH na zdravljenje z NMH. Antidot je protamin sulfat: z dajanjem 1 mg nevtraliziramo 1 mg (100 E) heparina, če je od zadnjega odmerka preteklo manj kot 8 ur, z dajanjem 0,5 mg pa nevtraliziramo 1 mg (100 E) heparina, če je od zadnjega odmerka preteklo več kot 8 ur. Zaradi posebnosti v strukturi NMH s protamin sulfatom delovanja enoksaparina ne zavremo v celoti; v povprečju priporočeni odmerek protamin sulfata zavre 70 % NMH.

Standardni heparin

Ker ima standardni heparin (SH) kratko razpolovno dobo, ki je pri novorojenčkih le 25 minut *(16, 17)*, zdravilo varno uporabljamo tudi pri novorojenčkih z velikim tveganjem za krvavitev oz. ob veliki verjetnosti potrebe po invazivnem posegu. SH ni primerno zdravilo ob alergiji na heparin ali če je novorojenček razvil HIT. Pri novorojenčkih, predvsem pri bolnih nedonošenčkih, je lahko zaradi nizke koncentracije AT motena sposobnost heparina, da učinkovito inaktivira presežek trombina. To lahko premagamo z nadomeščanjem AT ali s povečanjem odmerka heparina, čeprav učinkovitost nadomeščanja AT ni nedvomno dokazana *(18)*. Pri novorojenčkih, ki so se rodili po več kot 28. tednih nosečnosti, in pri donošenih novorojenčkih je začetni odmerek SH 25 oz. 50 E/kg TT, začetni vzdrževalni odmerek SH pa 15 E/kg TT/uro. Za doseganje terapevtske ravni SH vzdrževalne odmerke SH po potrebi povečujemo; novorojenčki lahko potrebujejo tudi več kot 20 E/kg TT/uro *(14)*.

Ugotavljanje učinkovitosti zdravljenja s SH temelji predvsem na terapevtovih izkušnjah in se opira v veliki meri na klinični pregled in radiološke preiskave, saj je merjenje učinkovitosti zdravljenja le na podlagi vrednosti APTČ ali antiXa v obdobju novorojenčka manj primerno.

Nizkomolekularni heparin

Za začetno zdravljenje akutne tromboze pogosteje uporabljamo nizkomolekularni heparin (NMH), ker ima v primerjavi s SH boljšo biološko razpoložljivost, daljšo razpolovno dobo in bolj predvidljiv antikoagulantni učinek. Tudi spremljanje je manj zahtevno. Dajemo ga podkožno. Redkeje se razvije HIT, manjše pa je tudi tveganje za razvoj osteoporoze *(17, 19)*. V obdobju novorojenčka imamo največ izkušenj z uporabo enoksaparina (Clexane®). Če ni dodatne nevarnosti za krvavitev, znaša začetni odmerek enoksaparina za terapevtsko območje antiXa, ki naj bo 0,5–1,0 E/ml, 1,7 mg/kg/12 h podkožno za donošene novorojenčke in 2 mg/kg/12 h za prezgodaj rojene. Novorojenčki namreč potrebujejo višje odmerke NMH kot starejši otroci *(20–23)*.

Raven antiXa moramo preveriti 4 do 6 ur po prvem ali drugem odmerku NMH. Če ne dosežemo zadostne ravni antiXa, odmerek povečamo za 0,125 mg/kg/odmerek oz. glede na znane normograme *(21)*. Ker je pri novorojenčkih individualna variabil-

nost farmakokinetskih parametrov enoksaparina velika, moramo vrednosti antiXa skrbno spremljati in odmerek po potrebi prilagajati *(23, 24)*.

Če podkožno zdravljenje ni mogoče, npr. pri zelo majhnem nedonošenem novorojenčku, NMH dajemo v veno v bolusu *(25, 26)*. Pred in po aplikaciji je infuzijski sistem potrebno prebrizgati z 0,9% injekcijsko raztopino NaCl ali s 5 % injekcijsko raztopino glukoze. Enoksaparin se lahko petkrat razredči z vodo za injekcije. Če k 0,2 ml enoksaparina (Clexane 2000 E/0,2 ml) dodamo 0,8 ml vode za injekcije, enoksaparin razredčimo na koncentracijo 2.000 IE/ml Tako razredčen je enoksaparin v polipropilenskih brizgah fizikalno kemijsko stabilen 14 dni v hladilniku, če je pripravljen v validiranih aseptičnih pogojih. Če aseptični pogoji niso zagotovljeni, je zaradi mikrobiološke stabilnosti rok uporabe največ 24 ur v hladilniku. Če se enoksaparina ne razredči, lahko ostanek hranimo v polipropilenskih brizgah 10 dni v hladilniku, če je bil pripravek izdelan v validiranih aseptičnih pogojih, oziroma 24 ur v hladilniku, če aseptični pogoji niso zagotovljeni *(27–29)*.

Trombolitično zdravljenje

Tovrstni način zdravljenja najpogosteje uporabljamo pri spontani trombozi arterije, trombozi arterije zaradi vstavljenih katetrov, pri obsežni in napredujoči trombozi v votli veni, pri trombozi ledvičnih ven, ki ogrožajo delovanje ledvice, pljučni emboliji ali kadar je zaradi strdka ogrožen ud.

Priporočen način je dajanje zdravila t-PA v 6- do 48-urni infuziji infuziji v odmerku 0,3–0,5 mg/kg/uro *(30)*. Po navedbah v literaturi je učinkovito in varno tudi dajanje t-PA v odmerku 0,01–0,06 mg/kg/uro v 4- do 48-urni infuziji pri perifernih venskih in arterijskih trombozah *(14)*.

Trombolitično zdravljenje ni primerno po veliki operaciji ali krvavitvi v zadnjih 10 dneh, če otrok aktivno krvavi, pri težki asfiksiji v zadnjih sedmih dneh, po invazivnih postopkih v zadnjih treh dneh, pri konvulzijah v zadnjih 48 urah, pri hipertenziji, arteriovenskih malformacijah, perikardialnem izlivu, pri nedonošenosti (manj kot 32 tednov nosečnosti) ter pri sepsi *(31)*.

Pri koncentraciji plazminogena pod 50 % (0,5 E/ml) trombolitično zdravljenje največkrat ni učinkovito, zato je potrebno preverjati koncentracijo plazminogena in ga nadomestiti z infuzijami SZP v odmerku 10–20 ml/kg telesne teže. Med trombolitičnim zdravljenjem moramo število trombocitov vzdrževati nad 50×10^9/l in koncentracijo fibrinogena nad 1000 mg/l.

Varfarin

Koncentracije od vitamina K odvisnih faktorjev (t. j. FII, FVII, FIX, FX, PC in PS) so pri novorojenčku fiziološko nižje. Malo vitamina K v materinem mleku, dodatek vitamina K v humaniziranem mleku, okužbe in vplivi zdravil zahtevajo pogosto spremljanje učinkovitosti zdravljenja *(2)*. Večina novorojenčkov potrebuje varfarin v odmerku 0,1–0,5 mg/kg/dan peroralno. Odmerke prilagajamo z dodajanjem nizkega odmerka 0,5 mg oz. po normogramu *(21)*.

POJAVNOST TROMBOZ PRI NOVOROJENČKIH V DVEH SLOVENSKIH TERCIARNIH ZDRAVSTVENIH CENTRIH

Da bi okvirno ocenili pojavnost tromboze pri novorojenčkih v dveh slovenskih terciarnih zdravstvenih centrih, smo retrospektivno analizirali zdravstvene zapise bolnikov Kliničnega oddelka za neonatologijo Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (v obdobju 2004–2013) in Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo (KOOKIIT) Kirurške klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (v obdobju 2004–2012).

Zabeležili smo 41 trombemboličnih dogodkov, ki so se pojavili pri 37 novorojenčkih, in sicer pri 22 dečkih (59 %) in 15 deklicah (41 %); razmerje med dečki in

deklicami je bilo 1,5. Devet novorojenčkov (25 %) je bilo nedonošenih s povprečno gestacijsko starostjo 36 tednov (razpon 24–40 tednov) in porodno težo 620–4210 g (srednja vrednost 3380 g). Srednja starost ob pojavu tromboze je bila dva dni (razpon 0–28 dni). Primerov venske tromboze (VT) je bilo 21 (51 %), arterijske pa 20 (49 %). Izmed VT je bilo šest primerov VT (15 %) v možganskih venah, šest primerov VT (15 %) v portalni veni ter po tri (7 %) v spodnji votli oz. ledvični veni; izmed arterijskih pa 15 (37 %) v možganskih arterijah, tri (7 %) v trebušni aorti ter dve (5 %) v arteriji uda ter 1 (2 %) v levem preddvoru.

Pridobljeni trombofilni dejavniki tveganja so bili prisotni pri 29 novorojenčkih (78 %): CVK pri 10 (27 %), operacija pri sedmih (19 %), dihalna stiska pri šestih (16 %), splošna okužba pri petih (14 %), nekrotizirajoči enterokolitis oz. prirojena srčna napaka pri štirih (11 %), obporodna asfiksija pri dveh (5 %), en otrok (3 %) pa je imel mater z gestacijskim diabetesom. Prirojene trombofilne dejavnike tveganja smo ugotovili pri osmih novorojenčkih (22 %): pri petih (14 %) homozigotno mutacijo v MTHFR *C677T*, ter pri treh (3 %) ali le FV Leiden, ali le mutacijo v genu za protrombin oz. pomanjkanje AT.

Družinska anamneza za trombozo je bila pozitivna le pri enem novorojenčku (2,5 %), čigar mati je imela prirojeno pomanjkanje AT. AZ oz. trombolitično zdravljenje je bilo uvedeno pri sedmih novorojenčkih (19 %): pri štirih (11 %) je bil uveden NMH, pri dveh (5 %) t-PA ter pri enem (2 %) NMH in t-PA. Ocenjena pojavnost trombotičnih dogodkov je bila 0,17/1.000 živorojenih otrok.

Število arterijskih tromboz in VT je bilo v naši skupini preiskovancev približno enako, kar je v skladu s podatki iz literature, ki pojavnost arterijskih tromboz v obdobju novorojenčka ocenjujejo na približno 50 % *(32)*. Najpogostejše mesto arterijske tromboze v naši skupini preiskovancev so bile možganske arterije (37 %), sledijo aorta, arterije udov in levi atrij. Poleg mest arterijske tromboze, omenjenih v literaturi, so pogosta mesta še ledvične in mezenterialne arterije *(32)*.

Kar 78 % vseh trombofilnih dejavnikov je bilo pridobljenih. Od teh je bil najpogostejši sprožilni dejavnik za trombozo CVK, ki je tudi sicer najbolj pogost vzrok za nastanek tromboze pri novorojenčku *(33)*. V pomembnem deležu so bili prisotni tudi ostali pridobljeni dejavniki tveganja: operacija, dihalna stiska novorojenčka, splošna okužba, nekrotizirajoči enterokolitis, prirojena srčna napaka in obporodna asfiksija.

Pogosto kot dejavnik tveganja za nastanek tromboze omenjajo tudi nedonošenost (v naši skupini preiskovancev je bilo nedonošenih kar 25 % bolnikov), vendar zaenkrat jasnih dokazov o izključnem vplivu nedonošenosti na pojavnost tromboz ni *(34)*. Vendar pa so pri nedonošenih novorojenčkih pogosteje kot pri donošenih otrocih prisotni tudi drugi pridobljeni protrombotični dejavniki tveganja, s čimer morda lahko pojasnimo njihov pomemben delež v skupini bolnikov, ki jih ogroža tromboza. Prav tako ni jasno, ali na pojavnost tromboze vpliva zahiranost *(35)*. Prirojene trombofilne dejavnike tveganja smo ugotovili pri kar 22 % bolnikov, kar je v primerjavi z drugimi objavami v 90-tih letih *(33, 36)* sorazmerno veliko. Razlog je morda posledica majhnega vzorca preiskovancev in razlika v pogostosti testiranja.

Ocenjena pojavnost trombotičnih dogodkov v obdobju novorojenčka v naši skupini bolnikov je bila 17/100.000 živorojenih otrok, kar je približno trikrat več kot pojavnost tromboz v tem obdobju nasploh *(36)*. Ocena ni popolna, ker smo v analizo vključili le bolnike iz dveh izmed štirih slovenskih terciarnih neonatalnih enot. K višji pojavnosti morda vplivajo tudi drugi dejavniki, kot so število preiskovancev, zajetost novorojenčkov, zdravljenih na KOOKIIT, ki se deležni nabolj intenzivnega zdravljenja, ter občutljivejši diagnostični postopki.

ZAKLJUČEK

Razumevanje mehanizmov dozorevanja strjevanja krvi in poznavanje referenčnih vrednosti za posamezna starostna obdobja sta bistvena pri odkrivanju trombofilnih dejavnikov in pri odločanju glede terapevtskih ukrepov pri zdravljenju tromboz v neonatalnem obdobju. Poznati in upoštevati moramo tudi posebnosti odmerjanja zdravil glede na starost in hkratne bolezni pri novorojenčku.

ZAHVALA

Avtorji se najlepše zahvaljujejo Petri Jančar, mag. phar. za pomoč pri oblikovanju navodil za uporabo nizkomolekularnega heparina, ter osebju Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo UKC Ljubljana, ki so dr. Nosanu omogočili dostop do medicinske dokumentacije.

LITERATURA

1. Chan AK, Deveber G, Monagle P. Venous thrombosis in children. J Thromb Haemost. 2003; 1: 1443–55.
2. Monagle P, Chan A, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in children: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Ches. t 2004; 126 3 Suppl: 645S–87.
3. Arnold PD. Coagulation and the surgical neonate. Paediatr Anaesth. 2014; 24 (1): 89–97.
4. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to hemostatic problems during childhood. Semin Thromb Haemost. 1995; 21: 341–56.
5. Andrew M, Vegh P, Johnston M, et al. Maturation of the hemostatic system during childhood. Blood. 1992; 80: 1998–2005.
6. Andrew M, Mitchell L, Vegh P, et al. Thrombin regulation in children differs from adults in the absence and presence of heparin. Thromb Haemost. 1994; 71: 836–42.
7. Andrew M. Developmental hemostasis; relevance to newborns and infants. In: Nathan GD, Orkin SH (eds): Hematology of infancy and childhood 5th ed. Saunders. Philadelphia; 1998: 114–157.
8. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, et al. Antithrombotic therapy in children. Chest. 2001; 119: 344–70S.
9. Benedik Dolničar M, Kitanovski L. Venska tromboza pri otrocih. V: Pogoste bolezni žil. Kako jih preprečujemo, odkrivamo in zdravimo. Združenje za žilne bolezni Slovenskega zdravniškega društva. Ljubljana; 2008: 39–51.
10. Magnetti F, Bagna R, Botta G, et al. Fetal thrombotic vasculopathy and perinatal thrombosis: should all placentas be examined? AM J Perinatol. V tisku 2013.
11. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Antithrombotic tehrapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. CHEST. 2012; 141 (2) (Suppl): 7S–47S.
12. Lebas A, Chabrier S, Fluss J, et al. EPNS/SFNP guideline on the anticoagulant treatment of cerebral sinovenous thrombosis in children and neonates. Eur J of Ped Neurology. 16. 2012; 219–28.
13. McDonald MM, Jacobson LJ, Hay WW Jr, et al. Heparin clearance in the newborn. Pediatr Res 1981; 15: 1015–8.
14. Manco-Johnson MJ. How I treat venous thrombosis in children. Blood. 2006; 107: 21–9.
15. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. Br J Haematol. 2003; 121: 535–55.
16. Mc Donald, Hathaway WE. Anticoagulant therapy by continuous heparinisation in newborn and older infants. J Pediatr. 1982; 101: 451–7.
17. Albisetti M, Andrew M. Low molecular weight heparin in children. Eur J Pediatr. 2002; 161 (2): 71–7.
18. Corder A, Hled K, Oschman A. Retrospective evaluation of antithrombin III supplementation in neonates and infants receiving enoxaparin for treatment of thrombosis. Pediatr Blood Cancer. V tisku 2013.
19. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, et al. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. J Pediatr. 2000; 136 (4): 439–45.

20. Nowak-Gottl U, Bidlingmaier C, Krumpel A, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of LMWHs in venous thrombosis and stroke in neonates, infants and children. British Journal of Pharm. 2008; 153: 1120–7.
21. Tschudy 19th ed. MM, Arcara. The Hariet Lane handbook. Philadelphia; 2012, 780–2.
22. Chander A, Nagel K, Wiernikowski J, et al. Evaluation of the use of low-molecular-weight heparin in neonates: a retrospective, single center study. Clin Appl Thromb Hemost. 2013; 19 (5): 488–93.
23. Nohe N, Flemmer A, Rümler R, et al. The low molecular weight heparin dalteparin for prophylaxis and therapy of thrombosis in childhood: a report on 48 cases. Eur J Pediatr. 1999; 158 Suppl 3: S134–9.
24. Revel-Vilk S, Sharathkumar A, Massicotte P, et al. Natural history of arterial and venous thrombosis in children treated with low molecular weight heparin: a longitudinal study by ultrasound. J Thromb Haemost. 2004; 2 (1): 42–6.
25. Crary SE, Van Orden H, Journeycake JM. Experience with intravenous enoxaparin in critically ill infants and children. Pediatr Crit Care Med. 2008; 9 (6): 647–9.
26. Manco-Johnson M, Knapp-clevenger R. Successful antithrombotic therapy employing intravenous bolus low molecular weight heparin in an extremely premature infant. Pediatr Res. 2003; 53 (a1621): 284.
27. Enoxaparin drug monograph. Lexicomp online. Wolters Kluwer health [internet] [citirano 2014 Mar 7]. Dosegljivo na: http://www-lexi.com/
28. Enoxaparin sodium. Stability and compatibility of drugs; [internet] [citirano 2014 Mar 7] Dosegljivo na: http://www.stabilis.org/
29. Gosselin RC, King JH, et al. Anti-Xa stability of diluted enoxaparin for use in pediatrics. Ann Pharmacother. 2004; 38 (4): 569–73.
30. Marilyn J. Manco-Johnson1, E. F. Grabowski2, M. Hellgreen3, et al. Recommendations for tPA Thrombolysis in Children. Thromb Haemost 2002; 88: 157–8.
31. Bovill EG, Becker R, Dai A, et al. Local thrombolytic treatment of cerebral venous thrombosis in three pediatric patients. J Pak Med Assoc. 2006; 56: 555–6.
32. Thornburg C, Pipe S. Neonatal thromboembolic emergencies. Semin Fetal Neonatal Med. 2006; 11: 198–206.
33. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. Pediatrics. 1995; 96: 939–43.
34. Göpel W, Kim D, Gortner L. Prothrombotic mutations as a risk factor for preterm birth. Lancet. 1999; 353: 1411–2.
35. Verspyck E, Borg JY, Le Cam-Duchez V, et al. Thrombophilia and fetal growth restriction. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004; 113: 36–40.
36. Nowak-Göttl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1997; 76: 163–7.

VIRUSNE OKUŽBE V NOSEČNOSTI

Breda Zakotnik[1]

Cepljenje v nosečnosti

Vaccination during Pregnancy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: cepljenje, nosečnost, priporočila, inaktivirana cepiva, živa oslabljena cepiva

Imunost nosečnice ščiti nosečnico samo in plod pred nekaterimi okužbami. Cepljenje nosečnice je upravičeno, kadar cepivo ne povzroča neželenih učinkov, obstaja velika verjetnost izpostavitve okužbi in je bolezen nevarna za nosečnico in plod. Edino cepljenje, ki ga priporočamo v nosečnosti, je cepljenje proti gripi. Ob indikaciji se priporoča cepljenje proti tetanusu, hepatitisu A, hepatitisu B in steklini po izpostavitvi, ostala inaktivirana cepiva se uporabljajo le izjemoma ali se odsvetujejo. Uporaba živih cepiv je v nosečnosti kontraindicirana zaradi možne okvare ploda. Najbolj primeren čas za cepljenje je pred zanositvijo. Zato bi ginekolog moral preveriti cepilni status ženske v rodni dobi in v primeru nepopolne cepljenosti svetovati, da dopolni cepljenja proti tetanusu, ošpicam in rdečkam, ter v primeru neimunosti za norice svetovati še cepljenje proti noricam. Po izpostavitvi noricam, ošpicam, hepatitisu A in hepatitisu B je pri neimuni nosečnici mogoče preprečiti ali omiliti potek bolezni z imunoglobulini.

ABSTRACT

KEY WORDS: vaccination, pregnancy, recommendations, inactivated vaccines, live attenuated vaccines

Maternal immunization protects both the mother and the fetus from the morbidity from certain infections. A pregnant woman should receive a vaccine when it is unlikely to cause harm, the risk for disease exposure is high, and the infection would pose a significant risk to the mother or fetus. Influenza vaccine is the only vaccine routinely recommended during pregnancy. When indicated, tetanus, hepatitis A, hepatitis B and post-exposure rabies vaccinations are recommended. The use of other inactivated vaccines during pregnancy is limited or not recommended. The use of live vaccines in pregnant women is contraindicated because of possible adverse fetal effects. Ideally, vaccines are given prior to conception. It is why gynecologists should screen immunization status of women in childbearing age and in a case of incomplete vaccination counsel to complete vaccinations against tetanus, morbilli and rubella, and in a case of non-immunity counsel vaccination against varicella. For post-exposure prophylaxis to varicella, morbilli, hepatitis A, and hepatitis B, immune globulins are given to prevent or reduce the severity of the disease in susceptible pregnant women.

[1] Prim. mag. Breda Zakotnik, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; breda.zakotnik@kclj.si

UVOD

Imunost nosečnice proti določeni nalezljivi bolezni varuje nosečnico in plod pred to boleznijo, zaradi prenosa materinih protiteles prek posteljice pa omogoča tudi t. i. pasivno imunost, ki novorojenčka ščiti tudi po rojstvu *(1)*.

Cepljenje neimune nosečnice je upravičeno, kadar je velika verjetnost izpostavitve okužbi, bolezen nevarna za nosečnico in plod ter cepljenje varno. Dobrobit cepljenja nosečnice mora vedno presegati tveganje za neželene učinke pri nosečnici in plodu *(1)*.

Najprimerneje je, če poskrbimo za imunost pred nosečnostjo. Ginekologi, ki se z ženskami v rodnem obdobju srečujejo pogosteje kot splošni zdravniki, bi morali preveriti, če so imune (cepljene oz. so bolezni prebolele) proti nalezljivim boleznim, ki bi lahko ogrožale nosečnost *(2)*. Treba je preveriti, ali imajo opravljena osnovna cepljenja po programu proti davici-tetanusu (dT) vsaj 3-krat, proti ošpicam, mumpsu, rdečkam (OMR) 2-krat, rojene po letu 1992 proti hepatitisu B (HBV) 3-krat in ali so prebolele norice. Če osnovna cepljenja niso bila opravljena v celoti, naj prejmejo manjkajoče odmerke, in če noric niso prebolele ter so zanje serološko neimune, se svetuje cepljenje pred načrtovano nosečnostjo (tabela 1), tako kot je priporočeno za vse neimune odrasle *(3)*.

Na podlagi izkušenj s cepivi na splošno verjamemo, da je uporaba mrtvih cepiv (toksoidi, inaktivirana virusna in bakterijska cepiva) v nosečnosti varna *(4)*. Raziskav, ki bi načrtno spremljale učinkovitost in varnost cepiv v nosečnosti, ni. Podatki se spremljajo le pri naključno cepljenih nosečnicah in pri nosečnicah, cepljenih ob izpostavitvi oz. velikem tveganju za okužbo. Podatkov o škodljivem vplivu mrtvih cepiv na nosečnost ali plod sicer ni, vendar se kljub temu odločamo za cepljenje le v primeru indikacije *(4)*. Cepljenja v nosečnosti se, kadar je to možno, odložijo v drugo ali tretje trimesečje nosečnosti, da zmanjšamo možnost, da bi cepljenje povezali s splavom ali teratogenim vplivom na plod. Izjema sta inaktivirani cepivi proti gripi ter tetanusu, davici in oslovskemu kašlju.

Uporaba živih virusnih ali bakterijskih cepiv v nosečnosti je prepovedana zaradi teoretične možnosti, da gre cepilni sev, ki se razmnožuje v organizmu, prek posteljice in povzroči okvaro ploda. Poročil o okvarah ploda, ki bi jih lahko pripisali cepivu, pri materah, ki so naključno prejele živo cepivo v nosečnosti, sicer ni, so pa opisani primeri subklinične okužbe *(5)*. V primeru, da nosečnica prejme živo cepivo ali da zanosi prej kot štiri tedne po cepljenju z živim cepivom, jo je treba seznaniti z možnimi škodljivimi vplivi na plod, prekinitev nosеč-

Tabela 1. Opomnik za preverjanje imunosti žensk v rodni dobi proti nekaterim boleznim, ki jih preprečujemo s cepljenjem.

Bolezen/cepljenje	Prebolela bolezen	Opravljeno cepljenje		Ukrepi/nasvet
		Št. odmerkov	Št. let od zadnjega odmerka	
Davica-tetanus	/	< 3	≥ 10	dodatni odmerki
Ošpice, mumps, rdečke	/	< 2	/	dodatni odmerek
Hepatitis B	NE	< 3	/	dodatni odmerki
	DA	/	/	k infektologu
Norice	DA	/	/	0
	NE (serološko dokazano neimuna)	0	/	svetujemo cepljenje

nosti pa v teh primerih ni svetovana, ker nimamo dobrih podatkov o dejanski škodljivosti za plod *(4)*.

Nosečnice je treba tudi opozoriti, da se izogibajo oz. zmanjšajo tveganje za izpostavitev nalezljivim boleznim, npr. potovanjem v področja, endemska za rumeno mrzlico ali meningokokne bolezni, izvajajo naj poostrene higienske ukrepe, se izogibajo nekaterim vrstam hrane, pomembna je tudi precepljenost družinskih članov, kar prav tako zmanjša tveganje za okužbo nosečnice.

CEPLJENJA, PRIPOROČENA V NOSEČNOSTI

Cepljenje proti gripi

Gripa se pojavlja sezonsko vsako leto, v našem podnebnem pasu od decembra do aprila. Gripa pri nosečnici pogosteje poteka težje in z zapleti, tudi potreba po bolnišničnem zdravljenju je pri nosečnicah in v zgodnjem poporodnem obdobju večja kot pri zdravih mladih ženskah nasploh. Cepljenje zmanjša predvsem tveganje za težak potek bolezni in zaplete, omogoča pa tudi delno prehodno pasivno zaščito novorojenčka. Cepljenje se priporoča vsem ženskam, ki so noseče oz. bodo noseče v sezoni gripe *(3, 6)*. Cepljenje se opravi z enim odmerkom cepiva praviloma pred začetkom sezone, tj. v novembru, ker lahko le tako zagotovimo dobro zaščito v času sezone gripe, saj organizem za ustrezen imunski odziv potrebuje od dva do tri tedne. Cepimo lahko tudi kasneje, že med samo sezono, saj je vrh sezone pri nas običajno februarja *(7)*. Proti gripi lahko cepimo kadarkoli, ne glede na trajanje nosečnosti; včasih smo priporočali cepljenje po prvem trimesečju. Cepiva proti gripi, ki jih uporabljamo pri nas, so inaktivirana ali mrtva cepiva *(3)*. Ta cepiva so se izkazala kot zelo varna v obdobju nosečnosti. V več raziskavah so ocenili varnost uporabe inaktiviranega cepiva proti gripi v času nosečnosti, tudi cepiva proti pandemski gripi H1N1, in v nobeni ni bilo dokazano večje tveganje za neželene učinke pri nosečnici ali pri plodu. Obstajajo tudi živa oslabljena cepiva proti gripi, ki jih pri nas sicer nimamo, teh cepiv se v nosečnosti ne sme uporabljati (6).

Cepljenje je samoplačniško, le za bolnike z nekaterimi kroničnimi boleznimi je to strošek, ki se krije iz obveznega zavarovanja *(3)*.

CEPLJENJA OB INDIKACIJI V NOSEČNOSTI

Cepljenje proti tetanusu, davici in oslovskemu kašlju

V državah, kjer je precepljenost populacije proti tetanusu zelo dobra, se neonatalni tetanus ne pojavlja več. Seveda je najpomembnejše higiensko vodenje poroda in sterilno prerezanje popkovnice, vendar pa k preprečevanju pripomore tudi precepljenost nosečnice proti tetanusu, ker s pasivnim prenosom protiteles zaščiti plod oz. novorojenčka *(8)*. V Sloveniji je zaradi obveznega cepljenja otrok proti tetanusu več kot 95 % populacije prejelo vsaj štiri osnovne odmerke cepiva proti tetanusu, velik delež pa prejme zadnji, šesti odmerek cepiva v srednji šoli v starosti približno 17 let. Tudi zaradi dobre precepljenosti pri nas ni bilo primerov neonatalnega tetanusa že več kot 25 let *(9)*.

Proti tetanusu v času nosečnosti cepimo v primeru indikacije, tj. rane, tako kot cepimo ostale poškodovance (tabela 2). Če je nosečnica v preteklosti že prejela vsaj tri odmerke cepiva proti tetanusu in je od zadnjega odmerka minilo manj kot pet let, ne glede na vrsto rane, ne potrebuje dodatnega cepljenja. Če je od zadnjega odmerka minilo 5–10 let in je rana sumljiva za tetanus, prejme poživitveni odmerek cepiva, v primeru majhne, nesumljive rane pa ta ni potreben. Če je od zadnjega odmerka minilo več kot 10 let, prejme poživitveni odmerek ne glede na vrsto rane. V kolikor nosečnica v preteklosti ni prejela treh odmerkov cepiva, prejme manjkajoče odmerke ne glede na vrsto rane, v primeru za tetanus sumljive rane pa hkrati s prvim odmerkom

tudi humani imunoglobulin proti tetanusu *(10)*. Cepljenje s cepivom dT je brezplačno *(3)*.

Pojavnost oslovskega kašlja se je v zadnjih letih pri nas povečala *(9)*. Rezervoar bolezni so predvsem šolarji in mladina, ki pa imajo pogosto mlajše, še necepljene sorojence, ki jih ta bolezen močno ogroža. Zadnjih nekaj let imamo na razpolago kombinirano cepivo proti tetanusu, davici in oslovskemu kašlju z zmanjšano vsebnostjo toksoidov davice in pertusisa (Tdap), ki je primerno tudi za cepljenje večjih otrok in odraslih. V letu 2009 smo v Sloveniji uvedli cepljenje s cepivom Tdap namesto poživitvenega odmerka proti tetanusu in davici v tretjem razredu osnovne šole, z namenom zmanjšati pojavnost oslovskega kašlja *(9)*. Poleg sorojencev so lahko vir bolezni tudi matere in drugi odrasli družinski člani. Cepivo Tdap je primerno tudi za uporabo v nosečnosti, zato so v nekaterih državah, kjer je pojavnost oslovskega kašlja zelo velika, uvedli rutinsko cepljenje nosečnic s cepivom Tdap v tretjem trimesečju (med 27. in 36. tednom gestacije), saj se s tem doseže tudi pasivna zaščita novorojenčka *(11)*. Pri nas to cepljenje za zdaj ni splošno priporočeno za nosečnice in je samoplačniško *(3)*.

Cepljenje proti hepatitisu B

Cepljenje proti hepatitisu B je pri nas vključeno v obvezna cepljenja otrok pred vstopom v šolo od leta 1998, vendar pa še vedno ostaja populacija žensk, starejših od 22 let, ki večinoma niso cepljene *(9)*. Cepivo proti hepatitisu B je rekombinantno, uporablja se tudi za cepljenje novorojenčkov mater nosilk HBsAg in ni znano, da bi pri cepljenju v nosečnosti povzročilo škodo pri plodu ali novorojenčku. Kljub temu je uporaba cepiva v nosečnosti omejena na tiste nosečnice, ki spadajo v skupine z velikim tveganjem za okužbo *(3)*. To so predvsem družinske članice ali spolne partnerke bolnika z akutnim hepatitisom B ali nosilcem HBsAg in izpostavljene na delovnem mestu. Če je bilo cepljenje začeto pred nosečnostjo, je smiselno, da se ga dokonča, kot je bilo načrtovano. V raziskavi, kjer so nosečnice prejele vse tri odmerke cepiva v nosečnosti, je 90 % nosečnic ustvarilo ustrezna zaščitna protitelesa, niso pa opazili težjih neželenih učinkov *(12)*. Cepljenje se opravi s tremi odmerki cepiva po shemi 0, 1–3, 6 mesecev, poživitveni odmerki niso predvideni. Za skupine, za katere je cepljenje obvezno (tudi stik z bolnikom s hepatitisom B), je plačilo strošek obveznega zavarovanja ali delodajalca *(3)*.

Cepljenje proti hepatitisu A

Okužba z virusom hepatitisa A, ki povzroča akutno vnetje jeter, je v nosečnosti lahko vzrok prezgodnjemu porodu. Okužba in utero pri plodu se pokaže kot mekonijski peritonitis, fetalni ascites in polihidramnion (13). Pri nas je bolezen izjemno redka (9).

Tabela 2. Cepljenje proti tetanusu v primeru poškodbe v nosečnosti. TIG – humani imunoglobulin proti tetanusu.

Opravljeno cepljenje		**Majhna, čista rana** (za tetanusno okužbo nesumljiva)		**Vse druge rane**	
Št. odmerkov	**Št. let od zadnjega odmerka**	**Cepivo**	**TIG**	**Cepivo**	**TIG**
Neznano ali < 3	-	DA*	NE	DA	DA
≥ 3	< 5	NE	NE	NE	NE
≥ 3	5–10	NE	NE	DA+	NE
≥ 3	> 10	DA+	NE	DA+	NE

*začnemo ali nadaljujemo s cepljenjem do popolnega bazičnega cepljenja (3 odmerki); +en poživitveni odmerek

Cepljenje proti hepatitisu A je za nosečnice pri nas smiselno le pred neizogibnim potovanjem v področja, kjer je velika pojavnost bolezni ali zelo zgodaj, do 14 dni po izpostavitvi. V obdobju po izpostavitvi je možno preprečiti ali ublažiti bolezen tudi z imunoglobulini (3). Cepimo z dvema odmerkoma po shemi 0, 6–12 mesecev, poživitveni odmerki niso potrebni. V primeru epidemiološke situacije stroške pokrivamo iz obveznega zavarovanja, cepljenje pred potovanji pa je samoplačniško (3).

Cepljenje proti steklini

Nosečnost ne predstavlja kontraindikacije za cepljenje proti steklini po izpostavitvi, tj. po ugrizu stekle živali ali po stiku z njo *(3)*. Cepivo je pripravljeno iz inaktiviranih virusov. Cepijo le v antirabičnih ambulantah.

Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam

Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam s konjugiranim ali polisaharidnim cepivom se v nosečnosti dopušča le, če nosečnica predhodno še ni bila cepljena in obstaja veliko tveganje za težak potek okužbe, tj. pri nosečnicah brez vranice, z okvarjeno imunostjo ali s težjo kronično boleznijo pljuč ali srca. Podatkov o varnosti pnevmokoknih cepiv v nosečnosti je malo. Težjih neželenih učinkov po naključnem cepljenju v nosečnosti, tudi v prvem trimesečju, za zdaj niso prijavili *(14)*. Cepi se praviloma z enim odmerkom. Odraslim osebam, pri katerih obstaja indikacija za cepljenje proti pnevmokoknim okužbam, je za zdaj iz obveznega zavarovanja plačano le cepljenje s polisaharidnim cepivom, cepljenje s konjugiranim cepivom pa pripada le osebam brez vranice, po presaditvi krvotvornih matičnih celic in nekaterim skupinam bolnikov z oslabljeno imunostjo *(3)*.

Cepljenje proti meningokoknim okužbam

Cepljenje proti meningokoknim okužbam s konjugiranim štirikomponentnim cepivom proti sevom ACWY je smiselno le pred neizogibnimi potovanji nosečnice v endemska področja, ali če nosečnica spada v skupino oseb z večjim tveganjem za meningokokno okužbo. To so osebe brez vranice, z okvaro v končnih komponentah komplementa in izpostavljene kužnemu materialu pri delu v mikrobiološkem laboratoriju *(3)*. Cepljenje se opravi z enim odmerkom cepiva, zaščita traja od tri do pet let. Osebam z medicinsko indikacijo plača cepljenje zavarovalnica, izpostavljenim pri delu delodajalec, cepljenja pred potovanji so samoplačniška *(3)*.

Cepljenje proti okužbam s hemofilusom influence tipa b

Cepljenje s konjugiranim cepivom se priporoča le nosečnicam brez vranice, tako kot ostalim bolnikom brez vranice, z namenom preprečevanja sepse. Zadošča en odmerek cepiva, poživitveni odmerki niso potrebni. Cepivo je za osebe z medicinsko indikacijo brezplačno *(3)*.

Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu

V Sloveniji je, tako kot v sosednjih srednjeevropskih državah, klopni meningoencefalitis endemska bolezen, ki jo prenašajo okuženi klopi *(9)*. V nosečnosti bolezen poleg nosečnice močno ogrozi tudi plod. Cepivo je pripravljeno iz inaktiviranih virusov. Ustreznih podatkov o uporabi in varnosti cepiva v nosečnosti in med dojenjem ni. Za cepljenje v nosečnosti se odločimo le, kadar ni možno zmanjšati tveganja za izpostavitev, iz previdnosti se svetuje cepljenje v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti *(15)*. Osnovno cepljenje se izvede s tremi odmerki cepiva po shemi 0, 1–3, 9–12 mesecev, prvi poživitveni odmerek je potreben čez tri leta, nato na vsakih pet let. Cepljenje je za vse prebivalce samoplačniško, za izpostavljene pri opravljanju dela je plačnik delodajalec *(3)*.

CEPLJENJA, KONTRAINDICIRANA V NOSEČNOSTI

V nosečnosti je prepovedana uporaba vseh živih oslabljenih cepiv, odsvetuje pa se tudi uporaba inaktiviranih cepiv, če zanje ne obstaja resna indikacija.

Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam

Cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (OMR) je živo oslabljeno cepivo, katerega uporaba je v nosečnosti kontraindicirana. Kandidatko za cepljenje moramo vprašati, ali obstaja možnost, da je noseča. Rutinsko testiranje za nosečnost pred cepljenjem, kadar je anamneza zanesljiva, ni potrebno. Opozoriti pa jo je tudi treba, da se zaradi možnih neželenih učinkov cepiva na plod odsvetuje zanositev štiri tedne po prejemu cepiva OMR. Vendar pa se v primeru naključnega nenamernega cepljenja v nosečnosti ali pri zanositvi prej kot štiri tedne po cepljenju zgolj na osnovi teoretičnega tveganja za embriopatijo rutinsko ne svetuje prekinitve nosečnosti *(16)*.

Verjetnost, da bo nosečnica pri nas prišla v stik z ošpicami ali rdečkami je izjemno majhna, se pa pojavljajo izbruhi ošpic v različnih zahodnoevropskih državah (Italija, Švica, Avstrija, Nemčija), rdečke pa v več izbruhih v Romuniji in na Poljskem *(9)*.

Pojavnost ošpic je pri nas izredno majhna, zahvaljujoč dobri > 95 % precepljenosti prebivalstva. V letih 2000–2010 se ošpice pri nas sploh niso pojavljale, v zadnjih letih pa smo občasno imeli posamične importirane primere, zbolelo je tudi nekaj naših ljudi, ki so bili v stiku z bolniki *(9)*. Od leta 2008 nismo imeli prijavljenega nobenega primera rdečk, pred tem le po en primer letno. V zadnjem desetletju je bil prijavljen le en primer prirojenih rdečk: v letu 2010 pri otroku matere, ki se je okužila v tujini *(9)*.

Pri nosečnicah, za katere ugotovimo, da so necepljene proti ošpicam ali rdečkam, svetujemo cepljenje po porodu.

Cepljenje proti noricam

Cepivo proti noricam je živo oslabljeno cepivo, zato je njegova uporaba v nosečnosti prepovedana, odsvetuje pa se tudi zanositev najmanj štiri tedne po prejemu cepiva, po priporočilih proizvajalcev cepiva celo do tri mesece *(4)*.

Norice so pri nas zelo pogosta bolezen, letno je prijavljenih med 14.000–17.000 primerov, zato je možnost okužbe za neimuno nosečnico precejšnja *(9)*.

Okužba z noricami v nosečnosti pogosto poteka težje in z zapleti, pri 2 % okužb v prvi polovici nosečnosti pa je možna okvara ploda, znana kot sindrom prirojenih noric (mikrocefalija, hipoplazija udov, brazgotinjenje kože, okvare oči) *(17)*. Kadar je bila neimuna nosečnica v stiku z noricami, lahko bolezen preprečimo z dajanjem za norice specifičnih imunoglobulinov, ki jih mora prejeti čim prej, najkasneje do 96 ur po stiku *(18)*.

Če mati zboli z noricami pet dni pred porodom ali dva dni po njem, pričakujemo težak potek bolezni pri novorojenčku, zato se priporoča, da novorojenček prejme za norice specifične imunoglobuline *(18)*. Nosečnicam, za katere smo v času nosečnosti s serološkim testiranjem ugotovili, da so za norice neimune, svetujemo cepljenje po porodu.

Cepljenje proti tuberkulozi

Cepivo proti tuberkulozi je živo cepivo, pripravljeno iz oslabljenih bacilov (Bacillus Calmette Guerin), uporaba v nosečnosti se ne priporoča *(3, 4)*. Pojavnost tuberkuloze je pri nas majhna, v primeru stika z bolnikom pride v poštev zaščita z zdravili.

CEPLJENJA PRED POTOVANJI V NOSEČNOSTI

Pred neizogibnimi potovanji v endemska področja nosečnica lahko prejme cepiva proti hepatitisu A, meningokoknim okužbam in inaktivirano cepivo proti otroški paralizi, če v preteklosti proti otroški paralizi ni bila popolno cepljena (štirje odmerki) *(3)*.

Cepljenje proti japonskemu encefalitisu in rumeni mrzlici (živo cepivo) se v nosečnosti odsvetuje, nosečnica naj se izogiba nevarnih področij *(1, 3)*. Po cepljenju proti rumeni mrzlici v nosečnosti so opisani težji neželeni učinki pri nosečnici, subkliničen potek okužbe s cepilnim virusom in splav *(19)*. Cepljenje proti rumeni mrzlici se odsvetuje tudi pri doječih materah.

CEPLJENJA, PRIPOROČENA PRED ZANOSITVIJO

V kolikor niso bila opravljena vsa predpisana osnovna cepljenja, ženski v rodni dobi svetujemo, da dopolni manjkajoča cepljenja (vsaj dT in OMR). Preverimo podatke o opravljenih cepljenjih in vprašamo o prebolelih otroških nalezljivih boleznih (norice, peta bolezen).

Cepljenje proti humanim virusom papiloma

Cepivo proti humanim virusom papiloma (HPV) je sicer inaktivirano cepivo, vendar zaradi pomanjkanja podatkov ni priporočeno za uporabo v nosečnosti. Analiza podatkov prijavljenih primerov naključno cepljenih v nosečnosti sicer ni pokazala večjega deleža okvar ploda ali splavov kot pri necepljenih nosečnicah *(20)*. V kolikor je bilo cepljenje začeto pred nosečnostjo, se svetuje, da se serija cepljenj za čas nosečnosti prekine in dokonča po porodu *(1)*.

Cepljenje proti HPV je od leta 2008 pri nas vključeno v program cepljenja šolskih otrok in mladine kot prostovoljno, vendar brezplačno cepljenje za deklice v šestem razredu osnovne šole. Priporoča se tudi ostalim mladim ženskam v rodni dobi, vendar je zanje samoplačniško *(3)*. Za popolno cepljenje so potrebni trije odmerki, poživitveni odmerki niso predvideni.

Cepljenje proti noricam

Pri ženskah pred zanositvijo je smiselno preveriti, ali so za norice imune. Za dokaz imunosti zadošča podatek, da so norice prebolele. V kolikor oseba noric ni prebolela oz. tega ne ve, opravimo serološko testiranje (samo IgG na norice – varičela zoster virus). Pri skoraj 70 % ljudi, ki ne vedo, ali so norice preboleli, so namreč prisotna protitelesa. Če so osebe resnično neimune, jim svetujemo cepljenje proti noricam z dvema odmerkoma cepiva v razmaku 8–10 tednov.

Cepivo proti noricam je živo oslabljeno cepivo, zato je pred cepljenjem treba izključiti nosečnost (zanesljiva anamneza ali test nosečnosti) in kandidatko za cepljenje opozoriti, da ne sme zanositi še najmanj štiri tedne po cepljenju, proizvajalci cepiva priporočajo celo do tri mesece *(4)*. Čeprav ni opisanih primerov kongenitalnega sindroma noric pri otrocih mater, ki so cepivo proti noricam naključno prejele v prvih mesecih nosečnosti ali v mesecu pred zanositvijo, so ti podatki preskopi, da bi potrdili varnost uporabe cepiva med nosečnostjo. Umetna prekinitev nosečnosti zgolj zaradi naključnega cepljenja proti noricam v nosečnosti pa ni upravičena *(18)*.

Podatkov o varnosti cepljenja proti noricam pri doječih materah je izjemno malo. V manjši raziskavi cepilnega virusa v mleku doječih mater, ki so bile cepljene po porodu, niso dokazali. Cepljenje doječih neimunih mater proti noricam je možno *(4)*. Cepljenje je samoplačniško.

Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam

Ošpice v nosečnosti potekajo težje in z zapleti, povzročijo lahko splav, prezgodnji porod in okvare ploda. Rdečke v nosečnosti pogosto povzročijo odmrtje ploda in splav, pri 20 % nosečnic, ki so zbolele z rdečkami v prvi polovici nosečnosti, pa pri novorojenčku ugotovimo sindrom kongenitalnih rdečk (okvare sluha, katarakta, srčne hibe, zastoj rasti, nevrološke okvare). Tudi mumps, ki ga nosečnica preboli v prvem trimesečju nosečnosti, lahko povzroči splav *(16)*.

Čeprav je pojavnost ošpic in rdečk pri nas majhna, se zaradi možnih okvar ploda,

ki so posledica okužbe v nosečnosti, svetuje vsem neimunim ženskam v rodni dobi, da se cepijo pred nosečnostjo *(3)*. Večina populacije pri nas je dobro precepljena proti OMR, zato zadošča, če preverimo, ali je oseba prejela dva odmerka cepiva. Taka oseba velja za imuno. Osebam, ki nimajo zanesljivih podatkov o cepljenju ali trdijo, da so bolezni prebolele, lahko preverimo protitelesa (IgG). Osebam, ki niso bile cepljene ali so dokazano neimune, svetujemo cepljenje z dvema odmerkoma cepiva OMR v razmaku vsaj štiri tedne. Osebam, ki so prejele le en odmerek cepiva, svetujemo, da prejmejo še drugi odmerek *(3)*. Ker spada cepljenje v osnovni program, je plačljivo iz obveznega zavarovanja.

Cepivo OMR je živo oslabljeno cepivo, zato je pred cepljenjem treba izključiti nosečnost (zanesljiva anamneza ali test nosečnosti) in kandidatko za cepljenje opozoriti, da ne sme zanositi še najmanj štiri tedne po cepljenju *(4)*. Cepljenje doječih mater je možno. Čeprav cepilni virus rdečk lahko prehaja v mleko, so pri dojenčkih dokazali le serokonverzijo in nobenih neželenih učinkov *(21)*.

ZAŠČITA Z IMUNOGLOBULINI MED NOSEČNOSTJO (PASIVNA IMUNIZACIJA)

Imunoglobuline uporabimo za preprečevanje po izpostavitvi, kadar je bila neimuna nosečnica v stiku z noricami, ošpicami, hepatitisom A ali B in v nekaterih primerih ob nevarnosti okužbe s tetanusom (tabela 2) in steklino. Ob stiku z noricami, hepatitisom B, steklino in tetanusom uporabimo za posamezno bolezen specifične imunoglobuline. Za preprečevanje ošpic in hepatitisa A se uporabljajo nespecifični imunoglobulini *(3)*.

Tabela 3. Priporočila glede rabe cepiv v nosečnosti. dTap – cepivo proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju za večje otroke in odrasle; dT – cepivo proti davici in tetanusu za odrasle; PCV 13 – konjugirano cepivo proti pnevmokoknim okužbam; PPV23 – polisaharidno cepivo proti pnevmokoknim okužbam; MCV4ACWY – konjugirano cepivo proti meningokoknim okužbam tipov ACWY; HPV – cepivo proti okužbam s humanimi papiloma virusi; KME – cepivo proti klopnemu meningoencefalitisu; OMR – cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam; BCG – cepivo proti tuberkulozi.

Cepivo	Uporaba v nosečnosti
Gripa (inaktivirano)	priporočeno
dTap	priporočeno (ni v programu)
dT	ob indikaciji
Hepatitis A	ob indikaciji
Hepatitis B	ob indikaciji
PCV 13	izjemoma ob strogi indikaciji (premalo podatkov)
PPV23	izjemoma ob strogi indikaciji (premalo podatkov)
MCV4ACWY	izjemoma ob strogi indikaciji
HPV	ni priporočeno
KME	izjemoma ob strogi indikaciji (premalo podatkov)
Steklina	ob strogi indikaciji
OMR	kontraindicirano
Norice, zoster	kontraindicirano
BCG	kontraindicirano
Rumena mrzlica	kontraindicirano

Imunoglobulini, dani pravočasno, lahko preprečijo ali vsaj omilijo težo teh bolezni, ki so za nosečnice lahko nevarne. Posebni neželeni učinki imunoglobulinov na plod niso opisani *(4)*.

ZAKLJUČEK

Uporaba cepiv v nosečnosti je omejena. Vsem nosečnicam, ki bodo noseče oz. bodo rodile v sezoni gripe, priporočamo cepljenje proti gripi z inaktiviranim cepivom. Ostala cepljenja z inaktiviranimi cepivi se v nosečnosti priporočajo le v primeru indikacij in, kadar je možno, šele v drugem ali tretjem trimesečju. Cepljenje z živimi cepivi je v nosečnosti prepovedano.

Če želimo preprečiti zbolevanje nosečnic za nalezljivimi boleznimi, ki jih lahko preprečimo s cepljenji, je najprimernejši čas za cepljenje pred zanositvijo. Ginekologi, ki se z ženskami v rodni dobi srečujejo pogosteje kot družinski zdravniki, bi morali preveriti njihovo precepljenost po programu in se prepričati, da so prebolele norice. V primeru, da nimajo opravljenih osnovnih cepljenj po programu, naj jim svetujejo dopolnitev manjkajočih odmerkov in v primeru, da niso prebolele noric in da so neimune, še cepljenje proti noricam (glej opomnik – tabela 1).

LITERATURA

1. Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, et al. Immunization programmes for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009; 49: 817–40.
2. Gonik B, Fasano N, Foster S. The obstetrician-gynecologist's role in adult immunization. Am J Obstet Gynecol. 2002; 187: 984–8.
3. Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2014. [internet] Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja[citirano 2014 Mar 10]. Dosegljivo na http://www.ivz.si
4. Advisory committee on immunization practices. Recommended adult immunization schedule: United States 2013. Ann Intern Med. 2013; 158: 191–9.
5. Badilla X, Morice A, Avilla-Aguero ML, et al. Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. Pediatr Infect Dis J. 2007; 26: 830–5.
6. Advisory committee on immunization practices. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. MMWR. 2013; 62: 1–43.
7. Spremljanje pojavljanja gripe v Sloveniji. [internet] Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja [citirano 2014 Mar 10]. Dosegljivo na http://www.ivz.si
8. Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus. Lancet. 2007; 370: 1947–59.
9. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji. [internet] Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja [citirano 2014 Mar 10]. Dosegljivo na http://www.ivz.si.
10. Profilaksa proti tetanusu po poškodbi. [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja [citirano 2014 Mar 10] Dosegljivo na http://www.ivz.si.
11. Advisory committee on immunization practice. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphteria and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women. MMWR. 2013; 62: 131–5.
12. Sheffield JS, Hickman A, Tang J, et al. Efficacy of an accelerated hepatitis B vaccination program during pregnancy. Obstet Gynecol. 2011; 117: 1130–5.
13. Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. Gastroenterology. 2006; 130: 1129–34.
14. Quiambao BP, Nohynek HM, Kayhty H, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among pregnant Filipino women and placental transfer of antibodies. Vaccine. 2007; 25: 4470–7.

15. Priporočila za cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu za zdravnike. [internet] [citirano 2014 Mar 10] Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/cepljenje/strokovna_javnost/navodila_in_priporočila/
16. McLean HQ, Fiebelkorn Ap, Temte JL, et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrom, and mumps. MMWR. 2013; 62: 1-34.
17. Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy: revisited. Reprod Toxicol. 2006; 21: 410-20.
18. Marin M, Guris D, Chaves SS, et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory committee for immunization practices. MMWR. 2007; 56: 1-48.
19. Tsai TF, Paul R, Lynberg MC, et al. Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy. J Infect Dis. 1993; 168: 1520-3.
20. Dana A, Buchanan KM, Goss MA, et al. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. Obstet Gynecol. 2009; 114: 1170-8.
21. Landes RD, Bass JW, Millunchick EW, et al. Neonatal rubella following postpartum maternal immunization. J Pediatr. 1980; 97: 465-7.

Tanja Premru - Sršen[1], Nina Osvald[2], Barbara Šajina Stritar[3], Faris Mujezinovič[4]

Okužba s parvovirusom B19 v nosečnosti

Parvovirus B19 Infection in Pregnancy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nosečnost, parvovirus B19, fetalna smrt, neimunski fetalni hidrops, intrauterina transfuzija

Parvovirus B19 (B19V) povzroča večinoma pri otrocih in mlajših odraslih blago bolezen eritema infectiosum ali peto otroško bolezen. V nosečnosti se virus v 33 do 51 % lahko prenese na plod, pri katerem zaradi inhibicije eritropeoze povzroči hudo anemijo, neimunski fetalni hidrops ali fetalno smrt. Vpliva tudi na srčno mišico, centralni živčni sistem in kosti ter najverjetneje povzroča kasnejši zastoj v nevrološkem razvoju pri otrocih. Ocenjujejo, da je od 25 do 45 % nosečnic seronegativnih, zato je možnost sveže okužbe v nosečnosti velika. Okužbo z B19V pri nosečnici ugotavljamo z določanjem specifičnih IgM- in IgG-protiteles in v dvomu z določanjem virusne DNA z metodo verižne reakcije s polimerazo. Pri plodu okužbo z B19V zanesljivo ugotavljamo z določanjem virusne DNA v plodovnici. Pri sumu na okužbo pri plodu ali potrjeni okužbi plod tedensko ultrazvočno spremljamo v terciarnem centru. Ob prvih znakih anemije ali hidropsa pri plodu plod zdravimo z intrauterino transfuzijo. Za preprečevanje sveže okužbe z B19V v nosečnosti je treba o tveganjih za plod ozaveščati ženske in zdravstvene delavce.

ABSTRACT

KEY WORDS: pregnancy, parvovirus B19V, fetal death, non-immune hydrops fetalis, intrauterine transfusion

Parvovirus B19 (B19V) causes a mild disease called erythema infectiosum, also known as the fifth disease, which usually affects children and young adults. The virus can be transferred to the fetus during pregnancy in 31–51% of the cases and can cause severe anemia, non-immune hydrops fetalis or fetal death due to inhibition of erythropoiesis. It also affects the heart muscle, central nervous system, bones, and most likely causes a subsequent arrest in children's neurological development. It is estimated that 25–45% of pregnant women are seronegative with a high risk of infection during pregnancy. A B19V infection in pregnant women is determined by detecting specific IgM and IgG antibodies, and in case of doubt, using the polymerase chain reaction method to detect viral DNA.

[1] Asist. dr. Tanja Premru - Sršen, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1525 Ljubljana; tanja.premru@guest.arnes.si

[2] Nina Osvald, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1525 Ljubljana

[3] Mag. Barbara Šajina Stritar, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1525 Ljubljana

[4] Doc. dr. Faris Mujezinovič, dr. med., Oddelek za perinatologijo, Klinika za ginekologijo in perinalotologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Fetal infection with B19V is confirmed by detecting viral DNA in the amniotic fluid. In the case of either a suspected or confirmed fetal infection, we monitor the fetus with an ultrasound screening in a tertiary centre. We treat the fetus with an intrauterine transfusion at the first signs of anemia or hydrops. To prevent fresh infections with B19V during pregnancy, we should raise awareness amongst women and healthcare workers about the risks it poses for the fetus.

UVOD

Humani parvovirus B19 (B19V) je leta 1975 odkril in o svojem odkritju poročal v Lancetu Cossart s sodelavci *(1)*. Preteklo je še celo desetletje, preden so B19V povezali z večinoma blago boleznijo eritema infectiosum, znano kot peta otroška bolezen, za katero zbolijo večinoma otroci in mlajši odrasli *(2)*. Pri bolniku se pojavi značilen izpuščaj po licih, ki spominja na rdečico po klofuti. Pri 10 % otrok in 80 % odraslih žensk se pojavi tudi bolečina v sklepih, pri katerih so iz sinovijske tekočine izolirali delce virusa *(3, 4)*. B19V je močan inhibitor eritropoeze, kar lahko povzroči dodatne zaplete. Pri ljudeh s predhodno motnjo v eritropoezi lahko povzroči hudo aplastično krizo *(5)*. Pri nosečnici se okužba lahko prenese na plod in pri njem pusti tudi trajne posledice *(6)*.

PATOGENEZA

Celični receptorji za B19V se nahajajo na eritroidnih progenitorskih celicah, kot so eritroblasti in megakariociti, zato je virus močan inhibitor hematopoeze. Receptorji se nahajajo tudi na eritrocitih, sinovijskih celicah, v posteljici, plodovem miokardu in na endotelijskih celicah *(7, 8)*. Razmnoževanje virusa je omejeno na eritroidne progenitorske celice, kar povzroči toksično okvaro celice in sproži apoptozo *(9–11)*. Ob okužbi viremija v krvi nosečnice doseže vrh približno v enem tednu. Simptomi, kot so eritem, blago povečana telesna temperatura, bolečine v sklepih in glavobol, se pojavijo približno od 10 do 14 dni po okužbi pri približno 50 % okuženih nosečnic. Do vertikalnega prenosa okužbe z nosečnice na plod pride v enem tednu do treh tednih po okužbi nosečnice. Tveganje za okužbo ploda je največje v času pojava protiteles IgM v serumu nosečnice, kar je predvidoma v času največje viremije, približno sedmi dan po okužbi *(12)*. Okužba pri plodu se lahko razreši spontano brez posledic ali pa vodi v resne zaplete, kot sta neimunski fetalni hidrops (angl. *non-immune fetal hydrops*, NIFH) in fetalna smrt. Zapleti pri plodu so posledica okužbe in lize eritroidnih progenitorskih celic z inhibicijo eritropoeze ter okužbe posteljice in miokarda *(13, 14)*.

EPIDEMIOLOGIJA

Okužba z B19V je pogosta in razširjena po vsem svetu. Virus se prenaša večinoma kapljično, lahko pa tudi s krvjo in krvnimi proizvodi ter vertikalno z nosečnice na plod *(6)*. Vertikalnega prenosa okužbe z nosečnice na plod ni, če ima nosečnica ob času izpostavljenosti virusu pridobljeno odpornost, torej ima v serumu prisotna protitelesa IgG proti B19V, ki naj bi zagotavljala dosmrtno zaščito pred novo okužbo. Epidemije zaradi B19V se pojavljajo na štiri leta, vrh pojavljanja okužbe v letu pa je pozno spomladi *(15)*. Seroprevalenca protiteles IgG proti B19V v populaciji je od 2 do 15 % pri otrocih, starih od enega leta do pet let, od 15 do 60 % pri otrocih, starih od 16 do 19 let, od 30 do 60 % pri odraslih in več kot 85 % pri starostnikih *(16)*. Seroprevalenca med ženskami v reproduktivnem obdobju je ocenjena na 66 % in je večja pri ženskah (73–89 %), ki delajo z otroki, in pri ženskah z otroki (81 %) *(17, 18)*. Ocenjujejo, da je od

25 do 45 % nosečnic seronegativnih, kar pomeni, da obstaja tveganje za svežo okužbo v nosečnosti pri dokajšnjem deležu nosečnic *(17)*. Ocenjena incidenca sveže okužbe z B19V v nosečnosti je od 1 do 2 % v endemičnem obdobju in se poveča na več kot 10 % v času epidemije *(19–21)*. Okužba se z nosečnice na plod prenese v od 32 do 51 % primerov, tveganje za zaplete pri plodu pa je približno 10-odstotno *(7, 22–24)*. Tveganje za zaplete pri plodu je večje, če do okužbe pride pred 22. tednom nosečnosti in pada z gestacijsko starostjo ploda, verjetno zaradi pasivnega prehoda materinih protiteles po 25. tednu nosečnosti, ki kasneje zaščitijo plod *(6, 25–28)*.

KLINIČNA SLIKA OKUŽBE PRI PLODU

Okužba s parvovirusom B19 se pri plodu lahko kaže s fetalno smrtjo, NIFH zaradi hude anemije, trombocitopenijo, hiperehogenim črevesjem, miokarditisom in z okvaro centralnega živčnega sistema. Možne so tudi kostne lezije *(29)*. Okužba lahko v 60 % poteka brez kliničnih znakov *(27, 30)*. Pri asimptomatski okužbi nosečnice je interval med verjetno okužbo nosečnice in pojavom znakov okužbe pri plodu lahko dolg od tri tedne do 15 tednov. Znake okužbe pri plodu lahko ultrazvočno ugotovimo med 17. in 33. tednom nosečnosti ne glede na gestacijsko starost ob času okužbe nosečnice (27).

Fetalna smrt

Plod v maternici najpogosteje umre med 20. in 24. tednom nosečnosti, opisane pa so tudi zgodnje fetalne smrti v 10. tednu in pozne v 41. tednu nosečnosti *(22)*. Plod lahko umre tudi brez znakov NIFH in inhibicije eritropoeze *(31)*. Pri pozitivnih protitelesih IgM proti B19V v serumu nosečnice je tveganje za fetalno smrt 1,7-krat večje *(32)*.

Neimunski fetalni hidrops

Opazovano tveganje za NIFH zaradi okužbe z B19V je med 3,9 do 11,9 % *(22, 27)*. Vzrok za nastanek NIFH je huda anemija, ki vodi v srčno odpoved. Anemija se najpogosteje pojavi v času hematopoeze v jetrih med 8. in 20. tednom nosečnosti, ker je v tem obdobju življenjska doba eritrocitov krajša kot v času hematopoeze v kostnem mozgu in vranici *(7, 33)*. Interval med okužbo z B19V in pojavom NIFH je običajno od dva tedna do šest tednov, lahko 10–12 tednov, izjemoma tudi 20 tednov *(33–35)*. Največja incidenca NIHF zaradi B19V je med 17. in 24. tednom nosečnosti *(23)*. Pri ultrazvočni preiskavi opazimo znake hidropsa z ascitesom, s kardiomegalijo in perikardialnim izlivom. V napredovali fazi se razvije generaliziran edem in debela edematozna posteljica. Slednja je, najverjetneje zaradi perfuzijskih motenj v njej, vzrok za razvoj preeklampsiji podobnega stanja pri nosečnici z edemi, hipertenzijo in proteinurijo. Stanje imenujemo sindrom ogledala (angl. *mirror syndrome*), ker so znaki pri nosečnici odsev znakov pri plodu *(21, 36)*.

Trombocitopenija

Pri plodu z anemijo in NIHF zaradi okužbe z B19V se lahko razvije tudi zmerna do huda trombocitopenija. Haan in sodelavci so opisali trombocitopenijo z manj kot 50×10^9/l trombocitov tik pred intrauterino transfuzijo pri od 14 od 30 plodov (46 %), okuženih z B19V *(37)*. Pri nobenem od teh plodov niso opazili prenatalne krvavitve.

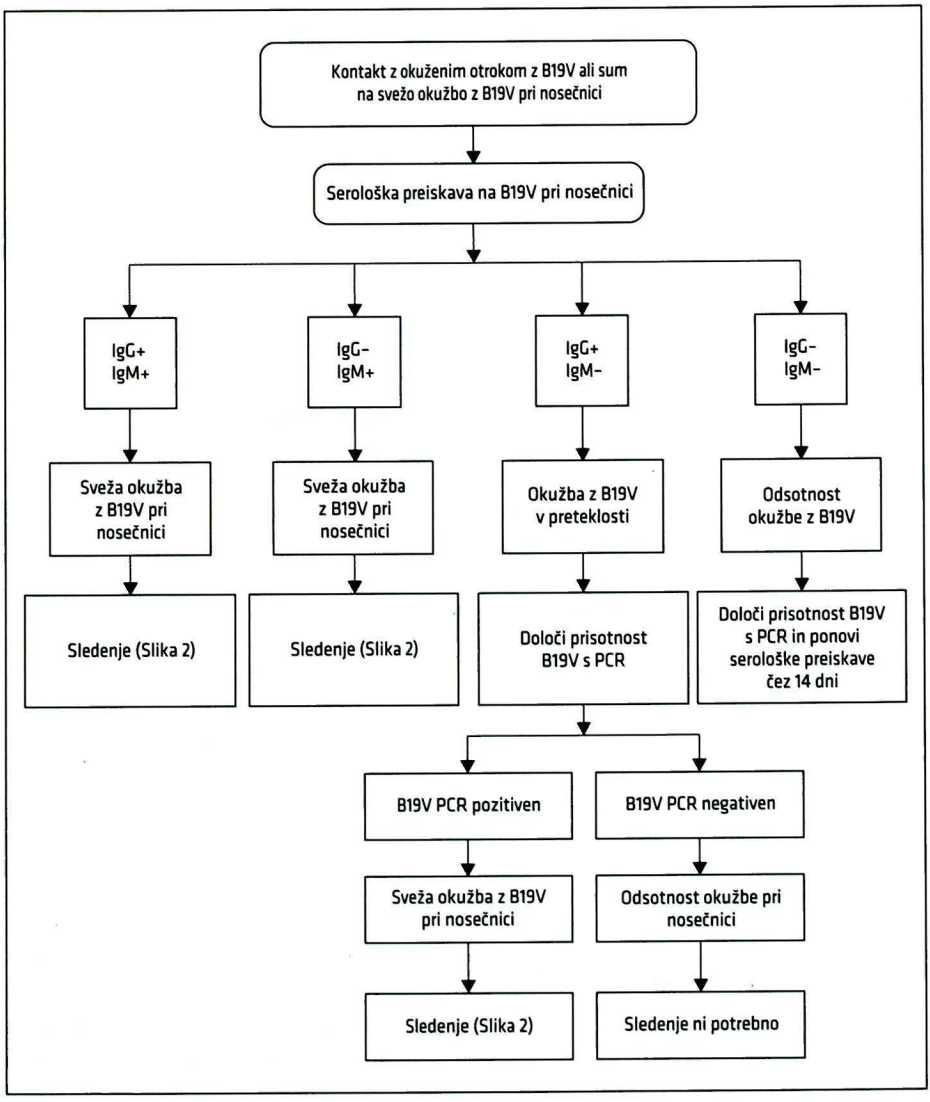
Nevrološke posledice

B19V lahko pri plodu in novorojenčku povzroči nevrološke zaplete, kot so encefalopatije, nepravilnosti v migraciji nevronov, motnje giracije in neonatalni encefalitis *(38–40)*. Manj je znanega o dolgoročnih nevroloških posledicah. Objavljeni sta bili le dve manjši raziskavi. V prvi raziskavi 20 preživelih otrok po intrauterini transfuziji zaradi NIFH po okužbi z B19V so poročali o dobri prognozi glede nevrološkega razvoja pri vseh, vendar se je pri sledenju izgubilo 35 % otrok *(41)*. V drugi raziskavi so pri treh od 28 (11 %)

otrok, starih od 1,5 do 13 let, ki so prejeli intrauterino transfuzijo zaradi anemije pri plodu po okužbi z B19V, ugotovili motnje v nevrološkem razvoju *(42, 43)*. Pri enem se je razvila cerebralna paraliza, pri dveh pa so opazovali izoliran hud zaostanek v nevrološkem razvoju. Nepravilnosti v razvoju centralnega živčnega sistema so lahko posledica hipoksično-ishemične poškodbe možganov zaradi hude anemije in NIFH.

Obolevnost otrok

Pri 1095 otrocih v danski raziskavi s povprečno starostjo 9,2 let, ki so se rodili materam s svežo okužbo z B19V v nosečnosti, niso opazili povečanega tveganja za 19 od 20 bolezni, ki so jih opazovali *(44)*. Opazili pa so šestkrat večje tveganje za nastanek raka osrednjega živčnega sistema, vendar je bilo število otrok majhno.



Slika 1. Ugotavljanje okužbe z B19V pri nosečnici *(36)*.

DIAGNOZA OKUŽBE Z B19V V NOSEČNOSTI

Na okužbo z B19V v nosečnosti posumimo ob stiku z obolelim, pojavu kliničnih znakov bolezni ali ob pojavu znakov pri plodu, kot sta zmanjšano plodovo gibanje ali hidrops.

Ugotavljanje okužbe pri nosečnici

Okužba z B19V lahko poteka subklinično, zato se ne moremo zanašati samo na klinične znake, značilne za bolezen.

Okužbo z B19V ugotavljamo z določanjem specifičnih protiteles IgM in IgG v serumu nosečnice (slika 1). Protitelesa IgM lahko zaznamo med sedmim in desetim dnevom po okužbi. Vrh dosežejo med desetim in 14. dnem in nato v naslednjih dveh do treh mesecih padajo *(45)*. Protitelesa IgG postopno naraščajo od 14. dneva po okužbi in dosežejo plato po štirih tednih *(45)*. IgG-protitelesa naj bi bila prisotna v serumu dolgo časa in naj bi zagotavljala dosmrtno zaščito pred ponovno okužbo. V času po okužbi je približno sedemdnevno okno, ko v serumu ni specifičnih protiteles, kar moramo upoštevati pri ugotavljanju okužbe *(46)*.

Občutljivost določanja protiteles IgM pri nosečnici med 8. in 12. tednom po okužbi je med 63 in 94 %, medtem ko lahko z DNA-testom pravilno ugotovimo okužbo v 96 % *(27, 47, 48)*. V dvomu lahko analiza z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) pomembno prispeva k natančnosti ugotavljanja okužbe pri nosečnici, vedeti pa moramo, da se nizek nivo B19V DNA lahko ohranja še dolgo po akutni okužbi *(49)*.

Ugotavljanje okužbe pri plodu

Okužbe pri plodu z določanjem protiteles proti B19V v serumu nosečnice ali ploda ne moremo zanesljivo ugotoviti *(46, 49)*. Učinkovito jo lahko ugotavljamo z določanjem virusne DNA z metodo PCR v plodovi krvi ali plodovnici *(49, 50)*. Koncentracija virusne DNA v plodovnici je lahko visoka in se ohranja ves čas okužbe pri plodu. Zato lahko z amniocentezo dokaj zanesljivo dokažemo okužbo pri plodu, vendar je poseg indiciran le v primerih, ko menimo, da je okužba pri plodu zelo verjetna, testi pri nosečnici in ultrazvočne preiskave pa niso prepričljivi *(49–51)*.

Ugotavljanje zapletov pri plodu

Pri dokazani okužbi pri nosečnici ali sumu na njo plod ultrazvočno spremljamo. Osnovni cilj ultrazvočnih preiskav je ugotavljanje anemije pri plodu in NIHF. Anemijo pri plodu lahko dokaj zanesljivo ugotovimo z neinvazivnimi dopplerskimi ultrazvočnimi meritvami največje hitrosti pretoka krvi v sistoli v srednjih možganskih arterijah *(52)*.

Hidrops, ki nastane zaradi anemije, se prične z ascitesom ter s povečanjem plodovega srca z zadebelitvijo srčne stene. Nezdravljen hidrops napreduje in se kaže z edemom kože, s perikardialnim izlivom in z zadebelitvijo posteljice. Plevralni izliv se razvije pozno in pri anemičnem plodu navadno ni velik. Količina plodovnice je običajno normalna ali manjša, polihidramnij se le redko pojavi *(26)*.

PREDLOG POSTOPKOV V NOSEČNOSTI PRI DOKAZANI OKUŽBI S PARVOVIRUSOM B19 PRI NOSEČNICI

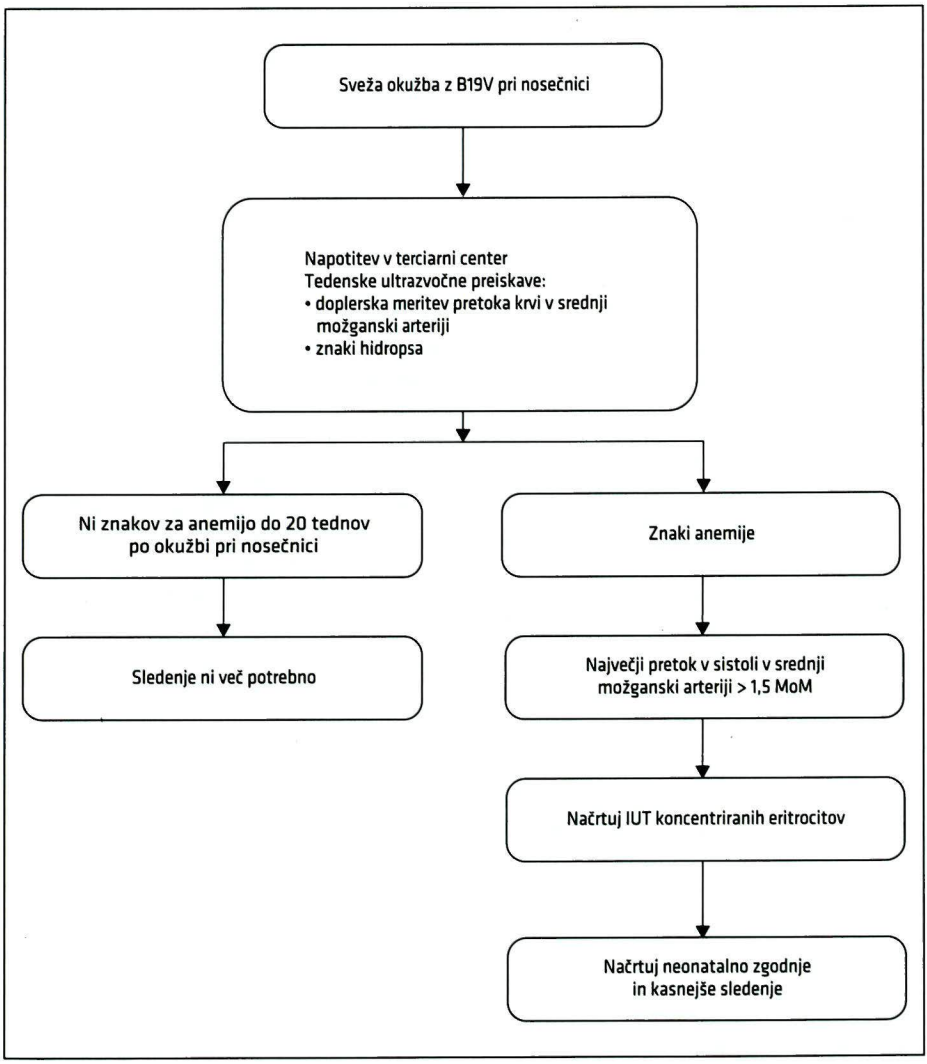
Pri potrjeni okužbi z B19V pri nosečnici plod tedensko ultrazvočno spremljamo v terciarnem centru z doplerskimi ultrazvočnimi meritvami največjega pretoka krvi v sistoli v srednji možganski arteriji. Pozorni smo tudi na zgodnje znake hidropsa (slika 2). Plod spremljamo od 12 do 20 tednov po okužbi pri nosečnici. Pri prvih znakih anemije ali hidropsa plod zdravimo z intrauterino transfuzijo (IUT). S pravočasno IUT lahko preprečimo fetalno smrt. Za izboljšanje plodovega stanja navadno zadošča že ena IUT. Po IUT lahko preteče tudi več tednov, preden znaki hidropsa postopno izginejo.

Pomen trombocitopenije pri plodu ni povsem razjasnjen. Čeprav lahko intrauterino

transfuzijo trombocitov opravimo dokaj varno, pa je pri anemičnem plodu, ki ima lahko prizadeto tudi srce, treba paziti, da ploda ne obremenimo s preveliko količino transfundiranih krvnih pripravkov in dodatno poslabšamo stanje zaradi srčnega popuščanja.

PREPREČEVANJE OKUŽBE Z B19V PRI NOSEČNICI

Da bi se izognili obolevnosti in umrljivosti plodov zaradi okužbe z B19V, je najprimernejše preprečevanje okužbe pri nosečnici. Cepivo proti B19V je še v razvoju in ni na voljo za klinično uporabo, zato so potrebni drugi preventivni ukrepi, kot je ozaveščanje žensk v reproduktivnem obdobju in zdravstvenih delavcev o tveganjih sveže okužbe v nosečnosti. V raziskavah se je namreč pokazalo, da imajo ne samo ženske, temveč tudi zdravniki pomanjkljivo znanje o tveganjih okužb v nosečnosti *(53–55)*.



Slika 2. Postopki pri sveži okužbi s B19V pri nosečnici *(36)*.

LITERATURA

1. Cossart YE, Field AM, Cant B, et al. Parvovirus-like particles in human sera. Lancet. 1975; 1: 72–3.
2. Anderson MJ, Lewis E, Kidd IM, et al. An outbreak of erythema infectiosum associated with human parvovirus infection. J Hyg (Lond). 1984; 93: 85–93.
3. Dijkmans BA, Breedveld FC, Weiland HT. Acute joint symptoms in a parvovirus infection. Ned Tijdschr Geneeskd. 1986; 130: 1702–5.
4. Dijkmans BA, van Elsacker-Niele AM, Salimans MM, et al. Human parvovirus B19 DNA in synovial fluid. Arthritis Rheum. 1988; 31: 279–81.
5. Rao KR, Patel AR, Anderson MJ, et al. Infection with parvovirus-like virus and aplastic crisis in chronic hemolytic anemia. Ann Intern Med. 1983; 98: 930–2.
6. Enders M, Weidner A, Zoellner I, et al. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. Prenat Diagn 2004; 24: 513–8.
7. Chisaka H, Morita E, Yaegashi N, et al. Parvovirus B19 and the pathogenesis of anemia. Rev Med Virol. 2003; 13: 347–59.
8. Young NS, Brown KE. Mechanics of disease: parvovirus B19. N Engl J Med. 2004; 350: 586–97.
9. Yaegashi N, Niinuma T, Chisaka H, et al. Parvovirus B19 infection induces apoptosis of erythroid cells in vitro and in vivo. J Infect. 1999; 39: 68–76.
10. Weigel-Kelley KA, Yoder MC, Srivastava A. 51 integrin as a cellular coreceptor for human parvovirus B19: requirement of functional activation of 1 integrin for viral entry. Blood. 2003; 102: 3927–33.
11. Munakata Y, Saito-Ito T, Kumura-Ishii K, et al. Ku80 autoantigen as a cellular coreceptor for human parvovirus B19 infection. Blood. 2005; 106: 3449–56.
12. de Haan TR, Oepkes D, Beersma MFC, et al. Aetiology, diagnosis and treatment of hydrops foetalis. Current Pediatr Rev. 2005; 1: 63–72.
13. Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. J Intern Med. 2006; 260: 285–304.
14. Pasquinelli G, Bonvicini F, Foroni L, et al. Placental endothelial cells can be productively infected by Parvovirus B19. J Clin Virol. 2009; 44: 33–8.
15. Kooistra K, Mesman HJ, de Waal M, et al. Epidemiology of high-level parvovirus B19 viraemia among Dutch blood donors. Vox Sang. 2011; 100: 261–6.
16. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. Clin Microbiol Rev. 2002; 15: 485–505.
17. Rohrer C, Gartner B, Sauerbrei A, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. Epidemiol Infect. 2008; 136: 1564–75.
18. van Rijckevorsel GG, Bovée LP, Damen M, et al. Increased seroprevalence of IgG-class antibodies against cytomegalovirus, parvovirus B19, and varicella-zoster virus in women working in child day care. BMC Public Health. 2012; 12: 475.
19. Valeur-Jensen AK, Pedersen CB, Westergaard T, et al. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy. JAMA. 1999; 281: 1099–1105.
20. Dembinski J, Eis-Hubinger AM, Maar J, et al. Long term follow up of serostatus after maternofetal parvovirus B19 infection. Arch Dis Child. 2003; 88: 219–21.
21. de Jong EP, de Haan TR, Kroes AC, et al. Parvovirus B19 infection in pregnancy. J Clin Virol. 2006; 36: 1–7.
22. Norbeck O, Papadogiannakis N, Petersson K, et al. Revised clinical presentation of parvovirus B19 associated intrauterine fetal death. Clin Infect Dis. 2002; 35: 1032–8.
23. Enders M, Klingel K, Weidner A, et al. Risk of fetal hydrops and nonhydropic late intrauterine fetal death after gestational parvovirus B19 infection. J Clin Virol. 2010; 49: 163–8.
24. Puccetti C, Contoli M, Bonvicini F, et al. Parvovirus B19 in pregnancy: possible consequences of vertical transmission. Prenat Diagn. 2012; 32: 897–902.
25. Brkic S, Bogavac MA, Simin N, et al. Unusual high rate of asymptomatic maternal parvovirus B19 infection associated with severe fetal outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011; 24: 647–9.
26. van Kamp IL, Klumper FJ, Bakkum RS, et al. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. Am J Obstet Gynecol. 2001; 185: 668–73.
27. Bonvicini F, Puccetti C, Salfi NC, et al. Gestational and fetal outcomes in b19 maternal infection: a problem of diagnosis. J Clin Microbiol. 2011; 49: 3514–8.
28. Weiffenbach J, Bald R, Gloning KP, et al. Serological and virological analysis of maternal and fetal blood samples in prenatal human parvovirus b19 infection. J Infect Dis. 2012; 205: 782–8.

29. Cantey JB, Pritchard MA, Sánchez PJ. Bone lesions in an infant with congenital parvovirus b19 infection. Pediatrics. 2013; 131: e1659-63.

30. Koch WC, Harger JH, Barnstein B, et al. Serologic and virologic evidence for frequent intrauterine transmission of human parvovirus B19 with a primary maternal infection during pregnancy. Pediatr Infect Dis J. 1998; 17: 489-494.

31. Nyman M, Skjoldebrand-Sparre L, Broliden K. Nonhydropic intrauterine fetal death more than 5 months after primary parvovirus B19 infection. J Perinat Med. 2005; 33: 176-8.

32. Lassen J, Jensen AK, Bager P, et al. Parvovirus B19 infection in the first trimester of pregnancy and risk of fetal loss: a population-based case-control study. Am J Epidemiol. 2012; 176: 803-7.

33. Yaegashi N, Niinuma T, Chisaka H, et al. The incidence of, and factors leading to, parvovirus B19-related hydrops fetalis following maternal infection; report of 10 cases and meta-analysis. J Infect. 1998; 37: 28-35.

34. Simms RA, Liebling RE, Patel RR, et al. Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medicine unit. Fetal Diagn Ther. 2009; 25: 373-8.

35. Nunoue T, Kusuhara K, Hara T. Human fetal infection with parvovirus B19: maternal infection time in gestation, viral persistence and fetal prognosis. Pediatr Infect Dis J. 2002; 21: 1133-6.

36. Dijkmans AC, de Jong EP, Dijkmans BA, et al. Parvovirus B19 in pregnancy: prenatal diagnosis and management of fetal complications. Curr Opin Obstet Gynecol. 2012; 24: 95-101.

37. de Haan TR, Van den Akker ESA, Porcelijn L, et al. Thrombocytopenia in hydropic fetuses with parvovirus B19 infection: incidence, treatment and correlation with fetal B19 viral load. BJOG. 2008; 115: 76-81.

38. Pistorius LR, Smal J, de Haan TR, et al. Disturbance of cerebral neuronal migration following congenital parvovirus B19 infection. Fetal Diagn Ther. 2008; 24:491-4.

39. Isumi H, Nunoue T, Nishida A, et al. Fetal brain infection with human parvovirus B19. Pediatr Neurol. 1999; 21: 661-663

40. Courtier J, Schauer GM, Parer JT, et al. Polymicrogyria in a fetus with human parvovirus B19 infection: a case with radiologic-pathologic correlation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012; 40: 604-6.

41. Dembinski J, Haverkamp F, Maara H, et al. Neurodevelopmental outcome after intrauterine red cell transfusion for parvovirus B19-induced fetal hydrops. BJOG. 2002; 109: 1232-4.

42. Nagel HT, de Haan TR, Vandenbussche FP, et al. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. Obstet Gynecol. 2007; 109: 42-7.

43. De Jong EP, Lindenburg IT, van Klink JM, et al. Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome. Am J Obstet Gynecol. 2012; 206: 204.e1-5.

44. Lassen J, Bager P, Wohlfahrt J, et al. Parvovirus B19 infection in pregnancy and subsequent morbidity and mortality in offspring. Int J Epidemiol. 2013; 42: 1070-6.

45. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, et al. Experimental parvoviral infection in humans. J Infect Dis. 1985; 152: 257-265.

46. Beersma MF, Claas EC, Sopaheluakan T, et al. Parvovirus B19 viral loads in relation to VP1 and VP2 antibody responses in diagnostic blood samples. J Clin Virol. 2005; 34: 71-5.

47. Bredl S, Plentz A, Wenzel JJ, et al. False-negative serology in patients with acute parvovirus B19 infection. J Clin Virol. 2011; 51: 115-20.

48. Enders M, Helbig S, Hunjet A, et al. Comparative evaluation of two commercial enzyme immunoassays for serodiagnosis of human parvovirus B19 infection. J Virol Methods. 2007; 146: 409-13.

49. Enders M, Weidner A, Rosenthal T, et al. Improved diagnosis of gestational parvovirus B19 infection at the time of nonimmune fetal hydrops. J Infect Dis. 2008; 197: 58-62.

50. de Haan TR, Beersma MF, Oepkes D, et al. Parvovirus B19 infection in pregnancy: maternal and fetal viral load measurements related to clinical parameters. Prenat Diagn. 2007; 27: 46-50.

51. Adams LL, Gungor S, Turan S, et al. When are amniotic fluid viral PCR studies indicated in prenatal diagnosis? Prenat Diagn. 2012; 32: 88-93.

52. Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, et al. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001; 18: 232-6.

53. Bernstein DI, El Sahly HM, Keitel WA, et al. Safety and immunogenicity of a candidate parvovirus B19 vaccine. Vaccine. 2011; 29: 7357-63.

54. Jeon J, Victor M, Adler SP, et al. Knowledge and awareness of congenital cytomegalovirus among women. Infect Dis Obstet Gynecol. 2006; 2006: 80383.

55. Vossen A, de Vries J, van der Zeijst B. The 2008 congenital cytomegalovirus conference; 2008 Nov 5-7; Atlanta. Centers for Disease Control and Prevention: Atlanta; 2009.

Irena Tonin Bolcar[1], Gorazd Kavšek[2]

Gripa in nosečnost

Influenza and Pregnancy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: influenca, nosečnost, cepljenje, antivirusna zdravila

Gripa (influenca) predstavlja velik javnozdravstveni problem, saj ogroža vse prebivalstvo, predvsem starejše ljudi in pa rizične skupine ljudi, kamor spadajo tudi nosečnice. Pri nosečih ženskah, je klinični potek hujši, okrevanje daljše ter smrtnost večja, kot v splošni populaciji. Centers for Disease Control and prevention (CDC) in American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) priporočata, da se vse ženske, ki bodo ali so nosče v času sezonske gripe, cepijo proti sezonski gripi in H1N1 pandemski gripi z inaktiviranim-mrtvim cepivom, ne glede na trajanje nosečnosti. Cepljenje nosečnic zmanjša tudi obolevnost in umrljivost otrok do šestega meseca starosti. Nosečnica pri kateri sumimo ali pa imamo potrjeno okužbo z gripo, se mora zdraviti empirično z antivirusnimi zdravili. Ker je pri nosečnici zelo pomembno, da se zdravljenje začne čim prej, postavimo diagnozo gripe klinično. Kljub vsem priporočilom pa ostaja precepljenost nosečnic izjemno majhna.

ABSTRACT

KEY WORDS: influenza, pregnancy, vaccination, antiviral therapy

Influenza infection, with its accompanying morbidity and mortality, represents a major public health concern to the elderly and high risk groups, including pregnant women. Pregnant women are more likely to develop severe illness and to die than the general population. In recognition of the dangers associated with influenza in pregnancy the Center for Disease Control and Prevention (CDC) and the American College of Obstetricians and Gynecolgists(ACOG) have strongly recommended that all women who are pregnant or will be pregnant during influenza season receive inactivated, seasonal and H1N1 influenza vaccine, regardless of the trimester. In addition immunizing pregnant women would provide protection to both mothers and infants for up to six months after birth. Pregnant women with suspected or confirmed influenza should receive prompt empiric treatment with an appropriate antiviral medication. The diagnosis of influenza should be made clinically, without waiting for results from diagnostic testing. Despite these recommendations, however, influenza vaccination rates in pregnant women remain disappointingly low.

[1] Irena Tonin Bolcar, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

[2] Mag. Gorazd Kavšek, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

UVOD

Gripa (influenca) je akutna nalezljiva bolezen, ki jo povzročajo virusi influence A in B. Bolezen se začne nenadoma, po 1–3-dnevni inkubaciji z visoko vročino do 40 °C, mrazenjem, utrujenostjo, glavobolom in bolečinami v mišicah ter križu. Pojavijo se pekoče bolečine v očeh, hripavost in suh kašelj. Klinična slika je podobna sliki prehlada ali okužbe zgornjih dihal, čeprav je telesna temperatura lahko zelo visoka. Bolezen navadno traja 1 teden.

Pri ogroženih bolnikih, kamor spadajo tudi nosečnice, je klinični potek hujši, okrevanje daljše ter smrtnost večja. V pandemiji H1N1 leta 2009 je v ZDA, 22,6 % nosečnic okuženih s pandemsko gripo, potrebovalo oskrbo v enoti za intenzivno nego. 5 % nosečnic, ki so bile okužene z pandemsko gripo je umrlo *(1)*.

Hujša oblika gripe v nosečnosti je najverjetneje povezana z fiziološkimi spremembami v nosečnosti: spremembe v kardiovaskularnem in respiratornem sistemu privedeta do povišanega srčnega utripa in večje porabe kisika, zmanjšana je kapaciteta pljuč in spremembe v imunosti privedejo do zmanjšane celično pogojene imunosti. Po nekaterih podatkih naj bi bile najbolj ogrožene nosečnice v tretjem trimesečju in štiri tedne po porodu. Sicer ni podatka o tem ali so nosečnice bolj dovzetne za okužbo, vendar pa je okužba z gripo pri njih veliko bolj resna *(2)*. Temperatura je dolgotrajnejša, bolnice so lahko močno prizadete, kašelj je vse hujši, pojavijo se lahko klinični znaki pljučnice. Značilno za pljučnico, ki jo povzroča virus gripe je, da splošni znaki ne izzvenijo, stanje bolnika se ves čas slabša, telesna temperatura ostaja visoka, pojavita se dispneja in cianoza. Fizikalni izvid in rentgenska slika pljuč kažeta na prizadetost pljučnega intersticija, ki ponavadi prizadene obe pljučni krili. Plinska analiza pokaže hipoksemijo. Zmedenost, neprištevnost in koma nakazujejo encefalitis, motnje v srčnem ritmu pa miokarditis. Sicer sta miokarditis in perikarditis zelo redka zapleta influence, se pa pri srčnih bolnikih lahko končata smrtno. Večinoma ne zaradi miokarditisa, ampak zaradi pljučnice ali dekompenzacije srca ob influenci.

VPLIVI NA PLOD

Zaenkrat ne obstajajo smernice za sledenje ploda pri nosečnicah okuženih z gripo. Kljub temu, da virus gripe naj ne bi prehajal posteljice, obstajajo v literaturi tudi podatki, ki trdijo nasprotno *(3, 4)*. Poleg tega pa poročajo, da je pri nosečnicah z gripo več spontanih splavov, prezgodnjih porodov, plodov z nizko porodno težo in več smrti ploda. Nekatere raziskave so pokazale, da se poveča verjetnost za prirojene napake (razcep ustnice, defekt nevralne cevi, prirojene srčne napake). Dejavnik tveganja za nekatere prirojene napake je visoka vročina, ki spremlja okužbo z virusom gripe *(5)*.

PRIPOROČILA

Cepljenje z inaktiviranim cepivom gripe je priporočljivo za nosečnice že od leta 1960 *(6)*.

Leta 2004 so Centers for Disease Control and Prevention (CDC) izdali priporočila, ki jih podpira tudi American College of Obstetricians and Gynecologists in sicer, da naj se vse ženske, ki bodo ali so noseče v času sezonske gripe, cepijo proti gripi. Cepljenje z živim atenuiranim cepivom v obliki intranazalnega spreja je v nosečnosti kontraindicirano, zato nosečnice cepimo z inaktiviranim – mrtvim cepivom, ki vsebuje antigene, ki jih za jesensko-zimsko sezono priporoči Svetovna zdravstvena organizacija *(7)*. Cepijo se lahko noseče ženske ne glede na trajanje nosečnosti *(8)*.

Cepljenje nosečnic dokazano zmanjša obolevnost in umrljivost nosečnic ter otrok do šestega meseca starosti *(5, 8)*. Ti otroci spadajo v rizično skupino za okužbo z virusom gripe. Materna antenatalna imunizacija povzroči nastanek IgG protiteles, z mlekom pa otrok dobi še IgA protitelesa *(9)*.

Kljub takim priporočilom je število cepljenih nosečnic zelo majhno. Po letu 2009, po pandemiji z H1N1 gripo, se je število cepljenih nosečnic v ZDA povzpelo na 50 % *(5)*. V sezoni 2012/2013 se je po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje, v Sloveniji za sezonsko gripo cepilo 35.183 ljudi, od tega 295 nosečnic (18 nosečnic s kroničnimi boleznimi ter 277 zdravih nosečih žensk) *(10)*.

Ker pa cepljenje za gripo ni 100 % učinkovito, moramo vsako nosečnico z znaki gripe, kljub temu da je bila cepljena, pozorno obravnavati. Nosečnica z sumom na ali potrjeno okužbo z gripo, se mora zdraviti empirično s protivirusnimi zdravili *(7)*.

Kemoprofilaksa s protivirusnimi zdravili

V primeru, da noseča ženska pride v kontakt z osebo, ki preboleva gripo, je priporočljivo nosečnico zaščititi z antivirusnimi zdravili (zaviralci nevraminidaz). Zdravilo izbora za kemoprofilakso pri nosečih ženskah je zanamivir (Relenza™), vendar je potrebna posebna previdnost, predvsem pri nosečih ženskah z astmo. Zanamivir je namreč zdravilo v obliki praška, ki ga bolnice s pomočjo Diskhaler-ja vdihnejo v pljuča, na ta način ima zdravilo manj sistemskih učinkov. Alternativa temu načinu zdravljenja je oseltamivir (Tamiflu®), ki je v obliki tablet. Zdravljenje se mora začeti čim prej, najkasneje v 36 urah po stiku z okuženo osebo *(7)*.

Odmerjanje (preventivni odmerki):
zanamivir: 2 vdiha 1 ×/dan 10 dni
oseltamivir: 1 tableta/dan 10 dni

Zdravljenje v primeru okužbe z virusom gripe

Ker je pri nosečnici zelo pomembno, da se zdravljenje začne čim prej, postavimo diagnozo gripe klinično. Trenutni diagnostični testi niso dovolj senzitivni, da bi lahko zanesljivo izključili okužbo z virusom gripe. Testi, ki so bolj občutljivi, obstajajo, a so bolj zamudni *(5)*.

Z zdravljenjem je treba pričeti, če je le mogoče, znotraj 48 ur od pojava simptomov gripe. Raziskave kažejo, da ima poznejša uvedba zdravljenja manjši učinek *(1, 7)*.

Za zdravljenje gripe v nosečnosti se uporablja oseltamivir, zaradi njegovega sistemskega delovanja in večjega števila kliničnih izkušenj z njegovo uporabo v nosečnosti.

Zdravilo oseltamivir lahko nosečnici, ki jo obravnavamo ambulantno, predpišemo na zeleni recept. Ob tem prijavimo tudi primer nalezljive bolezni.

Odmerjanje (terapevtski odmerki):
oseltamivir: 2 × 1 tbl (75 mg) 5 dni
zanamivir: 2 vdiha (vsebina 2 pretisnih omotov) 2 ×/dan 5 dni

Ženske po porodu

Ženske po porodu lahko imuniziramo z inaktiviranim cepivom gripe ali pa z živim oslabljenim cepivom v obliki intranazalnega spreja. Dojenje ni kontraindicirano pri donošenih, kot tudi ne pri nedonošenih otrocih *(9)*.

Zdravi novorojenčki pri materah z gripo

Če se otroci rodijo v porodnišnici, ki se ravna po standadih, kako ravnati v primeru okužbe, se jih obravnava kot izpostavljene in ne okužene. CDC priporoča izolacijo novorojenčka od matere, ki ima sum na gripo, dokler niso doseženi naslednji kriteriji *(7)*:

- otročnica dobiva protivirusna zdravila 48 ur,
- otročnica je afebrilna brez antipiretika 24 ur in
- otročnica je sposobna sama skrbeti za higieno pri kašlju in izločkih iz nosu.

Če osamitev novorojenčka ni možna, je dobro, da je otrok oddaljen od matere in da zanj skrbi zdrava odrasla oseba. V času osamitve naj si mati mleko izbrizgava in naj otroka nahrani zdrava odrasla oseba. Mleko naj ne bi bilo vir prenosa okužbe z virusom gripe. Vse osebe, ki živijo z dojenčkom, starim manj kot šest mesecev, bi se morale cepiti *(7)*.

ZAKLJUČEK

Gripa je resna nalezljiva bolezen, ki ima v nosečnosti pogosteje hujši potek in se lahko konča tudi s smrtjo nosečnice ali ploda. Cepljenje nosečnic za sezonsko gripo zmanjša možnost hudih zapletov v nosečnosti. Poleg tega, da zaščitimo nosečnico, s cepljenjem zaščitimo še novorojenčka. Cepljenje z inaktiviranim cepivom zaščiti proti sezonski gripi in H1N1 pandemski gripi. Cepivo je varno, tako za nosečnico kot za novorojenčka, zato bi moral biti naš cilj čim višja precepljenost nosečnic. Edina kontraindikacija za cepljenje je huda alergija na jajca *(7, 11, 12)*.

LITERATURA

1. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. JAMA. 2010; 303: 1517–1525.
2. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet. 2009; 374: 451.
3. Irving WL, James DK, Stephenson T, et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. BJOG. 2000; 107: 1282.
4. Gu J, Xie Z, Gao Z., et al. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: a molecular pathology study. Lancet. 2007; 370: 1137.
5. Influenza and pregnancy [internet]. Up to Date. c2014 [citirano 2014 Mar 9] Dosegljivo na: http://www.uptodate.com/contents/influenza-and pregnancy?source=search_result&search=pregnancy+influenza&selectedTitle=1%7E15.
6. Burney LE. Influenza immunization: Statement. Public Health Rep. 1960; 75: 944.
7. Summary Recommendations: Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – (ACIP) – United States, 2013–14 Influenza Prevention and Control Recommendations. [internet] [citirano 2014 Mar 9]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/2013-summary-recommendations.htm
8. Schlaudecker EP, McNeal MM, Dodd CN, et al. Pregnancy modifies the antibody response to trivalent influenza immunization. J Infect Dis. 2012; 206: 1670.
9. Adegbola R, Nesin M, Wairagkar N. Immunogenicity and efficacy of influenza immunization during pregnancy: recent and ongoing studies. Am J Obstet Gynecol. 2012; 07 (3 Suppl): S28–32.
10. Cepljenje proti gripi v sezoni 2012/2013 [internet] [citirano 28. 3. 2014]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/gradiva_cepljenje?pi=5&_5_Filename=attName.png&_5_MediaId=6832&_5_AutoResize=false&pl=106-5.3.
11. Zeiger RS. Current issues with influenza vaccination in egg allergy. J Allergy Clin Imunol. 2002; 110: 834–40.
12. James JM, Zeiger RS, Lester MR, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. J Pediatr. 1998; 133 (5): 624–8.

Vesna Fabjan Vodušek[1]

Genitalni herpes v nosečnosti

Genital Herpes in Pregnancy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: virus herpesa simpleksa tipa 1, virus herpesa simpleksa tipa 2, prenos okužbe, terapija, preprečevanje okužbe, neonatalna obolevnost in smrtnost.

Genitalni herpes (povzročen z virusom herpesa simpleksa – HSV) je zelo pogosta spolno prenosljiva okužba z virusom, ki ga najdemo po vsem svetu. Povzroča ga virus herpesa simpleksa tip 1 (HSV-1) in tipa 2 (HSV-2). V splošni populaciji je pogostnost okužbe s HSV-1 30–50 %, s HSV-2 pa 50–70 %. V nosečnosti nas najbolj skrbi prenos okužbe z matere na plod, saj je neonatalna okužba s HSV povezana z zelo visoko obolevnostjo in smrtnostjo. Tveganje močno zviša primarna okužba s HSV v zadnji tretjini nosečnosti ali zagon bolezni v času poroda. Protivirusno zdravljenje lahko skrajša trajanje simptomov in znakov primarne in ponovne okužbe, jih pa ne zdravi. V nosečnosti je potrebno zdraviti tako primarno okužbo s HSV kot tudi vsak ponoven zagon bolezni. Predvsem pa je potrebna ustrezna in pravočasna preventivna terapija ob koncu nosečnosti, s katero želimo preprečiti ponoven zagon bolezni in ki posredno zmanjša število carskih rezov!

ABSTRACT

KEY WORDS: herpes simplex virus 1, herpes simplex virus 2, infection transmission, therapy, prevention of infections, neonatal morbidity and mortality

Genital herpes (caused by herpes simplex virus-HSV) is a very common, sexually transmitted disease that is found all over the world. It is caused by Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2). In the general population, the incidence of the infection with HSV-1 is 30–50 % and with HSV-2 it is 50–70 %. During pregnancy, the transmission of the infection from the mother to the fetus is most worrying, since the neonatal HSV infection is associated with high morbidity and mortality. Primary infection with HSV in the last third of the pregnancy or a recurrent infection at the time of birth greatly increases the risk. Antiviral therapy may shorten the duration of symptoms and signs of primary and recurrent infection, but it does not cure it. During pregnancy, it is necessary to treat both the primary infection with HSV as well as every recurrent disease to lower the risk of neonatal complications. Above all, the need for appropriate and timely preventive therapy at the end of the pregnancy helps us indirectly reduce the number of cesareans.

[1] Vesna Fabjan Vodušek, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1525 Ljubljana; vesna.fabjan@mf.uni-lj.si

UVOD

Genitalni herpes je zelo pogosta spolno prenosljiva okužba z virusom, ki jo najdemo po vsem svetu. V nosečnosti nas pri okužbi s virusom herpesa simpleksa (HSV) najbolj skrbi prenos okužbe z matere na plod, saj je neonatalna okužba z njim povezana z zelo visoko obolevnostjo in smrtnostjo. Največjo nevarnost prenosa z matere na plod predstavlja sveža okužba v času 2–3 mesece pred porodom in med porodom. Težavo predstavlja tudi dejstvo, da je nosečnica viruletna tik pred izbruhom kliničnih znakov, torej ko je klinično še »zdrava«. Večino teh spolnih okužb povzroča virus herpesa simpleksa 2 (HSV-2), vendar je vedno pogostejši povzročitelj genitalnega herpesa tudi virus herpesa simpleksa 1 (HSV-1). Pogostnost okužbe (v splošni populaciji) s HSV-1 je 30–50 %, s HSV-2 pa 50–70 % *(1)*.

Protivirusno zdravljenje lahko skrajša trajanje simptomov in znakov primarne okužbe, jih pa ne zdravi. Klinične ponovitve bolezni so lahko pogoste in s težkim kliničnim potekom, tako da se njihovo ponavljanje prepreči z nenehnim preventivnim jemanjem protivirusnega zdravila v daljšem obdobju *(2)*.

V nosečnosti je potrebno zdraviti tako primarno okužbo s HSV kot tudi vsak ponoven zagon bolezni. Predvsem pa je potrebna ustrezna in pravočasna preventivna terapija ob koncu nosečnosti, ki zmanjša število carskih rezov *(3–9)*.

OKUŽBA S GENITALNIM VIRUSOM HERPESA SIMPLEKSA

Primarna genitalna okužba

Okužba je opredeljena kot »primarna«, če je bolnik HSV-seronegativen tako za HSV-1 in HSV-2 pred epizodo genitalnih lezij. Primarna epizoda spolnih okužb HSV je lahko povezana s številnimi splošnimi simptomi in znaki, kot so zvišana telesna temperatura, slabo počutje, glavobol itd. Poleg bolečih izpuščajev in lezij na genitalijah je lahko pridružena tudi huda disurija. Če bolezni ne zdravimo, simptomi lahko trajajo dva do štiri tedne, s protivirusnimi zdravili pa skrajšamo potek bolezni. Imunoglobulini G (IgG) in imunoglobulini M (IgM) se razvijejo v prvih 12 tednih po primarni okužbi z virusom. Primarno okužbo v nosečnosti zdravimo vedno, se pa pojavi pri približno 1 % vseh nosečnic *(1, 5)*.

Ponavljajoča se simptomatska bolezen (rekurentna oblika)

Čeprav zdravljenje osnovne primarne bolezni zmanjša dolžino bolezni, prenos virusa in morbiditeto, ne odpravi skritih virusov, ki se s časoma lahko ponovno reaktivirajo. Klinični znaki in simptomi so pri ponavljajoči se okužbi praviloma blažje oblike. Pri genitalnih HSV okužbah so klinične ponovitve bolezni pogoste, čeprav je tveganje za ponovitev genitalnega herpesa manjše pri tistih, okuženih s HSV-1, v primerjavi s HSV-2. V odsotnosti protivirusnega zdravljenja je stopnja ponovitve po prvi epizodi HSV-2 okužbe približno štiri ponovitve letno, pri čemer je približno 40 % bolnikov, ki imajo vsaj šest ponovitev letno in 20 % z več kot 10 ponovitvami v prvem letu. V nasprotju s tem se po primarni okužbi s HSV-1 ponovitve pojavijo mnogo manj pogosto (približno enkrat letno). Sčasoma se pogostnost ponovitev zmanjša ali pa bolezni sploh več ni *(1, 5)*.

Pogostnost ponavljanja bolezni se zaradi nosečnosti ne spremeni. Prenos virusa z matere na plod ob porodu je pri rekurentni obliki precej manjši, ravno tako pa rekurentna oblika okužbe v nosečnosti ni povezana s povečano pogostnostjo spontanega splava ali embriopatij *(5)*.

»Neprimarna« genitalna okužba

Pri »neprimarni« genitalni okužbi se genitalni izpuščaj prvič pojavi pri že prej HSV-seropozitivni osebi, neodvisno od tipa virusa. Torej pri osebi, ki je imela okužbo s HSV kjer koli drugje na telesu, nato pa je prišlo do prvega izbruha bolezni v genitalnem

predelu. Najpogosteje »neprimarno« genitalno okužbo povzroča HSV-1 *(1, 5)*.

Virulenca

Virulenca je največja prve tri mesece po primarni okužbi, manjša in krajša pa ob rekurentnih okužbah. Virulenca je različna tudi glede na tip virusa. Pri okužbi s HSV-2 je približno 3–6-krat večja kot pri okužbi s HSV-1 *(1)*.

DIAGNOZA OKUŽBE Z VIRUSOM HERPESA SIMPLEKSA

Diagnozo bolezni je potrebno vedno postaviti s direktnim brisom izpuščaja in potrditvijo virusne kulture. Kulturo potrjujemo z:

- direktnim kultiviranjem na virusnih obogatitvenih gojiščih (pozitvna v 80 % primarnih okužb in v 35 % pri rekurentnih okužbah),
- verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR), občutljivost je 90–95 % in specifičnost 98–100 %) ali
- direktno imunoflorescenco (DIF).

Prisotnost virusa kot povzročitelja lahko dokazujemo tudi s serologijo. Pri serologiji moramo biti previdni predvsem pri primarni okužbi s enim ali drugim tipom virusa, saj se protitelesa pojavljajo počasi ob in po okužbi ter tako dobimo popolno sliko lahko šele več kot 12 tednov po okužbi. Serologija nam lahko pomaga pri razločevanju primarne in rekurentne okužbe s HSV ali, v kombinaciji z direktno potrditvijo virusa, da gre za primarno okužbo z drugim tipom virusa (1, 5–10).

PRENOS VIRUSA HERPESA SIMPLEKSA

Genitalna oblika okužbe se prenaša s spolnimi kontakti.

Virus se na plod lahko prenese:

- ob porodu ob obstoječi virulenci in prisotnosti virusa v vaginalnem sekretu (najverjetnejša oblika prenosa) ali
- ascendentno pred pričetkom poroda pri intaktnih plodovih ovojih (manj verjetna oblika prenosa).

Napovedni dejavnik, ki nam lahko napove stopnjo tveganja, je količina specifičnih protiteles za tip HSV, ki ga mati v tistem času preboleva. Titer protiteles je obratno sorazmeren s tveganjem za neonatalno okužbo. Prisotna protitelesa proti tipu virusa in s tem zmanjšana virulenca, delujejo zaščitno na plod in preprečujejo razvoj bolezni pri plodu. Tako se tveganje pri primarni okužbi skoraj izenači z rekurentno okužbo s HSV *(1, 5–10)*.

TERAPIJA OKUŽBE Z VIRUSOM HERPESA SIMPLEKSA

Terapija s aciklovirom in valaciklovirom je varna, tudi med prvim trimesečjem nosečnosti. Vedno je potrebno zdraviti primarno infekcijo pred ali med nosečnostjo, predvsem pa je pomembno, da zdravimo rekurentno infekcijo genitalnega herpesa med nosečnostjo ali pred porodom ne glede na klinične znake in težave nosečnice zato, da zmanjšamo virulenco ob porodu in s tem preprečimo prenos virusa na plod. Terapijo je potrebno pričeti najkasneje v 48–72 urah po pojavu izpuščaja *(1–3)*.

V terapiji uporabimo (slika 1) *(5–9)*:

- aciklovir 3 × 400 mg/dan p. o.,
- aciklovir 5 mg/kg/8 ur i. v. ali
- valaciklovir 2 × 500 mg/dan p. o.

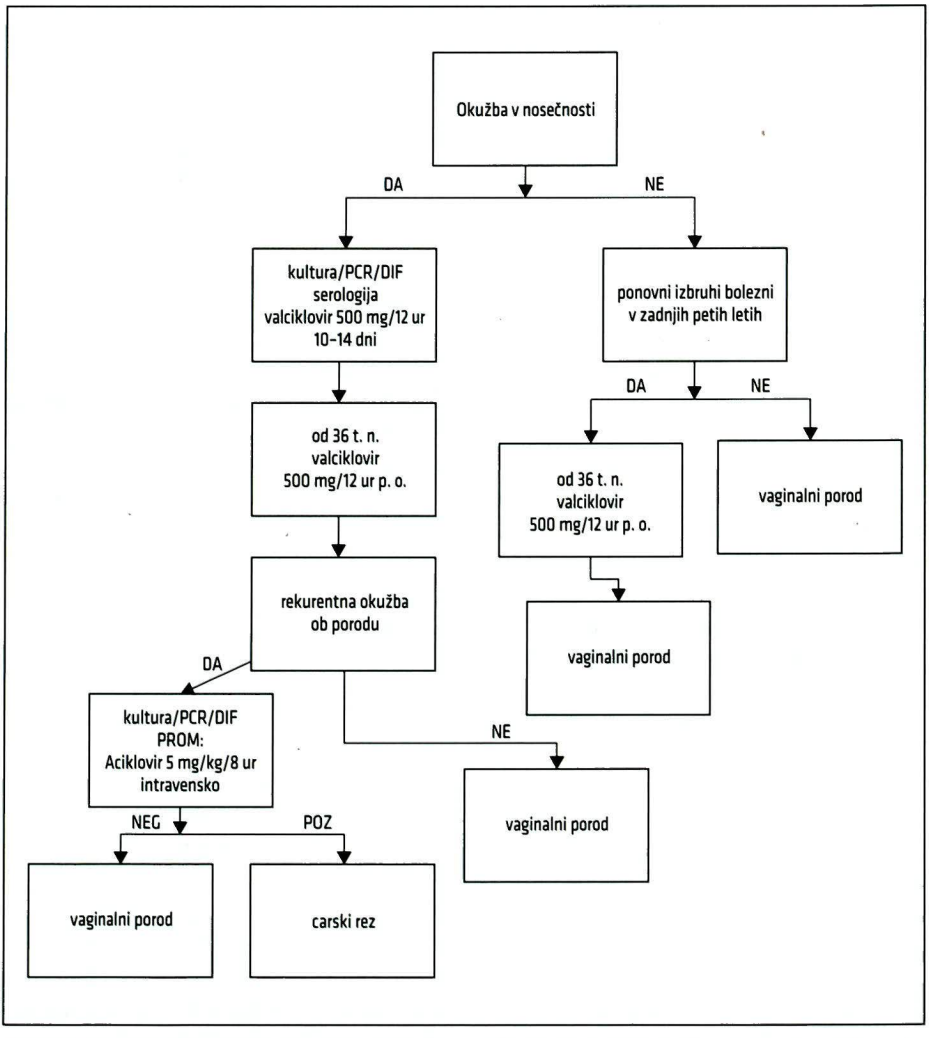
Postopki ukrepanja pri primarni infekciji s herpes simpleks virusom v nosečnosti

Infekcijo potrdimo z direktno kulturo ali PCR/DIF. Nato s serologijo izključimo oz. potrdimo rekurentno infekcijo s HSV in pričnemo s terapijo z aciklovirom 3 × 400 mg/dan ali valaciklovirjem 2 × 500 mg/dan, terapijo izvajamo 10–14 dni. Ob hujšem poteku bolezni lahko zdravimo tudi z aciklovirjem 5 mg/kg/8 ur i. v. za 48 ur. Od 36 0/7 t. n.

uvedemo zaščitno terapijo z aciklovirjem 3 × 400mg/dan ali valaciklovirjem 2 × 500 mg/dan, ki jo nosečnica jemlje do poroda *(5–10)*.

Postopki ukrepanja pri rekurentna infekciji s herpes simpleks virusom v nosečnosti

Infekcijo potrdimo s direktno kulturo ali PCR/ DIF, če tega do sedaj še nismo in s serologijo izključimo oz. potrdimo rekurentno infekcijo s HSV. Ob zagonu infekcije takoj pričnemo s terapijo z aciklovirjem 3 × 400 mg/dan ali valaciklovirjem 2 × 500 mg/dan terapijo izvajamo 3–5 dni. Od 36 0/7 t. n. uvedemo zaščitno terapijo z aciklovirjem 3 × 400 mg/dan ali valaciklovirjem 2 × 500 mg/dan, ki jo nosečnica jemlje do poroda *(5–9)*.

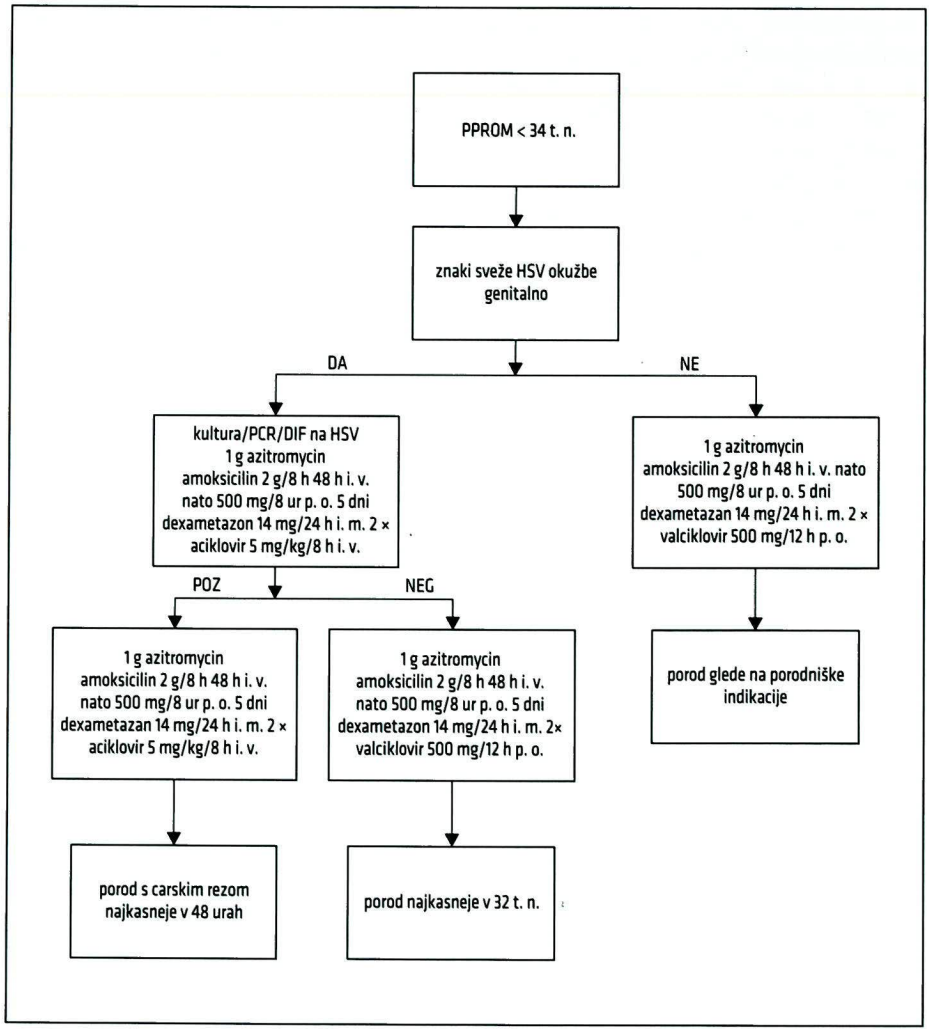


Slika 1. Terapija okužba z genitalnim herpes simpleks virusom v nosečnosti. PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*), DIF – direktna imunofluorescenca, PROM – prezgodnji razpok plodovih ovojev (angl. *premature rupture of membranes*).

Preventivna terapija pred porodom pri znani okužbi s herpes simpleks virusom

Preventivna terapija od 36. t. n. dalje je sestavljena iz aciklovirja 3 × 400 mg/dan ali valaciklovirja 500 mg/12 ur p. o. do poroda. Če sveže ali rekurentne genitalne okužbe s HSV ni bilo več kot dve do pet let, lahko dokončamo nosečnost z vaginalnim porodom tudi brez zaščitne terapije *(5–9, 11)*.

Serološke kontrole pri nosečnici in kontrolne kulture genitalnega predela brez kliničnih znakov ali simptomov niso priporočljive, saj ne napovejo pojava bolezni ali ne spremenijo njihovega poteka *(5–10)*. Pri nosečnicah s prezgodnjim razpokom plodovih ovojev (angl. *preterm premature rupture of membranes*, PPROM) in aktivno okužbo s HSV proučimo možnost tveganja za prezgodnji porod in ekstremne nedonošenosti



Slika 2. Postopek pri genitalni okužbi s herpes simplex virusom pri prezgodnjem razporku plodovih ovojev po 34 t. n. HSV – herpes simpleks virus, PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*), DIF – direktna imunofluorescenca.

v primerjavi s tveganjem za okužbo ploda. Tveganje, povezano s prezgodnjim porodom, bo odvisno od t. n., tveganje za prenos bolezni HSV na plod pa bo odvisno od tega, ali gre za primarno ali rekurentno okužbo pri plodu *(5–9)*.

V primeru odloženega poroda zaradi ekstremne nedonošenosti nosečnici v terapijo uvedemo glukokortikoide za zorenje plodovih pljuč, antibiotično zaščito s azitromicinom in uvedemo amoksicilin ter aciklovir i. v. (5 mg/kg na vsakih osem ur) za čas glukokortikoidne terapije, nato lahko preidemo na peroralno terapijo s aciklovirjem ali valciklovirjem (slika 2). Terapija skrajša trajanje aktivnih lezij pri materi in zmanjša virulenco. Vendar pa sposobnost aciklovirja, da prepreči prenos bolezni iz matere na plod, še ni dokazana. Je pa dokazana zmanjšana virulenca ob virustatični terapiji *(2–9, 11)*.

V primeru pričetka poroda ob aktivni okužbi ali virulenci je zaščitna vloga carskega reza, pri PPROM, ki traja več kot 4–6 ur, vprašljiva, saj je v tem času najverjetneje že prišlo do prehoda virusa do ploda. Zato nosečnico zaščitimo s virustatikom (npr. valaciklovir 2 × 500 mg/dan p. o.) in nadaljujemo z vaginalnim porodom *(5–7)*.

Elektiven carski rez ni indiciran pri nosečnici z rekurentno obliko genitalnega herpesa brez vidnih eflorescenc ob porodu ali zagona bolezni v zadnjih šestih tednih. V nejasnih primerih virulenco lahko izključimo tudi s hitrim brisom na HSV (DIF ali PCR dokaz virusa). Virulenca HSV se zmanjša po 48 urah po uvedbi virustatika, zato je v nejasnih primerih vaginalen porod po 48 urah z valaciklovirjem 500 mg/8 ur p. o. in intaktnimi plodovimi ovoji varen za plod (velja le izjemoma, če nas porod preseneti in nosečnica ni prejela zaščitne terapije; ob uvedbi terapije se svetuje potrditev HSV s kulturo, DIF ali PCR) (3–11).

Pri nosečnici z znano infekcijo s HSV v nosečnosti, pri sumu nanjo ali neznani virulenci in brez preventivne virustatične terapije ob porodu, ne nastavljamo direktne elektrode na kožo ploda, saj le ta lahko poveča možnost okužbe ploda ob virulenci (1, 5–10).

LITERATURA

1. BASHH: National Guideline for the Management of Genital Herpes [internet]. Macclesfield: British Association for Sexual Health and HIV; 2007 [citirano 2014 Mar 30]. Dosegljivo na: http://www.bashh.org/documents/115/115.pdf
2. Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. JAMA 2010; 304: 859.
3. Andrews WW, Kimberlin DF, Whitley R, et al. Valacyclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women. Am J Obstet Gynecol. 2006; 194: 774.
4. Frenkel LM, Brown ZA, Bryson YJ, et al. Pharmacokinetics of acyclovir in the term human pregnancy and neonate. Am J Obstet Gynecol. 1991; 164: 569.
5. ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG practice bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 57, November 2004. Gynecologic herpes simplex virus infections. Obstet Gynecol. 2004; 104: 1111–8.
6. RCOG. Management of genital herpes in pregnancy [internet]. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2007 [citirano 2014 Mar 30]. Dosegljivo na: http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT30GenitalHerpes2007.pdf
7. NICE: Clinical Knowlwdge Summaries: Herpes simplex – genital in pregnancy [internet]. London: National Institute for Health Care and Excellence; 2012 [citirano 2014 Mar 30]. Dosegljivo na: http://cks.nice.org.uk/herpes-simplex-genital#!scenario
8. SOGC. Guidelines for the Management of Herpes Simplex Virus in pregnancy [internet]. Ottawa: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; 2008 [citirano 2014 Mar 30]. Dosegljivo na: http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/gui208CPG0806.pdf?d727de
9. UpToDate®. Genital herpes simplex virus infection and pregnancy [internet]. Philadelphia (PE): UpToDate®; 2013 [citirano 2014 Mar 30]. Dosegljivo na: http://www.uptodate.com/contents/genital-herpes-simplex-virus-infection-and-pregnancy
10. IUSTI. 2010 European guideline for the management of genital herpes [internet]. Southampton: The International Union against Sexually Transmitted Infections; 2013 [citirano Mar 30. 2014]. Dosegljivo na: http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2010/Euro_guideline_HSV_2010.pdf
11. Watts DH, Brown ZA, Money D, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol. 2003; 188: 836.

Mojca Matičič[1]*, Jerneja Videčnik Zorman[1]*

Okužba z virusom hepatitisa C in nosečnost

Hepatitis C Virus Infection and Pregnancy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: virus hepatitisa C, nosečnost, prenos z matere na plod, presejalno testiranje v nosečnosti

Pojavnost okužbe z virusom hepatitisa C v nosečnosti v razvitem svetu je ocenjena na 0,15–2,4 %. Nosečnost nima pomembnega vpliva na potek okužbe s hepatitisom C. Do prenosa virusa hepatitisa C z nosečnice na plod lahko pride kadar koli v poteku nosečnosti ali med porodom in ga ne moremo preprečiti. Možnost prenosa je ocenjena na 2–8 % in je večja ob večji viremiji pri materi, sočasni okužbi s HIV, kadar je čas od razpoka plodovih ovojev daljši od šestih ur ali ob invazivnih posegih ob porodu. Zdravljenje okužbe s hepatitisom C v nosečnosti je kontraindicirano. Elektivni carski rez pri nosečnicah, okuženih s hepatitisom C, ni indiciran. Dojenje je varno. Presejalno testiranje je smotrno le za nosečnice iz skupin z večjim tveganjem za okužbo z virusom hepatitisa C.

ABSTRACT

KEY WORDS: hepatitis C virus, pregnancy, transmission from pregnant woman to fetus, antenatal screening

The prevalence of hepatitis C virus infection during pregnancy in developed countries is estimated to be between 0.15% and 2.4%. Pregnancy does not substantially alter the course of the hepatitis C infection. Mother to child transmission risk is estimated to be between 2 and 8% and can occur anytime in the course of the pregnancy or during delivery. The transmission cannot be prevented. The rate of transmission increases with higher viral load, co-infection with human immunodeficiency virus, if membrane rupture occurs more than six hours before delivery or with the use of invasive procedures during delivery. The treatment of the hepatitis C virus infection in pregnancy is contraindicated. Elective cesarean section in hepatitis C infected pregnant women is not indicated. Breastfeeding is safe. Antenatal screening is recommended only for pregnant women with significant risk for an infection with the hepatitis C virus.

[1]* Prof. dr. Mojca Matičič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; mojca.maticic@kclj.si

[1]* Dr. Jerneja Videčnik Zorman, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Okužba z virusom hepatitisa C (angl. *hepatitis C virus*, HCV) predstavlja pomemben javnozdravstveni problem, saj ocenjujejo, da je v svetu kronično okuženih vsaj 160 milijonov ljudi, med njimi v državah Evropske unije kar 8,8 milijona, ki so izpostavljeni življenje ogrožajočim zapletom *(1, 2)*. V razvitih državah je okužba s HCV vzrok za 20 % vseh akutnih hepatitisov, 70 % vseh kroničnih hepatitisov, v 40 % vzrok končne odpovedi delovanja jeter in v 60 % vzrok hepatoceličnega karcinoma (angl. *hepatocellular carcinoma*, HCC) ter kar v 30 % vzrok za transplantacijo jeter odraslih *(3)*. Virus hepatitisa C je tudi najpogostejši vzrok kroničnega virusnega hepatitisa otrok, ki okužbo najpogosteje pridobijo od okužene nosečnice *(4)*.

Posledicam kronične okužbe s HCV v Evropi vsako leto podleže kar 86.000 bolnikov. Še vedno je namreč pri precejšnjem deležu bolnikov okužba odkrita zelo pozno, ko je najugodnejše obdobje za uspešno zdravljenje oz. vsaj zadovoljivo nadzorovanje bolezni že zamujeno. Z diagnostičnimi in terapevtskimi možnostmi, ki so danes na voljo, je kronični hepatitis C lahko ozdravljiva bolezen, če jo odkrijemo in zdravimo dovolj zgodaj v njenem poteku, kar lahko pomembno pripomore tudi k načrtovanemu obvladovanju okužbe s HCV v času nosečnosti. Nedavna ameriška raziskava je namreč pokazala, da kar 85–95 % okužb s HCV v otroštvu ostaja neprepoznanih, najpogostejši razlog pa je neprepoznana okužba pri nosečnici *(5)*.

OKUŽBA Z VIRUSOM HEPATITISA C

Epidemiološke značilnosti

Virus hepatitisa C je majhen virus s pozitivno usmerjeno enovijačno RNA, ki je antigensko zelo spremenljiv; razlikujemo sedem genotipov virusa in več podtipov. Določeni genotipi in podtipi se pojavljajo v različnih geografskih področjih (v Evropi je najpogostejši genotip 1b) in v različnih skupinah z zvečanim tveganjem za okužbo (med intravenskimi uživalci drog v Evropi je najpogostejši genotip 3a), pomembni pa so tudi za izbiro vrste in trajanja protivirusnega zdravljenja *(2, 6, 7)*. Virus je prisoten v različnih telesnih tekočinah in izločkih, za prenos okužbe pa je pomembna le okužena kri. Najpogostejši način prenosa je stik poškodovane kože ali sluznice z okuženo krvjo (intravensko vbrizgavanje in njuhanje drog, presaditev organa/tkiva in transfuzija krvi/krvnih pripravkov pred uvedbo obveznega testiranja, neprofesionalno tetoviranje/prebadanje kože in sluznic, nehoten vbod z okuženo iglo), prenosi s spolnim stikom ali znotraj družine ob souporabi pribora za osebno higieno so zelo redki, redek je tudi prenos z matere na plod.

Po uvedbi rutinskega testiranja krvodajalcev, ki je bilo v Sloveniji uvedeno februarja leta 1993, je tveganje za prenos HCV med transfuzijo krvi in krvnih pripravkov v razvitem svetu zanemarljivo, ocenjeno je na 0,001–0,01 % *(8)*. Najnovejše raziskave so pokazale, da je najvišja letna incidenca prenosa HCV s spolnimi odnosi 0,07 % *(9)*. Danes najpomembnejši način okužbe s HCV pri odraslih predstavlja intravensko uživanje nedovoljenih drog, pri otrocih pa prenos z okužene matere v nosečnosti oz. med porodom *(10)*. Tveganje vertikalnega prenosa okužbe z matere na otroka je ocenjeno na 5–6 % *(10–13)*. Kljub natančni epidemiološki poizvedbi pa pri 10–30 % bolnikov način okužbe ostane nepojasnjen.

Prevalenca okužbe s HCV se razlikuje glede na geografska področja in izpostavljenost tveganju za okužbo. V Sloveniji je v splošni populaciji ocenjena na manj kot 1 %, med krvodajalci na 0,0067 %, najvišja pa je v skupini intravenskih uživalcev drog (21,5 %) *(8, 14, 15)*. Ocenjujejo, da je prevalenca okužbe s HCV pri nosečnicah v ZDA in Evropi 0,15–2,4 %, v Egiptu pa celo 8,6 %; pri majhnih otrocih se v ZDA in Evropi giblje med 0,05 in 0,36 %, v nerazvitih državah

pa celo med 1,8 in 5 % *(10)*. Deleži prevalence pa so najverjetneje podcenjeni, saj nobena od držav ne izvaja vsesplošnega rutinskega testiranja nosečnic, temveč je le-to usmerjeno le na določene, okužbi bolj izpostavljene skupine prebivalstva *(10, 16–20)*.

Naravni potek

Akutna okužba pri 50–90 % poteka brezsimptomno, zato se je mnogi sploh ne zavedo. Približno pri treh četrtinah preide v kronično okužbo, na kar vpliva imunogenetski ustroj na genu za interlevkin 28B *(11)*. Pri otrocih okužba izzveni spontano v 25–30 % (21). Kronična okužba pri večini povzroči kronični hepatitis različne vnetne aktivnosti in stopnje fibroze; 20–30 let po okužbi se pri 10–20 % razvije ciroza, pri 1–5 % letno pa HCC s 33-odstotno verjetnostjo smrtnega izhoda v prvem letu po odkritju *(11, 22)*. Na napredovanje bolezni vplivajo številni znani dejavniki tveganja, med katerimi so najpomembnejši *(23)*:

- starost nad 40 let ob okužbi,
- moški spol, kronično uživanje alkohola,
- debelost,
- odpornost na inzulin,
- sladkorna bolezen in
- imunska oslabelost.

Pri 40–73 % kronično okuženih so pridružene tudi različne zunajjetrne manifestacije, ki se pojavljajo bodisi zaradi krioprecipitirajočih protiteles (esencialna mešana krioglobulinemija, membranski proliferativni glomerulonefritis, obodna polinevropatija) bodisi zaradi nastanka avtoprotiteles (nodozni poliarteritis, idiopatski Sjögrenov sindrom, *lichen planus*, *porphyria cutanea tarda* in še vrsta drugih kožnih, kostno-mišičnih, očesnih in endokrinih bolezni).

Pri skoraj vseh okuženih novorojenčkih, ki ostanejo viremični več let, okužba povzroči kronični hepatitis. Okužba s HCV je v perinatalnem obdobju in obdobju otroštva praviloma brezsimptomna, njene posledice se klinično izrazijo šele v odrasli dobi. Poročajo o primeru razvoja dekompenzirane ciroze zaradi okužbe s HCV pri štiriletnem otroku *(10)*.

Diagnostika

Za presejalno testiranje na okužbo s HCV uporabljamo encimski imunski test (angl. *enzyme-linked immunosorbet assay*, ELISA) določevanja prisotnosti protiteles proti HCV (anti-HCV), ki pa se v povprečju pojavijo v krvi šele 8–12 tednov, najkasneje pa šest mesecev po okužbi (t. i. obdobje »okna«) *(3)*. Pozitivni izvid anti-HCV pomeni bodisi trenutno prisotno okužbo ali okužbo v preteklosti, ki je ni več. Zato moramo pri ugotavljanju aktivne okužbe z metodo verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) obvezno testirati kri na prisotnost virusnega genoma (HCV-RNA), ki se v krvi pojavi v povprečju že 8–10 dni po okužbi. V diagnostične namene uporabljamo le kvalitativni test dokazovanja HCV-RNA. Genotip HCV in plazemsko viremijo HCV-RNA, ki jo ugotavljamo s kvantitativno različico PCR, pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C določamo pred uvedbo zdravljenja. Z določanjem plazemske viremije oz. ob njenem izginotju sledimo tudi uspešnost zdravljenja kroničnega hepatitisa C.

Zdravljenje

Zdravljenje bolnikov s kroničnim hepatitisom C že nekaj let predstavlja eno najučinkovitejših protivirusnih zdravljenj v zgodovini medicine, saj je več prospektivnih opazovalnih raziskav potrdilo, da je hepatitis C ne le obvladljiva, ampak ozdravljiva bolezen *(7)*. Zdravljenje ocenimo za uspešno, če se virus odstrani iz krvi (HCV-RNA pod ravnjo zaznave) in ga ni zaznati še šest mesecev po zaključku zdravljenja. Kombinacija pegiliranega interferona alfa in nukleozidnega analoga ribavirina, ki je bila priporočena v obdobju med letoma 2001 in 2011, je bila uspešna v povprečju pri 56 % zdravljenih, a zgolj pri 43–46 % okuženih

z genotipom HCV-1 *(24)*. Leta 2011 sta se obstoječi kombinaciji za standardno klinično zdravljenje okuženih s HCV-1 pridružili dve novi zdravili iz skupine neposredno protivirusno usmerjenih učinkovin, proteazna inhibitorja boceprevir in teleprevir, ki izboljšata uspeh zdravljenja za 25–30 %, vendar močno povečata neželene učinke zdravljenja *(25, 26)*. Najnovejše zdravljenje, ki pa v Evropi še ni na voljo, vključuje kombinacijo dveh do treh neposredno usmerjenih učinkovin, prihajajo pa že kombinacije zdravljenja brez interferona *(27)*.

Z zdravljenjem akutnega hepatitisa C glede na priporočila lahko pri več kot 90 % preprečimo prehod v kronično okužbo (24).

Indikacije za zdravljenje bolnikov s hepatitisom C v Sloveniji so podane v nacionalnih smernicah, ki priporočajo zdravljenje bolnic v rodni dobi že v zgodnjem obdobju bolezni, pred zanositvijo, s čimer se pri morebitnem trajnem virološkem odzivu absolutno prepreči prenos okužbe na plod oz. novorojenčka *(28)*.

NOSEČNOST IN OKUŽBA Z VIRUSOM HEPATITISA C

Akutni hepatitis C v nosečnosti

Bolnice z akutno okužbo s HCV v nosečnosti srečamo zelo redko. V literaturi je opisanih le nekaj posameznih primerov akutnega hepatitisa C v nosečnosti, večina pri ženskah iz skupine z visokim tveganjem za okužbo, saj je tovrstno tveganje v splošni populaciji zanemarljivo *(29)*. Merodajnih zaključkov o poteku in izhodu akutne okužbe s HCV za nosečnico in za plod tako ne moremo podati. V diferencialni diagnozi akutnega hepatitisa C je treba izključiti še okužbe, povzročene z drugimi hepatotropnimi virusi, in jetrna obolenja, značilna za obdobje nosečnosti.

Kronični hepatitis C v nosečnosti

Nosečnost praviloma ne vpliva pomembno na potek kroničnega hepatitisa C. Hemodilucija, predvsem pa zavora celične imunosti med nosečnostjo v drugem in tretjem trimesečju pogosto povzročita znižanje ravni alanin aminotransferaze (angl. *alanine transaminase*, ALT), v večini raziskav pa so obenem opazili tudi rahel porast plazemske koncentracije HCV-RNA *(10)*. Nasprotno je v zgodnjem poporodnem obdobju opaziti znatno znižanje plazemske viremije, opisani so celo primeri, ko je spontano izzvenela *(30–32)*. Predvidevajo, da se po porodu močno aktivira celični imunski odziv, zato bi to obdobje lahko bilo ugodno za pričetek protivirusnega zdravljenja *(33)*. V primerjavi s kontrolami je umrljivost nosečnic zaradi hepatitisa C večja le v primerih, ko je kronična okužba napredovala do ciroze, kar pa je izredna redkost pri ženskah v rodni dobi *(34)*.

Vpliv okužbe z virusom hepatitisa C na nosečnost

Izhod nosečnosti pri kronično okuženih s HCV je praviloma ugoden. V primerjavi s kontrolno skupino v treh različnih raziskavah pri s HCV okuženih nosečnicah niso našli pomembnih razlik v pojavnosti spontanih splavov ali zapletov med porodom *(35, 36)*. Kar nekaj raziskav je potrdilo povezavo med kronično okužbo s HCV in intrahepatalno holestazo v nosečnosti, ki se pojavi prej kot pri neokuženih nosečnicah *(37–39)*. Virus hepatitisa C najverjetneje vpliva na spremembo epitelnih celic žolčnega sistema nosečnic *(37)*.

Nosečnice, pri katerih ugotovimo intrahepatalno holestazo v tretjem trimesečju, je treba testirati na okužbo s HCV *(39)*.

Nosečnice s kroničnim hepatitisom C, predvsem tiste s previsoko telesno težo, imajo v primerjavi s kontrolami večje tveganje za pojav nosečniške sladkorne bolezni, na kar najverjetneje vpliva dobro poznana etiološka povezava med HCV in inzulinsko rezistenco *(34, 40, 41)*.

V retrospektivni raziskavi je Pergam s sodelavci pri 506 HCV-pozitivnih nosečnicah ugotovil, da so imeli njihovi novoro-

jenčki pogosteje nižjo porodno težo, so bili majhni glede na gestacijsko starost in pogosteje sprejeti v intenzivno enoto vključno s potrebo po dihalni podpori *(40)*. Manjša irska raziskava teh izsledkov ni potrdila *(35)*. V primerjavi s HCV-negativnimi materami na nadomestnem zdravljenju z metadonom imajo novorojenčki HCV-pozitivnih mater na metadonu po prejetju prilagojenega odmerka metadona pogosteje abstinenčni sindrom, saj s HCV okvarjena jetra omejujejo metabolizem zdravila *(38)*.

Prenos virusa hepatitisa C z okužene matere na otroka

Danes ocenjujejo, da je tveganje za prenos okužbe s HCV z matere na otroka 2–8 % *(34)*. Sistematičen pregled objav v letih 1992–2000 je prikazal 1,7 % perinatalnih prenosov okužbe pri anti-HCV-pozitivnih materah (ne glede na izvid HCV-RNA) in 4,3 % perinatalnih prenosov pri HCV-RNA-pozitivnih materah *(10, 42)*. O prenosu okužbe z matere na plod oz. novorojenčka govorimo pri otrocih, rojenih HCV-pozitivnim materam, ko ugotovimo prisotnost HCV-RNA v vsaj dveh zaporednih vzorcih seruma, odvzetega v razmaku vsaj treh mesecev od dopolnjenega drugega meseca starosti dalje in/ali ob prisotnosti anti-HCV protiteles pri otrocih, starejših od 18 mesecev *(42)*.

Način in čas prenosa HCV z matere na otroka nista dobro pojasnjena. Ocenjujejo, da je pri tretjini primerov okužba intrauterina (zaznan pozitiven PCR-test v prvih treh dneh po porodu), v kasnem obdobju nosečnosti ali ob porodu pa se okuži 40–50 % otrok (zaznan pozitiven PCR-test šele nad tri dni po porodu); kasneje do prenosa okužbe pride zelo poredko *(10, 43, 44)*.

Na prenos HCV z matere na otroka najverjetneje vplivajo določeni genetski dejavniki. Skladnost molekul človeških levkocitnih antigenov (angl. *human leukocyte antigen*, HLA) drugega razreda med materjo in otrokom zveča tveganje za vertikalni prenos okužbe s HCV *(45)*. V evropski raziskavi so ugotovili, da je bil prenos okužbe s HCV kar dvakrat pogostejši pri deklicah kot pri dečkih, vendar menijo, da izsledek morda odseva splošno porazdelitev med spoloma, saj druge raziskave tega ne potrjujejo *(42, 45)*. Poznamo pa še vrsto kliničnih dejavnikov, ki z različno stopnjo tveganja vplivajo na prenos okužbe s HCV z matere na plod oz. novorojenčka (tabela 1) *(34)*.

Tabela 1. Klinični dejavniki, ki vplivajo na prenos virusa hepatitisa C z okužene matere na plod oz. novorojenčka (HCV-RNA – ribonukleinska kislina virusa hepatitisa C, anti-HIV – protitelesa proti človeškemu virusu imunske pomanjkljivosti *(34)*).

Klinični dejavnik tveganja pri materi	Stopnja tveganja za prenos okužbe z matere na plod/novorojenčka
Pozitivna HCV-RNA	3–40 %
Negativna HCV-RNA	0 %
Dojenje	0–3,7 %
Pozitivna anti-HIV	15–26 %
Negativna anti-HIV	0–12 %
Intravensko injiciranje drog/transfuzija krvi	7–12 %
Intravensko injiciranje drog	8,6 %
Razpok plodovih ovojev < 6 ur, pozitivna HCV-RNA	8,6 %, OR 9,3 (95 % CI 1,5–179,7)
Uporaba elektrode za monitoring plodu, pozitivna HCV-RNA	18,8 %, OR 6,7 (95 % CI 1,1–35,9)

Možni dejavniki tveganja za prenos okužbe z matere na plod oz. novorojenčka

Virusno breme in genotip virusa

Tveganje za prenos okužbe je večje pri večjem virusnem bremenu, čeprav do prenosa lahko pride tudi ob zelo nizki viremiji *(46, 48)*. Pri anti-HCV-pozitivnih nosečnicah s HCV-RNA pod mejo zaznave ni prišlo do prenosa virusa *(46, 48)*. V raziskavi Indolfija in sodelavcev, v kateri sicer ni podatka o virusnem bremenu, so ugotovili pogostejši prenos okužbe na plod pri ženskah z visoko ravnjo ALT v letu pred zanositvijo *(49)*. Prenos okužbe na plod je možen pri okužbi s katerim koli genotipom HCV. Verjetnost prenosa je za vse genotipe enaka *(50)*. Italijanski raziskovalci so nakazali, da okužba s HCV materinih mononuklearnih celic, ki krožijo v njeni krvi, zveča tveganje za vertikalni prenos HCV *(42)*.

Sočasna okužba s HIV

Pri nosečnicah, ki so hkrati okužene s HCV in HIV, se tveganje za prenos HCV na plod zveča za tri- do štirikrat, verjetnost prenosa HCV ocenjujejo na 8,7–19 %. Z učinkovitim protiretrovirusnim zdravljenjem se možnost prenosa okužbe s HCV na plod pomembno zmanjša, vendar je še vedno večja kot pri tistih, ki so okužene le s HCV *(51)*. Pri sočasni okužbi s HCV in HIV med nosečnostjo in porodom ukrepamo enako, kot bi bila nosečnica okužena le s HIV.

Način poroda

Nobena od raziskav ni prikazala statistično pomembnih razlik v prenosu okužbe s HCV z matere na otroka med vaginalnim porodom in porodom s carskim rezom (elektivnim ali urgentnim). Po poizvedbi podatkovne baze Cochrane trenutno ni nobenih izsledkov raziskav, ki bi upravičile porod z elektivnim carskim rezom pri HCV-pozitivnih nosečnicah *(52)*. Steininger v sicer majhni raziskavi, ki je vključevala le osem otrok, pri katerih je prišlo do prenosa okužbe s HCV z matere, ugotavlja kar šestkrat večje tveganje za prenos ob poškodbi porodne poti *(53)*. Če je nosečnica hkrati okužena tudi s HIV, je vertikalni prenos HCV 3,8-krat pogostejši, zato veljajo priporočila o načinu poroda za okužene s HIV *(34)*.

Čas od razpoka plodovih ovojev

Tveganje za prenos okužbe je večje, kadar je od razpoka ovojev minilo več kot šest ur *(34)*. Dokazali so tudi, da je uporaba elektrode za monitoring plodu zvečala tveganje za prenos HCV *(46, 54)*.

Amniocenteza

Podatkov o amniocentezi pri nosečnicah, okuženih s HCV, je zelo malo *(34)*. V prospektivni raziskavi, v katero so vključili 22 HCV-pozitivnih nosečnic, od katerih jih je 16 imelo zaznavno HCV-RNA, in so opravili amniocentezo v četrtem mesecu nosečnosti, so le pri eni dokazali virus v plodovnici. V nobenem od primerov ni prišlo do prenosa okužbe na plod *(55)*. Menijo, da amniocenteza prenosa HCV z matere na plod ne zveča znatno *(34)*.

Dojenje

Virus hepatitisa C je prisoten v materinem mleku, vendar so koncentracije virusa zelo majhne. Predvidevajo tudi, da virus uničijo kisli želodčni sokovi in je tako možnost prenosa HCV z dojenjem zanemarljiva *(54, 56)*. Kadar prsne bradavice niso poškodovane, je dojenje varno. Nasprotno pa ob kakor koli poškodovanih bradavicah dojenje odsvetujemo. Prav tako se pri sočasno okuženih s HIV ravnamo po za HIV veljavnih priporočilih, ki dojenje odsvetujejo *(34)*.

Zdravljenje hepatitisa C v nosečnosti

Hepatitisa C v nosečnosti z do sedaj razpoložljivimi učinkovinami, ki vključujejo kombinacijo pegiliranega interferona alfa in ribavirina ter teleprevir in boceprevir za genotip HCV-1, ne zdravimo. Njihova uporaba je v nosečnosti kontraindicirana. Ribavirin lah-

ko povzroča hudo hemolitično anemijo in ima dokazan teratogen učinek, zaradi dolge razpolovne dobe pa odsvetujejo njegovo uporabo do šest mesecev pred zanositvijo *(7)*. Interferon alfa povezujejo z nevrotoksičnostjo, malformacijami ploda, ima pa tudi pomembne psihiatrične stranske učinke in lahko povzroča ogrožajoče znižanje krvnih elementov *(57, 58)*. Ker so danes v različnih fazah razvoja že nove učinkovine za zdravljenje hepatitisa C, lahko pričakujemo, da bo bolezen mogoče zdraviti tudi v nosečnosti.

Otrok s hepatitisom C, mlajših od treh let, zaradi neželenih učinkov zdravil ne zdravimo *(59)*.

PRESEJALNO TESTIRANJE NOSEČNIC IN NOVOROJENČKOV NA OKUŽBO Z VIRUSOM HEPATITISA C

Presejalno testiranje nosečnic

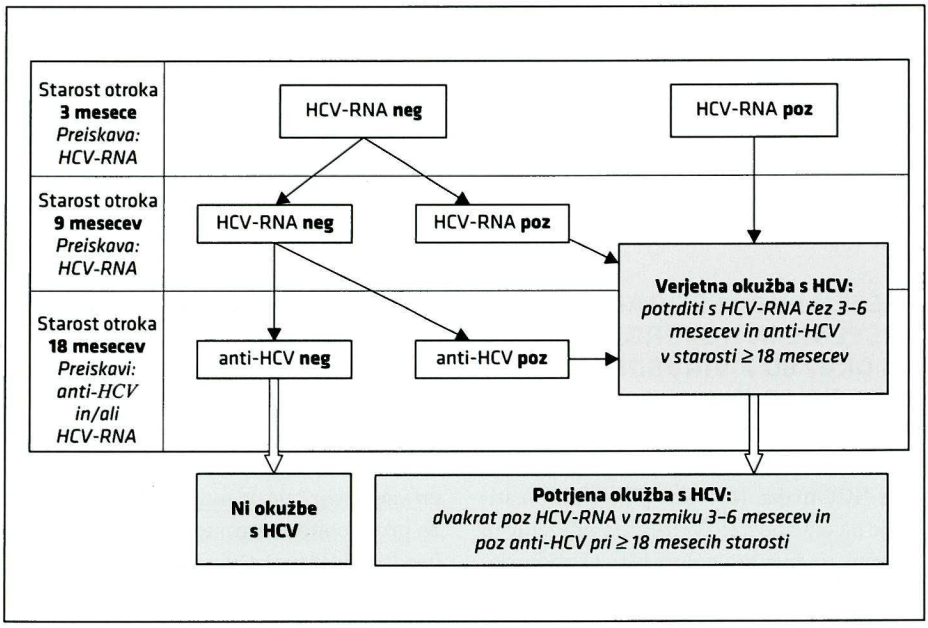
V razvitem svetu, kjer je prevalenca okužbe s HCV nizka, rutinsko presejalno testiranje na okužbo s HCV pri vseh nosečnicah za zdaj ni niti smiselno niti ekonomsko učinkovito, kar je prikazala tudi ustrezna modelna raziskava *(34, 60, 61)*. Ob prevalenci 1–2 % okuženih nosečnic s HCV ter 5-odstotni verjetnosti vertikalnega prenosa, bi lahko en prenos preprečili le pri eni na 5.000–10.000 nosečnosti *(61)*. Ugotovili so, da s testiranjem vseh nosečnic ne odkrijemo znatno več okuženih s HCV kot samo s testiranjem žensk iz skupine z večjim tveganjem, čeprav ocenjujejo, da kar 40–70 % vprašanih nosečnic ob prvem obisku pri ginekologu zanika tvegano vedenje *(60, 63)*. Presejalno testiranje na anti-HCV pa je smiselno in se svetuje nosečnicam iz skupin z večjim tveganjem za okužbo s HCV (tabela 2) *(62, 64)*. Opravi se ga v prvem trimesečju nosečnosti, lahko skupaj s testiranjem na okužbo z virusom hepatitisa B (angl. *hepatitis B virus*, HBV), površinskim antigenom virusa hepatitisa B (angl. *hepatitis B virus surface antigen*, HBsAg). Če je izvid anti-HCV pozitiven, sledi še test HCV-RNA in napotitev k infektologu. Ob negativnem izvidu anti-HCV in nadaljevanju tveganega vedenja tudi v času nosečnosti (več kot en spolni partner v zadnjih šestih mesecih, obravnava zaradi spolno prenosljive bolezni, preteklo ali trenutno intravensko uživanje drog), klinično prisotnem hepatitisu ali odsotnosti testiranja na anti-HCV v prvem trimesečju nosečnosti je potrebno testiranje na anti-HCV ponoviti še v zadnjem trimesečju nosečnosti in pri pozitivnem izvidu opraviti test HCV-RNA ter nosečnico napotiti k infektologu za nadaljnje spremljanje in obravnavo.

Okužba z virusom hepatitisa B se prenaša na enak način kot HCV. V Sloveniji se presejanje na okužbo s HBV izvaja pri nosečnicah od leta 1994. Po priporočilih Centra za nadzor in preprečevanje bolezni v ZDA (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) je testiranje na HBsAg treba opraviti v prvem trimesečju nosečnosti pri vseh nosečnicah, tudi pri tistih, ki so bile že predhodno testirane ali cepljene proti hepatitisu B *(62)*. Pri zgoraj naštetem tveganem vedenju v času nosečnosti, klinično prisotnem hepatitisu ali odsotnosti testiranja na HBsAg v prvem trimesečju nosečnosti je potrebno testiranje na HBsAg pred porodom ob sprejemu v porodnišnico. Vse HBsAg-pozitivne nosečnice je treba testirati tudi na HCV in jih napotiti k infektologu za nadaljnjo obravnavo.

Presejalno testiranje otrok mater s prisotnimi protitelesi anti-HCV

Na okužbo s HCV je treba testirati vse otroke, rojene anti-HCV-pozitivnim materam, ne glede na prisotnost HCV-RNA. Praviloma do prenosa okužbe ob nezaznavni HCV-RNA v materini krvi ne more priti, vendar pa je v literaturi opisanih nekaj takih primerov, ki pa si jih najverjetneje lahko razložimo z lažno negativnim testom HCV-RNA ob zanihanju koncentracije plazemske viremije pod mejo laboratorijske zaznave *(46, 48)*.

Popkovnična kri ni primerna za dokazovanje morebitne okužbe, saj je izvid HCV-RNA lahko lažno negativen ali lažno pozitiven (*17, 46*). Velik delež otrok, rojenih HCV-pozitivnim materam, ima v krvi prisotna materina protitelesa tudi do 18. meseca starosti, zato testiranje morebitnega vertikalnega prenosa z iskanjem anti-HCV pri otroku do te starosti ni zanesljivo (*66*). Do dopolnjenega prvega meseca starosti ima zaznav-



Slika 1. Algoritem testiranja na okužbo z virusom hepatitisa C otrok, katerih matere imajo prisotna protitelesa anti-HCV. HCV-RNA – ribonukleinska kislina virusa hepatitisa C, anti-HCV – protitelesa proti virusu hepatitisa C, poz – pozitivno, neg – negativno *(68, 69)*.

Tabela 2. Skupine z večjim tveganjem za okužbo z virusom hepatitisa C, pri katerih svetujemo presejalno testiranje v času nosečnosti. HBV – virus hepatitisa B, HCV – virus hepatitisa C (59, 60).

Skupine nosečnic z zvečanim tveganjem za okužbo, pri katerih opravimo test anti-HCV
Osebe, ki so si kadar koli vbrizgale nedovoljene droge
Osebe, ki so v Sloveniji pred letom 1992 prejele kri, krvne pripravke, organ ali tkivo
Osebe v programu kronične dialize
Zdravstevne delavke, ki so utrpeli incident na delovnem mestu
Osebe, okužene s HIV
Osebe, okužene s HBV
Osebe s tetovažo, prebodeno kožo/sluznico (»piercing«)
Promiskuitetne osebe
Osebe, katerih partner je HCV-pozitiven
Osebe z znaki/simptomi bolezni jeter

no HCV-RNA do 70 % okuženih otrok, do tretjega meseca pa že preko 90 % *(67)*. O okužbi otroka lahko zanesljivo govorimo ob prisotnosti HCV-RNA v vsaj dveh zaporednih vzorcih seruma, odvzetega v razmaku vsaj treh mesecev od dopolnjenega drugega meseca starosti dalje in/ali ob prisotnosti protiteles anti-HCV pri otrocih, starejših od 18 mesecev *(44, 68, 69)*. Zaradi večje zanesljivosti testiranja svetujemo pregled krvi na prisotnost HCV-RNA po dopolnjenem tretjem mesecu starosti in nato še čez najmanj tri mesece. V primeru dveh negativnih izvidov HCV-RNA pri najmanj 18. mesecih starosti opravimo še testiranje na prisotnost anti-HCV. Dva negativna izvida HCV-RNA in pozitivni izvid anti-HCV pomenijo stanje po okužbi. Raziskave so pokazale, da od matere pridobljena okužba s HCV spontano izzveni pri 25–50 % otrok *(10)*. Pristop k testiranju otrok, rojenih anti-HCV-pozitivnim materam, je prikazan na sliki 1.

ZAKLJUČEK

Sorazmerno majhno tveganje za prenos HCV z matere na otroka (2–8 %), velik delež spontane odstranitve virusa pri okuženem otroku (25–50 %) in kasen pojav kliničnih znakov kroničnega hepatitisa C so najverjetnejši razlogi za to, da okužbo s HCV tako pri nosečnicah kot pri novorojenčkih največkrat spregledamo. Ob tem pa danes nimamo na voljo niti pasivne niti aktivne imunoprofilakse proti hepatitisu C in tudi ne ustreznih učinkovin za zdravljenje okužbe s HCV v nosečnosti. Z razvojem novih skupin zdravil za zdravljenje hepatitisa C, ki bodo učinkovitejše in s katerimi bo mogoče okužbo zdraviti tudi v nosečnosti ter s tem močno zmanjšati možnost prenosa HCV z matere na plod oz. novorojenčka, bo treba ponovno oceniti ekonomsko učinkovitost presejalnega testiranja za vse nosečnice. Vendar je prihodnost uprta predvsem v preprečevanje širjenja okužbe s HCV ter čimprejšnje odkrivanje in ustrezen nadzor kronično okuženih oz., če je le mogoče, zdravljenje okuženih žensk v rodni dobi še pred zanositvijo.

LITERATURA

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect. 2011; 17: 107–15.
2. Rantala M, van der Laar M. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe-a review. Eur Surveill. 2008; 13 (21).
3. Marcellin P. Hepatitis B and hepatitis C in 2009. Liver Int. 2009; 29 (Suppl 1): 1–8.
4. Indolfi G, Azzari C, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus. J Pediatr. 2013; 163: 1549–52.
5. Delgardo-Borrego A, Smith L, Jonas MM. Expected and actual case ascertainment and treatment rates for children infected with hepatitis C in Florida and the United States: epidemiologic evidence from statewide and nationwide surveys. J Pediatr. 2012; 161: 915–21.
6. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and assignment web resource. Hepatology. 2014; 59: 318–27.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014; 60: 392–420.
8. Levičnik Stezinar S, Rahne Potokar U. Presejanje krvodajalcev na označevalce okužb v Sloveniji v obdobju 1991–2010. Zdrav Vestn. 2012; 81 (Suppl 2): 265–73.
9. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. Hepatology. 2013; 57: 881–9.
10. Arshad M, El-Kamary SS, Jhaveri R. Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period-are they oppurtunities for treatment? J Viral Hepat. 2011; 18: 229–36.
11. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. J Hepatol. 2008; 48: 148–62.
12. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. Intern J Med Sci. 2006, 3: 47–52.
13. Hayashida A, Inaba N, Oshima, et al. Re-evaluation of the true rate of hepatitis C virus mother-to-child transmission and its novel risk factors based on our two prospective studies. Obstet Gynaecol Res. 2007; 33: 417–22.
14. Matičič M, Poljak M, Lunder T, et al. Lichen planus and other cutaneous manifestation in chronic hepatitis C: pre- and post-interferon-based treatment prevalence varies in a cohort of patients from low hepatitis C virus endemic area. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2008; 22: 779–88.
15. Klavs I, Kustec T. Drug related infectious diseases. In: Drev A., Štokelj R., Krek M., eds. National Institut of Public Health. 2012 national report (2011 data) to the EMCDDA by the Reitox National Focal Point Slovenia. Ljubljana, National Institute of Public Health; 2012. p. 100.
16. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. Ann Intern Med. 2006; 144: 705–14.
17. Conte D, Fraquelli M, Prati D, et al. Prevalence and clinical course of of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 women. Hepatology. 2000; 31: 751–5.
18. Ward C, Tudor-Williams G, Cotzias T, et al. Prevalence of hepatitis C in pregnant women attending an inner London obstetric department: uptake and acceptability of named antenatal testing. Gut. 2000; 47: 277–80.
19. Ugbebor O, Aigbiror M, Osazuwa F, et al. The prevalence of hepatitis B and C viral infections among pregnant women. N Am J Med Sci. 2011; 3: 238–41.
20. El-Kamary SS, Serwint JR, Joffe A, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in urban children. J Pediatr. 2003; 143: 54–9.
21. Yeung LT, To T, King SM, et al. Spontaneous clearence of childhood hepatitis C virus infection. J Viral Hepat. 2007; 14: 797–805.
22. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, et al. Estimation of stage-specific fibrosis progresion rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. Hepatology. 2008; 48: 148–62.
23. Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus inefction? Semin Liver Dis. 2011; 31: 331–9.
24. European Association for the Study of Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines: Managemenmt of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2011; 55: 245–64.
25. Poordard F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011; 364: 1195–206.
26. Jacobson IM, McHutchinson JG, Dushieiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011; 364: 2405–16.
27. Manns MP, von Hahn T. Novel therapies for hepatitis C-one pill fits all? Nat Rev Drug Discov. 2013; 12: 595–610.

28. Matičič M, Kastelic A. Nacionalne usmeritve obvladovanja okužbe z virusom hepatitisa C pri uživalcih drog v Sloveniji. Zdrav Vestn. 2009; 78: 529–39.
29. Gonzalez F, Meda-Djomo MA, Lucidarme D, et al. Acute hepatitis C during the third trimester of pregnancy. Gastroenterol Clin Biol. 2006; 30: 786–9.
30. Gervais A, Bacq Y, Bernuau J. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. J Hepatol. 2000; 32: 293–9.
31. Paternoster DM, Santarossa C, Grella P, Palu G, et al. Viral load in HCV RNA-positive pregnant women. Am J Gastroenterol. 2001; 96: 2751–4.
32. Zein CO, Abu-Lebdeh H, Zein NN. Spontaneous clearence of chronic hepatitis C during pregnancy. Am J Gastroenterol. 2001; 96: 3044–5.
33. Irshad M, Khushboo I, Singh S. Hepatitis C virus (HCV): immunological aspects. Int Rev Immunol. 2008; 27: 497–517.
34. Prasad MR, Honegger JR. Hepatitis C virus in pregnancy. Am J Perinatol 2013; 30: 149–59.
35. Jabeen T, Cannon B, Hogan J, et al. Pregnancy and pregnancy outcome in hepatitis C type 1b. QJM. 2000; 93: 597–601.
36. Floreani A. Hepatitis C and pregnancy. World J Gastroenterol. 2013; 19: 6714–20.
37. Locatelli A, Roncaglia N, Arreghini A, et al. Hepatitis C virus infection is associated with higher incidence of cholestasis of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1999; 106: 498–500.
38. Berkley EM, Leslie KK, Arora S, et al. Chronic hepatitis C in pregnancy. Obstet Gynecol. 2008; 112: 304–10.
39. Paternoster DM, Fabris F, Palu G, et al. Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C infection. Acta Obstet Gynecol Scand. 2002, 81: 99–103.
40. Pergam A, Wang CC, Gardella CM, et al. Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from 2003–2005 Washington state birth cohort. Am J Obstet Gyn. 2008; 199: 38.e1–9.
41. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection an risk of diabetes: a systematic review and meta analysis. J Hepatol. 2008; 49: 831–44.
42. Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. J Med Virol. 2009; 81: 836–43.
43. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, et al. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009; 90: 156–60.
44. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. Hepatology. 2002; 36: 106–13.
45. Bevilacqua E, Fabris A, Floreano P, et al. Genetic factors in mother-to-child transmission of HCV infection. Virology. 2009; 390: 64–70.
46. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex-but not elective cesarean section-effect on mother-to child transmission of hepatitis C virus infection. J Infect Dis. 2005; 192: 1872–9.
47. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. J Infect Dis. 2005; 192: 1880–9.
48. Dal Molin G, D'Agaro P, Ansaldi F, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: rate of infection and assessment of viral load and IgM anti-HCV as risk factors. J Med Virol. 2002; 67: 137–42.
49. Indolfi G, Azzari C, Moriondo M, et al. Alanine transaminase levels in the year before pregnancy predict the risk of hepatitis C virus vertical transmission. J Med Virol. 2006; 78: 911–4.
50. Zucotti GV, Ribero ML, Giovaninni M, et al. Effect of hepatitis C genotype on mother-to-infant transmission of virus. J Pediatr. 1995; 127: 278–80.
51. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, et al. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a metanalysis. Clin Infect Dis. 2007; 44: 1123–31.
52. McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 18: CD 005546.
53. Steininger C, Kundi M, Jatzko G, et al. Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. J Infect Dis. 2003; 187: 345–51.
54. Cotrell EB, Chou R, Wasson N, et al. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the U.S. preventive services task force. Ann Intern Med. 2013; 158: 109–13.
55. Minola E, Maccabruni A, Pacati I, et al. Amniocentesis as a possible risk factor fo mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Hepatology. 2001; 33: 1341–2.
56. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode and delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. Br J Obstet Gynaecol. 2001; 108: 371–7.

57. Roberts SS, Miller RK, Jones JK, et al. The ribavirin pregnancy registry: findings after 5 years of enrollment, 2003–2009. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010; 88: 551–9.

58. Yazdani Brojeni P, Matok I, Garcia Bournissen F, et al. A systematic review of the fetal safety of interferon alpha. Reprod Toxicol. 2012; 33: 265–8.

59. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N. NASPGHAN Practice Guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54: 838–55.

60. Hahne SJM, Veldhuijzen IK, Wiessing L, et al. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effctiveness of screening. BMC Infect Dis. 2013; 13: 181.

61. Plunkett BA, Grobman WA. Routine hepatitis C screening in pregnancy: a cost-effectiveness analysis. Am J Obstet Gynecol. 2005; 192: 1153–61.

62. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted infections treatment guidelines 2010. MMWR. 2010; 59: 1–110.

63. Diab-Elschahawi M, Dosch V, Honsig C, et al. Evaluation of universal vs. targeted hepatitis C virus screening strategy among pregnant women at the Vienna University Hospital. Am J Infect Control. 2013; 41: 459–60.

64. UK Screening Portal. The UK NSC policy on hepatitis C screening in pregnancy [internet]. London: UK National Screening Committee; 2013 [citirano 2014 Mar 18]. Dosegljivo na: www.screening.nhs.uk/hepatitisc-pregnancy

65. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Testing recommendations for chronic hepatitis C virus infection [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2012 [citirano 2014 Mar 18]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/GuidelinesC.htm

66. England K, Pembrey L, Tovo PA, et al. Excluding hepatitis C virus (HCV) infection by serology in young infants of HCV-infected mothers. Acta Pediatr. 2005; 94: 444–50.

67. Polywka S, Pembrey L, Tovo PA, et al. Accuracy of HCV-RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired HCVV infection. J Med Virol. 2006; 78: 305–10.

68. Resti M, Bortolotti F, Vajro P, et al. Guidelines for the screening and follow-up of infants born to anti-HCV positive mothers. Dig Liv Dis. 2003; 35: 453–7.

69. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA. The management of HCV infected pregnant women and their children. European Pediatric HCV Network. J Hepatol. 2005; 43: 515–25.

Nataša Tul[1]

Citomegalovirusna okužba v nosečnosti

Cytomegalovirus infection in pregnancy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: virus citomegalije, okužba, nosečnost, plod

Okužba ploda z virusom citomegalije je najpogostejša kongenitalna okužba. Prizadene 0,5–2,5 % živorojenih otrok in je najpogostejši infekcijski vzrok za motnje sluha, duševno zaostalost in cerebralno paralizo. Do prenosa okužbe na plod lahko pride med primarno (v 30–40 %) ali sekundarno okužbo nosečnice (v 1 %). Verjetnost za okužbo ploda narašča z naraščajočo gestacijo, prevalenca prizadetosti ploda pa z gestacijo pada. Rutinskega presejanja nosečnic ne priporočajo nikjer na svetu. Serološko testiramo nosečnice s simptomi, podobnimi gripi, ali tiste, kjer na okužbo kažejo ultrazvočno vidne nepravilnosti pri plodu, ki pa so nespecifične (zastoj v rasti ploda, mikrocefalija, kalcinacije v možganih ali jetrih, ventrikulomegalija, poli- ali oligohidramnij, zadebeljena posteljica). Ob dokazani sveži okužbi nosečnice ali reaktivaciji napravimo amniocentezo za oceno okužbe ploda. Svetovanje ob dokazani okužbi ploda je težko; 20–25 % plodov ima dolgotrajne posledice. Glavni vir okužbe za nosečnice so majhni otroci. Edukacija o načinih prenosa je trenutno edina možnost za preprečevanje kongenitalne okužbe z virusom citomegalije; zlasti je pomembna higiena rok ter izogibanje tesnih stikov z majhnimi otroki. V fazi preizkušanja je preprečevanje okužbe ploda z valaciklovirjem in s hiperimunimi globulini ob okužbi nosečnice ter cepiva za zaščito seronegativnih žensk v rodni dobi.

ABSTRACT

KEYWORDS: cytomegalovirus, infection, pregnancy, foetus

Foetal infection with cytomegalovirus is the most common congenital infection. It affects between 0.5 and 2.5% of live born babies and is the leading infectious cause of hearing impairment, mental retardation and cerebral palsy. The infection of the foetus can occur during primary or secondary infection of the pregnant woman (in 30–40% and 1% of the cases, respectively). The probability of foetal infection increases with gestational age, however, the prevalence of foetal impairment decreases with gestation. Routine screening of pregnant women is not recommended anywhere in the world. We only perform a serological test in pregnant women with influenza-like symptoms and in those with visible sonographic markers of non-specific foetal abnormalities (foetal growth restriction, microcephaly, foetal intracranial and hepatic calcification, ventriculomegaly, polyhydramnios/oligohydramnios and placental thickness). We perform an amniocentesis to assess the foetal infection in pregnant women with a fresh cytomegalovirus infection or its reactivation. Consulting pregnant women with a proven foetal infection is very difficult; 20–25%

[1] Doc. dr. Nataša Tul, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; natasa.tul@guest.arnes.si

of foetuses will have long-term consequences. Young children are the main source of infection. The only preventive measure so far is education on the mode of transmission of congenital infection with cytomegalovirus, where hand hygiene and avoiding close contact with young children are particularly important. Valacyclovir and hyperimmune globulins are in the testing phase; these are to be used for the prevention of foetal infection and so are the vaccines for the immunization of seronegative women of childbearing age.

UVOD

Virus citomegalije (CMV) je DNA-virus iz družine herpes virusov (sem spadajo še herpes simpleks, varičela zoster in virus Epstein-Barr). Pomembna lastnost virusov te družine je latentna naselitev v človeškem telesu ter možnost kasnejše reaktivacije.

V gostitelju povzroči CMV rast celic ter nastanek patognomonično značilnih inkluzij v citoplazmi in jedrih prizadetih celic. Tkivna poškodba prizadetih organov nastane z neposrednim delovanjem CMV na celice, posledice CMV-vaskulitisa ali zaradi nalaganja imunskih kompleksov v tkiva *(1)*.

KLINIČNA SLIKA IN PRENOS OKUŽBE Z VIRUSOM CITOMEGALIJE

Pri odraslih je okužba s CMV večinoma asimptomatska, lahko poteka podobno kot mononukleoza ali gripa, redko kot pljučnica ali hemolitična anemija. Težji potek je pri osebah z imunsko pomanjkljivostjo *(2)*. Virus lahko vztraja/se zadržuje v telesu in se pokaže kot oportunistična okužba ob padcu odpornosti.

Za okužbo s CMV je potreben tesen ali dolgotrajen stik z nosilcem CMV. Prenos je možen preko sline, izločkov dihal, seča, s spolnim stikom (virus je v semenu in cervikalnih izločkih), transfuzijo krvi, presaditvijo organov, v nosečnosti preko posteljice, med porodom ob stiku ploda s cervikalno sluzjo, novorojenčki pa se lahko okužijo tudi z dojenjem *(1, 2)*. Po okužbi je inkubacija 3–12 tednov, okužena oseba lahko CMV izloča še dolga leta *(2)*.

Primarna okužba je okužba seronegativne osebe; nato lahko virus ostane latentno v telesu. Sekundarna okužba je posledica reaktivacije virusa ali okužbe z drugim sevom virusa.

Seropozitivnih je 30–90 % odraslih, več v nižjih socialnoekonomskih razredih in med imunokompromitiranimi osebami. Med ženskami v rodni dobi jih je okoli 50 % sprejemljivih za CMV *(2)*. Do serokonverzije pride pri 1–4 % seronegativnih nosečnic *(3)*.

V svetovnem merilu je CMV najpogostejša prirojena okužba, prizadene 0,5–2,5 % živorojenih *(1–3)*. Ocenjujejo, da je okužen 1 na 150 rojenih otrok v ZDA ter da ima v ZDA letno okoli 8.000 novorojenčkov posledice zaradi intrauterine okužbe s CMV *(2, 4)*. Klinična slika je raznolika – od blage do hude generalizirane bolezni in celo smrti ploda ali novorojenčka.

Večina (> 90 %) prirojenih okužb je asimptomatskih, sicer pa so simptomi pri novorojenčku nespecifični – povišana telesna temperatura, slabo počutje, generalizirana limfadenopatija *(1)*. Posledice hude okužbe so lahko duševna manjrazvitost, mikrocefalija, gluhost, slepota, motorične motnje, cerebralna paraliza *(1, 2)*. Stopnja okužbe ploda je obratno sorazmerna z višino nosečnosti – po okužbi v zgodnji nosečnosti je prizadetost težja. Verjetno je stopnja prizadetosti odvisna tudi od seva CMV – nekateri sevi imajo večjo afiniteto do centralnega živčnega sistema (CŽS) *(2)*.

Prenos na plod je najpogostejši ob primarni okužbi nosečnice, vendar je možen tudi ob reaktivaciji latentne okužbe ali reinfekciji z novim sevom CMV *(1)*. Do vertikal-

nega prenosa pride v 30–40 % ob primarni okužbi matere in v 1 % ob sekundarni okužbi *(2, 3)*. Okužba in imunost ženske proti CMV pred nosečnostjo predstavlja relativno dobro zaščito ploda, saj se med ponovno okužbo virus replicira ob aktivirani humoralni in celični imunosti, zato praviloma ne pride do viremije nosečnice in je okužba ploda redka *(3)*. Pri nosečnicah, ki imajo protitelesa anti-CMV, je okužba ploda najverjetneje posledica serokonverzije za nov sev CMV *(3)*. Verjetnost za okužbo ploda narašča z naraščajočo gestacijo, prevalenca težke prizadetosti ploda pa z gestacijo pada *(2, 3)*.

Po viremiji nosečnice se CMV naseli in razmnožuje v posteljici, povzroči njeno disfunkcijo in insuficienco. Od posteljice napreduje po hematogeni poti k plodu. CMV je najpogostejši infektivni vzrok za destruktivne lezije CŽS. Poškodbe CŽS so posledica neposrednega citotoksičnega učinka CMV in/ali posledica imunskega odgovora na CMV. V CŽS povzroči CMV propad nevronov, motnje v njihovi migraciji ter vaskulitise *(2)*. CMV lahko povzroči enterokolitis (viden kot hiperehogeno ali razširjeno črevo), hepatitis, hepatosplenomegalijo. Do hidropsa lahko pride že v 16. tednu, vzrok za hidrops je disfunkcija ali kongestija jeter, anemija ali miokarditis *(2)*. Zaradi ledvične prizadetosti pride do oligohidramnija ali redkeje do polihidramnija *(2)*. Zaradi prizadetosti posteljice je CMV lahko vzrok za splav v prvem trimesečju *(2)*.

Od kongenitalno okuženih plodov jih ima 10–15 % simptome okužbe ob rojstvu (zastoj v rasti, mikrocefalijo, hepatosplenomegalijo, petehije, zlatenico, horioretinitis, trombocitopenijo, anemijo), 20–30 % simptomatskih umre in 90 % preživelih simptomatskih ima pozne zaplete *(3)*. Od 85–90 % asimptomatskih ob rojstvu jih bo 5–15 % imelo posledice – motnje sluha, vida ali psihomotoričnega razvoja *(3)*. V dvoplodnih nosečnostih lahko CMV prizadene le en plod ali oba. Če sta prizadeta oba, je stopnja prizadetosti lahko različna *(2)*.

PRENATALNA DIAGNOSTIKA CMV-OKUŽBE

Diagnostika pri nosečnici

V Sloveniji, tako kot v večini držav, nimamo rutinskega presejanja za CMV v nosečnosti. Opravljamo ga ob sumu na okužbo oz. ko iščemo vzrok za določene zaplete (npr. smrt ali hidrops ploda, ob UZ-vidnih nepravilnostih pri plodu), običajno testiramo na celotno skupino TORCH. Testiranje opravimo pri nosečnicah, ki razvijejo bolezen, podobno mononukleozi ali gripi, ali so vidni UZ-znaki, sumljivi za okužbo s CMV *(5)*.

Primarno okužbo lahko zanesljivo potrdimo le, če dokažemo serokonverzijo, kar je možno tam, kjer imajo presejalne programe, ki iščejo in retestirajo seronegativne nosečnice (3). Če imunološki status pred nosečnostjo ni znan, pomaga pri opredelitvi primarne okužbe prisotnost IgM-protiteles. Žal lahko IgM vztrajajo več mesecev in so prisotna tudi pri 10 % ponovnih okužb. Prisotnost IgM lahko torej kaže na svežo okužbo, na okužbo tik pred nosečnostjo ali ponovno okužbo v nosečnosti *(3)*.

Za opredelitev časa okužbe je uporaben test IgG-avidnosti. Avidnost je nizka v prvih mesecih po okužbi, nato narašča. Visoka avidnost kaže na staro ali ponovno okužbo s CMV *(3)*. Avidnost > 70 % je znak za okužbo pred ≥ 4 meseci, avidnost < 30 % pa za svežo okužbo *(3)*. Vmesne vrednosti ne omogočajo ločevanja med svežo in staro okužbo *(1)*.

Diagnozo primarne okužbe lahko postavimo, če dokažemo serokonverzijo pri CMV-negativni nosečnici ali prisotnost IgM ob nizki IgG-avidnosti. Ponovno okužbo pa dokažemo ob porastu IgG (z/brez IgM) in visoki IgG-avidnosti *(3)*.

Diagnoza okužbe ploda

Ob dokazani okužbi nosečnice je treba opredeliti, ali je okužen tudi plod, kar naredimo neinvazivno z UZ-pregledom in invazivno z analizo plodovnice, ki jo dobimo z amniocentezo (AC). UZ-znaki okužbe so

prisotni pri < 25 % okuženih plodov *(3)*. Odsotnost UZ-znakov ne zagotavlja, da bo plod neprizadet. Za prenatalno diagnozo okužbe ploda je potreben dokaz CMV v plodovnici, ki ga dokazujemo z molekularnimi tehnikami (PCR ali in situ hibridizacija) ali z direktno izolacijo CMV *(1, 2)*. Molekularne tehnike, ki iščejo genom CMV, so zanesljivejše (3).

Količina virusa v plodovnici je dovolj velika za analizo šele 5–7 tednov po okužbi ploda in po 21. tednu nosečnosti. Za prisotnost CMV v plodovnici je namreč potrebna replikacija CMV v plodovih ledvicah ter ustrezna ledvična funkcija, da se CMV izloči v plodovnico *(2, 3)*. AC zato naredimo vsaj 7 tednov po okužbi matere in vedno po 21. tednu nosečnosti. Pri prezgodaj narejeni AC je veliko tveganje za lažno negativen rezultat *(3)*.

Dokaz CMV v plodovnici ne napove prizadetosti otroka. Ob dokazani okužbi ploda ponavljamo UZ na 2–4 tedne ter iščemo znake, ki bi pomagali opredeliti prognozo *(5)*. V vseh primerih prenatalno dokazane okužbe s CMV je treba po rojstvu diagnozo potrditi s testiranjem otrokovega urina na CMV *(6)*. Okoli 8 % novorojenčkov, rojenih po negativnih prenatalnih testih, izloča CMV ob rojstvu *(6)*. Prenatalno testiranje plodovnice je lahko lažno negativno (neustrezen test, prezgodaj odvzeta plodovnica) ali lažno pozitivno (kontaminacija z materino krvjo) *(6)*.

Serološki testi materine krvi niso absolutno zanesljivi, zato je ob prisotnosti več UZ-znakov, ki kažejo na možnost okužbe ploda, smiselno opraviti testiranje plodovnice tudi v primeru negativnih seroloških testov *(2)*.

Ultrazvočni znaki ob okužbi z virusom citomegalije

Na okužbo ploda kažejo številni UZ-znaki, vsi so nespecifični. Občutljivost UZ za odkrivanje okužbe ploda je slaba, le okoli 15 %, do največ 30 %, od tega jih večino odkrijemo po 22. tednu nosečnosti *(2, 6)*. Normalen videz ploda na UZ-pregledu ne izključuje okužbe ploda. Znaki za okužbo se lahko pojavijo tudi v višji nosečnosti, zato svetujemo ponavljajoče UZ-preglede. Okuženi plodovi brez vidnih UZ-nepravilnosti so ob rojstvu običajno asimptomatski in imajo normalen razvoj *(1, 2)*. Prognoza je najbolj odvisna od nepravilnosti v CŽS. Pri sumu na okužbo ali za oceno prizadetosti ploda pomaga tudi MRI.

Znake delimo v tri skupine:

- znaki v CŽS,
- ekstracerebralne nepravilnosti in
- nepravilnosti posteljice in plodovnice.

Najbolj značilni UZ-znaki za okužbo ploda s CMV so kalcinacije v CŽS in jetrih. Posteljica je lahko zadebeljena že od 16. tedna dalje. Zadebeljena posteljica, heterogenega videza, s kalcinacijami, kaže na placentitis, kar je prva faza, ki vodi k okužbi ploda. Posteljica deluje kot ovira ali rezervoar pri okužbi ploda *(6)*.

Če je plod v glavični vstavi, je ob sumu na okužbo CŽS smiselno narediti tudi transvaginalni UZ-pregled *(2)*. UZ-znaki lahko med nosečnostjo napredujejo ali nazadujejo *(2)*.

UZ-spremembe v CŽS ob okužbi s CMV *(1, 6)*:

- mikrocefalija,
- ventrikulomegalija/hidrocefalus,
- kalcinacije v korteksu ali periventrikularno, lahko so točkaste ali v plakih,
- periventrikularna ehogenost ali psevdociste,
- intraventrikularne sinehije,
- hipoplazija malih možganov,
- nepravilen razvoj korteksa (lisencefalija, pahigirija, polimikrogirija, shizencefalija) in
- krvavitve.

Znaki v drugih organih so nespecifični, nastanejo zaradi afinitete CMV do endotelnih celic *(1, 6)*:

- zastoj v rasti,

- hidrops,
- ascites,
- perikardialni izliv,
- plevralni izliv,
- hiperehogeno črevo,
- katarakta ali horioretinitis,
- kardiomegalija z motnjami ritma,
- hepatosplenomegalija,
- kalcinacije v jetrih in
- hidronefroza, pogosteje enostranska.

Posteljica, plodovnica *(1, 6)*:
- oligohidramnij/anhidramnij,
- polihidramnij,
- placentomegalija in
- kalcinacije v posteljici.

Podobne UZ-znake lahko vidimo pri okužbi s toksoplazmozo (običajno gre za večje hiperehogene noduse in težjo ventrikulomegalijo) in pri drugih kongenitalnih okužbah, genetskih sindromih, neznanih vzrokih. Le z natančno anamnezo in serološkimi preiskavami pri materi ter UZ-pregledom ploda in AC lahko pridemo do dokončne diagnoze. Včasih je potrebna tudi MRI, zlasti za oceno razvoja korteksa in malih možganov *(1, 2)*. MRI je priporočljivo opraviti med 28. in 32. tednom nosečnosti, pregled se lahko ponovi čez 4 tedne; v kombinaciji z natančnim UZ-pregledom je občutljivost MRI za odkrivanje lezij v CŽS do 95 %, normalen izvid UZ in MRI ob primarni okužbi nosečnice kaže na dobro prognozo za plod *(6)*.

Okužene plodove lahko delimo v tri skupine *(6)*:
- Asimptomatski plodovi – normalen UZ- in MRI-izvid, imajo dobro prognozo, možna izguba sluha.
- Blago do zmerno prizadeti plodovi – vidne izolirane nepravilnosti (blaga ventrikulomegalija, hiperehogeno črevo, izolirane kalcinacije), prognoza je negotova, v fazi raziskave je terapija z valaciklovirjem.
- Huda prizadetost (hidrops, mikrocefalija, huda prizadetost CŽS) – prognoza je slaba, staršem predstavimo možnost prekinitve nosečnosti.

ZDRAVLJENJE OKUŽBE Z VIRUSOM CITOMEGALIJE V NOSEČNOSTI

Trenutno potekajo raziskave (vsaj) dveh načinov zdravljenja – z valaciklovirjem in imunoglobulini *(6)*. S terapijo z valaciklovirjem (8 g/dan, materi *per os*) lahko dosežemo terapevtske koncentracije pri materi in plodu, zniža se virusno breme in izboljša prognoza za plod *(6)*.

Drug način je intravensko zdravljenje s hiperimunimi globulini (HIG), ki zmanjšajo tveganje kongenitalne okužbe pri primarni okužbi nosečnice (4, 6). V majhni skupini nosečnic so s HIG celo dosegli regresijo sprememb v CŽS ploda *(6)*.

Ob hudi prizadetosti ploda (z UZ ali MRI vidne nepravilnosti) je ena od možnosti prekinitev nosečnosti.

PREVENTIVA OKUŽBE Z VIRUSOM CITOMEGALIJE V NOSEČNOSTI

Učinkovita prenatalna terapija ne obstaja. Poučitev o načinih prenosa je edina možnost za preprečevanje CMV-okužbe pri nosečnicah. Kljub dejstvu, da CMV prizadene veliko več otrok kot Downov sindrom, defekti nevralne cevi in fetalni alkoholni sindrom, je zavedanje o pomenu te okužbe in načinih za preprečevanje prenosa zelo majhno *(4)*. Glavni vir okužbe za nosečnice so majhni otroci. Za preprečevanje je zlasti pomembna higiena rok ter izogibanje tesnih stikov (zlasti s slino in sečem) z majhnimi otroki *(3)*. Matere in negovalke majhnih otrok morajo paziti, da si po vsaki menjavi plenic umijejo roke, da ne uporabljajo njihovega jedilnega pribora ali delijo hrane z njimi *(4)*. Najboljša preventiva je primarno preprečevanje okužbe, kar bi lahko dosegli s cepljenjem seronegativnih žensk v rodni

dobi, vendar dokazano učinkovitega cepiva še nimamo *(3)*.

PRESEJANJE ZA OKUŽBO Z VIRUSOM CITOMEGALIJE

V nobenem sistemu javnega zdravstva nimajo presejanja za CMV *(3)*. Čeprav je bolezen klinično pomembna in pogosta, ni dovolj argumentov za uvedbo univerzalnega presejanja nosečnic *(4)*. Testiranje žensk, ki načrtujejo nosečnost, nima smisla, ker nimamo cepiva (za razliko od virusa rubele ali varičele, kjer lahko seronegativne ženske cepimo) *(5)*. Edina korist testiranja žensk pred nosečnostjo ali v zgodnji nosečnosti je, da seronegativne poučimo o preprečevanju okužbe s CMV ter da lahko diagnosticiramo serokonverzijo v nosečnosti *(5)*.

Argumenti proti presejanju so, da nimamo učinkovitega zdravljenja ali cepiva. Pomembno je ozaveščanje populacije o nevarnosti bolezni in načinih za preprečevanje prenosa ter testiranje nosečnic z znaki ali s simptomi za aktivno bolezen (4).

Stališče do presejanja se bo morda spremenilo, če bodo rezultati raziskav potrdili učinkovitost antivirusnih terapij (HIG ali valaciklovirja) *(7)*.

PRIPOROČILA

Priporočila Kanadskega združenja za porodništvo in ginekologijo iz leta 2010 so *(5)*:

1. O primarni okužbi nosečnice s CMV govorimo, če dokažemo prisotnost specifičnih anti-CMV-imunoglobulinov pri predhodno seronegativni nosečnici (= serokonverzija) ali dokažemo prisotnost anti-CMV IgM in IgG ob nizki avidnosti za IgG.
2. Tveganje za okužbo ploda pri primarni okužbi nosečnice je 30–40 %, od okuženih jih bo 20–25 % imelo postnatalne posledice.
3. Prenatalna diagnoza okužbe ploda s CMV je osnovana na amniocentezi, ki jo naredimo vsaj sedem tednov po okužbi nosečnice in po 21. tednu nosečnosti.
4. Diagnozo sekundarne okužbe postavimo ob pomembnem porastu titra IgG anti-CMV s prisotnostjo IgM ali brez in ob visoki IgG-avidnosti. Ob dokazani sekundarni okužbi je tveganje za prenos na plod majhno, vseeno velja razmisliti o amniocentezi.
5. Po postavljeni diagnozi fetalne CMV-okužbe svetujejo UZ-preglede na 2–4 tedne za odkrivanje UZ-znakov, ki določajo prognozo za plod. Odsotnost UZ-znakov ne zagotavlja, da plod ne bo imel posledic.
6. Kvantitativna ocena CMV DNA v plodovnici lahko pomaga pri napovedi prognoze za plod.
7. Rutinsko presejanje nosečnic s serološkimi testi za CMV trenutno ni priporočeno.
8. O serološkem testiranju razmišljamo pri nosečnicah s simptomi kot pri gripi ali ob UZ-znakih, sumljivih za CMV-okužbo.
9. Seronegativnim ženskam, ki delajo v zdravstvu ali otroškem varstvu, lahko ponudimo redna serološka testiranja med nosečnostjo. Testiranja ponudimo tudi nosečnicam, ki imajo otroke v vrtcih.

Ameriško združenje porodničarjev in ginekologov je leta 2000 izdalo zadnje priporočilo o virusnih in parazitnih boleznih v nosečnosti in presejanja ne priporoča, pač pa seznanjanje žensk, ki imajo majhne otroke ali delajo z njimi, da se tveganje za okužbo zmanjša z uporabo lateks rokavic in umivanjem rok pri menjavi plenic in rokovanju z izločki iz dihal otrok *(8)*. Okužba je potrjena, če dokažemo serokonverzijo ali če titer IgG poraste za štirikrat.

Priporočila Centers for Disease Control and Prevention za zmanjšanje možnosti okužbe nosečnic s CMV *(8)*:

- umivajte si roke z milom 15–20 sekund po menjavi otroških plenic, hranjenju otrok, brisanju nosu, rokovanju z igračami,

- ne delite hrane, pijače, jedilnega pribora z majhnimi otroki,
- ne dajajte otroške dude v usta,
- ne delite zobne krtačke z otroki,
- izogibajte se slini, ko poljubljate otroke, in
- čistite igrače, previjalne površine in druge površine, ki pridejo v stik z otroškim urinom ali slino.

Na spletu so (v italijanščini) dostopne tudi italijanske smernice o CMV v perinatalni medicini iz 2012 (9). Po primarni okužbi s CMV priporočajo odložitev nosečnosti za vsaj 6 mesecev, ozaveščanje žensk o načinih prenosa (enaka priporočila kot CDC) in preprečevanju okužbe. Presejanja nosečnic ni v priporočilih, pač pa seznanjanje nosečnic z možnostjo testiranja in ponovnega testiranja v nosečnosti (zato je v nekaterih delih presejanju podvrženih okoli 40 % nosečnic). Nosečnicam, ki želijo presejanje, priporočajo prvi test v prvih 16 tednih nosečnosti. Po okužbi ne odsvetujejo dojenja.

Menim, da bi v Sloveniji lahko sprejeli naslednja priporočila o preprečevanju in vodenju okužbe s CMV v nosečnosti:

1. seznanjanje javnosti, zlasti nosečnic, o problemu okužbe s CMV v nosečnosti ter o načinih njenega prenosa,
2. svetovanje glede preprečevanja okužbe s higienskimi ukrepi v nosečnosti ob pregledu pred zanositvijo ali ob prvem pregledu v nosečnosti,
3. testiranje nosečnice ob sumu na okužbo – ob znakih za bolezen pri nosečnici ali sumljivih UZ znakih pri plodu,
4. testiranje nosečnice po stiku z bolno osebo (to so najpogosteje otroci),
5. pri seronegativnih nosečnicah ponoviti testiranje čez 4 tedne ter v 36 tednu nosečnosti,
6. ob potrjeni primarni ali ponovni okužbi nosečnice napotitev nosečnice v terciarni center za oceno stanja ploda, natančen UZ pregled ploda ter amniocentezo, ki jo naredimo po 21. tednu nosečnosti in vsaj 7 tednov po primarni okužbi matere, nato UZ pregledi na 4 tedne, MRI ploda med 28–32 tednom ter ponovno čez 4 tedne,
7. testiranje urina novorojenčka v primerih suma ali potrjene okužbe nosečnice v prvih 7 dneh po rojstvu.

LITERATURA

1. Werner H, Malinger G. Cerebral infections. In: Copel JA, ed. Obstetric imaging. Elsevier 2012: p. 180–7.
2. Hill LM. Cytomegalovirus. In: Copel JA, ed. Obstetric imaging. Elsevier 2012: 739–46.
3. Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 2010; 65 (11): 736–43
4. Johnson JM, Anderson BL. Cytomegalovirus: should we screen pregnant women for primary infection? Am J Perinatol. 2013; 30 (2): 121–4.
5. Yinon Y, Farine D, Yudin MH, et al; Fetal Medicine Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Cytomegalovirus infection in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. 2013; 32 (4): 348–54.
6. Benoist G, Leruez-Ville M, Magny JF, et al. Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection. Fetal Diagn Ther. 2013; 33 (4): 203–14.
7. Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM, et al. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. BMC Pregnancy Childbirth. 2013; 13: 96.
8. Johnson J, Anderson B, Pass RF. Prevention of maternal and congenital cytomegalovirus infection. Clin Obstet Gynecol. 2012; 55 (2): 521–30.
9. Citomegalovirus. Percorsi diagnostico-assistenziali in Ostetricia-Ginecologia e Neonatologia. 2012. [internet] [citirano 2014 Mar 20] Dosegljivo na: http://www.amcli.it/1Mail/2Lavoro/DbView/Amcli_Consensus.asp?Action=Consensus&SelfName=Amcli_Consensus.asp

Irena Štucin Gantar[1], Martina Slabe[2]

Pridobljena okužba z virusom citomegalije pri nedonošenčkih z izredno nizko gestacijsko starostjo

Acquired Cytomegalovirus Infection in Infants with Extremely Low Gestational Age

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pridobljena okužba z virusom citomegalije, materino mleko, nedonošenček, razvoj, sluh

IZHODIŠČA. Zelo nezreli nedonošenčki imajo povečano tveganje, da zbolijo za z materinim mlekom preneseno okužbo z virusom citomegalije. Z retrospektivno raziskavo primerov s kontrolami smo želeli prikazati pogostost in klinično sliko z materinim mlekom prenesene okužbe z virusom citomegalije pri nedonošenčkih z gestacijsko starostjo pod 29 tednov ter opredeliti vpliv okužbe na sluh in razvoj v starosti dveh let. METODE. Primerjali smo 17 nedonošenčkov s povprečno gestacijsko starostjo 24,7 tedna in povprečno porodno težo 767 g, ki so zboleli za okužbo z virusom citomegalije, preneseno z materinim mlekom, ter 17 nedonošenčkov, ki so se z njimi ujemali po gestacijski starosti, porodni teži in spolu. Podatke smo zbrali iz Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema Slovenije in bolnišničnih zapisov, podatke o sluhu in razvoju pa iz ambulantnega kartona ob pregledu otrok v starosti dveh let. REZULTATI. V obdobju 2002–2012 je v Enoti za intenzivno nego in terapijo novorojenčkov Porodnišnice Ljubljana s pridobljeno okužbo z virusom citomegalije zbolelo 17 (1,9 %) od 916 novorojenčkov, rojenih pred 29. t. n. Vodilna klinična znaka sta bila hepatosplenomegalija (94 %) ter patološki jetrni testi s povišano vrednostjo konjugiranega bilirubina (59 %). V skupini nedonošenčkov, okuženih z virusom citomegalije, je bilo več bronhopulmonalne displazije (70,5 proti 29,4 %, p = 0,04). Razlike v sluhu in psihomotoričnem razvoju v starosti dveh let pri otrocih, okuženih z virusom citomegalije, glede na kontrolno skupino niso bile statistično značilne. ZAKLJUČKI. Za pridobljeno okužbo z virusom citomegalije zbolevajo predvsem najbolj nezreli nedonošenčki in nedonošenčki z znaki bronhopulmonalne displazije. Pridobljena okužba z virusom citomegalije pri nedonošenčkih z izredno nizko gestacijsko starostjo ne vpliva na sluh in razvoj v starosti dveh let.

[1] Dr. Irena Štucin Gantar, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; igantar@gmail.com

[2] Martina Slabe, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: acquired CMV infection, breast milk, preterm infant, outcome, hearing loss

BACKGROUNDS. Very immature preterm infants are at risk of developing symptomatic cytomegalovirus infection acquired with breast milk. The aim of this retrospective case-control study was to evaluate the incidence of postnatally acquired CMV infection in infants with gestational age < 29 weeks, and to investigate the possible neurological sequelae at two years of age. METHODS. Seventeen preterm infants (mean gestational age 24.7 weeks, mean birth weight 757 g) with postnatally acquired CMV infection by breast-feeding were compared to 17 CMV-negative preterm infants individually matched for gestational age, birth weight, and gender. Data were collected from the National Perinatal Information System, from the medical records during the hospitalization, and from the follow-up records at two years of age. RESULTS. In the period between 2002 and 2010, 17 (1.9%) out of 916 infants, born before 29 weeks of pregnancy, were diagnosed with symptomatic cytomegalovirus infection. Predominant clinical signs were hepatosplenomegaly (94%) and conjugated hyperbilirubinemia (59%). In the CMV group, we observed a higher incidence of bronchopulmonary dysplasia (70.5% vs. 29.4%, p = 0.04). Only one child in the CMV group had sensineural hearing loss. No difference between the groups with regard to speech and motor development was observed. CONCLUSIONS. Breast milk-acquired CMV infection affects the most immature infants and those with clinical signs of bronchopulmonary dysplasia, however, it does not have a negative effect on neurodevelopment and hearing.

UVOD

Do zgodnje pridobljene okužbe z virusom citomegalije (CMV) lahko pride zaradi uporabe transfuzije krvi CMV-pozitivnega dajalca, preko materinega mleka ali redkeje ob stiku z vaginalnimi izločki ob porodu. Prenosa okužbe po transfuziji krvnih komponent pri nedonošenčkih s porodno težo pod 1.500 g v Enoti intenzivne nege in terapije novorojenčkov Porodnišnice Ljubljana ni zaradi dolgoletne uporabe CMV-seronegativnih komponent z odstranjenimi levkociti *(1)*. Med dojenjem večina CMV-seropozitivnih žensk izloča virus v mleku. Prekuženost žensk s CMV v rodni dobi v Sloveniji je med 70 in 80 % *(2)*. Pri večini CMV-seropozitivnih mater (92–98 %) so dokazali virusno DNA v mleku, sam virus pa so zaradi manj občutljive metode dokazali v mleku redkeje *(3)*. Matere začnejo izločati virus v mleku že v prvem tednu, največje količine virusne DNA pa so zasledili med tretjim in četrtim tednom po rojstvu *(4)*. Do okužbe otroka, ki je hranjen z mlekom seropozitivne matere, pride v do 58 %, vendar se simptomatska bolezen razvije v do 35 % primerov z večinoma blago obliko bolezni *(5)*. Imunološki status žensk, ki so z dojenjem prenesle okužbo na potomce, se ni razlikoval od tistih, kjer do prenosa ni prišlo, so pa pokazali, da obstaja obratno sorazmerje med količino anti-CMV protiteles IgG in količino virusa v mleku *(6)*.

Pri donošenih dojenčkih poteka okužba s CMV preko mleka klinično nemo zaradi prenosa materinih CMV-protiteles v zadnji tretjini nosečnosti *(7)*. Pri nedonošenčkih pa se okužba, prenesena preko materinega mleka, klinično izrazi kot sepsi podobno obolenje, hepatitis, hepatosplenomegalija, trombocitopenija in nevtropenija *(8–11)*. Redkeje se izrazi kot pljučnica, gastroenteritis ali kot zapora črevesja *(12–15)*. Podatki o poznih posledicah z mlekom pri-

dobljene okužbe s CMV pri nedonošenčkih so skopi, njihovi rezultati pa so si nasprotujoči *(16–18)*.

Namen študije je bil oceniti vpliv pridobljene okužbe s CMV pri nedonošenčkih z gestacijsko starostjo pod 29 tednov na sluh in razvoj v starosti dveh let.

METODE DELA

Podatke o otrocih s pridobljeno okužbo s CMV v obdobju 2002–2012, zdravljenih v Enoti za intenzivno nego in terapijo (EINT) Porodnišnice Ljubljana, smo zbrali iz Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema Slovenije (NPIS). Kontrolno skupino smo izbrali po principu prvega naslednjega novorojenčka, ki ni imel pridobljene okužbe s CMV in se je ujemal s preiskovancem v spolu, gestacijski starosti in teži (retrospektivna, študija primerov s kontrolami). Skupini smo primerjali med seboj glede bolezni v neonatalnem obdobju, težav s sluhom ob odpustu ter ob kontroli pri dveh letih, ko je bil ocenjen tudi otrokov psihomotorični razvoj. Podatke o poteku bolezni in zdravljenju smo pridobili iz bolnišničnih zapisov, podatke o sluhu in razvoju pa iz ambulantnega kartona ob pregledu otrok v starosti dveh let. Razvoj je bil ocenjen z Denverskim razvojnim presejalnim testom (Denver II). Brez posledic v razvoju pri dveh letih smo opredelili tiste, ki so opravili vse predpisane naloge na posameznem področju za korigirano starost.

Za primerjavo med skupinama sta bila glede na tip spremenljivke uporabljena Studentov t-test oziroma hi-kvadrat. Kot statistično pomembno razliko smo upoštevali $p < 0,05$. Podatki so bili obdelani s programom SPSS 18.0.

REZULTATI

V obdobju 2002–2012 je v EINT Porodnišnice Ljubljana s pridobljeno okužbo s CMV zbolelo 17 novorojenčkov s povprečno gestacijsko starostjo 24,7 ± 1,7 tedna in povprečno porodno težo 767 ± 198 g. V skupini nedonošenčkov z gestacijsko starostjo pod 29 tedni je bila ocenjena prevalenca pridobljene okužbe s CMV 1,9 % (17/905). Štirinajst (82,4 %) zbolelih nedonošenčkov je pred znaki pridobljene okužbe s CMV prejelo transfuzijo koncentriranih eritrocitov ali plazme. V vseh primerih so nedonošenčki prejeli filtrirano kri CMV-negativnega dajalca. Vsi so bili pretežno hranjeni z materinim mlekom. Vse matere zbolelih so bile CMV-seropozitivne.

Mediana začetka bolezni je bila 49 dni (najmanj 15 in največ 79 dni). Ugotovljena je bila negativna korelacija med gestacijsko starostjo in začetkom pojava bolezni ($k = -0,57$, $p = 0,02$).

Po posvetu z infektologom je bilo 11,8 % otrok zdravljenih z ganciklovirjem, 47,1 % z valganciklovirjem, 17,6 % je prejemalo obe zdravili, 23,5 % je bilo nezdravljenih. Zdravljenje je povprečno trajalo 25 ± 15 dni.

Klinični znaki pridobljene okužbe s CMV so prikazani na sliki 1. Vodilna klinična znaka sta bila hepatosplenomegalija (94 %) ter patološki jetrni testi s povišano vrednostjo konjugiranega bilirubina (59 %). Diagnoza je bila potrjena z izolacijo CMV iz urina ali z metodo polimerazne verižne reakcije (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) metodo v krvi oz. urinu.

Primerjava med nedonošenčki s pridobljeno okužbo s CMV in kontrolno skupino glede porodne teže, gestacijske starosti, obsega glave, spola, bolezni v neonatalnem obdobju, sluha pred odpustom in pri dveh letih ter rezultati presejanja z Denverskim testom pri dveh letih so prikazani v tabeli 1. Med nedonošenčki s pridobljeno okužbo s CMV in kontrolno skupino ni bilo razlike po spolu, gestacijski starosti, porodni teži in obsegu glave ob rojstvu. Nedonošenčki, okuženi s CMV, so pogosteje razvili bronhopulmonalno displazijo in so pogosteje potrebovali zdravljenje s krvnimi pripravki. Pojavnost ostalih bolezni nedonošenčka se med skupinama ni razlikovala. Ob odpustu so imeli preboleli s CMV-okužbo

statistično pomembno večji delež neodzivnega presejalnega testa sluha. Okužba s CMV ni statistično pomembno podaljšala časa bolnišnične oskrbe. Delež otrok s patološkim UZ-izvidom glave ob odpustu se med skupinama ni razlikoval.

Povprečna gestacijska starost in porodna teža nedonošenčkov, ki so zboleli za okužbo s CMV, je precej nižja, kot je povprečna porodna teža in gestacijska starost vseh zdravljenih nedonošenčkov z gestacijsko starostjo pod 29 tedni v študijskem obdobju (25,1 ± 2,3 proti 26,7 ± 2,1 tednov; 769 ± 262 g proti 988 ± 368 g).

Pri dveh letih je imel le en otrok s pridobljeno okužbo s CMV vstavljen polžev vsadek, pri ostalih pa ni bilo odkrite patologije s strani sluha. Pri dveh letih je bil delež otrok, ki niso opravili Denverskega testa na področju motoričnega razvoja in govora, v skupini s pridobljeno okužbo s CMV višji, vendar razlika med skupinama ni dosegla statistične značilnosti.

RAZPRAVA

V obdobju 2002–2012 je s kliničnimi znaki z mlekom prenesene okužbe s CMV zbolelo 17 nedonošenčkov z gestacijsko starost-

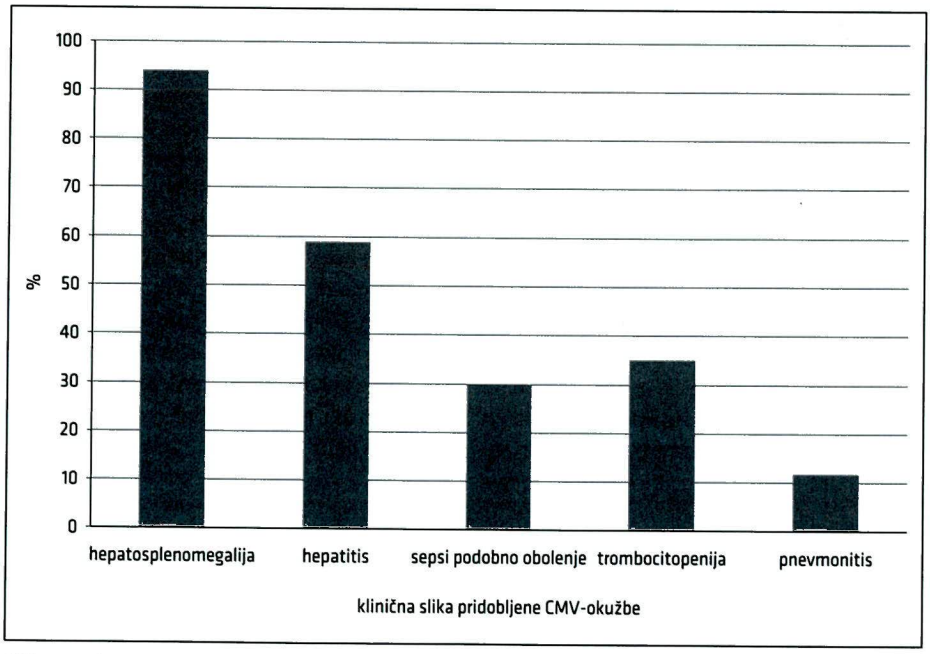
Tabela 1. Primerjava preiskovane skupine z dokazano pridobljeno okužbo z virusom citomegalije preko materinega mleka s kontrolno skupino glede porodne teže, gestacijske starosti, obsega glave (vrednosti, podane kot povprečje ± standardna deviacija) in spola, bolezni v neonatalnem obdobju ter stanja sluha in psihomotoričnega razvoja v starosti dveh let (vrednosti, izražene v %). BPD – bronhopulmonalna displazija, CMV – virus citomegalije, GS – gestacijska starost, IVH – možganska krvavitev tretje ali četrte stopnje, NEK – nekrotizantni enterokolitis, OG – obseg glave, PT – porodna teža, PVL – periventrikularna levkomalacija, RDS – dihalna stiska novorojenčka, ROP – retinopatija nedonošenčka, TEAOE – tranzitorna evocirana otoakustična emisija.

	Dokazana pridobljena okužba s CMV	**Kontrolna skupina**	**p**
PT (g)	766 ± 198	773 ± 151	0,90
GS (tedni)	24,7 ± 1,8	25,0 ± 1,6	0,61
OG (cm)	23,0 ± 1,8	22,6 ± 1,6	0,56
spol (deček)	5/17	5/17	1,00
RDS (%)	94,1	64,7	0,07
težka IVH/PVL (%)	23,5	0,06	0,17
BPD (%)	**70,5**	**29,4**	**0,04**
NEK (%)	0,06	0,06	1,0
ROP (%)	23,5	11,7	0,34
neodziven TEAOE (%)	**23,5**	**0,06**	**0,02**
krvni pripravki (%)	82,3	58,8	0,05
rast glave (cm/dan)	0,112 ± 0,017	0,107 ± 0,019	0,36
dolžina bolnišnične oskrbe (dnevi)	97 (21)	93 (32)	0,72
patološki UZ glave ob odpustu (%)	41,1	23,5	0,46
sluh pri dveh letih	0,06	0,0	0,42
Denverski test neopravljen (dve leti) motorično področje (%)	47,0	29,4	0,52
Denverski test neopravljen (dve leti); govor (%)	35,2	17,6	0,35

jo pod 29 tednov (1,9 %), kar je glede na visok delež prekuženosti s CMV malo, saj v literaturi poročajo o prevalenci okrog 5 % *(19)*. Podobno kot prejšnje študije smo pokazali, da zbolevajo najmlajši in najlažji nedonošenčki *(20–22)*. Pri 30 % nedonošenčkov se je okužba pokazala kot sepsi podobno obolenje, pri ostalih pa je bila klinična slika blaga. Postnatalna okužba s CMV ni podaljšala časa bolnišnične oskrbe.

V preteklosti je bilo objavljenih nekaj člankov, ki so povezovali z mlekom preneseno okužbo s CMV s povečanim tveganjem za razvoj bronhopulmonalne displazije *(8, 23)*. Novejši članki te povezave niso potrdili *(24)*. Glede na to, da so prenatalna okužba, prezgodnje rojstvo, dolžina umetnega predihovanja in zdravljenje z visokim deležem kisika glavni dejavniki tveganja za razvoj bronhopulmonalne diplazije, je imela večina zbolelih nedonošenčkov že znake bronhopulmonalne displazije v času, ko so zboleli za z mlekom preneseno okužbo s CMV, saj so večinoma zboleli sedem tednov po rojstvu. Ker so nedonošenčki z bronhopulmonalno displazijo dovzetnejši za okužbo z respiratornimi virusi, lahko predvidevamo, da je podobno s pridobljeno okužbo s CMV *(25)*. V primeru, da okužba s CMV povzroči pljučnico, ob katerem se fibroza v pljučih še stopnjuje, pa le-ta odvisnost od kisika še podaljša *(8)*.

Takahashi s sodelavci je opisal prehodno okvaro sluha pri otroku s pridobljeno okužbo s CMV *(26)*. Mehler s sodelavci je v svoji raziskavi opisal neodzivno tranzitorno evocirano otoakustično emisijo (TEAOE) in/ali patološki odziv izzvanih potencialov možganskega debla z avtomatizirano metodo pri 55 % obolelih nedonošenčkih z izjemno nizko gestacijsko starostjo *(27)*. V naši študiji smo ugotavljali prehodno okvaro sluha v skupini otrok s CMV-okužbo, ki se je kazala z neodzivnim TEAOE pri 26 % nedonošenčkih s pridobljeno okužbo s CMV. Vzrok, zakaj pride do prehodne izgube sluha, ni pojasnjen. Opisujejo pa, da se okvara sluha po okužbi s CMV lahko spre-



Slika 1. Prikaz klinične slike nedonošenčkov s pridobljeno okužbo z virusom citomegalije.

minja in se lahko dokončno izrazi mnogo let kasneje *(28)*.

Med obema testiranima skupinama pri dveh letih nismo zaznali razlik v govoru ali na motoričnem področju. Podobno tudi drugi avtorji pri dveh letih niso dokazali, da bi okužba s CMV po rojstvu vplivala na razvoj *(29, 30)*. Vollmer s sodelavci je sledil razvoju 21 nedonošenčkov s porodno težo, nižjo od 1500 g, s prebolelo z mlekom preneseno okužbo s CMV *(12)*. Pri 2,5 in 4,5 letih niso našli negativnih posledic v kognitivnem razvoju ali pri sluhu. Ko pa so kohorto ponovno testirali v šolskem obdobju, so imeli otroci s prebolelo okužbo s CMV v neonatalnem obdobju slabše rezultate tako na kognitivnem kot na motoričnem področju *(13)*. Paryani je opisoval slabši kognitivni razvoj pri treh letih po z mlekom pridobljeni okužbi s CMV pri zelo nezrelih nedonošenčkih, ki so zboleli v prvih dveh mesecih po rojstvu *(31)*. Tudi Goelz s sodelavci je ugotavljal slabše kognitivne zmožnosti pri otrocih, ki so kot nedonošenčki preboleli z mlekom preneseno okužbo s CMV *(14)*. Natančna opredelitev posledic bi bila možna z zasnovo multicentrične raziskave s sledenjem v šolsko obdobje.

Od s CMV okuženih nedonošenčkov je bilo zdravljenih 76,5 %, in sicer z ganciklovirjem, valganciklovirjem ali obema. Delež zdravljenih je bil v našem vzorcu precej višji kot poročajo v literaturi, saj se za zdravljenje odločajo večinoma le v primeru, kadar se okužba kaže s sepsi podobnim stanjem. Priporočila Ameriške akademije za pediatrijo glede zdravljenja pridobljene okužbe s CMV pri nedonošenčkih niso natančno opredeljena zaradi pomanjkanja opravljenih študij. Če se odločimo za zdravljenje, priporočajo parenteralno ganciklovir, in sicer dva tedna, ter v primeru izboljšanja simptomatike, ki pa še vztraja, še dodatni teden do dva *(32)*.

Kljub temu da lahko hranjenje z materinim mlekom privede do okužbe novorojenčka s CMV, je le-to zaradi številnih pozitivnih imunomodulatornih učinkov in učinkovitosti pri preprečevanju nekrozantnega enterokolitisa priporočena prehrana za novorojenčke *(33, 34)*. Da bi preprečili možnost prenosa okužbe s CMV z materinim mlekom, bi bilo treba virus v mleku v celoti inaktivirati. Učinkovit postopek inaktivacije je pasterizacija (trenutno se priporoča metoda Holder – 62,5 °C, 30 minut), vendar pa s tem mleko izgubi mnoge bioaktivne sestavine mleka, kot so IgA-protitelesa, laktoferin, lizocim, rastni dejavniki itd. *(35)*. Manj negativnih učinkov na bioaktivne snovi ima zamrzovanje mleka, vendar pa to ne odstrani virusa popolnoma. S tridnevnim zamrzovanjem zmanjšamo vsebnost virusa v mleku za 75 % *(12)*. Kljub temu pride do prenosa virusa na otroka v 2,5 do 25 %, od tega je bilo do 6 % otrok simptomatskih *(36)*. Do sedaj še ni bilo izdanih natančnih navodil, katera metoda naj se uporablja pri najmanjših nedonošenčkih, rojenih seropozitivnim materam. V naši enoti so za zdaj vsi nedonošenčki hranjeni s svežim neobdelanim materinim mlekom. Morda bodo novi načini pasterizacije mleka, kot je metoda z ultravijoličnimi žarki C, ob kateri se ohranijo hranilne vrednosti mleka, omogočili, da te bolezni v prihodnosti ne bo več *(37)*. Do tedaj pa bi bilo smiselno vsaj najbolj nezrele in najlažje nedonošenčke hraniti z nekaj dni zamrznjenim materinim mlekom in s tem zmanjšati možnost pridobljene okužbe s CMV.

LITERATURA

1. Cukjati M, Rajić V, Paro Panjan D, et al. Smernice za preprečevanje prenosa CMV s transfuzijo krvnih komponent. Zdrav Vestn. 2013; 82: 367–77.
2. Petrovec M, Uršič T. Okužbe nosečnic in ploda s humanim virusom citomegalije. Med Razgl. 2006; 45: 115–21.
3. Bryant P, Morley C, Garland S, et al. Cytomegalovirus transmission from breast milk in premature babies: does it matter? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002; 87 (2): F75–7.
4. Hamprecht K, Vochem M, Baumeister A, et al. Detection of cytomegaloviral DNA in human milk cells and cell free milk whey by nested PCR. J Virol Methods. 1998; 70 (2): 167–76.
5. Kurath S, Halwachs-Baumann G, Müller W, et al. Transmission of cytomegalovirus via breast milk to the prematurely born infant: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2010; 16 (8): 1172–8.
6. Ehlinger EP, Webster EM, Kang HH, et al. Maternal cytomegalovirus-specific immune responses and symptomatic postnatal cytomegalovirus transmission in very low-birth-weight preterm infants. J Infect Dis. 2011; 204: 1672–82.
7. Dworsky M, Yow M, Stagno S, et al. Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy. Pediatrics. 1983; 72: 295–9.
8. Jim WT, Shu CH, Chiu NC, et al. Transmission of cytomegalovirus from mothers to preterm infants by breast milk. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23: 848–51.
9. Vochem M, Hamprecht K, Jahn G, et al. Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. Pediatr Infect Dis J. 1998; 17: 53–8.
10. Maschmann J, Hamprecht K, Dietz K, et al. Cytomegalovirus infection of extremely low birth weight infants via breast milk. Clin Infect Dis. 2001; 33: 1998–2003.
11. Hamele M, Flanagan R, Loomis CA, et al. Severe morbidity and mortality with breast milk associated cytomegalovirus infection. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29: 84–6.
12. Fischer C, Meylan P, Bickle Graz M, et al. Severe postnatally acquired cytomegalovirus infection presenting with colitis, pneumonitis and sepsis-like syndrome in an extremely low birthweight infant. Neonatology. 2010; 97: 339–45.
13. Coclite E, Di Natale C, Nigro G. Congenital and perinatal cytomegalovirus lung infection. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013; 26: 1671–5.
14. Shetty A, Barnes R, Lazda E, et al. Cytomegalovirus: a cause of colonic stricture in a premature infant. J Infect. 2007; 54: e37–9.
15. Terry NE, Fowler CL. Cytomegalovirus enterocolitis complicated by perforated appendicitis in a premature infant. J Pediatr Surg. 2006; 41: 1476–8.
16. Vollmer B, Seibold-Weiger K, Schmitz-Salue C, et al. Postnatally acquired cytomegalovirus infection viabreast milk: effects on hearing and development in preterm infants. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23: 322–7.
17. Bevot A, Hamprecht K, Krägeloh-Mann I, et al. Long-term outcome in preterm children with human cytomegalovirus infection transmitted via breast milk. Acta Paediatr. 2012; 101: 167–72.
18. Goelz R, Meisner C, Bevot A, et al. Long-term cognitive and neurological outcome of preterm infants with postnatally acquired CMV infection through breast milk. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2013; 98: F430–3.
19. Miron D, Brosilow S, Felszer K, et al. Incidence and clinical manifestations of breast milk-acquired Cytomegalovirus infection in low birth weight infants. J Perinatol. 2005; 25: 299–303.
20. Capretti MG, Lanari M, Lazzarotto T, et al. Very low birth weight infants born to cytomegalovirus-seropositive mothers fed with their mother's milk: a prospective study. J Pediatr. 2009; 154: 842–8.
21. Chiavarini M, Bragetti P, Sensini A, et al. Breastfeeding and transmission of cytomegalovirus topreterm infants. Case report and kinetic of CMV-DNA in breast milk. Ital J Pediatr. 2011; 37: 6.
22. Nijman J, de Vries LS, Koopman-Esseboom C, et al. Postnatally acquired cytomegalovirus infection in preterm infants: a prospective study on risk factors and cranial ultrasound findings. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012; 97: F259–63.
23. Sawyer MH, Edwards DK, Spector SA. Cytomegalovirus infection and bronchopulmonary dysplasia in premature infants. Am J Dis Child. 1987; 141: 303–5.
24. Meier J, Lienicke U, Tschirch E, et al. Human cytomegalovirus reactivation during lactation and mother-to-child transmission in preterm infants. J Clin Microbiol. 2005; 43: 1318–24.
25. Carpenter TC, Stenmark KR. Predisposition of infants with chronic lung disease to respiratory syncytial virus-induced respiratory failure: a vascular hypothesis. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23 (1 Suppl): S33–40.

26. Takahashi R, Tagawa M, Sanjo M, et al. Severe postnatal cytomegalovirus infection in a very premature infant. Neonatology. 2007; 92: 236–9.
27. Mehler K, Oberthuer A, Lang-Roth R, et al. High rate of symptomatic cytomegalovirus infection in extremely low gestational age preterm infants of 22–24 weeks' gestation after transmission via breast milk. Neonatology. 2014; 105: 27–32.
28. Kenneson, A., Cannon, MJ., Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev. Med. Virol. 2007; 17: 253–76.
29. Meier J, Lienicke U, Tschirch E, et al. Human cytomegalovirus reactivation during lactation and mother-to-child transmission in preterm infants. J Clin Microbiol. 2005; 43: 1318–24.
30. Jim WT, Shu CH, Chiu NC, et al. Transmission of cytomegalovirus from mothers to preterm infants by breast milk. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23: 848–51.
31. Paryani SG, Yeager AS, Hosford-Dunn H, et al. Sequelae of acquired cytomegalovirus infection in premature and sick term infants. J Pediatr. 1985; 107: 451–6.
32. American Academy of Pediatrics. In: Pickering LK, ed. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 275–9.
33. Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, et al. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. J Pediatr. 2013; 163: 1592–95.
34. American Academy of Pediatrics. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2012; 129: e827–41.
35. Ewaschuk JB, Unger S, Harvey S, et al. Effect of pasteurization on immune components of milk: implications for feeding preterm infants. Appl Physiol Nutr Metab. 2011; 36: 175–82.
36. Hamprecht K, Maschmann J, Müller D, et al. Cytomegalovirus (CMV) inactivation in breast milk: reassessment of pasteurization and freeze-thawing. Pediatr Res. 2004; 56: 529–35.
37. Christen L, Lai CT, Hartmann B, et al. The effect of UV-C pasteurization on bacteriostatic properties and immunological proteins of donor human milk. PLoS One. 2013; 8 (12): e85867.

Katarina Rednak Paradiž[1], Darja Paro - Panjan[2], Mario Poljak[3]

Pogostnost prirojene okužbe in pojavnost pridobljene okužbe s humanim virusom citomegalije pri otrocih pri nas in po svetu

Birth Incidence of Congenital Cytomegalovirus and Prevalence of Cytomegalovirus Infection among Children in Slovenia and Over the World

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pogostnost, pojavnost, CMV, otroci, prirojena okužba, nosečnice

Virus citomegalije (CMV) je najpogostejši povzročitelj prirojene virusne okužbe pri ljudeh. V prvi raziskavi pogostnosti prirojene okužbe s CMV v Sloveniji, opravljeni s prospektivnim presejanjem na prirojeno okužbo s CMV z verižno reakcijo s polimerazo v realnem času iz urina, je bila ugotovljena 0,14 % (95 % interval zaupanja: 0,05–0,39 %) pogostnost prirojene okužbe s CMV. Pogoj za prirojeno okužbo s CMV je okužba nosečnice in prenos okužbe na še nerojenega otroka. Otroci, ki se okužijo s CMV v prvih letih življenja, izločajo CMV z urinom ali s slino več let in predstavljajo vir okužbe za nosečnice in ženske v rodni dobi. V prospektivno raziskavo o pojavnosti pridobljene okužbe s CMV med slovenskimi predšolskimi otroki smo vključili vse otroke iz prvega dela raziskave, ki so jih izbrani zdravniki zaradi različnih akutnih in kroničnih bolezenskih stanj napotili v ambulanto ali na Oddelek za pediatrijo slovenjegraške bolnišnice in so zaradi osnovne bolezni potrebovali odvzem krvi. Pri skupno 304 otrocih, mlajših od pet let, smo v serumskih vzorcih ugotavljali navzočnost specifičnih protiteles proti CMV razredov IgG in IgM. Rezultati seroloških preiskav, opravljenih na 196 otrocih, ki so bili ob ponovnem odvzemu krvi starejši od 12 mesecev, nakazujejo trend povečevanja prekuženosti s CMV s starostjo, in sicer od 39 % prekuženosti (95 % interval zaupanja: 0,27–0,53) med otroki v starosti 13–18 mesecev na 56 % prekuženost (95 % interval zaupanja: 0,31–0,79) med otroki v starosti 49–60 mesecev. Prvič pridobljeni podatki o pojavnosti okužbe s CMV med predšolskimi otroki v Sloveniji so pomembni zaradi možnosti prenosa okužbe na nosečnico in na plod. Higienski ukrepi in osveščanje nosečnic o možnosti in pomenu okužbe s CMV v nosečnosti za zdaj ostajajo edini ukrepi, s katerimi poizkušamo preprečiti prirojeno okužbo s CMV.

[1] Katarina Rednak Paradiž, dr. med., Oddelek za pediatrijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec; katarina.paradiz@sb-sg.si

[2] Izr. prof. dr. Darja Paro - Panjan, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

[3] Prof. dr. Mario Poljak, dr. med., Laboratorij za molekularno diagnostiko in slovenski referenčni center za HIV/AIDS, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: incidence, seroprevalence, CMV, children, congenital, pregnant women

Cytomegalovirus (CMV) is the most frequent cause of congenital infection in humans. In the first incidence study on congenital CMV infection in Slovenia with prospective screening for congenital CMV infection with real-time polymerase chain reaction in urine, 0,14 % (95 % CI: 0.05 % – 0.39 %) incidence of congenital CMV infection was found. Infection of the mother and intrauterine transmission to the fetus is essential for congenital CMV infection. Children infected in the first few years of life can shed the virus in urine and saliva for many years and represent an important reservoir of CMV for pregnant women and women of childbearing age. A prospective study on the prevalence of the CMV infection among Slovenian preschool children included all children from the first part of the research, which were referred to either to the infirmary or to the Department of Pediatrics of the General Hospital Slovenj Gradec by their chosen doctors due to a variety of acute and chronic medical conditions and needed blood samples taken because of their initial illness. We found the presence of specific CMV IgG and IgM antibodies in serum samples of a total of 304 children under five. The results of serological tests carried out on 196 children, who were older than 12 months when giving blood again, suggest a trend towards increasing CMV seroprevalence with age, ranging from 39 % seroprevalence (95 % CI: 0.27–0.53) among children from 13 to 18 months of age, to 56 % seroprevalence (95% CI: 0.31–0.79) among children aged from 49 to 60 months. The data about seroprevalence of the CMV infection among Slovenian preschool children are important because horizontal transmission to pregnant women and vertical transmission from the mother to the unborn child is possible. In the absence of effective immunization strategies and screening programs, the restriction of maternal infection relies predominantly on behavioral measures such as frequent hand washing after exposure to young children's body fluids and avoiding intimate contact with young children.

UVOD

Virus citomegalije (CMV) je najpogostejši povzročitelj prirojene virusne okužbe pri ljudeh in je vodilni negenetski vzrok izgube sluha ter pomemben vzrok različne stopnje oviranosti v motoričnem in duševnem razvoju pri otrocih s prirojeno okužbo s CMV kasneje v življenju. Glede na podatke iz literature se pogostnost prirojene okužbe s CMV giblje med 0,09 in 2,2 % *(1–9)*. Podatki o pojavnosti pridobljene okužbe s CMV med otroki so pomembni za dodatno opredeljevanje dejavnikov, ki vplivajo na pojav prirojene okužbe s CMV. Otroci namreč predstavljajo rezervoar okužbe s CMV za nosečnice in ženske v rodni dobi. Pojavnost pridobljene okužbe s CMV med otroki se giblje med 27 do skoraj 74 % *(10–16)*.

Virus citomegalije

CMV je virus z ovojnico, okroglaste oblike, velik približno 200 nm, njegov genom predstavlja dvovijačna molekula DNA. Spada v družino *Herpesviridae* (herpesvirusi), podružino *Betaherpesvirinae* (betaherpesvirusi) in rod *Cytomegalovirus (17)*. Mednarodni komite za taksonomijo virusov ga je poimenoval humani herpesvirus 5 (HHV-5) *(18)*. Edini znani gostitelji CMV so človek in nekateri višji primati. Po primarni okužbi ostane CMV latentno prisoten v gostitelju vse življenje in se lahko reaktivira *(19)*. Obstaja več sevov CMV, ki so genetsko homologni, vendar ne identični, zato je posledično možna ponovna okužba seropozitivne osebe.

Patogeneza okužbe z virusom citomegalije in način prenosa okužbe

Primarna okužba s CMV je sistemska, virus se pomnožuje v žlezah slinavkah, ledvicah in dihalih. CMV se po primarni okužbi pri imunsko kompetentnem človeku prilagodi človeškemu imunskemu sistemu in ostane v latentni fazi prisoten vse življenje. V primeru zmanjšanega imunskega odziva, tudi prehodno, se CMV lahko ponovno aktivira ali pa se človek ponovno okuži z drugim sevom CMV – reinfekcija. Prva okužba pri človeku poteka večinoma brez izraženih kliničnih simptomov. Diagnoza temelji na dokazovanju specifičnih protiteles (razreda IgG in IgM) proti CMV. Protitelesa ne dajejo zadovoljive zaščite proti ponovni okužbi z drugimi sevi CMV in ne preprečijo ponovne aktivacije latentnega virusa. CMV je po okužbi prisoten v vseh telesnih tekočinah, v najvišjih koncentracijah se pojavlja v urinu, slini, semenski tekočini, vaginalnih izločkih, krvi in materinem mleku. Z osebe na osebo se prenaša ob tesnem stiku s telesnimi izločki. Prejemnik organov ali krvi se lahko okuži s krvnimi pripravki, ki so okuženi s CMV, ali s transplantacijo s CMV okuženih organov *(20)*. Po primarni okužbi je trajanje izločanja CMV različno dolgo, odvisno od starosti in imunskega statusa osebe. Otroci lahko, posebej če so se okužili prenatalno, izločajo virus več let, zdravi odrasli pa več tednov do nekaj mesecev *(21)*.

Prirojena okužba z virusom citomegalije

Prirojena okužba s CMV je okužba otroka v maternici. CMV se prenese vertikalno z okužene matere na plod *(27)*. Zato je pogoj za prirojeno okužbo otroka okužba nosečnice. Pri primarni okužbi nosečnice se okužba v 25–75 % prenese na plod *(6, 23, 24)*. Če se seropozitivna ženska med nosečnostjo ponovno okuži s CMV, je možnost prenosa okužbe na plod približno 1 %, vendar ima samo 10 % teh otrok pozneje posledice *(25, 26)*. Patološke posledice, ki so pri prirojeni okužbi s CMV najpogostejše in najbolj vplivajo na dolgotrajne posledice pri otroku, so spremembe v osrednjem živčevju (OŽ). Izguba sluha, ki je posledica prirojene okužbe s CMV, nastane zaradi progresivne okužbe v notranjem ušesu in slušnem živcu ali pa zaradi poškodbe možganskih celic v središču za sluh *(27)*. Otroci s prirojeno okužbo, ki so se s CMV okužili v prvem trimesečju nosečnosti, imajo pogosteje prizadeto OŽ in senzorinevralno gluhost *(28)*.

Od 10 do 25 % otrok s prirojeno okužbo s CMV ima ob rojstvu simptomatsko okužbo, ostali po rojstvu nimajo težav. Klinično izraženo bolezen pri novorojenčkih imenujemo simptomatska okužba s CMV. Kaže se s prizadetostjo številnih organov, največkrat jeter, vranice in OŽ *(25)*. Tipična simptomatska okužba s CMV se kaže z intrauterinim zastojem rasti ploda, zlatenico novorojenčka, točkastimi krvavitvami kože in sluznic, mikrocefalijo, kalcinacijami v OŽ in povečanimi jetri in/ali vranico. Lahko se pojavijo tudi trombocitopenična purpura, hemolitična anemija, različne spremembe na očeh (najpogosteje horioretinitis), nenormalna nevrološka simptomatika (cerebralni paroksizmi, zmanjšan mišični tonus, slabo sesanje pri novorojenčku), senzorinevralna prizadetost sluha že ob rojstvu, hidrocefalus, vnetja dolgih kosti, dimeljska kila, pljučnica. Od 40 do 58 % otrok s simptomatsko prirojeno okužbo s CMV ima trajne posledice *(26, 29)*. Mikrocefalijo ima 70 % otrok, 61 % otrok je duševno manjrazvitih, 35 % otrok ima upočasnjen gibalni razvoj, 30 % okvaro sluha, 20 % okvaro vida *(30)*. Asimptomatska okužba je definirana kot prisotnost CMV v katerikoli telesni tekočini v prvih treh tednih življenja novorojenčka, ki ob tem nima nobenih kliničnih in laboratorijskih znakov obolenja ali patoloških izvidov slikovnih preiskav OŽ *(31)*. Pri 10 do 15 % otrok z asimptomatsko okužbo se pokažejo trajne posledice, kot so prizadetost sluha, umska

manjrazvitost in učne težave šele kasneje v življenju, večinoma do petega leta življenja *(31–34)*. Najpogostejša posledica prirojene okužbe s CMV je senzorinevralna okvara sluha. Ugotavljajo jo pri 30 do 40 % otrok s simptomatsko okužbo s CMV in pri 5 do 10 % otrok z asimptomatsko okužbo s CMV *(35)*.

Pridobljena okužba z virusom citomegalije ob porodu

Novorojenček se lahko okuži ob porodu v porodnem kanalu z vaginalnimi izločki, po rojstvu pa s transfuzijo okužene krvi in krvnih pripravkov ter z okuženim materinim mlekom *(20, 24)*. Po primarni okužbi nosečnice s CMV se virus v 60–96 % izloča z mlekom *(36)*. Po rojstvu pridobljeno okužbo moramo ločiti od prirojene. Praviloma poteka brez bolezenskih znakov in nima trajnih posledic. Okužba s CMV preko materinega mleka je nevarna predvsem za nedonošenčke, pri katerih se lahko razvije klinična slika, podobna sepsi *(37)*. Postnatalna okužba s CMV ne zapušča trajnih nevroloških okvar *(38, 39)*.

Pridobljena okužba z virusom citomegalije pri starejših otrocih

Pri starejših otrocih poteka okužba večinoma asimptomatsko. Pri približno 8 % okuženih otrok opisujejo sindrom infekcijske mononukleoze. Bolniki imajo redko bolečine pri požiranju in dolgotrajno povišano telesno temperaturo. Zapleti, kot so aseptični meningitis, sindrom Guillian-Barre, granulomatozni hepatitis, pljučnica, trombocitopenija in hemolitična anemija, so redki *(40)*.

Diagnostika prirojene okužbe z virusom citomegalije pri nosečnici in plodu

Aktivna okužba s CMV pri nosečnici je potrjena z dokazano serokonverzijo specifičnih IgG-protiteles, z nizko IgG-avidnostjo in s pozitivnim potrditvenim IgM-testom *(6, 41)*. Prenatalno lahko prirojeno okužbo s CMV dokažemo z osamitvijo CMV v celični kulturi ali s polimerazno verižno reakcijo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) za dokaz CMV-DNA v plodovnici, dobljeni z amniocentezo, ali v krvi ploda, pridobljeni s kordocentezo *(42–44)*.

Diagnostika prirojene okužbe z virusom citomegalije pri novorojenčku

Zlati standard za neposredno dokazovanje prirojene okužbe s CMV je še vedno metoda osamitve virusa v celični kulturi človeških fibroblastov iz vzorcev, odvzetih v prvih dveh tednih življenja *(45)*. Specifičnost osamitve je skoraj 100 %. Glavne pomanjkljivosti osamitve so nekoliko manjša občutljivost v primerjavi z molekularnimi metodami (90–95 %), zapletena izvedba in dolgotrajnost postopka. Preiskava je neuporabna za retrospektivno ugotavljanje prirojene okužbe. Za hitro diagnostiko prirojene okužbe s CMV se danes največkrat uporablja metoda PCR, s katero dokazujemo CMV-DNA v različnih kužninah: plazmi, urinu, slini ali drugih telesnih tekočinah *(6, 46)*. Pri novorojenčku, ki je starejši od 14 dni, z virološkimi preiskavami ne moremo več zanesljivo razlikovati prirojene okužbe s CMV od pridobljene *(6)*. Z metodo PCR lahko iz posušene kaplje krvi na filtrirnem lističu tudi retrospektivno dokažemo prirojeno okužbo s CMV *(47)*. Prisotnost specifičnih IgM-protiteles proti CMV v krvi novorojenčka, ki je mlajši od 14 dni, je zanesljiv dokaz prirojene okužbe s CMV, saj protitelesa IgM za razliko od protiteles IgG ne prehajajo skozi posteljico. Občutljivost testiranja na specifična protitelesa razreda IgM je pri prirojeni okužbi s CMV slaba (52,5 %) in zato metoda ni optimalna za diagnostiko prirojene okužbe s CMV *(43)*.

Preprečevanje in zdravljenje okužbe z virusom citomegalije

Dokler ni razvito cepivo proti CMV, ostajajo najpomembnejši ukrepi za preprečevanje

prirojene okužbe s CMV: osveščanje žensk v rodni dobi o možnosti okužbe s CMV v nosečnosti in o pomenu osnovnih higienskih ukrepov (redno umivanje rok po rokovanju z izločki predšolskih otrok, izogibanje stika z izločki, uporaba rokavic pri menjavi plenic). Na področju razvoja aktivne imunizacije teče veliko raziskav, vendar do danes učinkovito cepivo še ni razvito *(48, 49)*. Raziskave opisujejo uspešnost zdravljenja okuženega ploda s človeškimi hiperimunimi IgG-protitelesi. Nigro je v prospektivni raziskavi ugotavljal, da se je v skupini mater, ki so ob ugotovljeni okužbi s CMV v nosečnosti prejele človeška hiperimuna IgG-protitelesa, rodilo šest otrok s prirojeno okužbo s CMV. V skupini 47 mater z dokazano okužbo s CMV v nosečnosti, ki te terapije niso prejele, je bilo rojenih 19 otrok s prirojeno okužbo s CMV *(41)*. V nedavno opravljeni raziskavi so ugotavljali, da je imelo statistično značilno več otrok z dokazano prirojeno okužbo s CMV v starosti 1–5 let prizadet sluh in/ali motnje v motoričnem in duševnem razvoju glede na tiste otroke z dokazano prirojeno okužbo s CMV, katerih matere so v nosečnosti po ugotovljeni okužbi s CMV prejele terapijo s človeškimi hiperimunimi IgG-protitelesi *(50)*. Vendar za zdaj v vsakodnevni praksi takšno zdravljenje še ni odobreno *(27, 41, 50)*. Izkušenj z zdravljenjem prirojene okužbe s CMV pri novorojenčkih je še malo, vendar pa rezultati nekaterih kontroliranih kliničnih raziskav kažejo uspešnost protivirusne terapije. Največ poročil je o zdravljenju z ganciklovirjem, ki so ga prvič uporabili za postnatalno zdravljenje prirojene okužbe s CMV leta 1989 *(51–54)*. Znanstveno podprtih smernic za zdravljenje otrok s prirojeno okužbo s CMV še ni, izdelana pa so priporočila za zdravljenje z ganciklovirjem *(55, 56)*.

Pogostnost prirojene okužbe z virusom citomegalije po svetu in pri nas

Pogostnost prirojene okužbe s CMV se ugotavlja z osamitvijo virusa iz različnih telesnih tekočin v prvih dveh tednih življenja ali s testiranjem na prisotnost CMV-DNA, največkrat v urinu, posušeni kaplji krvi na filtrirnem lističu (angl. *dried blood spot*, DBS), slini ali krvi novorojenčka. Glede na zadnje najpomembnejše svetovne raziskave na področju prirojene okužbe s CMV se pogostnost prirojene okužbe s CMV v svetu giblje med 0,09 in 1,08 % *(1–9, 57–59)*. V Sloveniji je Konjajeva v svojem doktorskem delu leta 1970 ugotovila 13 % pogostnost prirojene okužbe s CMV med slovenskimi novorojenčki *(60)*. Pogostnost je bila ugotovljena na podlagi eksfoliativne citologije pri novorojenčkih, sprejetih v bolnišnično oskrbo v 12-letnem obdobju. Rainerjeva je pri 120 novorojenčkih v Porodnišnici Ljubljana ugotavljala prisotnost CMV v urinu z metodo osamitve virusa iz urina. CMV ni dokazala iz nobenega vzorca *(61)*. V prvem delu raziskave o prirojeni in pridobljeni okužbi s CMV v Sloveniji smo s prospektivnim presejanjem na prirojeno okužbo s CMV s PCR iz urina med 2.841 novorojenčki, rojenimi v porodnišnicah Slovenj Gradec in Murska Sobota med 13. 3. 2007 in 31. 12. 2008, ugotovili, da je pogostnost prirojene okužbe s CMV v Sloveniji 0,14 % (95 % interval zaupanja: 0,05–0,39 %) *(58)*.

Pojavnost pridobljene okužbe z virusom citomegalije po svetu in pri nas

Podatki o pojavnosti pridobljene okužbe s CMV med otroki so pomembni za dodatno opredeljevanje dejavnikov, ki vplivajo na pojav prirojene okužbe s CMV. Prekuženost se povečuje s starostjo. V avstralski raziskavi so testirali 3.500 serumov ljudi, starih od enega do 59 let. Povprečna seroprevalenca protiteles IgG-razreda proti CMV je bila 57 % *(62)*. Pri otrocih, mlajših od dveh let, je bilo skoraj 40 % seropozitivnih, in med osebami v starosti med 55 in 59 let skoraj 80 % seropozitivnih, v povprečni prevalenci razlik med ženskami in moškimi ni bilo *(62)*. Največja seroprevalenčna raziskava, ki so

jo izvedli v ZDA, je prikazala, da ima polovica šestletnikov specifična protitelesa razreda IgG proti CMV, prekuženost s starostjo narašča, razlike so v posameznih etničnih skupinah (največja seroprevalenca med Američani iz Mehike in najmanjša pri belcih, ki niso bili španskega izvora), seropozitivnost je bila v obratnem sorazmerju z doseženo izobrazbo in dohodki *(63)*. V razvitem svetu je polovica žensk v rodni dobi brez specifičnih IgG-protiteles proti CMV *(64, 65)*. V državah, kjer živijo različne etnične skupine, so najmanjšo seroprevalenco potrdili pri belkah (45,9 %), največ pa pri ženskah, ki so bile po izvoru iz Azije (88 %) *(66)*. V populaciji slovenskih nosečnic je bila po podatkih Laboratorija za virusno serologijo Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo na Medicinski fakulteti v Ljubljani v letih 2005 in 2006 povprečna prekuženost s CMV 70–80 % *(67)*. Precejšnji delež ljudi se s CMV okuži že v zgodnji otroški dobi, ob tesnih in neposrednih stikih v družini in vrtcu. Otroci, ki se v predšolskem obdobju okužijo s CMV, predstavljajo vir okužbe za nosečnice in ženske v rodni dobi, kar vpliva na pogostost prirojene okužbe s CMV. Pojavnost pridobljene okužbe s CMV se največkrat ugotavlja z določanjem specifičnih protiteles proti CMV razreda IgG v serumu ali plazmi. Protitelesa so največkrat določali z uporabo številnih tehničnih različic encimsko-imunske metode od klasične različice encimsko-imunskega testa (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) do najmodernejših različic, kot je metoda ECLIA (angl. *electrochemiluminiscence immunoassay*). Pregled najpomembnejših svetovnih raziskav na področju pojavnosti po rojstvu pridobljene okužbe s CMV je prikazan v tabeli 1.

Kot je razvidno iz tabele 1, se pojavnost ugotovljene pridobljene okužbe s CMV v svetu giblje od 27 do skoraj 74 %. Pomembne razlike v pojavnosti pridobljene okužbe s CMV v svetu so lahko izraz resničnih razlik v pojavnosti ali rezultat pomembnih razlik v uporabljenih metodah za dokazovanje okužbe ter starosti in reprezentativnosti testirane populacije. V Sloveniji je Rainerjeva leta 1982 pri 116 otrocih, starih od 7 do 24 mesecev, iz dveh predšolskih vzgojno-varstvenih ustanov Klinični center in Vodmat v Ljubljani ugotovila, da jih 37 % izloča CMV s slino ali z urinom. Preiskovala je tudi 107 otrok, starih od 3 do 23 mesecev, sprejetih v bolnišnično oskrbo na Kliniki za nalezljive bolezni in vročinska stanja

Tabela 1. Prikaz najpomembnejših svetovnih raziskav pojavnosti po rojstvu pridobljene okužbe z virusom citomegalije v otroštvu *(10–16, 68)*. CMV – virus citomegalije.

Avtor, leto objave	Država	Število otrok, vključenih v raziskavo	Starost otrok, vključenih v raziskavo	Pojavnost pridobljene okužbe s CMV
Sarov in sodelavci, 1982	Izrael	860	1–13 let	71,00 %
Damilano in sodelavci, 1992	Argentina	207	0–15 let	46,30 %
Shen in sodelavci, 1992	Tajvan	362	4–12 let	58,00 %
Pancharoen in sodelavci, 1998	Tajska	83	0–2 let	73,49 %
Aarnisalo in sodelavci, 2003	Finska	199	7 mesecev–8 let	7 mesecev: 27,00 % 8 let: 41,00 %
Yow in sodelavci, 1987	ZDA	177	0–10 let	33,00 %
Staras in sodelavci, 2008	ZDA	3.386	4–10 let	30,50–70,40 %
O'Brien in sodelavci, 2009	Nova Zelandija	530	3,5 let	32,80 %

v Ljubljani, in z reakcijo vezave komplementa pri 16,8 % dokazala serumska specifična protitelesa proti CMV *(61)*.

ZASNOVA RAZISKAVE, METODE IN PREISKOVANCI

V sklopu doktorskega dela z naslovom Prirojena in pridobljena okužba s humanim virusom citomegalije v Sloveniji smo v prvem delu raziskave, ki je potekala med 2.841 novorojenčki, rojenimi v porodnišnicah Slovenj Gradec in Murska Sobota od 13. 3. 2007 do 31. 12. 2008, ugotovili 0,14 % pogostnost prirojene okužbe s CMV v Sloveniji *(76)*. Rezultati prvega dela raziskave so bili že predstavljeni na Novakovih dnevih leta 2011. V drugem delu raziskave smo ugotavljali pojavnost pridobljene okužbe s CMV pri slovenskih otrocih v prvih petih letih življenja. Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko je na sejah 16. 1. 2007 in 16. 2. 2009 (referenca 105/01/07) raziskavo ocenila kot etično sprejemljivo.

Preiskovanci

V drugi del raziskave smo vključili 317 otrok iz prvega dela raziskave, rojenih v porodnišnici Slovenj Gradec v 22-mesečnem obdobju med 13. 3. 2007 in 31. 8. 2008, ki smo jim po rojstvu z negativnim izvidom PCR-preiskave urina na prisotnost CMV-DNA izključili prirojeno okužbo s CMV in ki so jih izbrani zdravniki v starosti do pet let zaradi različnih akutnih in kroničnih bolezenskih stanj napotili v ambulanto ali na Oddelek za pediatrijo slovenjegraške bolnišnice in so zaradi osnovne bolezni potrebovali odvzem krvi. Raziskava je potekala od 1. 1. 2009 do 31. 12. 2013.

Metode dela

Otrokom smo ob obravnavi na oddelku ali v ambulanti odvzeli kri in vsem s standardno serološko metodo ECLIA določili prisotnost specifičnih protiteles razreda IgG in IgM proti CMV v serumskem vzorcu. Za določanje specifičnih protiteles razreda IgG in IgM v serumskih vzorcih smo uporabili komercialna reagenta Vitros CMV IgG in Vitros CMV IgM (*Ortho Clinical Diagnostic, Johnson&Johnson Company, New York*, ZDA). Prisotnost protiteles IgG in IgM proti CMV smo določali po protokolu proizvajalca na avtomatskem analizatorju Vitros 3600 Immunodiagnostic System (*Ortho Clinical Diagnostic*), kjer se določanje specifičnih protiteles proti CMV obeh razredov izvaja z metodo ECLIA. Rezultat temelji na merjenju kemiluminiscenčnega signala *(69)*. Za statistično obdelavo podatkov o pojavnosti pridobljene CMV-okužbe v otroštvu smo uporabili računalniški program excell: »Microsoft® Excel® 2010 (14.0.6117.5003) MSO (14.0.6112.5000), Part of Microsoft Office Professional Plus 2010« in računalniški program R software version 2.12.0 (*Free Software Foundation, Boston, Massachusetts*, ZDA).

REZULTATI

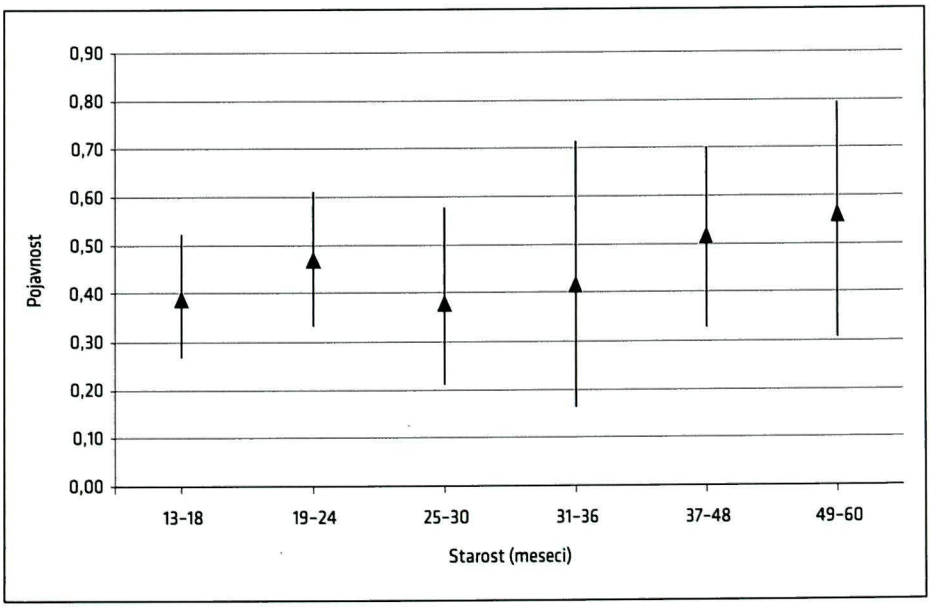
V raziskavo smo skupno zajeli 317 otrok. 13 otrok smo izključili iz raziskave, saj zaradi logističnih zapletov (premajhna količina seruma za testiranje, poškodovani vzorci) nismo mogli opraviti predvidenih seroloških preiskav. Serološke preiskave smo opravili pri skupno 304 otrocih, 19 od teh jih je imelo ponovljivo neopredeljive rezultate seroloških preiskav in teh nismo vključili v nadaljnje analize. Končna skupina je torej obsegala 285 otrok v predšolskem obdobju v starosti do petih let z veljavnimi rezultati seroloških preiskav.

Ob ponovnem odvzemu krvi je bilo 89 od 285 otrok, vključenih v raziskavo, mlajših od 12 mesecev. Ker v tej starostni skupini ni mogoče razlikovati med pasivnim prenosom materinih specifičnih protiteles proti CMV razreda IgG ter pridobljeno okužbo s CMV, teh otrok nismo vključili v osnovno analizo pojavnosti pridobljene okužbe s CMV v otroški dobi. Ob ponovnem odzvemu krvi je bilo 196 od 285 otrok, vključenih v raziskavo, starejših od 12 mesecev

in so predstavljali osnovno skupino za ugotavljanje pojavnosti pridobljene okužbe s CMV v otroški dobi v Sloveniji. Na sliki 1 je prikazana ocenjena pojavnost pridobljene okužbe s CMV v otroški dobi v Sloveniji s pripadajočimi 95 % intervali zaupanja.

RAZPRAVA

V raziskavah, v katerih so ugotavljali pojavnost pridobljene okužbe s CMV pri otrocih, so otroke, mlajše od enega leta, izključili, ker pri njih ni mogoče razlikovati med pasivnim prenosom materinih specifičnih protiteles proti CMV razreda IgG ter pridobljeno okužbo s CMV *(10, 14, 15)*. Podobno smo naredili tudi v naši raziskavi in te otroke izključili iz osnovne analize pojavnosti pridobljene okužbe s CMV v otroški dobi. Skupno smo v drugi del raziskave vključili 285 preiskovancev, kar predstavlja 17 % vseh 1.713 otrok iz porodnišnice Slovenj Gradec, ki so bili vključeni v prvi del raziskave. Na število napotenih otrok nismo imeli vpliva, odraža pa stopnjo bolnišničnega zdravljenja na Oddelku za pediatrijo slovenjegraške bolnišnice, kjer je povprečno na leto v bolnišnično oskrbo sprejetih 2.000 otrok, starih 0–18 let. Vključili smo le otroke iz koroško-šaleške regije, kar je pomanjkljivost naše raziskave, saj iz naših podatkov ne moremo sklepati na pojavnosti pridobljene okužbe s CMV med otroki v drugih slovenskih regijah. Znano je namreč, da je prekuženost s CMV odvisna od različnih zunanjih vplivov, od geografskih, socialnoekonomskih do etničnih *(16, 65, 66)*. Po številu vključenih otrok v raziskavo pridobljene okužbe s CMV je naša raziskava primerljiva z raziskavami drugje po svetu *(11, 12, 15)*. Kljub vsemu je 285 vključenih otrok v našo raziskavo relativno majhno število in zavedamo se, da bi bili z večjim številom vključenih otrok podatki natančnejši, predvsem pa intervali zaupanja ožji. Kljub omejitvam so rezultati naše raziskave primerljivi z rezultati večine raziskav po svetu *(11–13, 15, 16)*.



Slika 1. Ocenjena pojavnost pridobljene okužbe z virusom citomegalije s pripadajočimi 95 % intervali zaupanja po šestmesečnih starostnih obdobjih pri 196 otrocih, ki so bili ob ponovnem odvzemu krvi starejši od 12 mesecev.

Medtem je bila v posameznih tujih raziskavah ugotovljena precej višja pojavnost okužbe *(10, 14)*. Pri interpretaciji rezultatov seroloških preiskav smo v naši raziskavi, podobno kot večina drugih skupin, uporabili najkonzervativnejši pristop in je zato ugotovljena pojavnost pridobljene okužbe s CMV v naši raziskavi najnižja možna. Če je bil rezultat preiskave ponovljivo neopredeljiv, smo vzorec izključili iz raziskave. Dodatnih seroloških metod za testiranje vzorcev nismo uporabili. Rezultati tujih raziskav kažejo, da pojavnost pridobljene okužbe s CMV v otroštvu postopno narašča *(10, 15, 68)*. Čeprav rezultati naše raziskave, opravljene na 196 otrocih, ki so bili ob ponovnem odvzemu krvi starejši od 12 mesecev, tudi nakazujejo povečevanje prekuženosti s CMV s starostjo, in sicer od 39 % prekuženosti (95 % interval zaupanja: 0,27–0,53) med otroki v starosti 13–18 mesecev na 56 % prekuženost (95 % interval zaupanja: 0,31–0,79) med otroki v starosti 49–60 mesecev, so bile vse razlike med šestmesečnimi starostnimi skupinami statistično neznačilne zaradi širokih intervalov zaupanja kot posledica relativno majhnega števila preiskovancev v posameznih skupinah.

ZAKLJUČKI

Prirojena okužba s CMV kljub veliko raziskavam in novostim na tem področju še vedno predstavlja velik javnozdravstveni problem *(29, 49)*. Uvrstitev okužb s CMV med pomembnejše javnozdravstvene probleme sloni na zmožnosti virusa, da se lahko predvsem ob primarni okužbi nosečnice prenese na plod, ga okuži in v določenem deležu pri plodu povzroči okvare. Prirojeno okužbo s CMV lahko preprečimo s preprečitvijo okužbe pri nosečnici in s preprečitvijo okužbe pri plodu. Do tedaj, da bo razvito uspešno cepivo proti CMV, katerega tarčna populacija bi bile ženske v rodni dobi, ostaja pomemben ukrep preprečevanje okužbe z ustrezno zdravstveno vzgojo nosečnic, z izogibanjem viru okužbe in ustrezni higienski ukrepi *(49)*. Kot za večino virusnih okužb tudi za CMV velja, da se prekuženost povečuje s starostjo. CMV je prisoten v vseh telesnih tekočinah, v najvišji koncentraciji v urinu in slini, s človeka na človeka se prenaša ob tesnem stiku s telesnimi izločki in otroci lahko izločajo virus z urinom tudi več let *(70)*. Najbolj intenziven prenos okužbe je v predšolskem obdobju. Majhni otroci še nimajo privzgojenih higienskih navad in viruse prenašajo iz sluznic na površine v svoji okolici ali pa neposredno na sovrstnike pri igri, sorojence in druge člane družine *(65)*. Predvsem otroci v predšolskem obdobju predstavljajo vir okužbe s CMV za nosečnice. Po nekaterih raziskavah je pojavnost pridobljene okužbe s CMV med predšolskimi otroki, ki obiskujejo vzgojno-varstvene ustanove, starimi manj kot dve leti, tudi do 80 % *(71)*. S pomočjo molekularne diagnostike je bilo ugotovljeno, da okuženi otroci v vrtcih pogosto prenesejo CMV na osebje in starše *(72)*. Po podatkih raziskav se prvikrat v življenju v času nosečnosti okuži 0,15–2 % žensk *(23)*. Okužba se prenese na plod z nosečnice v približno 40 % primerov. Presejanja novorojenčkov na CMV v prvih dveh tednih po rojstvu ali presejanja na CMV v nosečnosti, ki bi bila možna ukrepa za preprečevanje prirojene okužbe s CMV, za zdaj ni uvedla še nobena država *(44)*. Brez zanesljivega testiranja, ki loči med nosečnicami, ki lahko okužbo s CMV prenesejo na plod, in učinkovitega ukrepanja, ki sledi presejanju, je presejanje brez smisla. Presejanje bi moralo potekati zgodaj v nosečnosti, saj so posledice prenosa takrat najhujše, in se nadaljevati v višji gestacijski dobi, saj je takrat prenos bolj verjeten *(23)*. Za uvedbo presejanja nosečnic bi potrebovali test, s katerim bi ločili nosečnice, ki imajo primarno, sekundarno okužbo s CMV ali reaktivacijo virusa, od tistih brez CMV in CMV v latentni fazi. Relativna novost v testiranju predstavlja določanje avidnosti specifičnih protiteles IgG-razreda proti CMV. Če so pri nosečni-

ci prisotna IgM-protitelesa in je avidnost IgG-protiteles majhna, se svetuje dodatna testiranja nosečnice (PCR urina in krvi nosečnice) ter pregled plodu z ultrazvokom in magnetno resonanco *(64)*.

Glede na podatke za zdaj ostajajo higienski ukrepi, ki zmanjšajo širjenje CMV z otroka na mater, edini ukrep, s katerim poizkušamo preprečiti prirojeno okužbo s CMV. Če rezultate tujih raziskav, ki kažejo, da pojavnost pridobljene okužbe s CMV v otroštvu postopno narašča, primerjamo z rezultati naše raziskave, opravljene na 196 otrocih, tudi mi ugotavljamo povečevanje prekuženosti s CMV s starostjo, in sicer od 39 % prekuženosti (95 % interval zaupanja: 0,27–0,53) med otroki v starosti 13–18 mesecev na 56 % prekuženost (95 % interval zaupanja: 0,31–0,79) med otroki v starosti 49–60 mesecev *(10, 15, 63)*. Prvič pridobljeni podatki o pojavnosti okužbe s CMV med slovenskimi otroki so pomembni zaradi prenosa okužbe na nosečnice in posledično možnosti prenosa na plod. Pri primarni okužbi nosečnice se okužba v 25–75 % prenese na plod in tudi sekundarna okužba s CMV med nosečnostjo je lahko vzrok za simptomatsko okužbo s CMV *(6, 23, 24, 73)*. V Sloveniji je bila v populaciji nosečnic v letih 2005 in 2006 povprečna prekuženost s CMV med 70–80 % *(67)*. V ZDA so na podlagi ankete med 643 ženskami v rodni dobi ugotovili, da jih je le 22 % poznalo možnost okužbe s CMV v nosečnosti *(74)*. S problematiko so bile najbolj seznanjene tiste z višjo izobrazbo, med njimi zdravstvene delavke *(10)*. Leta 2008 je bila objavljena raziskava, v kateri so na podlagi ankete med 2.656 ženskami v rodni dobi ugotovili, da je le 14 % žensk že slišalo za CMV *(75)*. Kakšna je osveščenost slovenskih žensk o možnosti in pomenu okužbe s CMV v nosečnosti, ni podatkov. Glede na podatke o pogostnosti prirojene okužbe s CMV ter pojavnosti pridobljene okužbe s CMV med slovenskimi otroki in glede na to, da prirojena okužba s CMV ostaja velik javnozdravstveni problem, bi bilo treba razmisliti, kako, kje in kdaj v Sloveniji uvesti ustrezno zdravstveno vzgojo za nosečnice in ženske v rodni dobi, z namenom osveščanja o možnosti in pomenu okužbe s CMV v nosečnosti in načinom izogibanja okužbe ter z ustreznimi higienskimi ukrepi, s katerimi lahko okužbo preprečimo *(49)*. Nosečnicam, še posebej tistim, ki že imajo otroke v predšolskem obdobju ali so zaposlene v vrtcih in pediatričnih zdravstvenih ustanovah, bi lahko pomen in posledice okužbe s CMV v nosečnosti predstavili v Šolah za starše. Seznanili bi jih s pomenom higienskih ukrepov: umivanje rok z milom in s toplo vodo vselej, ko zamenjajo plenice, hranijo, kopajo otroka, brišejo nosek, rokujejo z igračami; ne jedo iz iste posode in z istim jedilnim priborom kot otrok; ne uporabljajo otrokovih brisač; pomen čiščenja igrač, ki so onesnažene z urinom ali s slino. Tako bi lahko zmanjšali možnost okužbe s CMV v nosečnosti in pogostnost prirojene okužbe s CMV v Sloveniji.

Ključni poudarki, ki bi jih radi izpostavili, so:

- Pogostnost prirojene okužbe s CMV v Sloveniji je 0,14 % (95 % interval zaupanja: 0,05–0,39 %).
- Pojavnost pridobljene okužbe s CMV med slovenskimi otroki v predšolskem obdobju narašča od 39 % (95 % interval zaupanja: 0,27–0,53) med otroki v starosti 13–18 mesecev do 56 % (95 % interval zaupanja: 0,13–0,79) med otroki v starosti 49–60 mesecev.
- Otroci, okuženi s CMV, v prvih letih življenja lahko izločajo virus z urinom in s slino nekaj let in predstavljajo vir okužbe za nosečnico in nerojenega otroka.
- Dokler ne bo razvito ustrezno cepivo proti CMV, uspešni presejalni programi odkrivanja prirojene okužbe s CMV pri plodu ali novorojenčkih ostajajo higienski ukrepi, ki zmanjšajo možnost prenosa CMV z otrok na nosečnice, edini način, s katerim poizkušamo preprečiti prirojeno okužbo s CMV.

- Kakšna je osveščenost slovenskih nosečnic o možnosti in pomenu okužbe s CMV v nosečnosti, ne vemo. Na podlagi svetovnih raziskav, ki so pokazale zelo slabo osveščenost, lahko sklepamo, da je tudi pri nas podobna. Z zdravstveno vzgojo v Šolah za starše, preko različnih javnih medijev in spletnih strani bi bilo treba nosečnicam in ženskam v rodni dobi predstaviti pomen in posledice prirojene okužbe s CMV in načine izogibanja okužbe.

LITERATURA

1. Halwachs - Baumann G, Genser B, Danda M, et al. Screening and diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: a 5 year study. Scand J Infect Dis. 2000; 32: 137-42.
2. Schlesinger Y, Halle D, Eidelman AI, et al. Urine polymerase chain reaction as a screening tool for detection of congenital cytomegalovirus infection. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003; 88: F371-4.
3. Gaytant MA, Galama JM, Semmekrot BA, et al. The incidence of congenital cytomegalovirus infection in The Netherlands. J Med Virol. 2005; 76: 71-5.
4. Barbi M, Binda S, Caroppo S, et al. Multicity Italian study of Congenital cytomegalovirus infection. Pediatr Infect Dis J. 2006; 25: 156-9.
5. Yamagashi Y, Miyagawa H, Wada K, et al. CMV detection in dried blood spoots for diagnosis congenital cytomegalovirus infection in Japan. J Med Virol. 2006; 78: 923-5.
6. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, et al. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. J Clin Virol. 2008; 41: 192-7.
7. Engman M, Malm G, Engstrom L, et al. Congenital cytomegalovirus infection: Prevalence in newborns and the impact on hearing deficit. Scand J Infect Dis. 2008; 40: 935-42.
8. Endo T, Goto K, Ito K, et al. Detection of congenital cytomegalovirus infection using umbilical cord blood samles in screening survey. J Med Virol. 2009; 81: 1773-6.
9. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Moura Brito RM, et al. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a higly seroimmune population. Clin Inf Dis. 2009; 49: 522-8.
10. Sarov B, Naggan L, Rosenzveig R, et al. Prevalence of antibodies to human cytomegalovirus in urban, kibbutz, and Bedoiuin children in southern Israel. J Med Virol. 1982; 10: 195-201.
11. Yow MD, White NH, Taber LH, et al. Acquisition of cytomegalovirus infection from birth to 10 year. J Pediatr. 1987; 110: 37-42.
12. Damilano G, Juarez MC, Carballal G, et al. Prevalence of anti-cytomegalovirus antibodies in a children population of Buenos Aires. Medicina (B Aires). 1992; 52: 116-8.
13. Shen CY, Chang BL, Chang SF, et al. Molecular epidemiology of cytomegalovirus infection in kindergarten children. J Med Virol. 1996; 48: 33-7.
14. Pancharoen C, Bhattarrakosol P, Thisyakorn U. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in children. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1998; 29: 269-72.
15. Aarnisalo J, Ilonen J, Vainionpaa R, et al. Development of antibodies against cytomegalovirus, varicella-zoster virus and herpes simplex virus in Finland during the first eight years of life: a prospective study. Scand J Infect Dis 2003; 35: 750-3.
16. O'Brien TP, Thompson JM, Black PN, et al. Prevalence and determinants of cytomegalovirus infeczion in pre-school children. J Paediatr Child Health. 2009; 45: 291-6.
17. Hanshaw JB. Cytomegalovirus infections. Pediatr Rev. 1995; 16: 43-8.
18. Koren S, Meško Meglič K, Jeverica S. Herpesvirusi. In: Poljak M, Petrovec M, eds. Medicinska virologija. 1st ed. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 23-5.
19. Forbes B. Acquisition of cytomegalovirus infection: an update. Clin Microbiol Rev. 1989; 2: 204-16.
20. Schleiss MR. Pediatric cytomegalovirus infection [internet]. New York: EMedicine; c1994-2014 [citirano 2010 Apr 5]. Dosegljivo na: http://www.emedicine.com/ped/topic544.htm.

21. Cannon MJ, Hyde TB, Schmid DS. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol. 2011; 21: 240–55.
22. Souta IE, Gregg A, Pfab D, et al. Cytomegalovirus infection in newborns and their family members: polymerase chain reaction analysis of isolates. Infection. 1997; 25: 144–9.
23. Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, et al. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. Obsetet Gynecol Surv. 2002; 57: 245–56.
24. Stagno S, Britt W. Cytomegalovirus infection. In: Remington JS, Klein JO, eds. Infection Disease of fetus and newborn infant. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2006. p. 739–81.
25. Remington JD. Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO, eds. Infectious disease in fetus and newborn infant. Philadelphia: WB Saunders Company; 1990. p. 242–81.
26. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortalities associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol. 2007; 17: 355–63.
27. Nigro G. Maternal – fetal cytomegalovirus infection: from diagnosis to therapy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009; 22; 169–74.
28. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, et al. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. J Clin Virol. 2006; 35: 216–20.
29. Ludwig A, Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. Euro Surveill. 2009; 14: 26–32.
30. Prober CG, Enright AM. Congenital cytomegalovirus (CMV) infections: hats off to Alabama. J Pediatr. 2003; 143: 4–6.
31. Buonsenso D, Serrati D, Gargiullo L, et al. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012; 16: 919–35.
32. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, et al. Symptomatic cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. Pediatr Infect J. 1992; 11: 93–9.
33. Malm G, Engman M. Congental cytomegalovirus infection. Semin Fetal Neonatal Med. 2007; 12: 154–9.
34. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital CMV infection. Vaccine. 2007; 19: 253–76.
35. Grosse SD, Ross DS, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assesment. J Clin Virol. 2008; 41: 57–62.
36. Bryant P, Marley C, Garland S, et al. Cytomegalovirus transmission from breast milk in premature babies: does it matter? Arch Dis Child Neonatal Ed. 2002; 87: F75–7.
37. Maschmann J, Hamprecht K, Dietz K, et al. Cytomegalovirus infection of extremely low-birth weight infants via breast milk. Clin Infect Dis. 2001; 33: 1998–2003.
38. Hanshaw JB. Cytomegalovirus infection. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. Textbook of pediatric infectious diseases. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1987. p. 2558–66.
39. Nijman J, van der Zanten BG, de Waard AK, et al. Hearing in preterm infants with postnatally acquired cytomegalovirus infection. Pediatr Infect Dis J. 2012; 31: 1082–4.
40. Cohen JI, Corey GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. Medicine (Baltimore). 1985; 64: 100–14.
41. Nigro G, Adler SP, La Torre R, et al. Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunisation during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med. 2005; 353: 1350–62.
42. Revello MG, Lilleri D, Zavattoni M, et al. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in amniotic fluid by nucleic acid sequence-based amplification assay. J Clin Microbiol. 2003; 41: 1772–4.
43. Revello MG, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. J Clin Virol. 2004; 29: 71–83.
44. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, et al. The silent global burden of congenital cytomegalovirus. Clin Microbiol Rev. 2013; 26: 86–102.
45. Stagno S. Cytomegalovirus. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, et al, eds. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2011. p. 1115–6.
46. Marolt - Gomišček M. Okužba s citomegalovirusom. In: Marolt - Gomišček M, Radšel - Medvešček A. Infekcijske bolezni. 2nd ed. Ljubljana: Tangram; 2002. p. 376–80.
47. Johansson PJ, Jönsson M, Alfors K, et al. Retrospective diagnostics of congenital cytomegalovirus infection performed by polymerase chain reaction in blood stored on filter paper. Scand J Infect Dis. 1997; 29: 465–8.
48. Pass RF, Zang C, Evans A, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. N Engl J Med. 2009; 360: 1191–9.
49. Kraus PR, Bialek SR, Boppana SB, et al. 2013. Priorities for CMV vaccine development. Vaccine. 2013; 32 (1): 4–10.

50. Nigro G, Adler SP, Parruti G, et al. Imunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occuring in the first half of pregnancy - a case control study of the outcome in children. J Infect Dis. 2012; 205: 215-27.
51. Michaels MG. Treatment of congenital cytomegalovirus: where are we now? Exper rev Anti Infect Ther. 2007; 5: 441-8.
52. Kimberlin DW, Lin CY, Sanches PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in simptomatic congenital cytomegalovirus disease involving central nervous system: a randomized, controlled trial. J Pediatr. 2003; 143: 16-25.
53. Oliver SE, Cloud GA, Sanchez PJ, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infection involving the central nervous system. J Clin Virol. 2009; 46 Suppl 4: S22-6.
54. Gandhi RS, Fernandez-Alvarez JR, Rabe H. Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidance-based approach. Acta Paediatr. 2010; 99: 509-15.
55. Arnež M, Bizjak S. Zdravljenje otrok s prirojeno okužbo s humanim virusom citomegalije. In: Beovič B, Strle F, Čižman M, eds. Infektološki simpozij; marec 2008; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani: 2008. p. 231-41.
56. Kadambari S, Williams EJ, Luck S, et al. Evidence based management guidelines for detection and treatment of congenital CMV. Early Hum Dev. 2011; 87: 723-8.
57. de Vries JJ, van der Eijk AA, Wolthers KC, et al. Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. J Clin Virol. 2012; 53: 167-70.
58. Paradiž KR, Seme K, Puklavec E, et al. Prevalence of congenital cytomegalovirus infection in Slovenia: a study on 2,841 newborns. J Med Virol. 2012; 84:109-15.
59. Barkai G, Barzilai A, Mendelson E, et al. Newborn screening for congenital cytomegalovirus using real-time polymerase chain reaction in umbilical cord blood. Isr Med Assoc J. 2013; 15: 279-83.
60. Konjajev Z. Izvirni izsledki o intrauterini okužbi novorojencev s citomegalovirusom [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1973.
61. Rainer D, Matjašič M. Okužba s citomegalovirusom (CMV) pri novorojenčkih in otrocih do drugega leta starosti. Zdrav Vestn. 1982; 52: 21-5.
62. Seale H, MacIntyre CR, Gidding HF, et al. National serosurvey of cytomegalovirus in Australia. Clin Vaccine Immunol. 2006; 13: 1181-4.
63. Staras SA, Dollard SC, Radford KW, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in United States, 1988-1994. Clin Infect Dis. 2006; 43: 1143-51.
64. Munro SC, Hall B, Whybin LR, et al. Diagnosis and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women. J Clin Microbiol. 2005; 43: 4713-8.
65. Colugnati FA, Staras SA, Dollard SC, et al. Incidence of cytomegalovirus infection among general population and pregnant women in the United States. BMC Infect Dis. 2007; 7: 71.
66. Tookey PA, Ades AE, Peckham CS. Cytomegalovirus prevalence in pregnant women: the influence of parity. Arch Dis Child. 1992; 67: 779-83.
67. Petrovec M, Uršič T. Okužbe nosečnic in ploda s humanim virusom citomegalije. Med Razgl. 2006; 45: 115-21.
68. Staras SA, Flanders WD, Dollard SC, et al. Cytomegalovirus seroprevalence and childhood sources of infection: A population based study among pre-adolescents in the United States. J Clin Virol. 2008; 43: 266-71.
69. Summers M, Booth T, Brockas T, et al. Luminogenic Reagent Using 3-Chloro 4-Hydroxy Acetanilide to Enhance Peroxidase/Luminol Chemiluminescence [izvleček]. Clin Chem. 1995; 4173.
70. Mocarski ES Jr, Courcelle CT. Cytomegaloviruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al, eds. Fields virology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 2629-73.
71. Pass RF, Hutto C, Reynolds DW, et al. Increased frequency of cytomegalovirus infection in children in group day centers. Pediatrics. 1984; 74: 121-6.
72. Pass RF, Little A, Stagno S, et al. Young children as a probable source of maternal and congenital CMV infection. N Engl J Med. 1987; 316: 1366-70.
73. Gaytant MA, Rours GI, Steegers EA, et al. Congental cytomegalovirus infection after recurrent infection: case report and review of the literature. Eur J Pediatr. 2003; 162: 248-53.
74. Jeon J, Victor M, Adler SP, et al. Knowledge and awareness of congenital cytomegalovirus among women. Inf Dis Obstet Gynecol. 2006; 2006: 80383.
75. Ross D, Victor M, Sumartojo E, et al. Women's knowledge of congenital cytomegalovirus: results from the 2005 HealthStyles survey. J Womens Health (Larchmt). 2008; 17: 849-58.

Gregor Nosan[1], Darja Paro Panjan[2]

Razvoj otrok s prirojeno okužbo z virusom citomegalije

Neurodevelopmental Outcome of Children with Congenital Cytomegalovirus Infection

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: virus citomegalije, prirojena okužba, zaznavna okvara sluha, razvojno-nevrološki izid

Prirojena okužba z virusom citomegalije je najpogostejša intrauterino pridobljena virusna okužba in vodilni infekcijski vzrok motenj v razvoju. Dolgoročne razvojno-nevrološke posledice, kot so umska in gibalna manjrazvitost, zaznavno-prevodna okvara sluha in motnja vida, ima 60–90 % otrok, ki imajo ob rojstvu simptomatsko obliko bolezni, in 10–15 % otrok, ki so ob rojstvu brez izraženih simptomov. Pri simptomatski bolezni so običajno najbolj prizadeti možgani; virus namreč prizadene zarodne celice nevronov, ki so še posebej občutljive na okužbo, in celice posteljice, kar posledično zaradi nezadostnosti njenega delovanja povzroči okvaro možganov ploda. Posledice bolezni, ki so prisotne ob rojstvu, se lahko poslabšajo ali celo dodatno razvijajo tekom življenja. Omenjena dinamika bolezni je še zlasti pomembna pri otrocih, ki so ob rojstvu brez izraženih simptomov, zato je za zgodnjo diagnozo potrebna posebna pozornost tako ginekologov kot neonatologov, ki s pozornim kliničnim in slikovnim spremljanjem ter usmerjenimi laboratorijskimi testi lahko odkrijejo tudi te novorojenčke. Vsi okuženi novorojenčki pa potrebujejo redno in celovito sledenje ter podporo razvoja vsaj do šestega leta starosti. V prispevku so predstavljene naše izkušnje in podana priporočila razvojno-nevrološkega, avdiološkega, oftalmološkega in psihološkega sledenja otrok s prirojeno okužbo z virusom citomegalije.

ABSTRACT

KEY WORDS: human cytomegalovirus, congenital infection, sensorineural hearing loss, neurodevelopmental outcome

Congenital cytomegalovirus infection is the most common viral intrauterine infection and the leading infectious cause of neurodevelopmental disabilities. Long-term neurodevelopmental consequences such as cognitive and motor delay, sensorineural hearing loss and visual impairment are developed by 60 to 90% of newborns who have symptomatic disease and 10 to 15% of children who are asymptomatic at birth. In symptomatic disease, the brain is usually the most affected as the virus affects neuronal stem cells, which are particularly susceptible to infection, and placental cells, resulting in placen-

[1] Gregor Nosan, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; gregor.nosan@kclj.si

[2] Izr. prof. dr. Darja Paro - Panjan, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

tal insufficiency and consequent fetal brain damage. The manifestations present at birth may deteriorate even further in the course of life and this dynamic is particularly important for children born asymptomatic. As early diagnosis is essential for this group of children, it requires special attention of gynecologists and neonatologists, who can detect these newborns with careful clinical and imaging workout as well as targeted laboratory tests. All infected newborns need regular comprehensive follow-up and developmental support until six years of age. The paper presents our experience and recommendations for neurodevelopmental, audiologic, ophthalmologic and psychological follow-up of children with congenital cytomegalovirus infection.

UVOD

Okužba z virusom citomegalije (CMV) je najpogostejša intrauterino pridobljena virusna okužba z incidenco 0,2–3,2 % živorojenih otrok *(1)*. Na podlagi rezultatov iz dveh slovenskih porodnišnic ocenjujemo, da je incidenca v Sloveniji 0,14 % *(2)*. V razvitem svetu predstavlja prirojena okužba s CMV vodilni infekcijski vzrok motenj v razvoju: čeprav ima v celoti izraženo klinično sliko ob rojstvu le 10–15 % otrok, pa je tveganje za motnje v razvoju tudi pri tistih, ki so ob rojstvu brez izraženih simptomov, povečano. Ocenjujejo, da ima 60–90 % otrok, ki imajo ob rojstvu simptomatsko obliko bolezni, in 10–15 % otrok, ki so ob rojstvu brez izraženih simptomov, dolgoročne nevrološke posledice, kot so umska in gibalna manjrazvitost, zaznavno-prevodna okvara sluha (ZPOS) in motnja vida. Prav zaradi dolgoročnih posledic predstavlja prirojena okužba s CMV velik javnozdravstveni problem; v ZDA ima eno od oblik nevroloških posledic zaradi te okužbe 8.000 otrok letno, kar predstavlja višjo incidenco, kot je incidenca Downovega sindroma, fetalnega alkoholnega sindroma ali hrbteničnega dizrafizma *(1)*.

Čeprav velja splošno sprejeto dejstvo, da protitelesa proti CMV v času pred zanositvijo do določene mere ščitijo pred prenosom virusa na plod, pa ugotavljajo, da sama protitelesa niso povsem zanesljiv pokazatelj zaščite ploda, temveč da je pomemben kvalitativni imunski odziv, to je prisotnost nevtralizirajočih, visoko avidnih protiteles *(3)*. Okužena posteljica predstavlja rezervoar virusnega pomnoževanja, ob tem pa vnetje povzroči placentarno insuficienco, ki dodatno prispeva k okvaram pri plodu. Prenos virusa z matere na plod je odvisen tudi od gestacijske starosti ploda ob viremiji matere, pri čemer so nevrološke posledice pogostejše, kadar okužba nastopi v prvem trimesečju nosečnosti *(1)*.

KLINIČNA SLIKA

Odločitev o tem, ali je okužba s CMV simptomatska ali asimptomatska, je mogoča šele po natančnem kliničnem, nevrološkem, radiološkem, avdiološkem in oftalmološkem pregledu ter laboratorijskih preiskavah krvi. Kadar je bolezen simptomatska, nadalje svetujejo razvrstitev v *(4)*:

- blago/zmerno simptomatsko bolezen,
- hudo simptomatsko bolezen z žariščnimi organskimi znaki (hepatitis, huda supresija kostnega mozga z anemijo, trombocitopenijo in nevtropenijo, kolitis ali pnevmonitis) ali
- simptomatsko bolezen s prizadetostjo osrednjega živčevja (OŽ) (mikrocefalija, nenormalni izvidi slikovnih preiskav, nenormalen izvid likvorja ali dokaz CMV v njem, horioretinitis, ZPOS).

Razvrstitev v skupine je pomembna, saj vpliva na odločitev o zdravljenju, ki se priporoča za simptomatsko obliko s hudo žariščno organsko prizadetostjo ali s prizadetostjo OŽ.

V tipično klinično sliko simptomatske okužbe sodijo znaki zavrte znotrajmaternične rasti ploda in mikrocefalija s praviloma hudo stopnjo nevroloških znakov. Ob kliničnem pregledu so po koži lahko vidni t. i. izpuščaji *blueberry muffin* in petehije, otroci imajo hepatosplenomegalijo in zlatenico *(4)*. V laboratorijskih izvidih krvi so opazne posledice prizadetosti jeter in retikuloendotelijskega sistema: povišan direktni bilirubin, povišane jetrne transaminaze in znižana vrednost trombocitov *(5)*. Več kot dve tretjini otrok s simptomatsko obliko bolezni imata prizadeto OŽ, kar se pri novorojenčkih najpogosteje kaže z motnjami sesanja in požiranja, motnjami mišičnega tonusa in možganskimi napadi.

Umrljivost zaradi prirojene okužbe s CMV je pri najhuje bolnih novorojenčkih 30 %, skupna umrljivost pa je nižja od 5 % *(6)*. Trajne posledice ima 40–58 % otrok s simptomatsko prirojeno okužbo s CMV: 70 % otrok ima mikrocefalijo, v 61 % se pojavlja umska in v 35 % gibalna manjrazvitost *(7)*. Opisujejo tudi motnje govora, učne in vedenjske motnje, epilepsijo ter celo motnje avtističnega spektra *(8)*. Okvara sluha se razvije pri polovici otrok, pri 20 % pa je prisotna tudi okvara vida; ta se večinoma pojavlja pri simptomatski obliki bolezni. Najpogosteje ob pregledu očesa lahko odkrijejo mikroftalmus, kolobom, znake horioretinitisa, pigmentnega retinitisa, atrofijo vidnega živca in brazgotine v predelu rumene pege; okvara vida pa je lahko pogojena tudi s spremembami v vidnem delu možganske skorje (kortikalna slepota).

Večina otrok, okuženih s CMV pred rojstvom, pa je ob rojstvu brez izraženih simptomov, vendar se pri približno 10–15 % posledice pokažejo kasneje, pri čemer se pri tej obliki najpogosteje razvije ZPOS. V nekaterih primerih je okvara sluha prisotna že ob rojstvu, vendar ocenjujejo, da se s presejalnimi testi sluha po rojstvu okvara odkrije le v do 50 %; metoda tranzitorne otoakustične emisije lahko zazna le motnje sluha, ki so nastale v notranjem ušesu, medtem ko nevralnih motenj in nevralnih motenj sluha ne odkrije. V več kot polovici primerov je okvara sluha obojestranska in napredujoča in se pri približno tretjini primerov prične slabšati šele po prvem letu starosti *(9, 10)*.

PATOLOGIJA

Nevrotropnost CMV se kaže v dejstvu, da so, zlasti pri simptomatski bolezni, najbolj prizadeti prav možgani. Čeprav imajo različne vrste celic različno sposobnost podpore podvojevanja virusa in natančno delovanje virusa na celičnem nivoju še ni pojasnjeno, pa so dokazali, da so na delovanje virusa občutljive skoraj vse vrste celic OŽ: celice žilnega endotelija, astrociti, nevroni, oligodendrociti, mikroglija in matične celice nevronov. Okužba s CMV poruši normalni arhitekturni načrt razvoja OŽ. Raziskave kažejo, da je ključna prizadetost zarodnih celic nevronov, ki so še posebej občutljive na okužbo. Možni patofiziološki mehanizmi, katerih posledice so motnje v nevrološkem razvoju, so *(1)*:

- izguba zarodnih celic nevronov ali njihovih vmesnih razvojnih oblik, kar vpliva na dozorevanje in velikost možganov,
- spremembe v migraciji in diferenciaciji matičnih celic, kar ključno vpliva na normalen vzorec in delovanje možganskih struktur,
- okužba astroglije, zaradi katere so motene normalne podporne funkcije, ki so pomembne za razvoj nevralnih mrež, sinaptično integracijo in dokončen razvoj funkcionalno zrelih nevronov, in
- spremembe mikrookolja v razvijajočih se možganih zaradi vpliva citokinov, različnih topnih faktorjev iz mikroglije in astrocitov ter kopičenja imunskih celic, katerih posledica je nevrotoksičnost, posledično spremenjena fiziologija delovanja nevronov in njihov razvoj.

Čeprav so za okvaro OŽ ključni navedeni mehanizmi, ki so posledica direktne okužbe

ploda, pa raziskave kažejo, da je okvara OŽ tudi posledica okužbe celic placente s končno posledico insuficience njenega delovanja.

SLIKOVNE PREISKAVE

Pri plodu, okuženem s CMV, v akutni fazi z MRI odkrivamo spremembe v beli možganovini, npr. izgubo intermediarne plasti, žariščne nekroze in krvavitve. Pogosteje so opisane posledice ob dlje časa trajajoči okužbi, npr. razširjeni možganski prekati, glioza, atrofija, cistične spremembe v možganskem parenhimu in ependimalno ter spremembe v možganski skorji (polimikrogirija, lizencefalija) *(6)*. Z ultrazvočno preiskavo plodovih možganov med 22. in 37. t. n. najpogosteje odkrijemo hiper- ali hipoehogene spremembe in ciste ob možganskih prekatih, nepravilnosti sulkusov in kaloznega korpusa. Opisujejo tudi spremembe v malih možganih, ki so prisotne zlasti, kadar je okužba nastala pred 18. t. n..

Nevroradiološke preiskave po rojstvu (UZ, CT in MRI OŽ okuženih otrok) odkrijejo različne nepravilnosti, ki so dokaj značilne, čeprav ne povsem tipične za okužbo s CMV: kalcinacije ob možganskih prekatih, razširjeni možganski prekati, ciste v globoki beli možganovini, možganska atrofija, različne spremembe v možganski skorji, različne stopnje manjrazvitosti malih možganov, manjrazvitost in nerazvitost kaloznega korpusa *(11, 12)*.

OKVARA SLUHA

Prirojena okužba s CMV je vodilni negenetski vzrok ZPOS pri otrocih; domnevajo, da je pri 10–60 % otrok, ki imajo okvaro sluha, vzrok prav ta okužba *(13)*. Patoanatomski substrat je virusni labirintitis, histološke spremembe pa so našli v endolimfatičnem sistemu in vestibularnih organih *(14)*. Okvara sluha se lahko izrazi že ob rojstvu ali pa je progresivna, pri čemer je verjetnost okvare največja v prvih letih življenja. Pri otrocih s simptomatsko klinično sliko je tveganje za okvaro sluha 30–65 %, pri tistih z asimptomatsko pa 7–15 % *(15)*. Ker je okvara sluha napredujoča ali nastopi šele po rojstvu, večine presejalni testi ob rojstvu ne odkrijejo. Napredujočo naravo poteka bolezni razlagajo s kroničnim vnetjem ali modulacijo razvojne ekspresije genov.

PREGLED RAZVOJA OTROK S PRIROJENO OKUŽBO S CMV

Za oceno vpliva prirojene okužbe s CMV na razvoj smo retrospektivno analizirali zdravstvene zapise bolnikov, ki se zaradi omenjene bolezni vodijo na Pediatrični kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana od leta 1996 naprej. Razdelili smo jih v skupini s simptomatsko in asimptomatsko obliko bolezni. Analizirali smo pojavnost prizadetosti OŽ in razvojno-nevroloških posledic prirojene okužbe s CMV.

Na Pediatrični kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana se zaradi prirojene okužbe s CMV vodi 19 bolnikov. Njihova povprečna starost je 7,3 let (razpon 1–17 let), dečkov je 11 (58 %) in deklic osem (42 %). Štirinajst (74 %) jih ima simptomatsko, pet (26 %) pa asimptomatsko obliko bolezni. Simptomatsko bolni novorojenčki so bili odkriti zaradi specifičnih bolezenskih znakov večinoma po rojstvu (95 %), eden (5 %) je imel ugotovljene znake prirojene okužbe s CMV že znotrajmaternično (zavrta rast ploda, razširjeni možganski prekati, kalcinacije OŽ). Trije (60 %) asimptomatski novorojenčki so bili odkriti ob presejalnem testiranju na prirojeno okužbo s CMV v sklopu študije Rednak - Paradiževe in sodelavcev, dva (40 %) pa ob testiranju na prirojeno okužbo s CMV po odvzemu popkovnične krvi z namenom hranjenja matičnih celic *(5)*. Po rojstvu je bilo z ganciklovirjem zdravljenih pet (36 %) simptomatskih novorojenčkov. Prizadetost OŽ pri prirojeni okužbi s CMV je predstavljena v tabeli 1, njene dolgoročne razvojno-nevrološke posledice pa v tabeli 2. Smrtnih izidov tudi v skupini simptomatskih otrok ni bilo.

Tabela 1. Prizadetost osrednjega živčevja pri prirojeni okužbi z virusom citomegalije pri 19 bolnikih. CMV – virus citomegalije.

	Simptomatska prirojena okužba s CMV (n = 14)	Asimptomatska prirojena okužba s CMV (n = 5)
Manjrazvitost in nerazvitost kaloznega korpusa	5 (36 %)	0
Kalcinacije ob možganskih prekatih	4 (29 %)	0
Razširjeni možganski prekati	4 (29 %)	0
Ciste v globoki beli možganovini	4 (29 %)	0
Striatna vaskulopatija	2 (14 %)	1 (20 %)
Možganska atrofija	2 (14 %)	0
Različne spremembe v možganski skorji (polimikrogirija, lizencefalija)	2 (14 %)	0
Različne stopnje manjrazvitosti malih možganov	1 (7 %)	0

Tabela 2. Razvojno-nevrološke posledice prirojene okužbe z virusom citomegalije pri 19 bolnikih. CMV – virus citomegalije, ZPOS – zaznavno-prevodna okvara sluha.

	Simptomatska prirojena okužba s CMV (n = 14)	Asimptomatska prirojena okužba s CMV (n = 5)
Epilepsija	10 (71 %)	0
Cerebralna paraliza	9 (64 %)	0
Gibalna manjrazvitost	9 (64 %)	1 (20 %)
Umska manjrazvitost	6 (43 %)	0
Motnja govora	6 (43 %)	0
ZPOS	5 (36 %)	1 (20 %)
Mikrocefalija	4 (29 %)	0
Okvara vida	1 (7 %)	0
Učne in vedenjske motnje	1 (7 %)	0
Spekter avtistične motnje	1 (7 %)	0

RAZPRAVA

Glede na trenutno rodnost bi v Sloveniji pričakovali okoli 30 bolnikov s prirojeno okužbo s CMV letno, od teh štiri s simptomatsko obliko bolezni. V naši ustanovi je bilo v zadnjih 17 letih obravnavanih 14 simptomatskih bolnikov. V tem časovnem obdobju bi glede na incidenco, opisano v študiji Rednak - Paradiževe in sodelavcev, pričakovali okoli 50 bolnikov. Nižje število kaže na nizko, to je okoli 30 %, stopnjo odkrivanja bolezni ali zgolj odraža dejstvo, da so bili pregledani podatki le ene od zdravstvenih ustanov v Sloveniji, kjer se ti bolniki lahko zdravijo *(2)*. Domnevamo tudi, da bi z usmerjeno retrogradno diagnostiko iskanja DNA CMV iz shranjenih lističev s posušeno kapljo krvi, odvzeto ob rojstvu, v določenih skupinah bolnikov dodatno odkrili nekaj bolnikov, pri katerih je bila diagnoza ob rojstvu spregledana *(16)*. Število asimptomatskih novorojenčkov je bilo majhno, kar je pričakovano. Vsi so bili namreč odkriti naključno ob presejalnem testiranju na CMV

ali ob testiranju shranjene popkovnične krvi. Smrtnih izidov, tudi v skupini simptomatskih bolnikov, ni bilo. V zgodnji poročilih je bila smrtnost ocenjena na okoli 5 %, novejša poročila pa kažejo na precej nižji odstotek umrlih bolnikov, in sicer okoli 0,5 % *(6, 10)*.

Stopnja prizadetosti OŽ, vidna s slikovnimi preiskavami (UZ in MRI), se je v skupini simptomatskih bolnikov gibala med 7 in 36 %. Najpogosteje so bile vidne manjrazvitost kaloznega korpusa, kalcinacije ob možganskih prekatih, razširjeni možganski prekati in ciste v globoki beli možganovini, kar so tudi sicer pogosteje opisane spremembe *(17)*. Spekter prizadetosti OŽ pri simptomatski obliki bolezni je sicer zelo obsežen *(18)*. Poleg tega je tudi dober pokazatelj dolgoročnega razvojno-nevrološkega izida.

Najpogostejše razvojno-nevrološke posledice v naši skupini otrok so bile epilepsija, cerebralna paraliza in gibalna manjrazvitost. Težje posledice so sovpadale z večjo intenziteto in razširjenostjo prizadetosti OŽ. Izrazito opazna je bila razlika v pojavnosti omenjenih posledic med skupino simptomatskih bolnikov in ob rojstvu asimptomatskih otrok. Kljub temu pa se razvojno-nevrološke posledice, zlasti dolgoročno, pojavljajo tudi v slednji skupini otrok.

Glede na visoko stopnjo nevroloških posledic pri prirojeni citomegaliji je razvojno-nevrološko sledenje teh otrok nujno, saj se z zgodnjim odkrivanjem in ukrepanjem razvojni zaostanek lahko omili. V celostno obravnavo je poleg tega vključen tudi psiholog, ki je specializiran za odkrivanje motenj zaznavanja, vedenja in učenja, ki se tudi pogosteje pojavljajo pri prirojeni citomegaliji. Priporočila razvojno-nevrološkega in psihološkega sledenja so podana v tabeli 3.

Pojavnost ZPOS je bila v skupini simptomatskih bolnikov 36 %, kar je skoraj dvakrat več kot v skupini asimptomatskih otrok (20 %), kar se sklada s podatki iz literature *(14)*. V večini primerov (80 %) je bila okvara sluha obojestranska, v 20 % huda (gluhost) in v 40 % napredujoča. Napredujoča oblika okvare sluha je običajno prisotna v 30 %, ostalih 70 % pa zajemajo stabilne, spremenljive in izboljšujoče oblike. Pozna ZPOS se pojavlja pri 33–50 % bolnikov s prirojeno citomegalijo *(19)*. Pri simptomatski bolezni se v povprečju pojavi v starosti 33 mesecev, pri ob rojstvu asimptomatskih novorojenčkih pa v starosti 44 mesecev *(14)*.

Ob rojstvu asimptomatski novorojenčki, ki kasneje razvijejo ZPOS, imajo najpogosteje variabilno ali stabilno obliko okvare, kar se je pokazalo tudi v naši skupini otrok *(14, 20)*. Pri dveh otrocih (40 %) je bila namreč v starosti enega meseca prisotna blaga ZPOS, ki se je kasneje izboljšala. Pri enem otroku pa se je obojestranska ZPOS pojavila v starosti enega leta in nato vztrajala.

Avdiološko sledenje vseh bolnikov, tako simptomatskih kot asimptomatskih, se zato priporoča vsakih 3–6 mesecev do tretjega leta starosti, nato pa letno do šestega leta starosti. Pogosteje (vsake tri mesece) se izvaja, če je okvara sluha pri govorečem otroku že prisotna ali če gre za napredujočo, spremenljivo ali pozno obliko ZPOS *(4)*. Priporočila avdiološkega sledenja so podana v tabeli 3.

Okvaro vida je v naši skupini imel le en simptomatski bolnik (7 %), in sicer na račun motnje postretinalne funkcije. Okvara vida se glede na podatke iz literature tudi sicer pojavlja le pri okoli 20 % simptomatskih bolnikov, spekter okvar vida pa je širok, od vnetja in brazgotin mrežnice, atrofije vidnega živca do kortikalne slepote *(21)*. Oftalmološki pregled je potreben pri vseh novorojenčkih ob postavitvi diagnoze prirojene citomegalije. Asimptomatski otroci nato oftalmološkega sledenja ne potrebujejo več, simptomatski bolniki pa potrebujejo redne letne preglede za oceno pojava poznega ali napredujočega horioretinitisa *(4)*. Priporočila oftalmološkega sledenja so podana v tabeli 3.

V naši skupini je bilo zdravljenih pet simptomatskih bolnikov, od tega so imeli

Tabela 3. Priporočeno sledenje otrok s prirojeno okužbo z virusom citomegalije *(23)*. APMD – akustični potenciali možganskega debla, CMV – virus citomegalije, TEOAE – angl. *transitory evoked otoacoustic emission*.

Starost	Pregledi in preiskave
Ob rojstvu	• hematološke preiskave krvi (hemogram) • biokemične preiskave krvi (ionogram, hepatogram, bilirubin) mikrobiološke preiskave (PCR seruma in/ali urina in/ali sline na DNA CMV, eventualno kultura CMV iz urina ali sline) • klinični pregled • nevrološki pregled • oftalmološki pregled[a] • TEOAE, avdiološki pregled • slikovne preiskave: UZ glave, MRI glave
1. mesec	• klinični pregled • nevrološki pregled
3. mesec	• klinični pregled • nevrološki pregled • UZ glave • avdiološki pregled
6. mesec	• klinični pregled • nevrološki pregled • avdiološki pregled
12. mesec	• klinični pregled • nevrološki pregled • psihološki pregled • avdiološki pregled • oftalmološki pregled
18. mesec	• klinični pregled • nevrološki pregled
24. mesec	• klinični pregled • nevrološki pregled • avdiološki pregled • oftalmološki pregled • psihološki pregled • MRI glave[b]
Letno, do vstopa v šolo	• klinični pregled • nevrološki pregled • avdiološki pregled[c] • oftalmološki pregled • psihološki pregled

[a] Pri asimptomatskih otrocih oftalmološko sledenje kasneje ni več potrebno.

[b] Ni potreben pri asimptomatskih otrocih.

[c] Pogosteje, to je na 3–6 mesecev, če je okvara sluha že prisotna in otrok že govori, če gre za napredujočo, spremenljivo ali pozno okvaro sluha.

vsi prizadeto OŽ, en bolnik je imel še dodatno hudo večorgansko prizadetost. Kljub zdravljenju je imelo dolgoročno vseh pet blago ali zmerno (vendar ne hudo) stopnjo nepravilnosti razvojno-nevrološkega izida, večinoma umsko in/ali gibalno manjrazvitost ter ZPOS. Od dveh bolnikov, ki sta imela blago ali zmerno simptomatsko obliko bolezni in nista bila zdravljena, sta oba razvila ZPOS. To je v skladu z izsledki različnih študij, ki potrjujejo, da zdravljenje simptomatskih bolnikov s prizadetostjo OŽ ali večorgansko prizadetostjo zmanjšuje pojavnost razvojnega zaostanka in ZPOS, slednje zlasti v prvem letu življenja. Po prvem letu starosti pa se pojavnost ZPOS, zlasti spremenljive in napredujoče oblike, ponovno zviša *(22)*.

ZAKLJUČEK

Prirojena okužba s CMV ima pomemben vpliv na razvoj zlasti pri bolnikih, ki so ob rojstvu simptomatski. Posledice bolezni, ki so prisotne že ob rojstvu, se lahko poslabšajo ali celo dodatno razvijajo tekom življenja. Prirojena okužba s CMV pa je pomemben vzrok umske in gibalne manjrazvitosti ter predvsem ZPOS tudi pri otrocih, ki so ob rojstvu brez izraženih simptomov. Ob odsotnosti presejalnih testov v nosečnosti in pri novorojenčkih je za zgodnjo diagnozo potrebna pozornost tako ginekologov kot neonatologov, ki s pozornim kliničnim in slikovnim spremljanjem ter usmerjenimi laboratorijskimi testi lahko odkrijejo tudi ob rojstvu asimptomatske novorojenčke. Vsi okuženi novorojenčki pa potrebujejo redno in celovito sledenje ter podporo razvoja vsaj do šestega leta starosti.

LITERATURA

1. Cheeran MCJ, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of Congenital Cytomegalovirus Infection: Disease Mechanisms and Prospects for Intervention. Clin Microbiol Rev. 2009; 22 (1): 99–126.
2. Paradiž KR, Seme K, Puklavec E, et al. Prevalence of congenital cytomegalovirus infection in Slovenia: a study on 2,841 newborns. J Med Virol. 2012; 84 (1): 109–15.
3. Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. Pediatrics. 1999; 104: 55–60.
4. Kadambari S, Williams EJ, Luck S, et al. Evidence based management guidelines for detection and treatment of congenital CMV. Early Hum Dev. 2011; 87 (11): 723–8.
5. Rednak-Paradiž K, Mlaker M, Paro-Panjan D, et al. Prirojena okužba s citomegalovirusom. Zdrav Vestn. 2006; 75: 727–32.
6. Remington JD. Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, et al, eds. Infectious disease of the fetus and newborn infant. Philadelphia: WB Saunders Company; 1990. p. 242–81.
7. Ludwig A, Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. Euro Surveill. 2009; 14 (9): 1–7.
8. Markowitz PI. Autism in a child with congenital cytomegalovirus infection. J Autism Dev Disord. 1983; 13 (3): 249–53.
9. Karltorp E, Hellström S, Lewensohn-Fuchs I, et al. Congenital cytomegalovirus infection – a common cause of hearing loss of unknown aetiology. Acta Paediatrica. 2012; 101 (8): e357–62.
10. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortalities associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol. 2007; 17 (5): 355–63.
11. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, et al. Early prediction of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr. 2001; 138 (3): 325–31.
12. Gabrielli L, Bonasoni MP, Santini D, et al. Congenital cytomegalovirus infection: patterns of fetal brain damage. Clin Microbiol Infect. 2012; 18 (10): E419–27.
13. Ogawa H, Suzutani T, Baba Y, et al. Etiology of severe sensorineural hearing loss in children: independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. J Infect Dis. 2007; 195 (6): 782–8.
14. Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, et al. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. J Am Acad Audiol. 2000; 11 (5): 283–90.
15. Gabrielli L, Bonasoni MP, Santini D, et al. Human fetal inner ear involvement in congenital cytomegalovirus infection. Acta Neuropathol Commun. 2013; 1 (1): 63.
16. Barbi M, Binda S, Caroppo S. Diagnosis of congenital CMV infection via dried blood spots. Rev Med Virol. 2006; 16 (6): 385–92.
17. Bosnjak VM, Daković I, Duranović V, et al. Malformations of cortical development in children with congenital cytomegalovirus infection – A study of nine children with proven congenital cytomegalovirus infection. Coll Antropol. 2011; 35 Suppl 1: 229–34.
18. Manara R, Balao L, Baracchini C, et al. Brain magnetic resonance findings in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Pediatr Radiol. 2011; 41 (8): 962–70.
19. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, et al. Newborn hearing screening: will children with hearing loss due to congenital cytomegalovirus infection be missed? J Pediatr. 1999; 135 (1): 60–4.
20. Royackers L, Rector E, Verhaert N, et al. Long-term audiological follow-up of children with congenital cytomegalovirus. B-ENT. 2013; Suppl 21: 57–64.
21. Ghekiere S, Allegaert K, Cossey V, et al. Ophthalmological findings in congenital cytomegalovirus infection: when to screen, when to treat? J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2012; 49 (5): 274–82.
22. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative antiviral Study Group. J Pediatr. 2003; 143 (1): 16–25.
23. Lah LL, Paro-Panjan D. Nevrološko spremljanje otrok s prirojeno citomegalijo. In: Beović B, Strle F, Čižman M, eds. Infektološki simpozij 2008. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZ, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani; p. 249–57.

Tomaž Križnar[1]

Otrok s hudo obliko kongenitalne okužbe z virusom citomegalije

Child with Severe Congenital Cytomegalovirus Infection

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kongenitalna okužba z virusom citomegalije, celična kultura iz urina, verižna reakcija s polimerazo

V članku predstavljamo hudo kongenitalno okužbo z virusom citomegalije pri 30-tedenskem nedonošenčku, ki se je končala s smrtjo. Deček je imel vse značilne klinične znake okužbe z virusom citomegalije. S trikrat ponovljeno klasično celično kulturo, ki še vedno velja za standardno referenčno metodo, virusa iz urina nismo dokazali, drugih testov pa nismo uporabili. Pojasnjujemo vzroke, zakaj je bila klasična celična kultura virusa negativna. Poudarjamo pomen še drugih testov, predvsem verižne reakcije s polimerazo, ki dopolnjujejo in/ali nadomeščajo klasično izolacijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: congenital cytomegalovirus infection, viral culture on urine, polymerase chain reaction

In this article we present a child born at 30 weeks of gestation with a severe congenital cytomegalovirus infection, who died after 69 days. The child had all the typical clinical signs of cytomegalovirus infection. With conventional cell culture from urine, which is still considered as a golden standard, we did not isolate the virus. We did not perform any other test. We explain why conventional cell culture was negative. We emphasize the importance of other tests, especially the polymerase chain reaction of urine, which supplement and sometimes replace conventional isolation.

[1] Tomaž Križnar, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za perinatologijo, Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana, tomaz.kriznar@gmail.com

UVOD

Okužba z virusom citomegalije (CMV) je najpogostejša virusna okužba novorojenčkov s prevalenco 0,5–2,2 %. Okoli 10 % otrok s kongenitalno okužbo s CMV ima znake okužbe že ob rojstvu. Poteka od blage oblike do hude večorganske sistemske prizadetosti. Otroci, ki se okužijo intrauterino, so po navadi majhni za gestacijsko starost in kažejo znake nevrološke prizadetosti (mikrocefalija in intrakranialne kalcifikacije). Prizadet je lahko kateri koli visceralni organ, lahko imajo pnevmonitis, povečana jetra in vranico, hepatitis, enteritis, trombocitopenijo ali atipično limfocitozo. Smrtnost simptomatskih novorojenčkov presega 10 %. Pri okuženih otrocih je povečano tveganje za razvoj kasnih nevroloških posledic. Standardna referenčna metoda za potrditev akutne kongenitalne okužbe s CMV je klasična celična kultura virusa iz urina (*1, 2, 3*).

PRIKAZ PRIMERA

Predstavljamo primer dečka, rojenega v 30. tednu nosečnosti, ki smo ga zdravili v Enoti za intenzivno nego in terapijo novorojenčkov Porodnišnice Ljubljana. Deček je bil plod tretje nosečnosti 34-letne matere, ki je pred tem v Romuniji dvakrat splavila. Razlogi za splava niso bili znani. V tej nosečnosti so zaradi izjemno zavrte rasti ploda v 25. tednu nosečnosti naredili amniocentezo, ki je pokazala normalen moški kariotip ploda. V 30. tednu nosečnosti je bila iz istih razlogov nosečnost prekinjena s carskim rezom. Dečkova porodna teža je bila 410 g, kar je 590 g pod desetim percentilom za gestacijsko starost. Posteljica je bila majhna in zadebeljena, zato je bila poslana na histološki pregled, vendar izvida do konca obravnave pri nas nismo dobili.

Pri dečku se je pojavila dihalna stiska. Razen desetih dni, ko je dihal s pomočjo stalnega nadtlaka v dihalnih poteh (angl. *continuous positive airway pressure*, CPAP), je bil ves čas umetno predihavan.

Vnetni kazalci so bili že ob rojstvu visoki (C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*, CRP): 30 mg/L, levkociti: 39,3 × 10^9/L, v diferencialni krvni sliki so prevladovale nezrele celične oblike), trombociti pa nizki (79 × 10^9/L). Začeli smo ga zdraviti z antibiotikoma ampicilinom in gentamicinom. Parametri vnetja so upadli, iz odvzetih kužnin ni bilo patogene bakterijske rasti. Po štirih dneh smo prenehali z antibiotičnim zdravljenjem.

Dečkovo stanje se je poslabšalo deveti dan, ko je prišlo do ponovnega porasta vnetnih kazalcev (CRP nad 90 mg/L). Zdravili smo ga z antibiotikoma gentamicinom in vankomicinom. Po zdravljenju je prišlo le do prehodnega padca vnetnih kazalcev, ob njihovem ponovnem porastu smo dodali še tretji antibiotik metronidazol. Kjub trotirnemu antibiotičnemu zdravljenju do izboljšanja ni prišlo. Ker iz nobene kužnine nismo izolirali bakterije, ki bi razložila dečkovo stanje, smo z antibiotičnim zdravljenjem prenehali.

Poleg povišanih kazalcev vnetja in trombocitopenije je vse bolj očitna postajala hepatosplenomegalija. Pomislili smo na citomegalovirusno okužbo. Ker je bila trikratna kultivacija citomegalovirusa iz urina negativna, smo delovno diagnozo citomegalovirusne okužbe opustili in začeli diferencialno diagnostično iskati druge vzroke. Zaradi otrokove izjemno nizke teže, nedonošenosti in splošnega stanja smo bili z diagnostiko omejeni.

Pri ultrazvočnem pregledu trebuha smo v jetrih opazili difuzne pikčaste hiperehogene spremembe, v drugih organih pa ultrazvočno nismo našli patoloških posebnosti. Razmišljali smo o prirojeni presnovni bolezni. V metabolnem laboratoriju Univerzitetnega kliničnega centra v Hamburgu (nem. *Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf*) so izključili možnost presnovne bolezni. Izključili smo nekatere bolezni kopičenja (vakuolizirani limfociti in hitotriozidaza so bili negativni), pomanjkanje antitripsina β_1

(normalna vrednost) in porfirijo (vrednosti protoporfirinov v urinu so bile normalne).

Posumili smo na mieloproliferativno bolezen, vendar punkcija kostnega mozga ni bila izvedljiva. Nazadnje smo razmišljali o biopsiji jeter, da bi izključili prirojene bolezni žolčnih vodov ali histopatološko dokazali drugo obolenje jeter. Zaradi prevelikega tveganja za krvavitev se za biopsijo nismo odločili.

Hepatosplenomegalija je napredovala. Vrednosti jetrnih encimov sprva niso bile povišane, izrazito patološke vrednosti smo dobili šele v zadnjih dneh. Vranica in jetra so bila tako povečana, da so mehansko ovirala dihanje in poslabševala dihalno stisko. Trombocitopenija se je poglabljala. Deček se je metabolno in cirkulatorno slabšal. Agresivno simptomatsko zdravljenje z različnimi načini predihovanja, transfuzijami plazme in koncentriranih eritrocitov ter vazopresorno podporo ni bilo uspešno. Deček je 69. dan umrl.

Pri obdukciji so v vseh visceralnih organih našli inkluzijske spremembe, značilne za okužbo s CMV. Diagnozo so potrdili s pozitivno imunohistokemično reakcijo. Po smrti narejeni histopatološki pregled shranjene posteljice je tudi pokazal generalizirano vnetno spremenjeno posteljico z inkluzijskimi telesci, značilnimi za okužbo s CMV.

RAZPRAVA

CMV je virus DNA, ki sodi v skupino herpesvirusov. Za uspešno kultivacijo je pomemben pravilen odvzem urina, takojšen transport v laboratorij in nacepitev na gojišče. Če vzorca ne moremo takoj odnesti v laboratorij in ga nacepiti na gojišče, ga moramo zamrzniti, sicer virusi v nepravilno shranjenem vzorcu propadejo *(3)*. Kultivacija virusa iz urina ostaja standardna referenčna metoda, čeprav se je testiranje z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) izpopolnilo in jo v mnogih centrih uporabljajo rutinsko. Raziskave za teste PCR dokazujejo večjo občutljivost kot pri klasični kultivaciji virusa iz urina *(4)*. Akutno okužbo dokazujemo tudi serološko z določanjem specifičnih protiteles CMV IgM. Metoda je manj zanesljiva od prvih dveh *(5)*. CMV dokazujemo histopatološko v bioptičnih vzorcih prizadetih organov. Histopatološka diagnoza je visoko specifična, vendar ima nizko občutljivost *(3)*.

Akutno kongenitalno okužbo s CMV pri nedonošenčkih zdravimo simptomatsko in podporno. Študij o vplivu antivirusnega zdravljenja na preživetje pri teh otrocih ni, prav tako ni študij o potencialnih stranskih učinkih antivirusnega zdravljenja. Omejeno število študij potrjuje pozitiven vpliv antivirusnega zdravljenja na zmanjšanje okvar sluha in zmanjšanje razvojnega zaostanka pri okuženih otrocih kasneje v življenju. V literaturi pri nedonošenčkih poročajo o zdravljenju le s parenteralnim ganciklovirjem. Če je učinek pozitiven, z zdravljenjem nadaljujejo do štiri tedne *(5)*.

Prikazani klinični primer je zelo poučen. Deček je imel vse značilne klinične znake za akutno kongenitalno okužbo s CMV, na katero smo diferencialno diagnostično tudi mislili, vendar je nismo uspeli dokazati. Zanašali smo se na klasično celično izolacijo, ki smo jo ponovili trikrat. Za druge teste se nismo odločili. Ko smo kasneje analizirali, zakaj je bila klasična izolacija neuspešna, se je izkazalo, da so bili urinski vzorci odvzeti ob nepravem času ob koncu delovnika in poslani v laboratorij neprimerno shranjeni. Na gojišča so bili nacepljeni prepozno, rezultati so bili zato negativni. Če bi na teh istih urinskih vzorcih naredili test PCR, bi okužbo najverjetneje potrdili, ker na to metodo čas od odvzema do preiskave in način hranjenja vzorca nimata takega vpliva.

Kongenitalno okužbo s CMV bi dokazali tudi s pravočasnim histopatološkim pregledom posteljice, ki je bila poslana na histologijo. Na to v času zdravljenja nismo pomislili. Zavedamo se, da je uspeh zdravljenja tako hudo potekajoče kongenitalne

okužbe s CMV ekstremno majhnih nedonošenčkov vprašljiv in bi se kljub zdravljenju lahko končala s smrtjo ali hudo nevrološko prizadetostjo, vsekakor pa s pravočasno postavitvijo diagnoze ne bi delali ogromno nepotrebnih dodatnih preiskav.

ZAKLJUČEK

Iz opisanega primera smo se naučili, kako pravilno shranjujemo in pošiljamo vzorce urina za izolacijo CMV. Pred jemanjem vzorcev se posvetujemo z mikrobiologom, s katerim se dogovorimo za vrsto vzorca, čas odvzema in vrsto preiskave. Preiskava PCR tudi pri nas vse bolj dopolnjuje ali celo nadomešča klasično celično urinsko kulturo za dokaz CMV.

LITERATURA

1. Swanson EC, Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. Pediatr Clin North Am. 2013; 60 (2): 335–49.
2. Trincado DE, Rawlinson WD. Congenital and Perinatal Infections with Cytomegalovirus. J. Paediatr. Child Health. 2001; 37: 187–92.
3. Griffiths PD. Cytomegalovirus. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Schoub BD, et al. Principles and Practise of Clinical Virology, 6th ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd.; 2009. p. 161–97.
4. De Vries JJC, Van der Eijk A, Wolthers KC, et al. Real-time PCR versus viral culture on urine as gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. J Clin Virol. 53 (2012): 167–70.
5. Cytomegalovirus Infection. In: Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2009. p. 274–80.

Miroslav Petrovec[1]

Virusne okužbe pri nosečnici, plodu in novorojenčku

Viral Infections in a Pregnant Woman, a Fetus and a Newborn

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: virus citomegalije, virus rdečk, virus varičele zostra, virus herpesa simpleksa, prirojene okužbe

Virusne okužbe pri nosečnici in plodu so pomemben vzrok obolevnosti in smrtnosti pri nosečnici in plodu. Med najpomembnejše virusne povzročitelje, ki lahko pomembno vplivajo na izhod nosečnosti štejemo virus citomegalije, virus herpesa simpleksa, virus varičele zostra, parvovirus B19 in virus rdečk. Pravočasna in pravilna diagnostika lahko pomembno prispeva k optimalni terapevtski obravnavi nosečnice, ploda in novorojenčka. V presejalnem testiranju pogosto uporabljamo serološke metode za dokaz specifičnih protiteles, za potrjevanje okužbe pa so primernejše novejše neposredne mikrobiološke metode, predvsem dokazovanje virusnih nukleinskih kislin z metodo verižne reakcije s polimerazo.

ABSTRACT

KEY WORDS: cytomegalovirus, rubella virus, varicella zoster virus, herpes simplex virus, congenital infections

Viral infections are an important cause of morbidity and mortality in pregnant women and fetus. Most important pathogens with adverse effects for pregnant women, fetus and newborn are cytomegalovirus, herpes simplex virus, varicella zoster virus and rubella virus. Timely and appropriate microbiology diagnostics may contribute to appropriate optimal therapeutic interventions in pregnant women, fetus and newborn baby. In screening indirect serology methods are often used but for definitive and confirmatory diagnosis, direct microbiologic methods i.e. molecular detection of viral nucleic by polymerase chain reaction acids are preferred.

[1] Prof. dr. Miroslav Petrovec, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; mirc.petrovec@mf.uni-lj.si

UVOD

Virusne okužbe pri nosečnici so eden od pomembnih vzrokov obolevnosti in smrtnosti pri nosečnici in plodu. Okužba pri novorojenčku se lahko razvije zaradi prenosa virusnega povzročitelja preko posteljice (transplacentarno), zaradi stika z izločki nožnice ali krvjo (perinatalno) in po porodu zaradi dojenja ali tesnega stika (postnatalno). Klinična slika in izhod okužbe za nosečnico in plod je odvisna od vrste povzročitelja in gestacijske starosti ob izpostavitvi. Tveganje je običajno obratno sorazmerno s trajanjem gestacije ob izpostavitvi, čeprav so posledice nekaterih virusnih okužb lahko zelo hude tudi, kadar nastanejo blizu terminu poroda ali tik po njem.

Okužbe, ki povzročajo prirojene napake, so tradicionalno zajete s kratico TORCH, ki zajema toksoplazmozo, rdečke, citomegalovirus in virus herpesa simpleksa. S črko »O« pogosto označujejo »druge« (angl. *other*) virusne okužbe med katere prištevamo predvsem parvovirus B19, virus varičele zostra, HIV, v zadnjem času pa tudi virus hepatitisa E. V svetovnem merilu je izrednega pomena okužba s HIV, ki je pomemben vzrok za obolevnost in smrtnost dojenčkov in majhnih otrok. Okužba je od začetka epidemije v sredini osemdesetih let prejšnjega stoletja terjala že več kot štiri milijone življenj otrok. V zadnjih letih pomembno mesto med virusi, ki povzročajo okužbe pri nosečnici, zavzema virus influence A. Okužba z virusom gripe ima za nosečnico in plod lahko usodne posledice.

POVZROČITELJI

Virus citomegalije

Virus citomegalije (CMV) spada v virusno družino *Herpesviridae* in poddružino *Betaherpesvirinae*. Edini znani gostitelji humanega CMV so človek in nekateri višji primati. Genom predstavlja dvovijačna molekula DNA. Enako kot za vse znane viruse herpesa je tudi za virus citomegalije značilna vzpostavitev trajne okužbe. Razširjen je po vsem svetu. Pogostnost okužb s CMV v populaciji je običajno visoka, odvisna pa je od starosti in socialno-ekonomskega statusa. V nekaterih predelih Azije in Afrike dosega celo 100 % *(1)*. V Sloveniji nimamo zanesljivih epidemioloških podatkov o pogostnosti okužb s CMV. Po podatkih Laboratorija za virusno serologijo Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani je povprečna prekuženost s CMV v populaciji nosečnic, pregledanih v letih 2005 in 2006, med 70 in 80 %, ne glede na starostno skupino.

Virus citomegalije se prenaša s človeka na človeka, največkrat s kužnimi izločki. Virus so osamili iz sline, urina, blata, semenske tekočine, nožničnih izločkov, mleka, krvi in solz. Za okužbo je nujen tesen stik z osebo, ki izloča virus v slini, urinu ali drugih izločkih. Pogost je prenos s kontaminiranimi predmeti (najpogosteje so to igrače in drugi predmeti v otroškem vrtcu). Virus se prenaša tudi s spolnimi odnosi, presajenimi organi in redko s transfuzijo *(2, 3)*. Otroški vrtci veliko prispevajo k širjenju okužb s CMV, saj lahko prekuženost dosega 70 %. Predšolski otroci, ki ne prihajajo v stik s sovrstniki, so znatno redkeje okuženi *(2)*.

Pogostnost kongenitalnih okužb s CMV se razlikuje med različnimi državami od 0,2 do 2 % vseh živorojenih otrok. Dejavniki, ki prispevajo k bolj pogostim kongenitalnim okužbam s CMV, so nizka starost matere v času poroda, neporočenost in nebela rasa. Serokonverzijo (kot znak primarne okužbe) so dokazali v 1–4 % vseh nosečnosti. Bolj pogosta je pri ženskah z nižjim socialno-ekonomskim statusom in redkejša pri ženskah z boljšo osebno higieno *(2)*. Virus se lahko na novorojenčka prenese s kužnimi izločki iz nožnice med porodom ali kasneje z materinim mlekom pri dojenju. V obeh primerih okužba poteka blago ali celo brez simptomov. To večinoma velja celo za prezgodaj rojene otroke, ki se okužijo z materinim mlekom, čeprav so mnenja o vplivu postnatalne okužbe s CMV na zdravje prezgodaj rojenih otrok deljena *(4, 5)*.

Virusa herpesa simpleksa

Virus herpesa simpleksa (HSV) tip 1 in 2 spadata v družino Herpesviridae v podružino *Alphaherpesvirinae*. Enako kot za vse druge herpesviruse je značilna vzpostavitev trajne latentne okužbe. Med HSV-1 in HSV-2 ni razlik v organziciji genoma, zaradi velike genomske podobnosti pa sta si virusa tudi antigensko zelo podobna in je med njima velika navzkrižna serološka reaktivnost. Serološko ju zato ločujemo na osnovi tipsko specifičnega glikoproteina G 1 (gG1) in glikoproteina G2 (gG2). Edini rezervoar virusa je človek, virus je razširjen po vsem svetu in se prenaša s tesnim stikom sluznice ali kože in s telesnimi tekočinami, ki vsebujejo virus. Je zelo občutljiv na zunanje vplive. Za prenos virusa so zelo pomembni asimptomatski izločevalci virusa. Inkubacija traja od 1 do 25 dni, okužbi pa sledi razmnoževanje virusa v celicah epidermisa in posledičnega širjenja v trigeminalne in sakralne ganglije, kjer virus ostane doživljenjsko. Sledijo reaktivacije, ki so pogosteje brezsimptomne in jih sprožijo različni dejavniki *(6)*.

Prekuženost prebivalstva je visoka in je odvisna od ekonomskih razmer. V razvitih državah je delež prebivalstva brez specifičnih protiteles proti HSV-1 visok, zato ob labialnem herpesu, HSV-1 postaja prevladujoč tip tudi pri genitalnih okužbah. Podatki o prekuženosti populacije in okužbah s HSV v Sloveniji so skopi. Raziskava, ki je potekala v letih 1998 in 1999 in je zajela 150 preiskovancev iz ambulant za spolno prenosljive bolezni je pokazala 89,4 % prekuženost s HSV-1 in 24,11 % prekuženost s HSV-2, med tem, ko je bila prekuženost s HSV-1 82,9 % in s HSV-2 8,6 % *(7)*. V presejalni serološki študiji o prekuženosti nosečnic s HSV je bilo zajetih 4000 serumov nosečnic, zbranih v letu 2003. Prekuženost nosečnic s HSV-1 je bila 86,9 %, s HSV-2 pa 9,9 %. V 79,7 % so bile nosečnice prekužene samo s HSV-1, v 1,3 % samo s HSV-2, protitelesa proti HSV-1 in HSV-2 pa so dokazali pri 7,1 %. Brez protiteles proti HSV je bilo 11,8 % nosečnic *(8)*.

Virus varičele zostra

Virus varičele zostra (VZV) je v populaciji zelo razširjen. Spada v družino *Herpesviridae*, v poddružino *Alphaherpesvirinae* in povzroča klinično sliko noric, ki so ena najpogostejših virusnih otroških bolezni. Virus spada med večje znane viruse, vsebuje linearno dvovijačno DNA, ki kodira veliko število proteinov. Virion obdaja lipidna ovojnica, ki jo virus pridobi iz membrane gostiteljske celice *(6)*.

V razvitih državah je prekuženost odrasle populacije do 90 %, v populaciji nosečnic pa med 80 in 90 %. V Sloveniji nimamo zanesljivih epidemioloških podatkov o prekuženosti z VZV v splošni populaciji niti v populaciji žensk v rodnem obdobju. Glede na to, da gre za človeški virus, katerega prenosljivost ni vezana na prenašalce, in je univerzalno razširjen povsod po svetu, sklepamo, da je prekuženost podobna kot v primerljivih evropskih državah. V našem laboratoriju smo med 457 testiranimi ženskami v rodni dobi (med 15. in 45. letom), od aprila 2004 do konca decembra 2005, odkrili le 42 žensk brez protiteles proti VZV. Iz teh podatkov ocenjujemo, da je prekuženost v odrasli dobi več kot 90 %.

Parvovirus B19

Parvovirus B19 (PB19) je med najmanjšimi znanimi virusi. Uvrščamo ga v družino *Parvoviridae*, rod *Erythrovirus* in vsebuje enovijačno DNK. Virion nima ovojnice. Genom vsebuje zapis za tri beljakovine. Strukturni beljakovini VP1 (5 %) in VP2 (95 %) sestavljata virusno kapsido. Beljakovina VP1 se od VP2 razlikuje zgolj po dodatnih 227 aminokislinah na N-terminalni regiji, ki so večinoma na zunanji strani viriona in tako dosegljive za vezavo protiteles. Nestrukturna beljakovina NS1 je pomembna pri virusni replikaciji, aktivaciji transkripcije virusnih genov in spodbujanju apoptoze v tarčnih

celicah. Najpomembnejša značilnost okužbe s PB19 je močno zaviranje eritropoeze zaradi izrazite citotoksičnosti virusa za eritroidne progenitorske celice *(9)*.

Okužbe s PB19 so pogoste povsod po svetu. Epidemije se običajno pojavljajo v šolah in vrtcih v zimskem in pomladanskem času na vsakih nekaj let. Človek se najpogosteje okuži s kapljicami iz dihal, mogoča je tudi okužba s transfuzijo in vertikalen prenos z matere na plod *(9)*.

Pogostnost protiteles narašča s starostjo. V starosti od 6 do 19 let je prekuženost od 15 do 60 %, v odrasli dobi od 30 do 60 %, pri starostnikih pa že več kot 85 % *(10)*. Iz tega sklepamo, da je v rodni dobi prvi okužbi s PB19 izpostavljenih od 30 do 45 % nosečnic, ki nimajo protiteles proti PB19. Ocenjena pojavnost okužb med nosečnostjo je na endemskih področjih približno od 1 do 2 % *(11)*. Pogostnost okužb pri nosečnicah se poveča v letih epidemij in po podatkih iz literature lahko med epidemijo dokažemo serkonverzijo pri 3 do 36 % nosečnic *(12, 13)*. V kohortni raziskavi je Yahegashi opisal, da so najpogostejši vir okužbe lastni že rojeni otroci ali otroci, ki obiskujejo otroški vrtec. Še posebej ogrožene so vzgojiteljice in negovalke, ki skrbijo za otroke *(14)*.

V primeru okužbe matere je možnost vertikalnega prenosa okužbe na plod velika in znaša od 33 do 51 %. Pri veliki večini se kljub prenosu okužbe na plod nosečnost konča normalno, brez posledic za plod. Tveganje za klinično izražene posledice na plodu ocenujejo na približno 10 % *(15, 16)*. Tveganje za plod je odvisno od njegove gestacijske starosti v času okužbe. Podatki kažejo, da največje tveganje za izgubo ploda pomeni okužba matere med 9. in 16. t. n. Tveganje se zmanjša pri okužbah v drugi polovici nosečnosti in je majhno v zadnjih dveh mesecih nosečnosti *(17)*.

Obdobje med okužbo matere in diagnozo fetalnega hidropsa variira med 1–20 tedni, povprečno pa je tri tedne. Kadar pride do zgodnje izgube ploda, je ta le redko združena s fetalnim hidropsom.

Če upoštevamo epidemiologijo PB19 v razvitih državah Evrope, lahko ocenimo, da je v neepidemičnem obdobju vsako leto v Sloveniji ogroženih 7.200 nosečnic (pri 18.000 porodih). Od tega se jih 150 okuži, 75 pa jih okužbo prenese na plod, pri katerem se v 10 % okužba izrazi s pojavom neimunskega hidropsa (pri oceni 10 %, torej približno osem primerov letno). V našem laboratoriju smo v zadnjih letih dokazali PB19 kot vzrok fetalne smrti v 2–3 primerih letno. Najpogostejša napotna diagnoza pri vzorcih nosečnic za dokazovanje DNA parvovirusa je bila hidrops fetalis.

Virus rdečk

Virus rdečk spada v rod *Rubivirus* in družino *Togaviridae*. Virus vsebuje enovijačni RNA genom in ovojnico ter je razmeroma neobstojen v okolju. Razmnožuje se v celicah dihal, od koder se prenaša na druge občutljive osebe *(18)*. Za razliko od ošpic in noric so rdečke manj nalezljiva bolezen. Bolnik je kužen od sedem dni pred do dva tedna po pojavu izpuščaja, čeprav lahko izločanje virusa, predvsem v urinu, traja dalj časa. Kongenitalno okuženi otroci izločajo virus v vseh svojih izločkih in so lahko vir okužbe za občutljive osebe še eno leto ali več po rojstvu. Edini znani gostitelj virusa rdečk je človek. Virus je razširjen po vsem svetu. Pred uvedbo cepljenja so bile najpogostejše epidemije v poznih zimskih in zgodnjih pomladnih mesecih, ki so se pojavljale v neenakomernih intervalih na pet do sedem let. Epidemije so v necepljenih populacijah najpogostejše pri starejših šolarjih, adolescentih in odraslih, ki živijo v tesnih skupnostih. Okužbe so redke v predšolskem obdobju. Nosečnice se najpogosteje okužijo od otroka v svojem gospodinjstvu, ali pa so poklicno izpostavljene (učiteljice, vzgojiteljice, negovalke, medicinske sestre) *(19)*.

V Sloveniji po laboratorijskih podatkih virus rdečk ni bil potrjen že več let. V letih

2003 in 2004 je bilo sicer prijavljenih do deset primerov okužbe z virusom rdečk, vendar nobena ni bila laboratorijsko potrjena. Zaradi možnosti zamenjave klinične slike z drugimi izpuščajnimi otroškimi boleznimi teh primerov ne moremo šteti za dokaz kroženja virusa v populaciji. Od leta 2008 v Sloveniji ni bil zabeležen noben nov primer rdečk.

MIKROBIOLOŠKA POTRDITEV OKUŽB

Virus citomegalije

Za natančno diagnostiko okužbe je najpomembnejše tesno sodelovanje klinika in mikrobiologa. Dogovoriti se morata o najprimernejšem času za odvzem vzorca, pravilnem odvzemu in tipu vzorca, transportu, uporabi validiranih kakovostnih metod in pravilni interpretaciji rezultatov *(20, 21)*.

Laboratorijsko testiranje za dokaz intrauterine okužbe s CMV vključuje več korakov. Pri materi primarno ali sekundarno okužbo diagnosticiramo z dokazovanjem specifičnih protiteles IgG in IgM, pri prvih določamo tudi avidnost. V nejasnih primerih se lahko odločimo za ponovni odvzem in poskušamo dokazati spremembe v nivoju protiteles v določenem časovnem obdobju. V primeru, da nosečnica dokazano preboleva primarno okužbo s CMV in se ni odločila za prekinitev nosečnosti, začnemo s prenatalno diagnostiko v 21.–23. t. n. oz. 6–9 tednov po serokonverziji (če je podatek znan) *(20)*.

CMV v prenatalnem obdobju dokazujemo v amnijski tekočini z izolacijo virusa in/ali kvantitativno verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR). Najpomembnejše mesto razmnoževanja virusa pri plodu so tubulne celice ledvic; ker se urin izloča v amnijsko tekočino, nam virusno breme, določeno v amnijski tekočini, lahko potrdi kongenitalno okužbo. Kvantitativno določeno breme 1.000 genomskih ekvivalentov s 100 % zanesljivostjo odkrije okužbo pri plodu. Simptomatsko okužbo razmeroma dobro napove rezultat, ki presega 100.000 genomskih ekvivalentov *(20, 22)*. Rezultati so skladni z rezultati raziskav, ki so v urinu okuženih novorojenčkov merili količino izločenega virusa. Ugotovili so, da so bili novorojenčki z veliko količino virusa v urinu bolj pogosto simptomatsko okuženi od tistih, ki so v urinu izločali manjšo količino virusa *(23)*.

Pri novorojenčku je za diagnostiko kongenitalne okužbe zlati standard še vedno osamitev virusa na celični kulturi humanih fibroblastov, v prvih dveh tednih po rojstvu. Preiskava, ki jo izvedemo kasneje kot po dveh tednih, ne more več potrditi kongenitalne okužbe, saj je izločanje virusa lahko posledica perinatalno ali postnatalno pridobljene okužbe. Klasično osamitev na celični kulturi je praktično izpodrinila veliko hitrejša različica metode t. i. »*shell vial*«, kjer prve rezultate lahko sporočimo že v 24 urah po prejemu vzorca. Najprimernejša kužnina je urin, ki ga je potrebno ob kliničnem sumu na okužbo s CMV in negativnem rezultatu osamitve odvzeti večkrat (vsaj trikrat). Urin je potrebno čimprej dostaviti v laboratorij, da ohranimo virusno viabilnost. V primeru, da tega ne moremo zagotoviti, moramo urin obvezno hraniti pri 4 °C. Pri tej temperaturi ga lahko hranimo celo več dni, brez očitne izgube sposobnosti za razmnoževanje virusa. Hranjenje na sobni temperaturi ali zamrzovanje virus zelo hitro uničita. Za preiskavo zadostuje že od dva do pet ml urina. Osamitev je pogosto uspešna tudi iz vzorca sline *(23)*.

Tudi pri postnatalni diagnostiki se je močno uveljavila metoda PCR, s katero virusno DNA zanesljivo dokažemo v plazmi novorojenčka. Metoda ima prednost, da rezultat izrazimo tudi kvantitativno. Ugotovitve pri uporabi PCR za postnatalno diagnostiko kongenitalnih okužb s CMV lahko strnemo v naslednje trditve *(24)*:

- Dokazovanje virusne DNA v krvi oz. plazmi je enako občutljivo za dokaz kongenitalne okužbe v prvih 14 dneh po rojstvu kot je osamitev virusa CMV iz urina.

- Pri simptomatskih otrocih, ki so kongenitalno okuženi s CMV, je virusno breme v plazmi pomenljivo večje kot pri otrocih brez simptomov.
- Virusno breme v plazmi se spontano zmanjša, čeprav proces poteka počasneje pri simptomatsko okuženih otrocih.

Nadaljno poenostavitev metode so dosegli z detekcijo virusne DNA v vzorcih krvi, ki so bili odvzeti na papirne kartice, ki jih sicer uporabljajo za diagnostiko kongenitalnih presnovnih bolezni. Več raziskovalcev je dokazalo dobro, a nekoliko slabšo občutljivost metode kot pri običajnem odvzemu vzorca *(25)*. Za diagnostiko kongenitalne okužbe s CMV ne moremo priporočati seroloških metod, ker imajo veliko slabšo občutljivost (do 70 %) od naštetih neposrednih metod *(24)*.

Virus herpesa simpleksa

Proti HSV-1 in HSV-2 lahko določamo specifična protitelesa razreda IgG in IgM. Glede na to, da gre pri okužbah s HSV običajno za omejene sluznične okužbe je serološki odgovor za okužbo počasen in šibek. Za nastanek protitles po primarni okužbi s HSV je potrebno vsaj 90 dni, da lahko serološko potrdimo okužbo. Še posebej šibek je odgovor s specifičnimi protitelesi razreda IgM, ki lahko v več kot polovici primerov sploh ne dosežejo mejnih vrednosti. Zaradi tega številni, predvsem ameriški strokovnjaki, določanje specifičnih protiteles razreda IgM proti HSV odsvetujejo. Za serološko dokazovanje okužb je nujna uporaba testov, ki kot antigen vsebujejo rekombinantne beljakovine, saj lahko le s takimi dokažemo za virus tipsko specifično okužbo. Virusa HSV-1 in HSV-2 se namreč antigensko pomembno razlikujeta le v eni površinski beljakovini.

Za diagnostiko je zato največjega pomena dokazovanje virusne nukleinske kisline z metodo PCR in virusna izolacija. Slednja se zaradi dolgotrajnosti metode in občutljivosti virusa na transportne pogoje izvaja zelo redko. Primerne kužnine so brisi prizadetih delov kože ali sluznice, ust, oči, krvi in likvorja. Brisi morajo biti transportirani v tekočem transportnem gojišču za viruse. Samo v skrajnem primeru, kadar načrtujemo preiskavo PCR in transport ne traja več kot eno uro, je sprejemljivo, če je bris poslan v suhi epruveti. Najpogostejša napaka pri odvzemu je, kadar je bris poslan v bakteriolškem transportnem gojišču (videz gela oz. agarja), ki za virusne preiskave ni primeren v nobenem primeru in je zato nujen ponovni odvzem kužnine.

Virus varičele zostra

Laboratorijska diagnostika okužb z VZV je v nosečnosti potrebna, če je nosečnica izpostavljena noricam in ni znana zanesljiva anamneza o tem, ali je norice že prebolela. Laboratorijska potrditev diagnoze je prav tako pomembna v primeru, ko se pri nosečnici razvije klinična slika noric ali pasavca. Okužbo z VZV lahko dokažemo s posrednimi (serološke preiskave) in neposrednimi virološkimi metodami (dokazovanje virusnih antigenov, izolacija virusa, PCR).

Serološke preiskave

Dokazovanje specifičnih protiteles razreda IgG in IgM proti VZV z metodo encimsko-imunski test (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) uporabljamo za ugotavljanje imunskega statusa pri izpostavljenih nosečnicah in za dokazovanje akutne okužbe z noricami, ko se je že pojavil izpuščaj. Dokaz specifičnih protiteles IgM, ki v serumu ostanejo od tri do štiri tedne, potrjuje okužbo z VZV. Diagnostiko lahko dopolnimo z morebitnim dokazom serokonverzije ali štirikratnega porasta protiteles IgG kadar imamo na voljo serume odvzete v različnih časovnih obdobjih.

Obsežne serološke preiskave so potrdile, da ima od 97 do 99 % vseh odraslih, ki so anamnestično potrdili prebolele norice, v serumu prisotna protitelesa IgG proti

VZV *(26)*. Zato je diagnoza noric običajno potrjena že s kliničnim pregledom.

Serološke preiskave za dokazovanje protiteles IgG in IgM pri novorojenčku niso zanesljive zaradi nizke občutljivosti, čeprav lahko včasih pomagajo pri diagnostiki kongenitalnega sindroma varičele *(27)*.

Urgentna obravnava je nujna, kadar obravnavamo nosečnico zaradi izpostavitve noricam ali pasavcu in niso znani zanesljivi anamnestični podatki o prebolelih noricah. Kot pomembno izpostavitev nosečnice noricam v domačem okolju štejemo bližnji kontakt za vsaj pet minut, igro z otrokom v zaprtem prostoru vsaj eno uro ali prisotnost v isti bolniški sobi z indeksnim primerom noric *(28)*. Kadar je le mogoče, imunski status preverimo v 48 do največ 96 urah z določitvijo specifičnih protiteles IgG proti VZV. To je obdobje, v katerem lahko nosečnico zaščitimo z intravenoznim vnosom specifičnih protiteles proti VZV, za katere je dokazano, da preprečijo ali vsaj omilijo klinično sliko noric. Nemški avtorji so na večji skupini nosečnic, ki je po izpostavitvi VZV prejela specifične imunoglobuline, ugotovili, da pri nobenem otroku ni prišlo do kongenitalne okužbe s posledicami *(27)*.

Neposredne metode

Neposredne metode uporabimo za diagnostiko noric ali pasavca pri materi ali otroku. Najprimernejše kužnine za neposredne virološke metode so bris dna mehurčkov na koži, tekočina iz mehurčkov, amnijska tekočina in likvor, kadar gre za encefalitis.

Izolacija virusa VZV je slabo občutljiva metoda in je uspešna samo, kadar lahko dobimo vzorec iz zgodnjih kožnih sprememb. VZV je zelo neobstojen virus, ki v celični kulturi raste zelo počasi. Osamitev virusa VZV zato redko uspe, zato jo danes zelo uspešno nadomešča dokazovanje virusne DNA s PCR.

Vzorci, namenjeni za osamitev virusa, morajo biti v transportnem gojišču dostavljeni v laboratorij v najkrajšem možnem času. Amnijske tekočine ne dajemo v transportno gojišče, ampak le v prazno sterilno posodico ali jo pustimo v brizgalki. Vse vzorce transportiramo pri temperaturi od 4 do 8 °C. Neprimeren transport zelo hitro onemogoči osamitev virusa *(29)*.

Antigene virusa VZV lahko dokažemo neposredno v celicah iz kožnih sprememb ali epitelijskih celicah iz amnijske tekočine z uporabo s fluorokromi označenih monoklonskih protiteles. Metoda je hitra (do dve uri) in preprosta, a zahteva izurjeno osebje. Občutljivost metode je med 70 in 85 % *(30)*.

Zaradi izjemne občutljivosti je PCR najprimernejša metoda za detekcijo DNA VZV v amnijski tekočini in drugih vzorcih. Dokaz DNA v amnijski tekočini pomeni, da se je okužba prenesla na plod, vendar ne daje informacij o poškodbah ploda ali prognozi.

Parvovirus B19

Laboratorijska diagnostika okužb s PB19 je zapletena zaradi narave virusa, patogeneze virusne okužbe in imunskega odziva. Virusa ni mogoče vzgojiti v običajnih celičnih kulturah. Zaradi tega je iz diagnostičnih možnosti izključena virusna izolacija. Iz istega razloga je onemogočeno tudi pridobivanje nativnih virusnih antigenov za uporabo v serološki diagnostiki *(31)*. Diagnostiko okužb s PB19 med nosečnostjo prvenstveno zapleta klinično dejstvo, da večina okužb pri nosečnicah poteka brez simptomov in jih je tako nemogoče opaziti v času akutne okužbe. Zato se s posledicami okužbe s PB19 med nosečnostjo največkrat srečamo, ko ginekolog z ultrazvočno preiskavo ugotovi nepravilnosti pri plodu. Serološke metode za diagnostiko pri plodu niso primerne, zato je nujna uporaba molekularnih metod *(32)*.

Serološke preiskave so temelj diagnostike pri okužbah s PB19. Danes v rutini močno prevladujejo diagnostični reagenti, temelječi na metodi ELISA *(33)*. Med akutno okužbo se specifična protitelesa razreda IgM pojavijo od 7 do 14 dni po okužbi in lahko vztrajajo več mesecev. Protitelesa

IgG se pojavijo 10. do 14. dan po okužbi. Protitelesa, ki nastanejo po okužbi, specifično reagirajo z nestrukturnimi in strukturnimi virusnimi beljakovinami in prepoznavajo linearne in konformacijske epitope kapsidnih beljakovin VP1 in VP2 *(31)*. Protitelesa razreda IgM in IgG, ki prepoznavajo konformacijske epitope, se ohranijo dalj časa. Nasprotno pa IgG protitelesa, ki prepoznavajo linearne epitope, izginejo iz obtoka približno šest mesecev po okužbi. Vse našteto predstavlja velike tehnične probleme serološki diagnostiki in izdelavi zanesljivih diagnostičnih reagentov. Nedavne raziskave so dokazale, da mora diagnostični test kot antigen vsebovati konformacijske antigene VP1 in VP2 ali samo VP2 *(33)*.

Večino nosečnic obravnavamo v obdobju, ko so že vidne posledice na plodu (od 2 do 12 tednov po okužbi). V tem času pa je mogoče, da odkrijemo le še visoko vrednost specifičnih protiteles IgG, medtem ko lahko protitelesa IgM že izginejo iz obtoka. Tako lahko odziv IgM in s tem potrditev akutne okužbe s serološkimi metodami večinoma odkrijemo le pri nosečnicah, ki so med nosečnostjo zbolele za simptomatsko okužbo s PB19, in jih torej obravnavamo še pred pojavom fetalnega hidropsa *(34)*. Določanja avidnosti specifičnih protiteles IgG za diagnostiko okužb s PB19 še ne uporabljamo rutinsko, ker ni komercialno dostopnih diagnostičnih reagentov.

Možnosti diagnostike okužb s PB19 so se znatno izboljšale s pojavom zelo občutljivih metod molekularne virologije in še posebej z uporabo metode verižne reakcije s polimerazo v realnem času (angl. *real-time polymerase chain reaction*, rtPCR). Danes je standardni postopek v neposredni diagnostiki pomnoževanje DNA PB19 s kvantitativno metodo rtPCR, kjer pozitivni rezultat izrazimo v številu kopij virusnega genoma na mililiter ali pa neposredno v mednarodnih enotah *(34)*.

Pri okuženi nosečnici lahko DNA PB19 dokažemo v vzorcih seruma, plazme ali krvi. Interpretacijo rezultatov PCR pri nosečnici močno zapleta obstojnost DNA PB19 v krvi, ki jo je v nekaterih primerih mogoče dokazati še šest mesecev ali dlje po preboleli okužbi. S kvantitativnimi metodami rtPCR so sicer dokazali, da se vsebnost virusne DNK v času po okužbi količinsko zmanjšuje, vendar danes še ni dogovora o klinično pomembnih kvantitativnih mejah *(34)*. Za relativno primerjavo nam lahko služijo podatki retrospektivne raziskave seronegativnih pacientov, ki so prejeli plazmo več donorjev. Znaki okužbe ali serokonverzija so se pojavili le v primeru, če je donorska plazma vsebovala več kot 107 virusnih kopij genoma na mililiter *(35)*.

Za diagnostiko okužbe pri plodu je najprimernejša kvantitativna metoda PCR. Virusno DNA dokazujemo v fetalnem serumskem vzorcu ali amnijski tekočini. Raziskave, v katerih so pri sumu na okužbo s PB19 hkrati testirali fetalni serumski vzorec in amnijsko tekočino, so pokazale, da sta oba vzorca enakovredna. Pri vseh potrjenih okužbah so virusno DNA lahko dokazali v fetalnem serumu in amnijski tekočini *(36)*. Zaradi dostopnosti in varnosti odvzema je primernejši vzorec amnijske tekočine. Za dokazovanje okužbe potrebujemo vsaj 2 ml amnijske tekočine ali 0,5 ml fetalnega serumskega vzorca.

Metoda še ni standardizirana in še vedno obstaja sicer majhna možnost, da trenutno uporabljani začetni oligonukleotidi (primerji) niso primerni za detekcijo vseh genotipov PB19, ki krožijo v določeni populaciji. Zato je potrebno vse laboratorijske rezultate skrbno primerjati s kliničnimi podatki nosečnice in ploda kakor tudi z epidemiološkimi podatki o okužbah in epidemijah, povzročenih s PB19 v določenem okolju.

Virus rdečk

Laboratorijska diagnostika je nujna za potrditev klinične diagnoze zaradi velike podobnosti klinične slike rdečk z boleznimi, ki jih

povzročajo druge okužbe. Laboratorijska diagnostika je ključna pri:

- nosečnicah z izpuščajno boleznijo,
- ženskah, ki so bile v stiku z bolnikom z rdečkami,
- otrocih, rojenih materam, ki so v nosečnosti prebolele rdečke in
- novorojenčkih, ki kažejo znake sindroma kongenitalnih rdečk.

Pri ocenjevanju možnosti okužbe nosečnice z rdečkami se moramo pri vsakem posamičnem primeru opirati predvsem na epidemiološke in anamnestične podatke v Sloveniji. Glede na ugodno epidemiološko sliko rdečk (ni laboratorijsko potrjenih primerov) ni zelo verjetno, da bi bil vzrok spremembam na plodu, ki jih odkrije ultrazvočna ali druga preiskava, virus rdečk. Opozoriti moramo še na dejstvo, da smo v zadnjih desetih letih v nekaj primerih s samoiniciativnim testiranjem vzorcev, poslanih na testiranje za virus rdečk, odkrili pravega povzročitelja spremembna plodu, in sicer PB19. Laboratorijska preiskava je izjemno pomembna pri osebah, ki so se v Slovenijo preselile iz držav, kjer ne izvajajo popolnega cepljenja proti rdečkam, in pri osebah, ki na taka področja potujejo ali imajo stik z osebami iz teh področij. Zadnja poročila Evropskega centra za nadzor bolezni izpostavljajo predvsem Romunijo in Poljsko kot državi s stalnim kroženjem virusa rdečk.

Serološke preiskave

Serološke preiskave so osnova laboratorijske diagnostike rdečk. Najpogosteje izvajana metoda je ELISA, s katerim dokazujemo specifična protitelesa razreda IgM in IgG. Za dokazovanje protiteles je najboljša uporaba metode »*μ-capture*«, s katero se izognemo lažno pozitivnim rezultatom zaradi prisotnosti revmatoidnega faktorja ali velike količine specifičnih protiteles IgG. Pri interpretaciji je nujna velika previdnost, saj lahko pri nosečnicah občasno opazimo nizko pozitivne rezultate za protitelesa IgM. Ob takem rezultatu vedno zahtevamo še naslednji vzorec seruma, najbolje po treh tednih od prvega testiranja. Ob tem pa moramo upoštevati še dejstvo, da lahko po primarni okužbi z virusom rdečk protitelesa IgM v serumu vztrajajo deset mesecev ali celo dlje *(37)*. Akutno okužbo lahko potrdimo s testiranjem avidnosti protiteles razreda IgG v različici testa ELISA z dodatkom sečnine. Princip testa avidnosti temelji na dejstvu, da avidnost (moč vezave) protiteles za specifični antigen narašča s časom, ki je minil od okužbe. Zato imajo protitelesa, ki nastanejo v začetku okužbe, slabšo moč vezave za specifični antigen. Razliko v avidnosti dokažemo z uporabo snovi, ki denaturira beljakovine (običajno uporabimo sečnino) v izpiralni tekočini, ki jo uporabljamo med posameznimi koraki izvajanja testa ELISA. Nizko avidna protitelesa je med spiranjem znatno lažje odstraniti z vezavnih mest na antigenu kot visoko avidna. Test se izvaja v dvojniku (z dodatkom sečnine in brez nje), rezultat pa izračunamo kot indeks izmerjene optične gostote v posamičnem testu in ga izrazimo kot indeks avidnosti v odstotkih. Protitelesa IgG, ki nastanejo ob akutni okužbi, imajo indeks avidnosti običajno manjši od 40 %, protitelesa IgG, ki so znak prebolele okužbe, pa običajno večjega od 60 % *(38)*.

Neposredne metode

Virusna izolacija je primerna metoda za potrditev diagnoze kongenitalnega sindroma rdečk. Virus rdečk lahko osamimo na celični kulturi iz kužnin, kot so bris nazofarinksa, kri, likvor in urin *(39)*. Osamitev virusa je primerna tudi za potrditev izločanja virusa pri okuženih novorojenčkih. Ti lahko virus izločajo več mesecev in so potencialni vir okužbe za sprejemljive osebe. Najbolj primerna kužnina za dokaz izločanja virusa je urin. Virus rdečk na celičnih kulturah raste počasi, zato je povprečen čas do rezultata 11 dni.

Virusni genom lahko dokažemo v istih kužninah, primernih za virusno izolacijo,

s pomnoževalnimi tehnikami, običajno z verižno reakcijo s polimerazo s predhodnim reverznim prepisom RNA molekule (angl. *reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR) (40).

Prenatalna diagnostika

Večina kongenitalnih okužb je potrjenih z diagnostičnimi postopki pri otrocih s kongenitalnimi anomalijami. V takem primeru okužbo novorojenčka potrdimo z dokazom specifičnih protiteles razreda IgM v serumu ali z osamitvijo virusa iz kužnin novorojenčka. Prenatalna diagnostika je koristna v določenih posebnih okoliščinah, denimo v primeru, ko se je nosečnica okužila po prvem trimesečju nosečnosti, in kadar obstajajo dvomi v diagnozo rdečk pri nosečnici. Do primernih vzorcev za laboratorijsko preiskavo lahko pridemo z vzorčenjem horionskih resic, s kordocentezo ali z amniocentezo. Vse naštete metode so invazivne in imajo lahko neugodne posledice za plod oz. dokončanje nosečnosti *(41)*. Najmanj rizična in zato najbolj primerna je amniocenteza. V vzorcu amnijske tekočine lahko z metodo RT-PCR razmeroma hitro ugotovimo prisotnost nukleinskih kislin virusa rdečk *(40)*. Za preiskavo zadostuje od dva do pet ml amnijske tekočine. Prenatalna serološka diagnostika je mogoča v primeru, ko vzorec plodove krvi pridobimo s kordocentezo. Za dokazovanje specifičnih protiteles razreda IgM potrebujemo vsaj 0,5 ml seruma oz. 1 ml krvi. Metoda je manj zanesljiva kot dokazovanje virusnega genoma. Lažno negativni rezultati so pogosti pred 23. t. n. zaradi nezrelega imunskega sistema pri plodu.

Postnatalna diagnostika

Specifična protitelesa IgM proti virusu rdečk lahko dokažemo pri 100 % kongenitalno okuženih novorojenčkov do tretjega meseca starosti. V starosti med tretjim in šestim mesecem lahko protitelesa IgM dokažemo še v 90 % in v starosti od 6 do 12 mesecev pri 50 %. Nizko avidnost protiteles IgG je mogoče pri kongenitalno okuženih otrocih dokazati vse do 3. leta starosti, ker avidnost pri kongenitalnih okužbah z rdečkami narašča veliko počasneje kot običajno *(42)*.

K potrditvi diagnoze nam lahko pomaga poskus osamitve virusa na celični kulturi in RT-PCR iz vzorcev novorojenčka. Poskus osamitve virusa je pri kongenitalno okuženih otrocih skoraj vedno uspešen. V treh mesecih po rojstvu se odstotek otrok, ki izločajo virus, zmanjša na od 50 do 60 %. Otroci s hudimi znaki prizadetosti v svojih izločkih izločajo veliko količino virusa in predstavljajo nevaren vir okužbe za sprejemljive osebe. Pomembno je, da za take bolnike skrbi samo osebje s preverjeno imunostjo proti virusu rdečk *(42)*.

ZAKLJUČEK

Na splošno imajo pri potrjevanju virusnih okužb pri nosečnici in še posebej pri plodu prednost neposredne metode (predvsem PCR). Hkrati pa pogosto velja, da v rutinski diagnostiki okužbo najprej dokažemo ali nanjo vsaj postavimo sum, s serološkim testiranjem. Pri serološkem testiranju na različne virusne povzročitelje si ob diagnostičnih dilemah zelo pogosto pomagamo z arhiviranimi serumi, ki ostanejo shranjeni po testiranju na presejalno testiranje za toksoplazmozo. Ti serumski vzorci imajo pogosto odločilno in neprecenljivo vlogo za opredelitev stadija okužbe oziroma pri potrditvi ali je okužba nastala med nosečnostjo ali pred njo. Vsi, ki naročajo serološko testiranje, bi se morali zavedati, da serume nosečnic po doktrini zanesljivo zadosti dolgo hranijo le mikrobiološki laboratoriji, ki so poleg presejalnega testiranja udeleženi tudi v potrjevanju drugih, predvsem virusnih okužb. Tak način organizacije testiranja omogoča zelo hitro reševanje diagnostičnih dilem pri številnih okužbah, saj so arhivski vzorci na voljo takoj in so pregledno razvrščeni v bazi podatkov. Tak način dela omogoča razjasnitev diagnostičnih dilem večinoma že v istem dnevu ali vsaj v 24 urah.

LITERATURA

1. Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. Reprod Toxicol Elmsford N. 2006; 21 (4): 399–409.
2. Hanshaw JB. Cytomegalovirus infections. Pediatr Rev Am Acad Pediatr. 1995; 16 (2): 43–8.
3. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, et al. Maternal cytomegalovirus infection and perinatal transmission. Clin Obstet Gynecol. 1982; 25 (3): 563–76.
4. Vollmer B, Seibold-Weiger K, Schmitz-Salue C, et al. Postnatally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23 (4): 322–7.
5. Neuberger P, Hamprecht K, Vochem M, et al. Case-control study of symptoms and neonatal outcome of human milk-transmitted cytomegalovirus infection in premature infants. J Pediatr. 2006; 148 (3): 326–31.
6. Koren S, Meško Meglič K, Jeverica S. Herpesvirusi. In: Poljak M, ed. Medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 15–30.
7. Rogl - Butina M, Potočnik M, Avšič - Županc T, et al. Seroprevalence of antibodies against herpes simplex viruses type 1 and type 2 in Slovenia. Acta Dermatovenerol Alp Panon Adriat. 2002; 11 (4): 148–9.
8. Lorber N. Primerjava prekuženosti nosečnic z virusoma Herpes simplex tipa 1 in 2 v Sloveniji v desetletnem razmiku? [diplomsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2006.
9. Poljak M, Kovanda A, Uršič T. Parvovirusi. In: Poljak M, ed. Medicinska virologija; 2011. p. 1–8.
10. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. Clin Microbiol Rev. 2002; 15 (3): 485–505.
11. Dembinski J, Eis-Hübinger AM, Maar J, et al. Long term follow up of serostatus after maternofetal parvovirus B19 infection. Arch Dis Child. 2003; 88 (3): 219–21.
12. Kerr JR, O'Neill HJ, Coyle PV, et al. An outbreak of parvovirus B19 infection; a study of clinical manifestations and the incidence of fetal loss. Ir J Med Sci. 1994; 163 (2): 65–7.
13. Woernle CH, Anderson LJ, Tattersall P, et al. Human parvovirus B19 infection during pregnancy. J Infect Dis. 1987; 156 (1): 17–20.
14. Yaegashi N, Niinuma T, Chisaka H, et al. The incidence of, and factors leading to, parvovirus B19-related hydrops fetalis following maternal infection; report of 10 cases and meta-analysis. J Infect. 1998; 37 (1): 28–35.
15. Chisaka H, Morita E, Yaegashi N. Parvovirus B19 and the pathogenesis of anaemia. Rev Med Virol. 2003; 13 (6): 347–59.
16. Norbeck O, Papadogiannakis N, Petersson K, et al. Revised clinical presentation of parvovirus B19-associated intrauterine fetal death. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2002; 35 (9): 1032–8.
17. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol. 2006; 35 (2): 226–31.
18. Fajs L, Avšič - Županc T. Togavirusi. In: Poljak M, ed. Medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 183–92.
19. Banatvala JE, Brown DWG. Rubella. Lancet. 2004; 363 (9415): 1127–37.
20. Revello MG, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol. 2004; 29 (2): 71–83.
21. Revello MG, Gorini G, Gerna G. Clinical evaluation of a chemiluminescence immunoassay for determination of immunoglobulin g avidity to human cytomegalovirus. Clin Diagn Lab Immunol. 2004; 11 (4): 801–5.
22. Lazzarotto T, Gabrielli L, Lanari M, et al. Congenital cytomegalovirus infection: recent advances in the diagnosis of maternal infection. Hum Immunol. 2004; 65 (5): 410–5.
23. Stagno S, Reynolds DW, Tsiantos A, et al Comparative serial virologic and serologic studies of symptomatic and subclinical congenitally and natally acquired cytomegalovirus infections. J Infect Dis. 1975; 132 (5): 568–77.
24. Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, et al. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol. 1999; 14 (1): 57–66.
25. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin Microbiol Rev. 2002; 15 (4): 680–715.
26. Marin M, Güris D, Chaves SS, et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control. 2007; 56 (RR-4): 1–40.
27. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. Lancet. 1994; 343 (8912): 1548–51.

28. Mendelson E, Aboudy Y, Smetana Z, et al. Laboratory assessment and diagnosis of congenital viral infections: Rubella, cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), parvovirus B19 and human immunodeficiency virus (HIV). Reprod Toxicol Elmsford N. 2006; 21 (4): 350–82.
29. Levin MJ, Leventhal S, Masters HA. Factors influencing quantitative isolation of varicella-zoster virus. J Clin Microbiol. 1984; 19 (6): 880–3.
30. Pérez JL, García A, Niubò J, et al. Comparison of techniques and evaluation of three commercial monoclonal antibodies for laboratory diagnosis of varicella-zoster virus in mucocutaneous specimens. J Clin Microbiol. 1994; 32 (6): 1610–3.
31. Manaresi E, Gallinella G, Venturoli S, et al. Detection of parvovirus B19 IgG: choice of antigens and serological tests. J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol. 2004; 29 (1): 51–3.
32. Ergaz Z, Ornoy A. Parvovirus B19 in pregnancy. Reprod Toxicol Elmsford N. 2006; 21 (4): 421–35.
33. Corcoran A, Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19. J Med Microbiol. 2004; 53 (Pt 6): 459–75.
34. Enders M, Schalasta G, Baisch C, et al. Human parvovirus B19 infection during pregnancy – value of modern molecular and serological diagnostics. J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol. 2006; 35 (4): 400–6.
35. Brown KE. Detection and quantitation of parvovirus B19. J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol. 2004; 31 (1): 1–4.
36. Knöll A, Louwen F, Kochanowski B, et al. Parvovirus B19 infection in pregnancy: quantitative viral DNA analysis using a kinetic fluorescence detection system (TaqMan PCR). J Med Virol. 2002; 67 (2): 259–66.
37. Pattison JR, Dane DS. The routine serological investigation of cases and contacts of rubella. J Hyg (Lond). 1975; 75 (1): 91–8.
38. Böttiger B, Jensen IP. Maturation of rubella IgG avidity over time after acute rubella infection. Clin Diagn Virol. 1997; 8 (2): 105–11.
39. Best JM. Laboratory diagnosis of intrauterine and perinatal virus infections. Clin Diagn Virol. 1996; 5 (2–3): 121–9.
40. Bosma TJ, Corbett KM, Eckstein MB, et al. Use of PCR for prenatal and postnatal diagnosis of congenital rubella. J Clin Microbiol. 1995; 33 (11): 2881–7.
41. D'Alton ME, DeCherney AH. Prenatal diagnosis. N Engl J Med. 1993; 328 (2): 114–20.
42. Petrovec M. Okužbe z virusom rdečk v nosečnosti. Med Razgl. 2006; 45 Suppl 3: 148–9.

Tatjana Lejko Zupanc[1]

Preprečevanje prenosa virusnih okužb na neonatalnem oddelku

Preventing the Transmission of Viral Infections in Neonatal Wards

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: novorojenec, virusna okužba, osamitev, higiena rok, prenos okužbe

Virusne okužbe so na neonatalnih oddelkih pogostejše, kot je znano. Najpogosteje povzročajo izbruhe rotavirusi, medtem ko je smrtnost najvišja pri enterovirusnih okužbah. Za preprečevanje prenosa so potrebni številni ukrepi, kot so standardni ukrepi, ukrepi osamitve, čiščenje in dezinfekcija, ki so opisani v prispevku. Posebej obravnavamo ukrepe za preprečevanje širjenja gripe na neonatalnih oddelkih.

ABSTRACT

KEYWORDS: neonate, viral infection, isolation, hand hygiene, infection transmission

Viral infections in neonatal wards are more common than it is acknowledged. The most frequent causes of outbreaks are rotaviruses, but mortality is highest in enteroviral infections. To prevent the transmission of infection several measures are needed such as standard precautions, isolations, cleaning and disinfection. In the paper, we present these measures with a special emphasis on the prevention of influenza transmission in neonatal wards.

[1] Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., Služba za preprečevanje bolnišničnih okužb, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; tatjana.lejko@kclj.si

UVOD

Na neonatalnih oddelkih so bolnišnično zdravljeni zdravi donošeni otroci z normalno porodno težo, pa tudi otroci, ki so sicer donošeni, imajo pa kompleksne zdravstvene težave in potrebujejo zdravljenje na neonatalnem intenzivnem oddelku, ter nedonošenčki z nizko porodno težo. Tveganje za pojav okužbe in njen težji potek je pri teh močno povečano zaradi nezrelega imunskega sistema. Novorojenčki, zdravljeni na neonatalnih intenzivnih oddelkih, so podvrženi številnim invazivnim in zapletenim metodam zdravljenja, ki sicer izboljšajo preživetje otrok, obenem pa povečujejo tveganje za nastanek okužbe. Večina ukrepov za preprečevanje okužb v neonatalnih intenzivnih enotah je usmerjena na preprečevanje prenosa bakterijskih okužb in na preprečevanje okužb, povezanih z invazivnimi posegi, vendar pa dosledno upoštevanje teh ukrepov pomaga tudi pri preprečevanju virusnih okužb.

Bolnišnične okužbe so opredeljene kot okužbe, ki se pojavijo med zdravljenjem v bolnišnici in niso prisotne ob sprejemu v bolnišnico. Neonatalne okužbe delimo na zgodnje okužbe (pojavijo se v prvih treh dneh življenja) in pozne okužbe, ki se pojavijo od četrtega dne življenja dalje. Za bolnišnične smatramo tiste okužbe novorojencev, ki se pojavijo po prvih 72 urah življenja, za okužbe, ki se pojavijo pred tem, pa smatramo, da so prenesene od matere. Seveda je treba posebej ločiti okužbe, ki se prenesejo skozi posteljico *(1)*.

POGOSTNOST VIRUSNIH OKUŽB NA NEONATALNIH ODDELKIH

Podatki o prevalenci bolnišničnih okužb na intenzivnih neonatalnih oddelkih se v glavnem nanašajo na bakterijske in glivne okužbe, medtem ko se virusne okužbe pogosto zanemarjajo oz. so zaradi težav pri diagnostiki in kompleksnosti klinične slike podcenjene. V raziskavi v Veliki Britaniji so po Gramu pozitivne bakterije povzročile 49 % poznih okužb, glive pa 9 %, o virusnih okužbah niso poročali *(2)*. V zadnjih letih se je močno izboljšala občutljivost mikrobioloških metod za dokazovanje virusnih okužb, molekularna diagnostika pa omogoča hitro diagnozo, zato naraščajo poročila o pojavnosti izbruhov, povzročenih z virusi, na neonatalnih oddelkih. V svetovni bazi podatkov, ki spremlja izbruhe okužb v neonatalnih enotah (dosegljiva na: http://www.outbreak-database.com), so avtorji raziskave našli 590 prijavljenih izbruhov na neonatalnih oddelkih, od tega jih je bilo 75 virusne etiologije. Enajst epizod so iz različnih razlogov izključili iz analize. Od 64 izbruhov jih je bilo 44 v neonatalnih intenzivnih enotah, število prijav pa zadnja leta narašča. Med petimi najpogostejšimi povzročitelji so bili rotavirusi (23 %), respiratorni sincicijski virus (RSV) (17 %), enterovirusi (15 %), virusi hepatitisa A (11 %) in adenovirusi (9 %). Večina povzročiteljev je povzročila več kot en tip okužbe. Prevladovale so okužbe prebavil in okužbe spodnjih dihal. V teh izbruhih je obolelo 1.560 bolnikov in 155 zdravstvenih delavcev, umrlo je 48 bolnikov. Najvišjo umrljivost so opažali v izbruhih, ki so jih povzročili enterovirusi in adenovirusi. Zanimivo je, da kar v 40 % izbruhov izvora okužbe niso mogli opredeliti *(3)*. Ukrepi, ki so jih uporabljali za zajezitev izbruha, so bili večplastni in so prikazani v tabeli 1.

Vir virusne okužbe na oddelku in v ambulanti je lahko osebje. Dostikrat je pogostnost okužb med osebjem velika *(4)*. Ker osebje zboli z blažjo klinično sliko ali le z malo izraženimi simptomi, še naprej dela in tako širi okužbe z neposrednim stikom. Tako se širijo okužbe z rotavirusi in RSV. Znaki RSV-okužbe so pri novorojencih lahko povsem atipični. Okužba se kaže kot apnea, letargija in brez simptomov okužbe dihal. Ogroženi so predvsem otroci z bronhopulmonalno displazijo, prirojenimi srčnimi napakami in prirojenimi motnjami imunskega sistema. Opisanih je tudi več izbruhov, ki so jih povzročili adenovirusi.

Klinično okužbe z adenovirusi potekajo predvsem kot konjunktivitis in pljučnica. Novorojenci lahko zbolijo z večorgansko prizadetostjo in hudo obliko okužbe s smrtnostjo preko 80 %. Možen je kapljični prenos virusa in neposredna inokulacija preko oftalmoloških inštrumentov, zato je pri pregledu nujna uporaba rokavic, inštrumenti pa morajo biti ustrezno razkuženi *(5)*.

Enterovirusi so rod virusov v družini *Picornaviridae* (skupaj z rinovirusi, virusom hepatitisa A in parechovirusi). Med enteroviruse so včasih prištevali polioviruse, coxsackieviruse A in B in echoviruse, sedaj se enteroviruse označuje s številkami. Enterovirusi povzročajo različne klinične slike bolezni od nespecifičnih bolezni s povišano telesno temperaturo do težkih diseminiranih okužb, nevroloških okužb in miokarditisa. Enterovirusi so pomemben vzrok bolezni novorojencev. Do okužbe lahko pride intrauterino, večinoma pa med porodom in tik po njem. Vir okužbe so lahko matere, družinski člani, do prenosa pride lahko tudi na oddelku. Večina novorojencev je brez izraženih simptomov, možne pa so hude oblike bolezni, kot na primer meningoencefalitis, miokarditis, pljučnica, hepatitis in koagulopatija. Smrtnost nekaterih oblik bolezni je zelo visoka *(6)*.

Rotavirusi se prenašajo fekalno-oralno. Dokumentiranih je več prenosov okužbe na neonatalnih oddelkih. Klinična slika je variabilna od okužbe brez izraženih simptomov do hude driske. Opisana pa je tudi povezava med rotavirusno okužbo in izbruhom nekrozantnega enterokolitisa *(7)*.

Virusi HIV, hepatitisa B (HBV), hepatitisa C (HCV) in virus citomegalije (CMV) se na neonatalnem oddelku ne prenašajo horizontalno. Bistveno večjega izločanja virusa CMV pri novorojenčkih v primerjavi z drugimi pediatričnimi bolniki ni, prav tako ni dokazano povečano tveganje za okužbo s CMV pri zdravstvenih delavcih, ki delajo na neonatalnih oddelkih *(8)*. Prenos virusa herpesa simpleksa in virusa varičele zostra na neonatalnih oddelkih je izredno redek. Zdravstvenega delavca, ki ima spremembe na rokah, sumljive za okužbo z vi-

Tabela 1. Ukrepi ob izbruhih virusnih okužb na neonatalnih oddelkih – prirejeno po Civardi *(3)*.

Ukrep	Število in odstotek izbruhov
Testiranje bolnikov	44 (69 %)
Osamitev/kohortiranje	34 (53 %)
Higiena rok	27 (42 %)
Zaščitna oblačila	26 (41 %)
Testiranje osebja	23 (36 %)
Sprememba postopkov nege in opreme	20 (31 %)
Zaprtje oddelka	17 (27 %)
Dezinfekcija/sterilizacija	17 (27 %)
Cepljenje	11 (17 %)
Sprememba zdravljenja	9 (14 %)
Izobraževanje osebja	4 (6 %)
Omejitev obsega dela	3 (4 %)
Nobenih ukrepov	1 (2 %)
Ni znano	6 (9 %)

rusom herpesa simpleksa, izključimo iz neposrednega stika z otroki, ni pa treba izključiti osebe, ki ima spremembe na ustnicah, v kolikor jih je možno prekriti.

OSNOVNI UKREPI, POMEMBNI ZA PREPREČEVANJE IN OBVLADOVANJE PRENOSA OKUŽB

Strategije, pomembne za obvladovanje okužb, so *(9)*:

- strategije, ki vplivajo na vstop mikrobov na oddelke – omejitve vstopa osebam, ki imajo simptome, vzdrževanje čistega okolja tudi izven oddelka, promocija in izvajanje higiene rok in kašlja, ter
- strategije, ki vplivajo na količino mikrobov na oddelku, kot so čiščenje, dezinfekcija in sterilizacija.

Med osnovne ukrepe, ki jih uporabljamo za preprečevanje širjenja okužb na oddelkih in v ambulantah, so *(9)*:

- higiena rok,
- uporaba osebnih zaščitnih sredstev,
- ustrezno razkuževanje in čiščenje ter steriliziranje,
- ustrezno izvajanje postopkov zdravstvene oskrbe,
- redno izobraževanje osebja in
- cepljenje osebja.

Le vsi ukrepi skupaj zagotavljajo učinkovit način za preprečevanje nastanka okužb.

Pri vseh bolnikih uporabljamo t. i. standardne ukrepe. To je skupek ukrepov, ki jih izvajamo pri vsakem bolniku ne glede ne diagnozo, da preprečimo širjenje okužb pri stiku z bolnikom, s krvjo ali z drugimi telesnimi tekočinami in iztrebki. Med te osnovne ukrepe spadajo *(9)*:

- higiena rok,
- higiena kašljanja,
- uporaba maske pri izvajanju nekaterih postopkov z visokim tveganjem,
- uporaba osebne zaščitne opreme,
- varno odlaganje uporabljenih pripomočkov in inštrumentov,
- uporaba opreme za oživljanje in predihavanje,
- uporaba zbiralnikov za ostre predmete,
- čiščenje in razkuževanje površin in opreme,
- rokovanje s perilom ter prevoz in pranje perila in
- ustrezna prostorska namestitev bolnika.

Higiena rok je najpomembnejši in najučinkovitejši način preprečevanja prenosa okužb. Roke zdravstvenih delavcev so najpogostejši način za prenos mikrobov z okuženega bolnika na druge bolnike. Poškodovana in obolela koža na rokah je dejavnik tveganja. Zdravstveni delavci z vidnimi kožnimi spremembami na rokah ne smejo imeti neposrednega stika z bolniki. Nohti na rokah morajo biti čisti in pristriženi, lak za nohte pa ne sme biti okrušen, saj to spodbuja rast mikrobov. Umetni nohti niso dovoljeni. Izogibamo se nakitu na rokah.

V zadnjih letih se je kot učinkovita metoda za vzdrževanje higiene rok uveljavilo razkuževanje z alkoholnim razkužilom. Prednosti alkoholnega razkužila pred umivanjem so številne. Razkužilo ne draži kože, deluje dalj časa kot milo, sam postopek je krajši in zahteva manj časa. Roke razkužujemo:

- pred stikom z bolnikom,
- pred aseptičnimi/čistimi posegi,
- po stiku s telesnimi tekočinami,
- po stiku z bolnikom in
- po stiku z bolnikovo okolico.

Pri razkuževanju rok smo pozorni na to, da je količina razkužila zadostna (vsaj 3 ml) in da postopek izvajamo toliko časa (vsaj 30 sekund), da se razkužilo popolnoma vtre v kožo rok *(10)*.

Osamitev (izolacija) bolnikov

Namen osamitve je preprečiti nastanek in širjenje okužbe s stikom, preko zraka ali krvi in telesnih izločkov ter zaščita bolnika in zdravstvenega delavca. Bolnike s sumom na nalezljivo bolezen osamimo v enoposteljno sobo. Če to ni možno, namestimo skupaj

bolnike, ki imajo podobno okužbo (npr. akutno črevesno okužbo). Takšno namestitev imenujemo kohortna izolacija. Če se le da, naj za te bolnike skrbi samo za to določeno osebje. Vrsta osamitve je odvisna od mikroba, od mesta okužbe, načina prenosa, količine izločkov, virulence in protimikrobne odpornosti povzročitelja. Glede na možne načine prenosa okužb ločimo kontaktno, kapljično in aerogeno osamitev (tabela 2) *(11)*.

Ukrepi za preprečevanje prenosa s stikom (kontaktna izolacija)

Ti ukrepi onemogočajo neposreden ali posreden prenos z rokami, delovno obleko in s stikom s kontaminiranimi predmeti, pripomočki in površinami. Največ takih okužb preprečimo z doslednim izvajanjem higiene rok. Poleg standardnih ukrepov obsegajo ukrepi kontaktne izolacije še:

- namestitev bolnika v enoposteljno sobo s sanitarijami in kopalnico; pri kohortni izolaciji mora biti razdalja med bolniškimi posteljami vsaj en meter,
- uporabo dodatnih osebnih varovalnih sredstev ob posegih, pri katerih obstaja možnost kontaminacije,
- uporabo pripomočkov za enkratno uporabo, če pa to ni možno, pa razkuževanje pripomočkov neposredno po uporabi,
- uporabo pripomočkov npr. stetoskopov samo za določenega bolnika.

Ukrepi za preprečevanje prenosa z zrakom (aerogena izolacija)

Ti ukrepi preprečujejo širjenje okužb z vdihavanjem okuženega zraka. Poleg standardnih ukrepov so ukrepi aerogene izolacije še:

- namestitev v sobo z negativnim zračnim tlakom – kolikor to ni možno, naj bo izolacijska soba na koncu oddelka in naj se redno zrači skozi okno (5 minut na vsakih 4–6 ur),
- uporaba partikularnih filtrirnih mask (to so maske z oznakami: FFP3 ali N95) in
- kohortna osamitev bolnikov z ošpicami ali noricami, s tem da tu dela le osebje, ki je imuno na ti dve bolezni.

Tabela 2. Način prenosa mikrobov in tip izolacije. RSV – respiratorni sincicijski virus, SARS – sindrom hude akutne dihalne stiske (angl. *severe acute respiratory syndrome*), VZV – virus varičele zostra (angl. *varicella-zoster virus*).

Izolacija	Povzročitelji	Način prenosa
Kontaktna	infekcijska driska pri otroku RSV rotavirusi	Neposredni stik s kožo, sluznico okužene osebe; stik sluznice ali poškodovane kože s telesnimi tekočinami, izločki. Posredni stik gostitelja s kontaminiranim »posrednikom« (roke, inštrumenti, predmeti, pripomočki, igrače, površine), fekalno-oralni prenos.
Kapljična	virusi influence adenovirusi	Kapljice, ki vsebujejo izločke dihal in mikrobe, se razpršijo pri kašljanju, kihanju in posegih, kot so intubacija, aspiracija, in se usedejo na očesno veznico, sluznico nosu, ust prihodnjega gostitelja (do 1 m oddaljenosti).
Aerogena	VZV virus ošpic korona virus SARS hemoragične vročice s prizadetostjo pljuč	Razpršitev mikrobov (velikosti do 0,5 µm), ki v jedrih (prah, vlaga) dalj časa lebdijo v zraku in jih prihodnji gostitelj vdihava.

Ukrepi za preprečevanje prenosa s kapljicami (kapljična izolacija)

S temi ukrepi preprečujemo prenos okužbe s kapljicami, ki se razpršijo pri kašljanju in kihanju in se usedajo na sluznice (predvsem nosu, ust in oči). Pri zelo kužnih boleznih, ki se prenašajo na ta način (npr. okužba z RSV na otroških oddelkih), je potrebna kombinacija s kontaktno izolacijo, ker se kužne kapljice usedajo na površine v okolici bolnika. Poleg standardnih ukrepov obsegajo ukrepi kapljične izolacije še:

- uporabo kirurške maske v bližini bolnika (razdalja manj kot en meter) in uporabo zaščitnih očal pri posegih, pri katerih nastaja aerosol,
- zagotavljanje oddaljenosti med bolniki (razdalja med posteljami vsaj en meter),
- poučevanje o higieni kašljanja in njeno izvajanje in
- kohortno osamitev za namestitev otrok.

Druga zaščitna sredstva

Rokavice zmanjšajo tveganje za prenos mikrobov in ščitijo roke zdravstvenih delavcev pred mikrobi, ki se prenašajo s telesnimi tekočinami. Uporabljamo jih le za določen opravek in jih takoj nato odstranimo. Kljub uporabi rokavic je treba higieno rok izvajati tako, kot če rokavic ne bi uporabili.

Popolna zaščitna oprema (plašči, predpasniki itd.) je potrebna v primeru določenih vrst okužb in pri večji možnosti kontaminacije.

V tabeli 3 so prikazani tipi osamitve za posamezne vrste virusnih okužb. Problem predstavlja čas osamitve, saj se ta razlikuje od povzročitelja do povzročitelja. Na splošno velja, da traja osamitev pri črevesni okužbi še 48 ur po prenehanju simptomov. Pri imunokompromitiranih bolnikih in nedonošenčkih lahko traja izločanje virusov bistveno dalj. Ni povsem jasno, kaj pove dokaz virusa v kužnini pri asimptomatskem bolniku o kužnosti bolnika.

Čiščenje, razkuževanje in sterilizacija

Preko kontaminiranih inštrumentov in drugih medicinskih pripomočkov se okužbe lahko prenesejo na bolnike in tudi na osebje. Zato morajo biti pripomočki ustrezno očiščeni in dekontaminirani. Pripomočke, ki jih ni možno ustrezno očistiti, po uporabi zavržemo.

Tabela 3. Tipi osamitve za posamezne vrste virusnih okužb. CMV – virus citomegalije, RSV – respiratorni sincicijski virus.

Okužba	Vrsta izolacije
CMV	standardni ukrepi
enterovirusi (coxsackie, echovirusi)	kontaktna izolacija
črevesne virusne okužbe	kontaktna izolacija
virus hepatitisa A	kontaktna izolacija
drugi virusi hepatitisa	standardni ukrepi
herpes simpleks	kontaktna izolacija
HIV	standardni ukrepi
ošpice	aerogena izolacija
RSV, parainfluenca	kapljična in kontaktna izolacija
adenovirusi, gripa, rinovirusi	kapljična in kontaktna izolacija
rdečke	kapljična izolacija
norice	aerogena in kontaktna izolacija

Glede na stopnje tveganja za nastanek okužbe delimo po Spauldingu pripomočke na kritične, srednje kritične in nekritične.

Kritični so pripomočki, s katerimi posegamo v sterilna tkiva, telesne votline in žilni sistem (kirurški inštrumenti, žilni katetri). Kakršna koli kontaminacija teh inštrumentov je zelo visoko tveganje za okužbo, zato morajo biti pred uporabo sterilni.

Srednje kritični so pripomočki, ki pridejo v stik z intaktnimi sluznicami ali poškodovano kožo (dihalna oprema, endoskopi, vaginalni instrumenti in termometri). Na teh inštrumentih ne sme biti vegetativnih oblik bakterij, dovoljene so manjše koncentracije spor. Potrebno je čiščenje in visoka stopnja dezinfekcije.

Nekritični so tisti pripomočki, pri katerih je tveganje za okužbo pri stiku z zdravo kožo minimalno (npr. nočne posode, manšete za merjenje krvnega pritiska). Kljub temu tudi ti predmeti lahko prispevajo k širjenju okužb, zato jih je po uporabi treba očistiti.

Čiščenje odstranjuje organsko nečistočo in zmanjšuje bakterijsko breme. Čiščenje je potrebno tudi pred dezinfekcijo in pred sterilizacijo, saj organske nečistoče ščitijo mikrobe. Čistimo lahko kemično (detergenti, encimi), mehansko ali s toploto, ročno ali strojno. Razkuževanje zmanjša število patogenih mikrobov (razen spor) na število, ki ni več nevarno za človekovo zdravje. To lahko dosežemo z uporabo toplote ali kemično. Poznamo veliko vrst razkužil. Ločimo jih glede na namen uporabe: za površine, kot so recimo tla in stene; delovne površine, za inštrumente, za endoskope; za perilo in posodo. Stopnja razkuženosti je odvisna od vrste razkužila, trajanja razkuževanja in količine uporabljenega razkužila. Na neonatalnih oddelkih izbiramo razkužila, ki so varna za uporabo in kompatibilna s površinami.

Cepljenje zdravstvenega osebja predpisuje Pravilnik o programu cepljenja in zaščite z zdravili, v katerem so določene indikacije in obseg cepljenj za zdravstvene delavce *(12)*. Delodajalec mora oceniti tveganje za izpostavljenost zdravstvenega delavca ter ustrezno določiti obseg cepljenja. Neonatalni oddelki predstavljajo v bolnišnici področja z velikim tveganjem. Za zdravstvene delavce, ki delajo na teh oddelkih, je poleg cepljenja proti otroškim boleznim zelo priporočljivo cepljenje proti sezonski gripi.

Ukrepi za preprečevanje prenosa nekaterih specifičnih okužb

Preprečevanje enterovirusnih okužb na neonatalnih oddelkih

Priporočljiva je multidisciplinarna obravnava, v timu naj bodo infektolog pediater, vodja neonatalnega oddelka, glavna sestra in vodja tima za preprečevanje bolnišničnih okužb. Okužene otroke kohortno izoliramo, za njih pa naj skrbi za to določeno osebje. Uporabimo ukrepe kontaktne in kapljične osamitve. Obiskovalci naj nosijo rokavice in uporabljajo zaščitne plašče in naj nimajo stika z drugimi novorojenci. Celoten oddelek mora biti podvržen natančnemu čiščenju. Nekateri priporočajo aplikacijo imunoglobulinov vsem kontaktom v odmerku 1 mg/kg *(13)*.

Preprečevanje prenosa gripe v perinatalnem in neonatalnem obdobju

Nosečnice imajo povečano tveganje za težji potek gripe, večjo pogostnost bolnišničnih zdravljenj in večje tveganje za smrt zaradi gripe. Za preprečevanje gripe v tej skupini veljajo splošna navodila za preprečevanje sezonske gripe v zdravstvenih ustanovah *(14)*.

Pred porodom

Nosečnico s sumom na gripo ali s potrjeno gripo moramo osamiti po načelih kapljične osamitve. Poučimo jo o higieni kašlja. Če zapusti sobo, ji nadenemo kirurško masko. Zdravstveno osebje naj se drži principov standardnih varnostnih ukrepov in kapljične osamitve. Ob vstopu v sobo naj zdravstveno osebje nosi kirurško masko in

si dosledno razkužuje roke. Ob možnem stiku s kužnim materialom je treba uporabljati rokavice, za postopke, pri katerih pride do možnega stika s krvjo in telesnimi tekočinami, pa zaščitne predpasnike ali plašče. Kapljična izolacija traja sedem dni po začetku bolezni oz. vsaj 24 ur po koncu vročine in simptomov okužbe dihal (upoštevamo daljši čas). Odpust bolnice je odvisen od kliničnega stanja in ne od časa možnega izločanja virusov. Nosečnico in družinske člane ter ostale obiskovalce poučimo o tveganju za prenos okužbe. Poučimo jih o higieni rok, kašlja in o uporabi osebnih zaščitnih sredstev.

Med porodom

Tudi porodnice s potrjeno gripo ali sumom na gripo morajo biti v kapljični osamitvi.

Po porodu

Novorojenčka po porodu začasno ločimo od matere, če le-ta preboleva gripo, saj je potek bolezni v neonatalnem obdobju težji. V tem času naj bi matere mleko izbrizgavale in ne dojile. Optimalni čas izolacije ni jasno določen. V času pandemije, ki jo je povzročal virus H1N1, so priporočali, da sta mati in otrok ločena, dokler ni mati prejemala protivirusnih zdravil vsaj 48 ur, oz. je bila brez zdravil brez povišane telesne temperature vsaj 24 ur, oz. je bila sposobna nadzirati kašelj in izločke dihal. Če ločitev matere in otroka nikakor ni možna, so priporočeni naslednji ukrepi:

- če je možno, naj se vzpostavi fizična pregrada med materjo in otrokom (npr. zavesa),
- otrok naj bo vsaj 1,5 m vstran od matere in
- za novorojenčka naj skrbi zdrava oseba.

Pri negi otroka (če je to nujno potrebno) mora mati uporabljati kirurško masko, skrbi pa naj tudi za ustrezno higieno rok pred dojenjem in vsakim stikom z novorojenčkom. Tudi, ko sta novorojenček in mati spet skupaj, se mora kapljična osamitev nadaljevati do sedmega dne materine bolezni. Če se simptomi pojavijo pri novorojencu, so potrebni prav tako ukrepi kapljične izolacije. Obiski naj bodo omejeni na minimum, ki še zagotavlja dobro emocionalno počutje porodnice. Družinski člani, ki so bili v stiku z obolelo porodnico pred porodom, so lahko vir okužbe za druge bolnike, obiskovalce in osebje. Zdravstvena ustanova mora imeti navodila za obiskovalce, v katerih je pojasnjena higiena rok, obnašanje v bolnišnici in uporaba ustrezne zaščitne opreme (npr. maske).

Pred odpustom

Priporočimo cepljenje proti gripi vsem necepljenim družinskim članom. V kolikor otrok doma razvije simptome okužbe dihal, je potreben posvet z zdravnikom. Vse družinske člane, ki obolijo, je treba izolirati od novorojenčka. Za otroka naj skrbijo cepljeni družinski člani. Obolela porodnica naj skrbi za higieno rok in kašlja.

Priporočila glede obiskov sorojencev

Na splošno se obiski sorojencev priporočajo, vendar se mora osebje prepričati, ali je otrok, ki pride na obisk, zdrav. Otroci, ki obiskujejo novorojence, morajo biti cepljeni po programu obveznega cepljenja. Otrokom z akutno boleznijo ne dovolimo obiskov, prav tako ne otrokom, ki so bili izpostavljeni kužni bolezni in so v inkubacijskem obdobju. Otroci smejo obiskovati le svoje sorojence in naj ne prihajajo v stik z drugimi novorojenčki. Trajanje obiskov naj bo omejeno in pod nadzorom zdravstvenega osebja. Otroke poučimo o higieni rok. Ves čas obiska naj bo prisoten eden od staršev.

ZAKLJUČEK

Novorojenčki so pogosto ogroženi zaradi virusnih okužb. Nekatere okužbe v neonatalnem obdobju potekajo teže, zato moramo poskrbeti, da ne pride do širjenja virusnih okužb na oddelkih. Vir okužbe so lahko

matere, svojci ali osebje. Zdravstveni delavci, ki imajo znake virusne okužbe, tudi če so blagi, naj ne delajo z novorojenci oz. naj uporabljajo ustrezno zaščitno opremo. Delo na neonatalnem oddelku predstavlja večje tveganje za prenos okužbe, zato zaposlenim močno priporočamo vsakoletno cepljenje proti gripi. V primeru pojava več primerov okužbe na oddelku je priporočljivo, da se vzpostavi multidisciplinarni tim, ki bo sprejel ustrezne ukrepe za zajezitev izbruha. Dosledno upoštevanje principov bolnišnične higiene, zlasti higiene rok, odločilno pripomore k zmanjšanju prenosa okužb.

LITERATURA

1. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control. 2008; 36: 309–32.
2. Vergnano S, Mennson E, Kennea N, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011; 96: 9–14.
3. Civardi E, Tzialla C, Baldanti F, et al. Viral outbreaks in neonatal intensive care units: What we do not know. Am J Infect Control. 2013; 41: 854–6.
4. Maltezou HC, Drancourt M. Nosocomial influenza in children. J Hosp Infect. 2003; 55: 83–91.
5. Faden H, Wynn RJ, Campagna I, et al. Outbreak of adenovirus type 30 in a neonatal intensive care unit. J Pediatrics. 2005; 146: 523–7.
6. Abzug MJ. The enteroviruses: problems in need of treatments. J Infect 2014. 68 (Suppl 1): S108–14.
7. Rotbart HA, Levin MJ, Yolken RH, et al. An outbreak of rotavirus-associated necrotizing enterocolitis. J Pediatr. 1983; 103; 454–9.
8. Siegel J, Gall SA. The pregnant healthcare worker. In: Carrico R, ed. APIC text of infection control and epidemiology. 2nd ed. Washington: Apic; 2005. p. 1–13.
9. Strokovne podlage in smernice za obvladovanje in preprečevanje okužb, ki so povezane z zdravstvom oziroma zdravstveno oskrbo [internet]. Ljubljana: Delovna skupina pri Ministrstvu za zdravje. c2009 [citirano 2014 Apr 2]. Dosegljivo na: http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/mz_dokumenti/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/zdravstveno_varstvo_v_posebnih/NAKOBO_september_2010/MZ_Naslovnica_Smernice_2009.pdf
10. Pittet D, Allegranzi B, Boyce J, World Health Organization World Alliance for Patient Safety First Global Patient Safety Challenge Core Group of Experts The World Health Organization Guidelines on hand hygiene in health care and their consensus recommendations. J Infect Control Hosp Epidemiol. 2009; 30: 611–22.
11. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al., and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007 Guideline of isolation precautions: Preventing transimission of infectious agents in healthcare settings [internet]; c2007 [citirano 2014 Apr 2]. Dosegljivo na http.//www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf
12. Pravilnik o določitvi Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2013. Uradni list RS, 15/2013.
13. Fuchs I, Golan A, Borer A, et al. Proactive approach to containment of enterovirus infection in the nursery. Clin pediatr. 2013; 52: 639–44.
14. CDC: Prevention Strategies for Seasonal Influenza in Health Care Settings [internet]. Atlanta: Center for disease control and prevention; c2013 [citirano 2014 Apr 2] Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/healthcaresettings.htm

Vera Maraspin Čarman[1], Tadeja Kotar[2]

Postopki pri stiku z virusno okužbo ali potrjeni virusni okužbi v nosečnosti in pri novorojenčku

Management of Exposure to Viral Infection or Diagnosed Viral Infection in Pregnancy and in the Newborn

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: virusna okužba, nosečnost, novorojenček

Virusne okužbe v nosečnosti lahko predstavljajo resen zdravstveni problem za nosečnico, kot tudi za plod oz. novorojenčka, zato je pomembno, da hitro in strokovno ukrepamo ob stiku nosečnice z določeno virusno boleznijo ali ob potrjeni okužbi. V prispevku so predstavljene le nekatere virusne okužbe (norice, rdečke, ošpice, gripa in okužba z enterovirusi) z možnim neugodnim vplivom na mater in plod. Druge pomembne virusne okužbe so predstavljene v drugih prispevkih oz. so bile že natančneje opisane v prejšnjih zbornikih (okužba z virusom HIV in virusom hepatitisa B).

ABSTRACT

KEY WORDS: viral infection, pregnancy, newborn

Viral infections in pregnancy can pose serious medical issue for pregnant woman as well as for the fetus/newborn baby. Therefore it is of high importance to act fast and according to the guidelines when a pregnant woman is in contact with certain viral disease or the infection is already confirmed. In this article we present some viral diseases (chickenpox, rubella, measles, influenza and enterovirus infections) with potential unfavourable effect on the mother and fetus. The other important viral diseases in pregnancy are presented in other articles or have been already accurately presented in previous issues (HIV infection, hepatitis B).

[1] Prof. dr. Vera Maraspin Čarman, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; vera.maraspin@kclj.si

[2] Asist. mag. Tadeja Kotar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Okužbe v nosečnosti in obporodnem obdobju lahko povzročijo resne posledice za mater in/ali plod oz. novorojenčka. Nekatere okužbe primarno prizadenejo nosečnice, druge plod oz. novorojenčka. Pri slednjih je pomemben čas nastanka okužbe, ki ima za posledico pojav prirojenih, obporodnih (do 3. oz. 7. dne starosti novorojenčka) ali poporodnih okužb (od 3. oz. 7. dne do 30. dne starosti novorojenčka). Pomembno je, da so nosečnice seznanjene glede prebolelih nalezljivih bolezni in s podatki o opravljenih cepljenjih v preteklosti. V primeru, da pridejo v stik z nalezljivo boleznijo ali celo zbolijo, morajo čim prej poiskati zdravniško pomoč, saj je treba izpeljati ustrezne postopke za preprečitev nastanka bolezni oz. za njeno zdravljenje ter za spremljanje ploda *(1)*.

POSTOPKI PRI STIKU Z NORICAMI ALI PRI UGOTOVLJENIH NORICAH V NOSEČNOSTI IN PRI NOVOROJENČKU

Norice so izrazito kužna otroška bolezen, ki jo povzroča virus varičele-zostra (VZV). Edini vir okužbe je človek. Okužba z VZV se prenaša aerogeno, kapljično in z neposrednim stikom z izločki bolnika ali vsebino mehurčkov. Prenos preko posteljice je možen, ko mati preboleva norice. Možne so bolnišnične okužbe, na oddelkih za novorojenčke pa je pojav redek. Bolniki so kužni že 1–2 dni pred pojavom izpuščaja in dokler se vse kožne spremembe ne pretvorijo v kraste.

Inkubacija traja 14–16 dni, lahko 10–21 dni. Daljša (do 28 dni) je pri osebah, ki so prejele varičela-zoster imunoglobuline (VZIG) ali intravenske imunoglobuline (IVIG), lahko pa tudi krajša pri osebah z okrnjeno imunostjo.

Klinično se bolezen pokaže z generaliziranim, srbečim mehurčastim izpuščajem, ki je prisoten v različnih fazah razvoja (makula, papula, vezikula, krasta) ter z vročino in s pridruženimi splošnimi simptomi. Bolezen se lahko zaplete z bakterijsko okužbo kože, pljučnico, prizadetostjo osrednjega živčevja, trombocitopenijo, redkeje z glomerulonefritisom, hepatitisom ali vnetjem sklepov, možen je nastanek Reyevega sindroma. Težji potek in pogostejše zaplete najdemo v nekaterih skupinah bolnikov: pri odraslih, pri osebah z okrnjeno imunostjo, pri nosečnicah in pri novorojenčkih.

VZV po primarni okužbi obmiruje v obhrbteničnih čutnih živčnih pletežih, ob padcu odpornosti se lahko kadarkoli ponovno reaktivira in povzroči klinično sliko herpes zostra ali pasovca. Zanj so značilne mehurčaste kožne spremembe na dermatomu, ki ga oživčuje prizadeti živec ter pridružene lokalne bolečine, ki lahko vztrajajo več tednov ali mesecev tudi po izginotju kožnih sprememb. Ob pojavu pasovca v nosečnosti ne pride do viremije, zato plod ni ogrožen *(2)*.

Ker so norice otroška bolezen, večina prebivalstva pridobi imunost že zgodaj, zato je bolezen v odrasli dobi redkejša. Ocenjujejo, da ima več kot 90 % nosečnic prisotna specifična IgG protitelesa proti VZV in so torej imune. Primarna okužba z VZV lahko povzroči težak potek bolezni pri materi, plodu in novorojenčku, pri čemer je pomembno obdobje v nosečnosti, ko do okužbe pride. Medtem ko je tveganje za mater največje v tretjem trimesečju nosečnosti, je plod bolj ogrožen v prvem in drugem trimesečju. Norice se lahko pojavijo pri novojenčku v 1.–16. dnevu življenja, če je mati prebolevala norice v času okrog poroda. Običajni razmik med pojavom noric pri materi in pri otroku znaša 9–15 dni *(3)*.

Postopki pri stiku z noricami v nosečnosti

Za dovzetne (seronegativne) osebe ali osebe, pri katerih ni možno ugotoviti imunskega stanja, je tvegan stik opredeljen kot bivanje v istem prostoru (domača skupnost, skupina v vrtcu, razredna skupnost, bivanje v 2–4 posteljni sobi) kot oseba z aktivnimi

noricami ali pasovcem za 15 minut ali tesen stik, kot je obraz-obraz, za 5 minut *(1, 4, 5)*.

Tveganje za mater in postopki pri materi

Okužba z VZV se pri odraslih pojavi v okrog 2 %, smrtnost med njimi pa znaša 25 %. Okužba v nosečnosti ima lahko za posledico težji potek in povečano možnost zapletov. Za nosečnico je zaradi zmanjšanja funkcijske sposobnosti limfocitov tveganje za zaplete največje po 20. tednu nosečnosti. Poveča se tveganje za spontani splav in prezgodnji porod *(4, 6)*. Smrtnost med nosečnicami je večja kot pri ostali odrasli populaciji. Najpogostejši zaplet je vnetje pljuč, po ocenah se pri nosečnicah pojavi v 5–10 %, tveganje je večje pri kadilkah in pri tistih z več kot 100 mehurčki *(5, 7)*.

Nosečnicam, ki pridejo v stik z noricami, je treba določiti imunski status. S serološkim testiranjem potrjena prisotnost IgG protiteles proti VZV pomeni, da je nosečnica imuna in nadaljnje ukrepanje ni potrebno. Za preprečevanje noric pri seronegativnih nosečnicah uporabimo VZIG, kadar jih nimamo na razpolago, lahko uporabimo IGIV.

Dovzetne nosečnice in nosečnice z neznanim imunskim statusom (kadar rezultatov serološkega testiranja ne moremo pridobiti v 96 urah) lahko zaščitimo z VZIG ali z IGIV, vendar ju moramo dati zgodaj po izpostavitvi (najbolje znotraj 72–96 ur), po ameriških priporočilih je pasivna zaščita smiselna tudi do 10 dni po izpostavitvi. Tako lahko preprečimo razvoj bolezni ali ublažimo njen potek. VZIG apliciramo v enem odmerku 25 E/kg intravensko, IGIV pa v enem odmerku 400 mg/kg ali več parenteralno. Zaščita traja tri tedne, kolikor je razpolovna doba imunoglobulinov. Pri nosečnicah, ki so zbolele za noricami kljub predhodni aplikaciji imunoglobulinov, niso našli prizadetosti ploda v smislu prirojenega sindroma noric *(4, 8)*.

Cepljenje proti noricam in pasovcu je za nosečnice kontraindicirano, ker niso znani možni učinki na razvijajoči se plod. V primerih, ko je nepredvideno prišlo do cepljenja v nosečnosti, niso opažali neugodnih učinkov pri otroku, zato takim nosečnicam ni treba prekiniti nosečnosti. Otroke in druge družinske člane nosečnice lahko v primeru izpostavitve varno cepimo *(4)*.

Zdravljenje obolelih nosečnic z aciklovirom se je pokazalo kot zelo koristno, saj sta se zmanjšali tako obolevnost kakor tudi smrtnost zaradi pnevmonitisa. Slednja je pred uvedbo zdravljenja s protivirusnim zdravilom znašala 41 %, nato je upadla na 14 % *(6, 9, 10)*. Nosečnicam, ki zbolijo za noricami, predpišemo oralni aciklovir v odmerku 20 mg/kg, 4-krat dnevno, za 5 dni. Zdravilo je smiselno predpisati še do 72 ur od začetka bolezni, najbolj pa je učinkovito, kadar ga prejmejo v prvih 24 urah od začetka bolezni (od pojava prve kožne spremembe) *(11, 12)*.

Parenteralni aciklovir v odmerku 10 mg/kg/8 h, 5–10 dni damo nosečnici le pri pnevmonitisu ali drugih zapletih noric, pri tistih z okrnjeno imunostjo ali tistih, ki se zdravijo z glukokortikoidi. Učinek zdravljenja je večji, če z njim pričnemo v prvih 24 urah od začetka izpuščaja *(4, 5)*.

Tveganje za plod in postopki za ugotovitev prizadetosti ploda

Kadar preboli mati norice v prvem trimesečju ali v začetku drugega trimesečja nosečnosti, lahko okužba povzroči razvoj sindroma prirojenih noric ali celo smrt ploda. Sindrom prirojenih noric zajema hipoplazijo okončin, brazgotinjenje kože, nenormalnosti oči, okvaro osrednjega živčevja. Njegova incidenca znaša 1–2 % v primerih, da mati preboli norice v prvih 20 tednih nosečnosti. Opisali pa so tudi posamezne primere kasnejšega razvoja prirojenega sindroma noric, do 28. tedna nosečnosti *(5, 13)*. Kadar mati zboli za noricami v zadnjih 20 tednih nosečnosti, sočasno zboli tudi plod. V obdobju do prvega leta starosti se pri takem otroku lahko pojavi pasovec, ki je običajno prisoten

na prsnem košu. Kadar mati zboli v obdobju od 28. tedna nosečnosti do več kot 5 dni pred porodom, težo bolezni pri novorojenčku omili prisotnost materinih protiteles proti VZV. Kadar mati zboli za noricami v obdobju 5 dni pred porodom do 2 dni po porodu, je novorojenček življenjsko ogrožen *(2, 4)*.

Serološki testi nam za ugotovitev prirojene okužbe ne koristijo. V poštev pride le verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR), določen v amnijski tekočini, pri tem ima napovedno vrednost le negativen izvid. Zaradi tveganja za plod, ki ga predstavlja amniocenteza, postopka praviloma ne izvajamo. V vsakem primeru je treba slediti plod z UZ skozi vso nosečnost, da lahko ugotovimo morebitne anomalije: nenormalnosti mišično-kostnega sistema (okrajšava ali malformacije okončin), malformacije prsnega koša, zaostanek v rasti ploda, ehogena žarišča v jetrih in prebavilih, hidrops ploda in smrt ploda *(4, 5, 14)*.

Postopki pri novorojenčku, čigar mati preboleva norice v obporodnem obdobju

Okužba novorojenčka je lahko posledica vertikalnega ali horizontalnega prenosa VZV. Prebolevanje noric matere v obporodnem obdobju predstavlja veliko tveganje za novorojenčka, pri katerem bolezen lahko poteka fulminantno. Smrtnost dosega 30 % in je posledica pljučnice ali fulminantnega hepatitisa *(2, 5)*. Veliko smrtnost pripisujejo velikemu bremenu VZV, ki se prenese preko posteljice ob odsotnosti zaščitnih materinih protiteles. Tveganje za otroka je izrazito povezano s časom, ko mati zboli za noricami. Kadar mati zboli več kot pet dni pred porodom, otroka ščitijo materina protitelesa. Obdobje največje ogroženosti za novorojenčka je pojav noric pri materi pet dni pred porodom do dva dni po porodu, ko še ne uspe ustvariti zaščitnih IgG protiteles. Tudi novorojenčki, ki zbolijo za noricami v prvih 28 dneh življenja, imajo (v primerjavi s starejšimi otroki) težji potek bolezni *(15, 16)*.

Za preprečevanje noric dajemo VZIG (en odmerek 25 IE/kg intravensko) ali IGIV (en odmerek 400 mg/kg ali več, parenteralno), oboje znotraj 96 ur, in sicer:

- novorojenčkom mater, ki so prebolele norice v obdobju pet dni pred porodom in dva dni po njem,
- hospitaliziranim nedonošenčkom (≥ 28 tednov) dovzetnih mater in
- hospitaliziranim nedonošenčkom (< 28 tednov, ali ≤ 1.000 g), ne glede na anamnezo izpostavljenosti noricam ali imunski status matere.

Novorojenčke, ki so prejeli zaščito z imunoglobulini, je treba slediti in jih v primeru razvoja izpuščaja takoj sprejeti v bolnišnico, saj je kljub prejetim imunoglobulinom možen nastanek težko potekajočih noric. Kadar mati preboleva pasovec, novorojenčku ni treba dajati VZIG ali IGIV.

Intravenski aciklovir predpišemo novorojenčkom z noricami, kadar:

- imajo težji potek, ne glede na predhodno aplikacijo IG,
- niso prejeli VZIG in/ali
- kadar imajo okrnjeno imunost.

Novorojenčki so lahko dojeni. V primeru razvoja izpuščajne bolezni je treba izpeljati osamitvene ukrepe, ki zajemajo poleg standardnih ukrepov, še ukrepe aerogene in kontaktne izolacije za pet dni od začetka izpuščaja, dokler se ves izpuščaj ne pretvori v kraste, kar pri bolnikih z okrnjeno imunostjo traja vsaj en teden dlje. Okuženo mater z otrokom ločimo od drugih porodnic, otroka pa ni treba ločiti od matere *(15–17)*.

POSTOPKI PRI STIKU Z RDEČKAMI ALI PRI UGOTOVLJENIH RDEČKAH V NOSEČNOSTI IN PRI NOVOROJENČKU

Postnatalne rdečke se prenašajo preko neposrednega stika z izločki iz nazofarinksa ali preko kužnih kapljic z izvorom v na-

zofarinksu. Človek predstavlja edini vir okužbe. Od 25 do 50 % okužb poteka asimptomatsko. Imunost po preboleli okužbi je dolgotrajna, vendar so, tako kot po cepljenju, redko možne tudi ponovne okužbe, ki običajno potekajo subklinično in izjemoma lahko vodijo v razvoj prirojenega sindroma rdečk. Bolniki so najbolj kužni od nekaj dni pred nastankom izpuščaja do sedem dni po njegovem pojavu. Nekateri otroci s prirojenim sindromom rdečk lahko izločajo virus iz nazofarinksa še eno leto in več po rojstvu in predstavljajo vir okužbe za dovzetne osebe v svoji okolici. Po uvedbi cepljenja je število obolelih izrazito upadlo. Inkubacija bolezni znaša 14–23 dni, običajno 16–18 dni.

Klinična slika postnatalnih rdečk je običajno blaga. Kaže se s povišano telesno temperaturo, generaliziranim makulo-papuloznim izpuščajem in povečanjem perifernih bezgavk, značilno so povečane bezgavke za ušesi in v zatilju. Lahko se pridružijo še vnetje očesnih veznic, enantem neba, prehodne bolečine v sklepih in artritis. Bolezen se redko zaplete z encefalitisom ali s trombocitopenijo *(18)*.

Postopki pri stiku z virusom rdečk v nosečnosti

Tveganje za mater in postopki pri materi

Rdečke imajo tudi v nosečnosti običajen potek. Ukrepi pri nosečnici s primarno okužbo ali simptomatsko ponovno okužbo so odvisni od tedna nosečnosti in okoliščin, povezanih z nosečnico. Čim prej, vsaj 7–10 dni od začetka izpuščaja, pridobimo vzorec krvi za določitev specifičnih protiteles proti virusu rdečk razredov IgM in IgG, dodatni vzorec krvi shranimo v zmrzovalniku za kasnejše testiranje. Prisotnost IgG protiteles pomeni imunost. Če so IgG protitelesa odsotna, je potrebno ponovno testiranje dva tedna kasneje, ko testiramo sočasno tudi zmrznjeni vzorec krvi. V primeru negativnega izvida, testiranje ponovimo šest tednov po izpostavitvi, skupaj s prvim zmrznjenim vzorcem krvi. Če je testiranje tudi tokrat negativno, do okužbe ni prišlo. O sveži okužbi govorimo, kadar *(18, 19)*:

- pride do serokonverzije (4-kratni porast titra IgG protiteles) znotraj 7–10 dni od začetka izpuščaja oz. v 2. ali 3. odvzetem vzorcu,
- najdemo prisotna specifična IgM protitelesa in/ali
- osamimo virus iz vzorcev krvi, urina, likvorja, nosno-žrelnega prostora.

Diagnoze rdečk v prvih 20 tednih nosečnosti ne smemo postaviti le na osnovi prisotnih specifičnih IgM protiteles, saj je treba upoštevati tudi klinične in epidemiološke podatke. Nosečnicam s potrjeno okužbo razložimo tveganje, ki ga okužba predstavlja za plod in jim predočimo možnost umetne prekinitve nosečnosti, zlasti tistim, ki zbolijo pred 16. tednom nosečnosti.

Pri izpostavljenih, dovzetnih osebah lahko aplikacija imunoglobulinov pomembno zmanjša pojav klinično izražene okužbe, širjenje virusa in stopnjo viremije. Zmanjšanje razmnoževanja virusa lahko teoretično zmanjša možnost prirojene okužbe. Ker ni dokazov, da bi imunoglobulini preprečili škodo na plodu, jih dajemo za rdečke dovzetnim nosečnicam, ki so bile izpostavljene osebam s potrjeno okužbo z virusom rdečk, vendar samo v primeru zgodnje nosečnosti, kadar mati odkloni splav. Če taka nosečnica ne razvije protiteles proti rdečkam, to še ne pomeni, da smo uspeli preprečiti okužbo ploda. Opisani so namreč primeri okužbe ploda kljub temu, da je nosečnica prejela imunoglobuline kmalu po izpostavitvi. Aplikacija imunoglobulinov nam onemogoča oceno prisotnosti IgG protiteles, v primeru razvoja sveže okužbe pa se pojavijo IgM protitelesa.

Živo oslabljeno cepivo za nosečnice ni primerno. Kadar se zgodi, da nosečnico cepijo ali če zanosi v 28 dneh od cepljenja, lahko to teoretično pomeni ogroženost za plod. Pri nizkem odstotku otrok takih nosečnic so našli znake okužbe, pri nikomer pa

niso ugotovili prirojenih okvar. V teh primerih torej ni indikacije za splav. Dovzetne otroke v družini nosečnice lahko cepimo proti rdečkam, čeprav izločajo virus iz nazofarinksa v minimalnih količinah 7–28 dni po cepljenju *(18, 19)*.

Tveganje za plod

Kadar nastopi okužba matere pred zanositvijo, ni posledic za plod. Okužba matere v prvih 12 tednih nosečnosti povzroči posledice na plodu v 85 %, v 13.–16. tednu nosečnosti v 54 %, v obdobju do konca drugega trimesečja nosečnosti pa v 25 %. Okužba do 20. tedna nosečnosti lahko povzroči pomembne zaplete, kot so splav, smrt ploda in pojav različnih okvar ploda, opisanih v prirojenem sindromu rdečk. Največja škoda nastane v obdobju organogeneze, ko se pojavijo okvare na različnih organih ali plod celo umre. Najpogostejše so okvare vida, srca, sluha in živčevja. Možen je tudi pojav zaostalosti v rasti ploda, intersticijska pljučnica, prizadetost kosti, povečanje vranice in jeter, prizadetost kože in trombocitopenija. Okužba med 16. in 20. tednom lahko povzroči okvare sluha, po 20. tednu ni več nevarnosti za plod.

Klinične značilnosti prirojenega sindroma rdečk so bodisi prehodne (npr. nizka porodna teža), trajne (npr. gluhost ob rojstvu ali v prvem letu življenja) ali kasne (pri 10 % oseb, običajno v drugem desetletju življenja; npr. kratkovidnost) *(19–21)*. Tveganje za plod pri subklinično potekajoči okužbi matere ni natančno določeno, ocenjujejo ga na manj kot 5 % *(22)*.

Postopki za ugotovitev prizadetosti ploda ne predvidevajo posebnih testiranj. Ukrepi so odvisni od ocene tveganja za plod.

Postopki pri novorojenčku z ugotovljenim prirojenim sindromom rdečk ob rojstvu

Okužbo z virusom rdečk potrdimo, če so prisotni klinični znaki prirojenega sindroma rdečk ter dokažemo virus ali če v krvi najdemo specifična protitelesa razreda IgM oz. so serološki testi po izginotju pasivno prenešenih materinih protiteles med 3. in 12. mesecem starosti pozitivni. Virus rdečk lahko osamimo v celični kulturi iz vzorca brisa nazofarinksa. RNK virusa rdečk lahko potrdimo s PCR. Pri novorojenčku s prirojenimi rdečkami osamimo virus ob rojstvu iz krvi, urina, likvorja, nazofarinksa in vzorcev katarakte. Prisotnost specifičnih IgM protiteles odraža svežo okužbo, obstaja pa možnost tako lažno pozitivnih kakor tudi lažno negativnih rezultatov. Pri prirojeni okužbi so prisotna IgM protitelesa ob rojstvu in do prvega meseca starosti. Prirojeno okužbo potrjuje stalni ali naraščajoči titer za rdečke specifičnih IgG protiteles, ki so prisotna več mesecev. Diagnozo prirojenih rdečk je težko potrditi pri otrocih, starih eno leto ali več, saj so serološki testi nepovedni, osamitev virusa pa je redko možna.

Okuženi otroci so kužni najmanj do prvega leta starosti. Po tretjem mesecu starosti lahko kužnost preneha, kar pa moramo potrditi z dvakratno, zaporedoma ugotovljeno negativno kulturo brisa nazofarinksa in urina. Za otroke s prirojeno katarakto, ki jih običajno operirajo do tretjega leta starosti, veljajo ob hospitalizaciji vsi ukrepi za preprečevanje širjenja rdečk. Zdravstvene delavke je treba opozoriti na možen prenos okužbe v primeru nosečnosti. Zaradi možnosti kasnejših zapletov (napredujoča izguba sluha ali vida, razvoj endokrinopatij ali subakutnega sklerozirajočega panencefalitisa) je treba otroke s prirojenim sindromom rdečk slediti daljše obdobje. Zdravljenje rdečk je podporno *(18, 19)*.

POSTOPKI PRI STIKU Z OŠPICAMI ALI PRI UGOTOVLJENIH OŠPICAH V NOSEČNOSTI IN PRI NOVOROJENČKU

Za virus ošpic velja, da je človek njegov edini gostitelj. Prenaša se z neposrednim stikom s kužnimi kapljicami, redkeje aerogeno.

Ošpice sodijo med najbolj kužne infekcijske bolezni. Bolniki so kužni že 1–2 dni pred začetkom simptomov oz. 3–5 dni pred izbruhom izpuščaja, do 4 dni po pojavu izpuščaja. Inkubacija traja 8–12 dni.

Bolezen se kaže s povišano telesno temperaturo, kašljem, nahodom, vnetjem očesne veznice, makulopapuloznim izpuščajem in značilnimi Koplikovimi pegami, tj. enantemom bukalne sluznice. Ošpice se lahko zapletejo z vnetjem ušes, pljučnico, laringotraheobronhitisom, pri majhnih otrocih z drisko, redko z encefalitisom *(23–25)*.

Postopki pri stiku z virusom ošpic v nosečnosti

Tveganje za mater in postopki pri materi

V obdobju pred uvedbo cepljenja so nosečnice le izjemoma zbolele za ošpicami, saj so jih večinoma prebolele v otroštvu, posledično so bili podatki o vplivu bolezni na nosečnico in plod skromni. Kasneje se je izkazalo, da imajo ošpice lahko pri nosečnici težji potek z možnimi zapleti pri materi in neugodnim izidom nosečnosti (prezgodnji porod in drugi zapleti). V raziskavi, ki je obravnavala 13 nosečnic z ošpicami, se je bolezen pri 9 zapletla s pljučnico ali hepatitisom, pri 4 je prišlo do neugodnega izida nosečnosti, ena nosečnica pa je umrla *(26)*. Pri nosečnicah, ki so prebolele ošpice, so opisali tudi povečano incidenco za prezgodnji porod in možnost spontanega splava *(27, 28)*.

Nosečnice, ki so bile v stiku s potrjenim primerom ošpic, čim prej testiramo na prisotnost IgG protiteles proti ošpicam v serumskem vzorcu. Če imajo prisotna IgG protitelesa proti ošpicam, ukrepanje ni potrebno. Kadar pa so specifična IgG protitelesa odsotna ali so prisotna le v mejnem območju, je treba nosečnico zaščititi z aplikacijo nespecifičnega humanega imunoglobulina v ustreznem odmerku.

Za zaščito imamo na razpolago več priporočil, uporabljamo slovenska priporočila, ki predlagajo uporabo IVIG. V Sloveniji imamo na razpolago dve učinkovini (Kiovig® in Intratect®), ki ju lahko uporabimo za zaščito različnih stanj oz. bolezni z okrnjeno imunostjo, med njimi pa ni indikacije za nosečnice po stiku z ošpicami. Zaradi možnosti težjega poteka in zapletov v nosečnosti, ga kljub temu v izbranih primerih priporočamo vsem dovzetnim nosečnicam čim prej, najkasneje v 6 dneh po izpostavitvi, v enkratnem odmerku 400 mg/kg telesne teže. O aplikaciji od 6. do 18. dne po izpostavitvi se odločamo individualno. Če je po preteku treh tednov od zadnje aplikacije nosečnica ponovno prišla v stik z virusom ošpic, je treba aplikacijo IVIG ponoviti v enakem odmerku kot prvič *(29)*.

Nosečnice ne smejo biti cepljene, ker imamo na razpolago živo, oslabljeno cepivo. Po cepljenju proti ošpicam naj ženska 28 dni ne zanosi.

Tveganje za plod

Prebolevanje ošpic v nosečnosti lahko zaradi težkega poteka bolezni povzroči zaplete (npr. prezgodnji porod), ki vplivajo na izid nosečnosti in zdravje ploda. Same okužbe z virusom ošpic ne povezujejo z nastankom določenih tipičnih malformacij ploda.

Posebnih testiranj ne izvajamo, postopke opravimo pri nosečnici. Priporočajo rutinsko sledenje nosečnice in ploda *(1, 23, 24)*.

Postopki pri novorojenčku po stiku z virusom ošpic v obporodnem ali poporodnem obdobju

Novorojenčki, ki zbolijo za ošpicami v obporodnem obdobju oz. do 10. dne po porodu (matere so zbolele tik pred porodom) in tisti, ki zbolijo v poporodnem obdobju, imajo lahko blag do težek potek bolezni. Novorojenčke, čigar matere so dovzetne za ošpice in pridejo v stik s potrjenim primerom ošpic, zaščitimo z aplikacijo nespecifičnih imunoglobulinov.

Protivirusnega zdravila ni. Virus ošpic je sicer občutljiv na ribavirin, doslej so ga uporabili le pri ogroženih otrocih z okrnjeno

imunostjo, ki so zboleli za ošpicami. Ameriška Agencija za prehrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) pa zdravila ni odobrila za zdravljenje ošpic. Otrokom dajemo vitamin A *(1, 23, 24)*.

POSTOPKI PRI STIKU Z GRIPO ALI PRI UGOTOVLJENI GRIPI V NOSEČNOSTI IN PRI NOVOROJENČKU

Gripa se primarno širi preko kužnih kapljic, ki nastanejo med kašljanjem in kihanjem, lahko pa tudi kontaktno, preko s kapljicami kontaminiranih površin. Najbolj ogroža starostnike, majhne otroke, kronične bolnike in nosečnice. Med epidemijo se bolezen najprej razširi med šolskimi otroki, nato preide na starše in ostale otroke v družini. Pri otrocih, mlajših od dveh let, je delež hospitalizacij zaradi gripe podoben kot pri starostnikih. Zapleti in smrtni izid se pojavljajo ne le pri otrocih s predhodno osnovno boleznijo, temveč tudi pri predhodno zdravih. Med novorojenčki je obolevnost precejšnja, najpogosteje se pojavi sepsi podobna bolezen, apneja ter vnetje spodnjih dihal.

Inkubacija je kratka, traja 18–72 ur, povprečno 2 dni. Širjenje virusa pa se lahko prične do 24 ur pred pojavom simptomov in traja do 5 dni ali celo 10 dni.

Gripa je zelo nalezljiva bolezen, ki se začne nenadno, z mrazenjem ali mrzlico, visoko vročino, glavobolom, splošnim slabim počutjem, bolečinami v mišicah in suhim kašljem. Pridružijo se še bolečine v žrelu, nahod, zamašen nos, kašelj se ojača, možni so še vnetje očesnih veznic, bolečine v trebuhu, bruhanje in driska. Lahko se zaplete s pljučnico, encefalitisom, odpovedjo dihanja, večorgansko odpovedjo, lahko pa nastopi tudi smrt. Pri nekaterih otrocih bolezen poteka kot vnetje dihal ali kot vročinsko stanje z blago prizadetostjo dihal. Gripa je pomemben povzročitelj vnetja srednjega ušesa. Pri dojenčkih lahko poteka kot sepsi podobna bolezen, včasih povzroči krup, bronhiolitis ali pljučnico. Pri otrocih so možni tudi nevrološki zapleti, od vročinskih krčev do hude encefalopatije in encefalitisa z epileptičnim statusom, ki lahko vodijo v kronične posledice ali celo smrt. Možen pa je tudi razvoj sekundarnih invazivnih bakterijskih okužb, pojav Reyevega sindroma in miokarditisa *(30–32)*.

Postopki pri stiku z virusom gripe v nosečnosti

Tveganje za mater in postopki pri materi

Nosečnice in ženske v obporodnem in poporodnem obdobju (do dveh tednov po porodu), vključno s tistimi, ki so izgubile plod, imajo lahko težji potek bolezni in pogostejše zaplete z možnostjo smrtnega izida. Vzrok temu so spremembe, ki spremljajo nosečnost, kot so: okrnjena imunost, fiziološke spremembe dihalnega in srčnožilnega sistema *(32–34)*.

Nosečnicam in ženskam v obdobju do dveh tednov po porodu, ki so bile v stiku z gripo, profilaktično predpišemo zaviralce nevraminidaze, ki so učinkoviti za preprečevanje gripe, povzročene z virusoma A in B. Na razpolago imamo oseltamivir in zanamivir. Oseltamivir je v peroralni obliki, predpišemo ga v odmerku 75 mg enkrat dnevno, skupno 10 dni. Zanamivir je v obliki pršila, predpisujemo ga v enkratnem dnevnem odmerku 10 mg (2 vpiha po 5 mg), skupno 10 dni. V primerih pojava odpornosti na zaviralce nevraminidaze, lahko morda uporabimo še starejši zdravili, amantidin ali rimantadin, oba v odmerku 100 mg dvakrat dnevno, skupno 5–7 dni. Učinkoviti sta le proti virusu gripe tipa A, proti njima se je že v veliki meri pojavila odpornost, vendar sta se izkazali kot občutljivi v nekaterih primerih odpornosti na zaviralce nevraminidaze. Vsa omenjena protivirusna zdravila so po FDA uvrščena v kategorijo C, kamor sodijo zdravilne učinkovine, za katere so raziskave pokazale škodljivost pri živalih, kontroliranih raziskav pri ljudeh ni ali pa ni raziskav niti za ljudi niti za živali. Zdravila iz te skupine je priporočljivo

uporabljati samo, če dobrobit odtehta tveganje.

Ameriški center za nadzor in preprečevanje bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) priporoča cepljenje vseh oseb, starih več kot šest mesecev. V času pojava gripe je smiselno cepljenje nosečnic s trivalentnim ali štirivalentnim inaktiviranim cepivom, čigar uporaba v nosečnosti je varna, živo cepivo pa je kontraindicirano. Najbolj smotrno bi bilo, da bi se nosečnice pred načrtovano nosečnostjo jeseni cepile proti gripi, ker bi s tem zaščitile sebe in otroka. Zaščito bi dosegle z inaktiviranim mrtvim cepivom ali z živim, oslabljenim cepivom *(34–36)*.

Obolelim nosečnicam postavimo diagnozo gripe na osnovi klinične slike in epidemioloških okoliščin. Najpomembnejša je osamitev virusa iz brisa nazofarinksa. Za hitro določanje virusa influence uporabljamo indirektno imunoflorescenčno metodo. Vzorce vzamemo v prvih 72 urah. Predpišemo jim zdravljenje z zaviralci nevraminidaze v odmerku 75 mg/12 ur, skupno 5 dni.

Tveganje za plod

Prebolevanje gripe pri nosečnici praviloma neposredno ne poškoduje ploda, lahko pa zaradi težkega poteka bolezni pri materi povzroči zaplete, ki vplivajo na izid nosečnosti in plodovo zdravje. Redka poročila omenjajo povečano tveganje za pojav malformacij ploda, kot so razcepljena ustnica, okvare nevralne cevi, okvare srca *(37, 38)*. Opisujejo tudi povečano tveganje za splav, prezgodnji porod, nizko porodno težo, zaostanek v rasti ploda in smrt ploda *(39, 40)*.

Posebnih testiranj ne izvajamo, postopke opravimo pri nosečnici. Priporočajo običajno sledenje nosečnice in ploda *(31)*.

Postopki pri novorojenčku, ki je prišel v stik z virusom gripe v obporodnem ali poporodnem obdobju

Novorojenček oz. dojenček do šestega meseca starosti je zaščiten le, če ima materina protitelesa, ki pa so prisotna le v primeru, da se je mati pred načrtovano nosečnostjo ali v poteku nosečnosti cepila proti gripi. Medtem ko retrogradni raziskavi o učinkih cepljenja v nosečnosti nista pokazali pomembnih rezultatov, pa je kasneje nastala prospektivna raziskava pokazala, da cepljenje v nosečnosti pomembno zmanjša tveganje za nastanek gripe in hospitalizacijo zaradi gripi podobne bolezni med otroki, mlajšimi od šestih mesecev. Otroke lahko cepimo šele v starosti šestih mesecev in več *(34, 41–43)*.

Protivirusnih zdravil, ki jih imamo na razpolago za preprečevanje in zdravljenje gripe, ne smemo predpisati novorojenčkom. V poštev pridejo za osebe v starosti enega leta ali več (oseltamivir) oz. v starosti pet let in več (zanamivir, amantadin, rimantadin) *(34)*.

Priporočajo, da zdravega novorojenčka, ki se rodi ob predvidenem roku nosečnici s sumom na gripo ali z dokazano gripo, prehodno ločimo od matere. Ločitev traja prvih 48 ur zdravljenja matere s protivirusnimi zdravili, oz. dokler je brez vročine več kot 24 ur (brez antipiretičnega zdravljenja) in je sposobna nadzorovati kašelj in izločke dihal *(44)*. Novorojenček lahko prejema zbrano materino mleko.

POSTOPKI PRI STIKU Z ENTEROVIRUSI ALI UGOTOVLJENI OKUŽBI Z ENTEROVIRUSI V NOSEČNOSTI IN PRI NOVOROJENČKU

Enterovirusne okužbe so med otroki pogoste, edini vir okužbe je človek. Prenašajo se fekalno-oralno, preko dihal in preko matere na otroka v obporodnem obdobju. V bolnišnicah lahko nastanejo izbruhi. Okužbe se pojavljajo sezonsko, od junija do oktobra. Inkubacija traja 3–6 dni, izjema je hemoragično vnetje očesne veznice (24–72 ur).

Večina enterovirusnih okužb je asimptomatskih. Kadar se bolezen klinično izrazi, se običajno kaže kot nespecifično vročinsko stanje. Zlasti pri majhnih otrocih nas lahko vodi v diferencialno diagnostično razmišlja-

nje o sepsi. Klinično se okužbe lahko kažejo še kot okužbe dihal, prizadetost kože, živčevja, prebavil, sečil, oči, srca in mišic *(45, 46)*.

Postopki pri stiku z enterovirusi v nosečnosti

Tveganje za mater

Tveganje za okužbo z enterovirusi je večje pri nosečnicah, ki nimajo predhodno pridobljenih protiteles proti bolezni. Okužba z enterovirusi poteka kot pri ostali populaciji, večinoma asimptomatsko ali pa kot blaga bolezen.

Tveganje za plod

Enterovirusi ne prehajajo preko posteljice in praviloma ne povzročajo okvare ploda. Okužbe tudi ne povezujejo neposredno z nastankom splava ali s prezgodnjim porodom, vendar pa lahko okužba, kot vsako vročinsko stanje, sproži različne zaplete *(47–49)*. Posamezna poročila povezujejo okužbo matere z razvojem okvar ploda, kot so: zastoj rasti, okvara osrednjega živčevja, nekroza jeter, pojav izpuščaja ter prizadetost srca (miokarditis, perikarditis) *(50–52)*. Na splošno lahko nosečnico, ki zboli za enterovirusno okužbo, pomirimo glede morebitnih neugodnih učinkov na plod. Priporočajo rutinsko sledenje nosečnice in ploda *(1, 45, 46)*.

Postopki pri okužbi z enterovirusi pri novorojenčkih

Novorojenčki pridobijo okužbo večinoma od matere, lahko tudi s stikom iz okolja. Zlasti tiste, ki nimajo materinih serotipno-specifičnih protiteles, ogroža težji potek bolezni (sepsa, meningoencefalitis, miokarditis, hepatitis, koagulopatije) *(1, 45, 53)*. Nekateri serotipi enterovirusov lahko povzročijo pri novorojenčku fulminanten potek bolezni. Nosečnice, ki zbolijo zadnji teden pred porodom, okužijo plod preko cervikalne sluzi ali preko krvi ob viremiji *(52)*. Izid okužbe pri novorojenčku je izrazito odvisen od prisotnosti ali odsotnosti pasivno prenešenih protiteles od matere *(54)*. Večina novorojenčkov zboli 3.–7. dan po rojstvu. Težak potek enterovirusne okužbe se pokaže z dvema značilnima kliničnima sindromoma, kot akutni miokarditis ali kot fulminantni hepatitis *(55)*.

Pri preprečevanju je zelo pomembna higiena rok. V intenzivnih enotah, kjer zdravijo novorojenčke, lahko okužbo z enterovirusi preprečujejo z aplikacijo IVIG, vendar jih uporabimo le izjemoma, saj je njihov učinek negotov *(56)*.

Zdravljenje enterovirusnih okužb novorojenčkov je podporno. Pri zdravljenju hudo bolnih nedonošenčkov so z uspehom uporabili plekoranil v odmerku 5 mg/kg dnevno, skupno 5–7 dni. Zdravilo pa se v enakem odmerku ni izkazalo kot učinkovito pri donošenih novorojenčkih s kronično enterovirusno okužbo, saj so umrli kljub zdravljenju, verjetno zaradi kasno ugotovljene bolezni in posledično kasno uvedenega zdravljenja *(57, 58)*.

ZAKLJUČEK

Virusne okužbe, kot so norice, rdečke, ošpice, gripa in enterovirusne okužbe, lahko neugodno vplivajo na nosečnico in razvijajoči se plod oz. novorojenčka. Za nosečnico je pomembno, da pozna svoj cepilni status in anamnezo o prebolelih izpuščajnih boleznih. To predstavlja osnovo za odločitve o morebitnih nadaljnjih ukrepih v primerih, ko nosečnica pride v stik z nalezljivo boleznijo ali celo zboli. Kadar se izkaže, da nosečnica nima imunosti po preboleli bolezni ali ustreznem cepljenju, jo je treba čim prej zaščititi. Za preprečevanje posamezne okužbe ali za omilitev njenega poteka imamo na razpolago imunoglobuline (norice, rdečke, ošpice), ki pa jih je treba aplicirati v določenem časovnem okvirju, sicer niso učinkoviti. Samo v primeru izpostavitve noricam ali gripi imamo na razpolago tudi ustrezna protivirusna zdravila, ki jih lahko dokaj varno uporabimo v občutljivem obdobju nosečnosti. Za preostale virusne okužbe protivirusnih zdravil ni.

LITERATURA

1. Morgam-Capner P, Crowcroft NS; PHLS Joint Working Party of the Advisory Committees of Virology and Vaccines and Immunisation. Guidelines on the management of, exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy). Commun Dis Publ Health. 2002; 5: 59–71.
2. Whitley RJ. Varicella-zoster virus. In: Mandell LG, Bennett EJ, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 1780–5.
3. Ahčan J, Rojko T, Matičič M. Preprečevanje bolezni, ki jih povzroča virus varicella-zoster. In: Beović B, Strle F, Tomažič J, eds. Novosti v infektologiji, Preprečevanje okužb: imunoprofilaksa in kemoprofilaksa. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje, SZD; 2012. p. 72–83.
4. Heuchan AM, Isaacs D. The management of varicella-zoster virus exposure and infection in pregnancy and the newborn period. Australasian Subgroup in Paediatric Infectious Diseases of the Australasian Society for Infectious Diseases. Med J Aust. 2001; 174: 288–92.
5. Shrim A, Koren G, Yudin MH, et al. Maternal Fetal Medicine Committee. Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. 2012; 34 (3): 287–92.
6. Tunbridge AJ, Breuner J, Jeffery KJM. Chickenpox in adults – clinical management. J Infect. 2008; 57: 95–102.
7. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, et al. Risk factors and outcome of varicella-zoster virus pneumonia in pregnant women. J Infect Dis. 2002; 185: 422–7.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of VariZIG-United States, 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013; 62: 574–6.
9. Smego RA Jr, Asperilla MO. Use of acyclovir for varicella pneumonia during pregnancy. Obstet Gynecol. 1991; 78: 1112–6.
10. Matičič M, Gregorčič S. Norice pri odraslih. In: Beović B, Strle F, Tomažič J, eds. Problemi protimikrobne odpornosti v Sloveniji: ali znamo odgovoriti? Nalezljive izpuščajne bolezni. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje, SZD; 2011. p. 233–42.
11. Wallace MR, Bowler WA, Murray NR, et al. Treatment of adult varicella with oral acyclovir. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1992; 117 (5): 358–63.
12. Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984–1999. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2004; 70 (4): 201–7.
13. Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy: revisited. Reprod Toxicol. 2006; 21: 410–20.
14. Degani S. Sonographic findings in fetal viral infections: a systematic review. Obstet Gynecol Surv. 2006; 61: 329–36.
15. Marin M, Guris D, Chaves S, et al. Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 2007; 56: 1–40.
16. American Academy of Pediatrics. Varicella-Zoster Infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, et al., eds. Red book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 714–27.
17. Gnann JW Jr. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. J Infect Dis. 2002; 186 Suppl 1: S91–8.
18. Gershon AA. Rubella virus (German measles). In: Mandell LG, Bennett EJ, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 2172–232.
19. American Academy of Pediatrics. Rubella. In: Pickering LK, Baker Cj, Kimberlin DW, et al., eds. Red book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 579–84.
20. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at succesive stages of pregnancy. Lancet. 1982; 2 (8302): 781–4.
21. Enders G, Nickel-Pacher U, Miller E, et al. Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. Lancet. 1988; 1 (8600): 1445–7.
22. Morgan-Capner P, Miller E, Vurdien JE, et al. Outcome of pregnancy after maternal reinfection with rubella. Commun Dis Rep Rev. 1991; 1: R57–9.
23. Gershon AA. Measles virus (Rubeola). In: Mandell LG, Bennett EJ, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 2229–36.

24. American Academy of Pediatrics. Measles. In: Pickering LK, Baker Cj, Kimberlin DW, et al., eds. Red book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 444–55.
25. Grgič - Vitek M, Frelih T, Mrvič T, et al. Pojav ošpic v Sloveniji: ali smo pripravljeni? In: Beović B, Strle F, Tomažič J, eds. Problemi protimikrobne odpornosti v Sloveniji: ali znamo odgovoriti?. Nalezljive izpuščajne bolezni. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje, SZD; 2011. p. 206–13.
26. Atmar RL, Englund JA, Hammil H. Complications of measles during pregnancy. Clin Infect Dis. 1992; 14 (1): 217–26.
27. Siegel M, Fuerst HT. Low birth weight and maternal virus diseases. A prospective study of rubella, measles, mumps, chickenpox, and hepatitis. JAMA. 1966; 197 (9): 680–4.
28. Siegel M, Fuerst HT, Peress NS. Comparative fetal mortality in maternal virus diseases. A prospective study on rubella, measles, chickenpox and hepatitis. N Engl J Med. 1966; 274 (14): 768–71.
29. IVZ: Ošpice – algoritem ukrepanja [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2011 [citirano 2013 Mar 31]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/Mp.aspx/Algoritem_o%c5%a1pic.pdf?ni=150&pi=5&_5_attachmentID=3637&_5_attachmentName=Algoritem+o%u0161pic&_5_mimeType=application%2fpdf&_5_action=DownloadAttachment&pl=150-5.3.-
30. Treanor JJ. Influenza viruses, including avian influenza and suine influenza. In: Mandell LG, Bennett EJ, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 2265–88.
31. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Pickering LK, Baker Cj, Kimberlin DW, et al., eds. Red book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 400–12.
32. Erlikh IV, Abraham S, Kondamudi VK. Management of influenza. Am Fam Physician. 2010, 82 (9): 1087–95.
33. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet. 2009; 374 (9688): 451–8.
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2013–2014. MMWR Recomm Rep. 2013; 62 (7): 1–43.
35. Antiviral drugs for influenza. Med Lett Drugs Ther. 2009; 51 (1325): 89–92.
36. Pool V, Iskander J. Safety of influenza vaccination during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2006; 194: 1200–1.
37. Acs N, Bánhidy F, Puhó, et al. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2005; 73 (12): 989–96.
38. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. Emerg Infect Dis. 2008; 14 (1): 95–100.
39. Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. Am J Obstet Gynecol. 2011; 205 (1): 10–8.
40. Haberg SE, Trogstad L, Gunnes N, et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. N Engl J Med. 2013; 368 (4): 333–40.
41. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. N Engl J Med. 2008; 369: 1555–64.
42. Steinhoff MC, Omer SB. A review of fetal and infant protection associated with antenatal influenza immunization. Am J Obstet Gynecol. 2012; 207 3 Suppl: S21–7.
43. France EK, Smith-Ray R, McClure D, et al. Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006; 160: 1277–83.
44. CDC: Prevention Strategies for Seasonal Influenza in Healthcare Settings [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2014 [citirano 2014 Mar 31]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/healthcaresettings.htm
45. American Academy of Pediatrics. Enterovirus (Nonpoliovirus) Infections. In: Pickering LK, Baker Cj, Kimberlin DW, et al., eds. Red book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 287–8.
46. Basso NG, Forseca ME, Garcia AG, et al. Enterovirus isolation from fetal and placental tissues. Acta Virologica. 1990; 34: 49–57.
47. Amstey MS, Miller RK, Menegus MA, et al. Enterovirus in pregnant women and the perfused placenta. Am J Obstet Gynecol. 1988; 158: 775–82.

48. Johansson ME, Hölmstrom S, Abebe A, et al. Intrauterine fetal death due to echoviruses 11. Scand J Infect Dis. 1992; 24: 381–5.

49. Modlin JF. Fatal echovirus 11 disease in premature neonates. Pediatrics. 1980; 66: 775–80.

50. Brown GC, Karunas RS. Relationship of congenital anomalies and maternal infection with selected enteroviruses. Am J Epidemiol. 1972; 95 (3): 207–17.

51. Gauntt CJ, Gudvangen RJ, Brans YW, et al. Coxsackievirus group B antibodies in the ventricular fluid of infants with severe anatomic defects in the central nervous system. Pediatrics. 1985; 76 (1): 64–8.

52. Jones MJ, Kolb M, Votava HJ, et al. Case reports. Intrauterine echovirus type II infection. Mayo Clin Proc. 1980; 55 (8): 509–12.

53. Nagington J, Gandy G, Walker J, et al. Use of normal immunoglobulin in an echovirus 11 outbreak in a special-care baby unit. Lancet. 1983; 2 (8347): 443–6.

54. Berry PJ, Nagington J. Fatal infection with echovirus 11. Arch Dis Child. 1982; 57 (1): 22–9.

55. Gear JH, Measroch V. Coxsackievirus infections of the newborn. Prog Med Virol. 1973; 15: 42–62.

56. Tebruegge M, Curtis N. Enterovirus infection in neonates. Semin Fetal and Neonatal Med. 2009; 14: 222–7.

57. Desmond RA, Accortt NA, Talley L, et al. Enteroviral meningitis: natural history and outcome of plecoranil therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 2409–14.

58. Kmet Lunaček N, Matičič M, Arnež M, et al. Sodobne indikacije za usmerjeno zdravljenje in preprečevanje nekaterih virusnih bolezni. In: Beović B, Strle F, Tomažič J, eds. Problemi protimikrobne odpornosti v Sloveniji: ali znamo odgovoriti? Nalezljive izpuščajne bolezni. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje, SZD; 2011. p. 243–55.

STOPENJSKA OBRAVNAVA POPORODNE KRVAVITVE

Manfred G Moertl[1], Thierry Girard[2], Dietmar Schlembach[3]

Management of Post Partum Hemorrhage: A Step by Step Approach

Postpartum hemorrhage (PPH) constitutes a major cause of maternal morbidity in the developed world. In addition to the rising C-section rate, the increased use of oxytocin seems to be the main cause of the increasing incidence of PPH. In 2011, 22 experts from Germany, Austria and Switzerland have developed a step-by-step algorithm for the management of PPH which is currently established in these three countries. In the four steps of escalation, the severity of the obstetric complication is approximated by specific measures. The aim is to stop the bleeding within a reasonable timeframe and at the same time to maintain the quality of treatment.

The first step involves the clinical evaluation of the reason for PPH (4 T's) and underlines the importance of proper estimation of blood loss. Because such estimation (and thereby the diagnosis of PPH) is at present often imprecise in early bleeding situations, it seems important not to generate any side effect for the mother with respect to interventions or medication. In the next phase of step one, only oxytocin receptor agonist (oxytocin, carbetocin) in a hemodynamic inert dose will be used. The implementation of Misoprostol in this step as an additional drug has been discussed.

The second step is to switch to the second line uterotonics (sulprostone), combined with a prophylactic treatment of clotting with tranexamic acid and fibrinogen. This part of management denotes the interdisciplinary approach (obstetrics and anesthesia) of this algorithm and should take place in the operating theatre.

In step three, the tamponade of the uterine cavity by balloon device as a bridging procedure or as a therapeutic option should be considered.

In step four, Damage Control Surgery (DCS) is recommended in case of any hemodynamic instability or conservative surgical treatment (B-lynch, etc.) or subtotal embolisation of the uterus in case of hemodynamic stability. Using DCS hysterectomy can be avoided in most of the cases.

The sequence of steps depends on the persistence of the vaginal bleeding despite the exhaustion of all possibilities in the appropriate treatment path whereat the steps are completed consecutively.

[1] Klinikum Klagenfurt, Interdisciplinary Centre for Gynecology, Gynecooncology and Feto-Maternal Medicine, Feschnigstrasse 11, A - 9020 Klagenfurt
[2] UniversitätsSpital Basel, Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine CH - 4031 Basel
[3] Friedrich-Schiller-University Jena - University Clinic, Dept. of Obstetrics / Prenatal Diagnosis and Fetal Physiology, Bachstraße 18, D - 07743 Jena

Members of the consensus group (Člani delovne skupine):
Wolfgang Arzt (A), Ernst Beinder (D), Christoph Brezinka (A), Kinga Chalubinski (A), Dietmar Fries (A), Thierry Girard (CH), Wiebke Gogarten (D), Bernd-Joachim Hackelöer (D), Hanns Helmer (A), Wolfgang Henrich (D), Irene Hösli (CH), Peter Husslein (A), Franz Kainer (D), Uwe Lang (A), Manfred G. Mörtl (A), Georg Pfanner (A), Werner H. Rath (D), Dietmar Schlembach (D), Ekkehard Schleussner (D), Horst Steiner (A), Daniel Surbek (CH), Roland Zimmermann (CH)

Stopenjska obravnava poporodne krvavitve

Poporodna krvavitev (PPK) predstavlja enega glavnih vzrokov maternalne obolevnosti v razvitem svetu. Eden glavnih razlogov zanjo je poleg naraščajočega deleža carskih rezov tudi vse pogostejša raba oksitocina v klinični praksi. Leta 2011 je skupina 22 strokovnjakov iz Nemčije, Avstrije in Švice oblikovala stopenjski algoritem za obravnavo poporodne krvavitve, ki je za zdaj v uporabi v teh treh državah.

Ukrepi so glede na resnost poporodnih zapletov razdeljeni v štiri korake, v vsakem se uporabljajo specifični postopki. Cilj pa je zaustavitev krvavitve v čim krajšem možnem času in s čim manj negativnimi posledicami zdravljenja za pacientko.

Prvi korak predstavlja ugotavljanje vzroka krvavitve (pravilo 4 T) in natančna ocena izgube krvi. Ker je slednja v zgodnji fazi pogosto nenatančna in je od tega odvisna tudi sama diagnoza PPK, je pomembno, da bolnici s terapijo ne povzročimo nepotrebnih stranskih učinkov postopkov ali zdravil. V nadaljevanju je v sklopu prvega koraka predvidena zgolj uporaba agonistov oksitocina (oksitocina, karbetocina) v hemodinamsko inertnem odmerku. Uporaba misoprostola na tej stopnji je še predmet razprav.

V drugem koraku je predviden prehod k uporabi uterotonikov druge izbire (npr. sulprostona) v kombinaciji s profilaktično antifibrinolitično terapijo s traneksamsko kislino in fibrinogenom. Tu algoritem poudarja, da je ključen interdisciplinarni pristop porodničarja in anesteziologa, zato je potrebno, da se ta korak odvija v operacijski dvorani.

Pri tretjem koraku se kot premostitveni ali terapevtski poseg priporoča tamponada maternice z balonom.

V četrtem koraku se ob hemodinamski nestabilnosti priporoča t. i. kirurgija za omejevanje škode (angl. *damage control surgery*, DCS), pri hemodinamsko stabilni bolnici pa konservativna kirurgija (npr. B-Lynchev šiv) ali subtotalna embolizacija maternice. V večini primerov se ob uporabi DCS histerektomiji lahko izognemo.

Če vaginalna krvavitev vztraja kljub uporabi vseh možnosti v določenem koraku, se odločimo za naslednji korak in spet uporabimo vse možnosti zdravljenja.

NAGRAJENCI ZDRUŽENJA ZA PERINATALNO MEDICINO

Lili Steblovnik[1]

Prim. mag. Alenka Sketelj, dr. med., porodničarka in ginekologinja

Življenje naj bo dobro, a ne presladko.

Alenka Milkovič se je rodila 10. 4. 1948 v Ljubljani. Zaradi očetove službe je otroštvo v družini z dvema mlajšima sestrama preživela ob morju (v Splitu in Šibeniku na Hrvaškem). Po očetovi upokojitvi, se je družina preselila v Koper, kjer je Alenka obiskovala gimnazijo in leta 1966 maturirala. Študij je nadaljevala na Medicinski fakulteti v Ljubljani in leta 1972 diplomirala. Že med študijem je spoznala življenjskega sopotnika, sedaj akademika, prof. Janeza Sketlja. Leta 1973 si je začrtala življenjsko pot. Poročila se je in soprogu vsa nadaljnja leta stala ob strani pri gradnji akademske kariere. V istem letu, je po opravljenem stažu, dobila zaposlitev kot specializantka ginekologije in porodništva na Ginekološki kliniki v Ljubljani, kjer je do upokojitve aktivno prispevala k razvoju perinatalne medicine pri nas.

Med specializacijo je del izobraževanja opravila na Ginekološki kliniki univerzitetne bolnišnice v Sacramentu, ZDA (tedaj pod vodstvom prof. dr. Kenetha Niswanderja). Tam, v sončni Kaliforniji, se je navdušila nad perinatologijo in se spoznala z osnovami ultrazvočne preiskave nosečnice. V začetku leta 1980 je postala specialistka ginekologije in porodništva in se odločila za delo v porodništvu, oz. perinatologiji – takrat novi stroki znotraj ginekologije in porodništva.

K razvoju perinatologije v Sloveniji je prispevala s poglobljenim znanjem o ultrazvoku, ki se je uveljavljal kot nepogrešljiva preiskovalna metoda v nosečnosti. Leta 1992 je na Univerzi v Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr. Asima Kurjaka, magistrirala z delom Vrednost tehnike barvnega doplerja za ocenjevanje krvnega obtoka ploda. Znanje ultrazvoka je ves čas nadgrajevala in ga prenašala naprej. Kot predavateljica je sodelovala na ultrazvočnih šolah, ki so bile organizirane pod okriljem Ginekološke klinike v Ljubljani. Znanje specializantov je natančno preverjala na obveznih kolokvijih.

Od leta 1982 je bila vodja Oddelka za patološko nosečnost, od leta 1999 pa vodja novonastalega Perinatalnega dnevnega centra (PDC). Kot vodja PDC je postavila standard za usklajeno sodelovanje multidisciplinarnega tima pri obravnavi bolnih nosečnic, z vzgledom pri nosečnicah s sladkorno boleznijo. Uspešno je povezala interniste – diabetologe s perinatologi, kar je prispevalo k izmenjavi znanja in vedno boljšim perinatalnim rezultatom.

Prim. mag. Alenka Sketelj je svoje poklicno poslanstvo našla v perinatologiji, v vodenju nosečnosti pri bolnicah s prej obstoječo sladkorno boleznijo. Postavila je temelje za presejalno odkrivanje nosečnostne sladkorne bolezni. Kvaliteto perinatalne skrbi je izboljševala s poglobljenim znanjem ultrazvoka. Prepoznavnost si je zagotovila z neomajno vztrajnostjo in natančnostjo pri ozaveščanju sodelavcev in laične javnosti

[1] Mag. Lili Steblovnik, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

o pomembnosti odkrivanja nosečnostne sladkorne bolezni.

Svoje bogato znanje je prenašala številnim specializantom in študentom medicine, predavala je medicinskim sestram in babicam ter sodelavcem na kongresih doma in v tujini.

Nosečnice in ginekološke bolnice so cenile njeno strokovnost in čutile, da se je v njihove težave poglobila in jim prisluhnila. Njena ambulanta za patološko nosečnost je bila ena najbolj obremenjenih. Za bolnice je celostno in natančno poskrbela. Večina prekomerno prehranjenih nosečnic razvije nosečnostno sladkorno bolezen in pogosto so zato obiskovale ambulanto prim. Sketljeve. Spodbujala jih je k uživanju diete za sladkorno bolezen in k primerni telesni aktivnosti. Kadar je bilo potrebno, jim je brez zadržkov povedala, da so predebele in njihov indeks telesne mase odločno zapisala na karton. Ob utrazvočnih pregledih ni bilo diplomatske »slabe transoničnosti« ampak kar – debelost.

Kljub resnicoljubnosti, je nosečnice spoštovala in se zanje zavzemala, ne glede na njihov socialni status. Njen odnos in stokovno skrb dobro povzame njen citat: '*Šele po večletnem delu z nosečnicami s sladkorno boleznijo nas bo nekega dne presunilo spoznanje, da z njimi pravzaprav ne delamo v ozračju veselega pričakovanja, kot se to dogaja pri zdravih nosečnicah. Vedno so nekje v ozadju skriti dvomi in strahovi, ali se bo vse v redu izteklo. Zdravniki moramo včasih nosečnici ali obema staršema sporočati slabe novice, ali skupno z njimi reševati težke dileme. Večinoma so te bodoče mamice kljub temu optimistične in vedre, vse brez izjeme pa so pripravljene storiti prav vse, da skupno s svojimi najbližjimi in s svojimi zdravniki pridejo do toliko želenega cilja: zdravega otroka.*'

Kot sodelavka je bila skromna, a v svojih prepričanjih vztrajna in iskrena. Kot prijateljica je topla in nevsiljiva. Ne le nosečnice, tudi sodelavci smo čutili, da nam prisluhne. Prav za vsakega je vedela, kakšno kavo ali čaj pije najraje in katera je njegova skodelica. Na jutranjih neformalnih sestankih nas je s pripravljenim napitkom gostoljubno pocrkljala in tako poskrbela za sproščen začetek delovnega dne.

Alenka Sketelj v življenju čas odmerja dvema vlogama: vodenju nosečnosti in vodenju družine. Uspelo ji je živeti strokovno plodno, znanje deliti in prenašati na mlajše, dežurati, ob tem pa podpirati 'profesorjevo' kariero in uspešno vzgojiti dva ustvarjalna sina. Po letih ukvarjanja s stroko, popoldanskega dela, dežurstev in polnih ambulant, je zlahka prenesla svojo energijo in iskrivost na družinski del. Prepričana sem, da so njeni dnevi še bolj polni, sedaj vnukov, klavirja, filmov, knjig, jezikov, potovanj ...

Matija Kozak[1]

Polona Peternel, dr. med.

Z upokojitvijo profesor Polone Peternel je nastala velika vrzel, ki smo jo najbolj občutili njeni sodelavci, posredno pa tudi njeni bolniki, ki so še mesece in več spraševali po njej. To je verjetno največje priznanje, ki ga lahko zdravnica, ki je vse svoje delovno obdobje zares posvetila prav bolnikom, dobi. Pri tem ne gre le za strokovnost, ki je seveda pri delu zdravnika zelo pomembna, temveč tudi za tisto nenapisano, kar nejasno poimenujemo človeški pristop. Tu gre za sprejetost, varnost in toplino, ki jo v današnjem času vsi, ki padejo v zdravstveni sistem, pogrešajo. Tega se ne da naučiti, je treba živeti in je del polne osebnosti dobrega zdravnika, kar profesor Peternel nedvomno je. Pri tem je njeno ravnanje vodila tudi visoka strokovnost, saj je z nenehnim izpopolnjevanjem svojega znanja širila vedenje o področjih, ki se jim je posvetila. Svoje znanje je nesebično posredovala naprej in bila vedno trdna opora svojim kolegom. Njena mnenja so bila kar nekakšna doktrina tudi tam, kjer nismo imeli podatkov, na katere bi se oprli. S svojim ravnanjem je ustvarjala vzdušje, ki je »potegnilo« naprej tudi druge sodelavce ne glede na njihov profil, znanje ali zavzetost. Znala je pritegniti tudi mlade, kar dokazujejo številne študentske naloge, ki so bile narejene pod njenim mentorstvom. V stroki je začela in izpeljala številne nove projekte in prav na področju venske tromboze povezane s hormonsko kontracepcijo in nosečnostjo je njeno pionirsko delo najbolj vidno. Na področju preprečevanja in zdravljenja venske tromboze pri pri mladih dekletih, kasnejših nosečnicah in porodnicah je uvedla nov sodoben pristop in skupaj s kolegi porodničarji in ginekologi postavila ukrepanje pri tej občutljivi in ogroženi skupini na trdne temelje. Tu, še posebej, se je izkazal njen celosten pristop k bolnici, osebi, ki išče pomoč, saj pri tem ne gre samo za golo strokovno ukrepanje, ki predpisuje zdravila in posege, temveč tudi za topel pristop z razčiščevanjem strahov in ustvarjanjem zaupanja, kar je ena izmed številih odlik profesor Peternelove. Na tem področju je zastavila tudi več strokovnih vprašanj, na katera je odgovorila v svojem raziskovalnem delu in hkrati utrla raziskovalno pot tudi svojim kolegom. V trdi borbi z birokratskim aparatom zdravstvenih institucij je postavila temelje za sodobno obravnavo bolnikov potrebnih antikoagulacijskega zdravljenja. Vedno pa jo je zanimalo tudi novo. Njena objavljena raziskovalna dela so vredna spoštovanja. Raziskovalni nemir, ki krasi dobrega raziskovalca in želja po vedenju, sta bili pri profesor Peternelovi prisotni tudi takrat, ko se je nanjo zgrnila vsa rutina. Tudi ta ji ni bila nikoli odveč in do upokojitve se ni umaknila v ozadje. Vztrajala je tako pri rutinskem kot tudi pedagoškem in raziskovalnem delu z istim elanom, ki je odlikoval celo njeno poklicno pot. S svojim zgledom je postavila vzor svojim sodelavcem, ki jo v vsakdanjih pogovorih še vedno citirajo in ji poizkušajo slediti.

[1] Prof. dr. Matija Kozak, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Janez Babnik[1]

Dragica Zelinka, višja medicinska sestra

Je bila dolgoletna nadzorna sestra Enote za intenzivno nego in terapijo novorojenčkov v Porodnišnici Ljubljana. S svojim delom in osebnostjo je oddelku pustila neizbrisen pečat.

Rodila se je 6. avgusta leta 1948. Po končani gimnaziji se je vpisala na Višjo šolo za zdravstvene delavce, oddelek za medicinske sestre in leta 1971 diplomirala. Zaposlila seje v Centralnem otroškem dispanzerju v Ljubljani. Želja po znanju in delu z novorojenčki jo je pripeljala v ljubljansko porodnišnico, kjer je sodelovala pri raziskovalni nalogi »Nedonošenček« pod vodstvom prim. dr. Božene Sernec-Logar, takratne predstojnice neonatalne službe v porodnišnici.

Zaradi njene natančnosti in srčnosti jo je primarij dr. Sernečeva leta 1975 predlagala in postavila na mesto nadzorne medicinske sestre Oddelka za intenzivno nego novorojenčkov. Pred njo pa so bile velike preizkušnje, saj je prišel čas novih načrtovanj in selitev. Najprej je bila selitev oddelka iz starih prostorov intenzivne nege v porodnišnici na Šlajmerjevi ulici 3 v nove prostore zgradbe Univerzitetnega kliničnega centra. Kljub številnim novim aparaturam in inkubatorjem je pod njenim strokovnim vodstvom delo potekalo nemoteno in nega novorojenčkov je postala moderna, podobna tisti v razvitem svetu. V naslednjih letih pa je prišlo do sprememb, ki so bile velik izziv za njeno profesionalno rast. V Sloveniji smo uvedli tako imenovan transport novorojenčkov »in utero«, to je transport mater pred rojstvom otroka iz manjših v dve veliki porodnišnici, zaradi česar se je število rojenih najmanjših nedonošenčkov v Porodnišnici Ljubljana skokovito povečalo. Skoraj hkrati smo uvedli tudi intenzivno zdravljenje novorojenčkov v sami porodnišnici. Po svojem kratkem izobraževanju na Kliničnem oddelku otroške kirurgije in intenzivne terapije, ji je v pol leta uspelo usposobiti sestre za povsem nove pristope do hudo bolnih novorojenčkov. Postopki intubacije, zdravljenje z umetno ventilacijo, pravočasno odkrivanje in preprečevanje zapletov ob umetni ventilaciji, uvajanje katetrov in drenaž telesnih votlin, vse to je pod njenim strokovnim vodstvom potekalo nemoteno. Znanje je prenesla na celoten sestrski tim in zdravniki smo hudo bolne novorojenčke in nedonošenčke zdravili tako kot da je intenzivna terapija obstajala že od nekdaj.

Ko je v 80. letih prišlo do odločitve o gradnji nove porodnišnice, so bile njene izkušnje v veliko pomoč pri načrtovanju in opremljanju novega oddelka, to je Enote za intenzivno nego in terapijo novorojenčkov. Čeprav je postala nadzorna sestra tega oddelka in bi bilo njeno delo lahko zgolj organizacijsko, nadzorno in učiteljsko, jo je enako privlačilo tudi delo z nebogljenimi novorojenčki. Nepogrešljivi so bili njena pomoč in nasveti pri uvajanju novih metod zdravljenja, kot so parenteralno hranjenje preko periferno uvedenih centralnih žilnih katetrov, priprava popolne parenteralne prehrane po principu »all in one« ali pri uvajanju zunanje drenaže likvorja. Poleg mnogih novosti v negi nedonošenčkov, ki so bile uveljavljene v svetu, je vpeljala tudi kangaroo metodo nege v veliko veselje staršev in v zadovoljstvo nedonošenčkov. Visoko

[1] Asist. dr. Janez Babnik, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

strokovno delo in odkritost v pogovoru sta ji v kolektivu postopoma utrdila položaj, ki ga zasedajo karizmatične osebnosti. Njeno mnenje in kritiko so upoštevale sodelavke, zdravniki in tudi vodstveno osebje klinike. Zaradi njene odprtosti pri pogovoru in razumevanja težav mladega kolektiva ter iskanju rešitev je dosegla, da so bili odnosi med osebjem dobri, kar je poleg strokovnosti eden od osnovnih pogojev za zadovoljstvo zaposlenih in za doseganje odličnih rezultatov v korist najmanjših. Odraz vsega je bilo visoko preživetje nedonošenčkov in zato uvrščanje Enote za intenzivno nego in terapijo novorojenčkov Porodnišnice Ljubljana in s tem tudi vse Slovenije v sam evropski vrh. Njeno delo je postalo vzor drugim, kar je spoznalo tudi Društvo medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov in ji leta 1999 podelilo Zlati znak ZZNS.

Svoje znanje je nesebično predajala sodelavkam in širšemu krogu na številnih strokovnih srečanjih doma in v tujini ter s tem častno zastopala svojo stroko in našo državo. Zato ni naključje, da so za dodatno izpopolnjevanje našo enoto izbrale številne sestre in zdravniki iz porodnišnic in oddelkov za intenzivno terapijo s področja bivše Jugoslavije.

Iz nje sta vedno žarela veselje in ljubezen do poklica, do »ZA DLAN VELIKIH OTROK«, kot jim je pravila sama, to pa ji je odpiralo vsa vrata v srca staršev in nas sodelavcev.

Z upokojitvijo leta 2005 pa je prišla do polnega izraza tudi njena druga velika ljubezen, družina, vnučki in Kurešček, ki se jim predaja z enakim zanosom in strastjo kot prej svojim nedonošenčkom. Prijatelji pa smo veseli, da si rada vzame čas tudi za nas in nas ob srečanjih navdihuje z radoživostjo in modrostjo.

Anita Prelec[1], Lea Ahčin[2]

Anica Bizjak, babica

Anči Bizjak, je rojena 2. avgusta 1955 na Hotavljah v Poljanski dolini. Bila je ena izmed zadnjih otrok v svojem kraju, ki je bila rojena doma in ne v porodnišnici.

Skupaj s svojo materjo samohranilko je najprej živela pri starih starših. Že tam je spoznala, kako pomembna je topla roka in prijazna beseda čim širšega kroga ljudi. Odraščala je skupaj s svojimi sestričnami in bratranci in se navadila živeti v velikem trigeneracijskem kolektivu.

V trgovino starega očeta, kasneje pa samo na vasovanje, so prihajali vsakovrstni ljudje. Bolj kot po nakupih so prišli po nasvet. Anči je gledala in poslušala, kako sta stari oče in mama jemala na dušo njihove težave in jim svetovala, kako bi bilo najbolje. Bilo je kot v dobri ordinaciji. Anči se je odločila, da bo nekoč tudi ona tako pomagala ljudem.

Sredi osnovne šole se je skupaj z materjo preselila v Škofjo Loko. Iz brezimne množice blokovskega naselja, jo je konec vsakega tedna vedno vleklo nazaj na Hotavlje. Stara mama jo je vedno pozdravila z značilnim »tet-te-se, kako je lepo, da si zopet tukaj«.

Ko se je konec osnovne šole odločila, da bo šla na srednjo babiško šolo, so jo vsi podprli. Vsi so se spominjali babic – legend, ki so svoje delo opravljale po škofjeloških hribih. Seveda je bila takrat, to je v prvi polovici sedemdesetih let, kranjska porodnišnica stara že skoraj dve desetletji, tako da je svojo prvo prakso opravljala kar v svoji bodoči službi.

Poleg neoporečne strokovnosti ima Anči lepe spomine na šolanje tudi zato, ker se je takoj na začetku šolanja spoprijateljila s skupino svojih sošolk, ki so se v duhu zdravega timskega dela ves čas medsebojno podpirale in prijateljujejo še danes, že skoraj štirideset let.

Predanost pacientkam, ki je bila vodilo njenim takratnim srednješolskim in višješolskim učiteljem, ji je ostalo do danes. To predanost in nekompliciranost je podedovala tudi od prve gaštejske generacije, s katero je imela srečo delati še nekaj let po letu 1979, ko se je zaposlila v kranjski porodnišnici. To so bili nekomplicirani otroci nekompliciranega časa.

V kranjski porodnišnici se je zaposlila na oddelku za intenzivno nego novorojenčkov. To delo je vestno opravljala in si tako pridobila veliko izkušenj.

Leta 1984 prevzela vodilno mesto v porodni sobi. V delo vodje je vložila vsa svoja znanja in organizacijske sposobnosti. Potreba po dodatnem izobraževanju jo je pripeljala v prvo generacijo, ki je leta 1993 nadaljevala višješolski študij zdravstvene nege ne drugi stopnji Pedagoške fakultete na programu zdravstvena vzgoja, s katerim si je pridobila naziv profesor zdravstvene vzgoje.

Anči Bizjak se zaveda potreb po strokovnem znanju, zato se stalno izobražuje. Svoja znanja kot izkušena mentorica prenaša na mlajše kolegice. Pri svojem delu je natančna in dosledna, kar sama pričakuje tudi od drugih.

Poleg vodje porodnega bloka je tudi namestnica glavne medicinske sestre, je aktivna članica projektne skupine za dvigovanje standarda kakovosti porodnišnice, pomaga pri organizaciji zahval donatorjem,

[1] Anita Prelec, dipl. m. s., mag. babištva, Predsednica Sekcije medicinskih sester in babic
[2] Lea Ahčin, dipl. m. s., Pomočnica direktorice za zdravstveno nego BGP Kranj

aktivno sodeluje pri izvedbi praktičnih vsebin pripravništva, skratka je dejansko človek in pol, ki aktivno sodeluje povsod in je velik zgled mlajšim kolegicam.

Aktivno sodeluje tudi v šoli za starše, strokovnih izpitih novo zaposlenih in projektu Novorojencu prijazna porodnišnica.

S svojim pozitivnim in doslednim delom občutno prispeva h kakovosti dela v Bolnišnici za ginekologijo in porodništvo Kranj. Pri njenem delu s porodnicami jo vodi visok etični in human odnos. Do svojih sodelavcev goji dobre medsebojne odnose. Vedno je pripravljena prisluhniti in pomagati.

Mislimo, da nam ne bo nihče oporekal, če napišemo, da so ji tako sodelavke kot nosečnice in porodnice hvaležne za vse, kar nam daje in ona daje resnično veliko!

Pri Sekciji medicinskih sester in babic Slovenije pri Zbornici – Zvezi smo mnenja, da je Anči Bizjak skozi desetletja s svojim znanjem, sposobnostmi in veščinami prispevala k razvoju babištva in prepoznavnosti poklica v slovenskem prostoru. Prav zato jo predlagamo za dodelitev najvišjega priznanje Združenja za perinatalno medicino Slovenije.

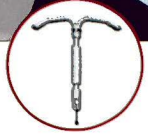
Kontracepcijske tabletke nisem vzela že

2 leti, 3 mesece in 4 dni

in ves ta čas sem bila več kot 99% zaščitena

NOVO
Zdravilo Jaydess® razvrščeno na pozitivno listo (P100)





Nova možnost kontracepcije, ki omogoča do 3 leta brezskrbnosti.

- brez dnevne, tedenske ali mesečne rutine[1]
- klinično preskušena pri ženskah, ki so ali še niso rodile[1, 2]
- visoka učinkovitost ob nizkem odmerku hormona[1, 2]
- preprosta vstavitev[2]
- hitra povrnitev plodnosti po odstranitvi[1]

jaydess®

Literatura:
[1] Jaydess Povzetek glavnih značilnosti zdravila • [2] Gemzell-Danielsson et al. Fertility and Sterility 2012; Vol 97 (3): 616-622

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

IME ZDRAVILA
Jaydess 13,5 mg intrauterini dostavni sistem
KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA
Intrauterini dostavni sistem vsebuje 13,5 mg levonorgestrela. Pomožne snovi: polidimetilsiloksanski elastomer, brezvodni koloidni silicijev dioksid, polietilen, barijev sulfat, črn železov oksid (E172), srebro
FARMACEVTSKA OBLIKA
intrauterini dostavni sistem (IUS). Velikost zdravila Jaydess: 28 mm x 30 mm x 1,55 mm
TERAPEVTSKE INDIKACIJE
Kontracepcija za obdobje do treh let.
ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:
Odmerjanje • Zdravilo Jaydess se vstavi v maternično votlino in učinkuje do tri leta.
Vstavitev in odstranitev/zamenjava • Priporočljivo je, da zdravilo Jaydess vstavljajo le zdravniki/zdravstveno osebje, ki imajo izkušnje z vstavljanjem IUS in/ali so bili usposobljeni za vstavljanje zdravila Jaydess. Zdravilo Jaydess se vstavi v maternično votlino v sedmih dneh po začetku menstruacije. Zdravilo Jaydess se lahko zamenja z novim sistemom kadar koli med ciklusom. Zdravilo Jaydess se lahko vstavi tudi takoj po splavu v prvem trimesečju nosečnosti. Po porodu je treba z vstavitvijo počakati, dokler se maternica ne zmanjša na normalno velikost, vendar se zdravila ne sme vstaviti prej kot šest tednov po porodu. Če je zmanjševanje maternice zelo upočasnjeno, se lahko počaka do 12 tednov po porodu. Če pride med vstavitvijo do težav in/ali se med vstavitvijo ali po njej pojavijo hude bolečine ali krvavitev, je treba takoj opraviti klinični pregled ter pregled z ultrazvokom in na ta način izključiti perforacijo. Zdravilo Jaydess se od drugih IUS razlikuje po tem, da je na ultrazvoku viden srebrn obroček. Ker T-nosilec zdravila Jaydess vsebuje barijev sulfat, je viden na rentgenskih slikah.
Sistem je treba odstraniti najpozneje do konca tretjega leta. Če želi ženska še naprej uporabljati isto metodo, se lahko takoj po odstranitvi prvotnega sistema vstavi nov sistem.
Starejše bolnice • Zdravila Jaydess niso preučevali pri ženskah, starejših od 65 let. Uporaba zdravila Jaydess ni indicirana pri ženskah v obdobju po menopavzi.
Bolnice z jetrno okvaro • Zdravila Jaydess niso preučevali pri ženskah z jetrno okvaro. Zdravilo Jaydess je kontraindicirano pri ženskah z akutno jetrno boleznijo ali jetrnim tumorjem.
Bolnice z ledvično okvaro • Zdravila Jaydess nlso preučevali pri ženskah z ledvično okvaro.
Pediatrična populacija • Varnosti in učinkovitosti zdravila Jaydess pri ženskah, mlajših od 18 let, niso preučevali. Uporaba tega zdravila pared prvo mesečno krvavitvijo ni indicirana.
Način uporabe • Vstavi zdravnik z uporabo aseptične tehnike.
KONTRAINDIKACIJE:
- nosečnost,
- akutna ali ponavljajoča medenična vnetna bolezen ali stanja, povezana s povečanim tveganjem za medenično okužbo,
- akutni cervicitis ali vaginitis,
- poporodni endometritis ali okužbe po splavu v zadnjih treh mesecih,
- cervikalna intraepitelijska neoplazija, dokler se ne pozdravi,
- malignomi maternice ali materničnega vratu,
- na progestogen občutljivi tumorji, npr. rak dojke,
- nenormalne krvavitve iz nožnice neznanega vzroka,
- prirojene ali pridobljene nepravilnosti v maternici, vključno z materničnimi miomi, ki bi ovirali vstavitev in/ali zadrževanje intrauteriniega sistema (tj., če deformirajo maternično votlino),
- akutna jetrna bolezen ali jetrni tumor,
- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov

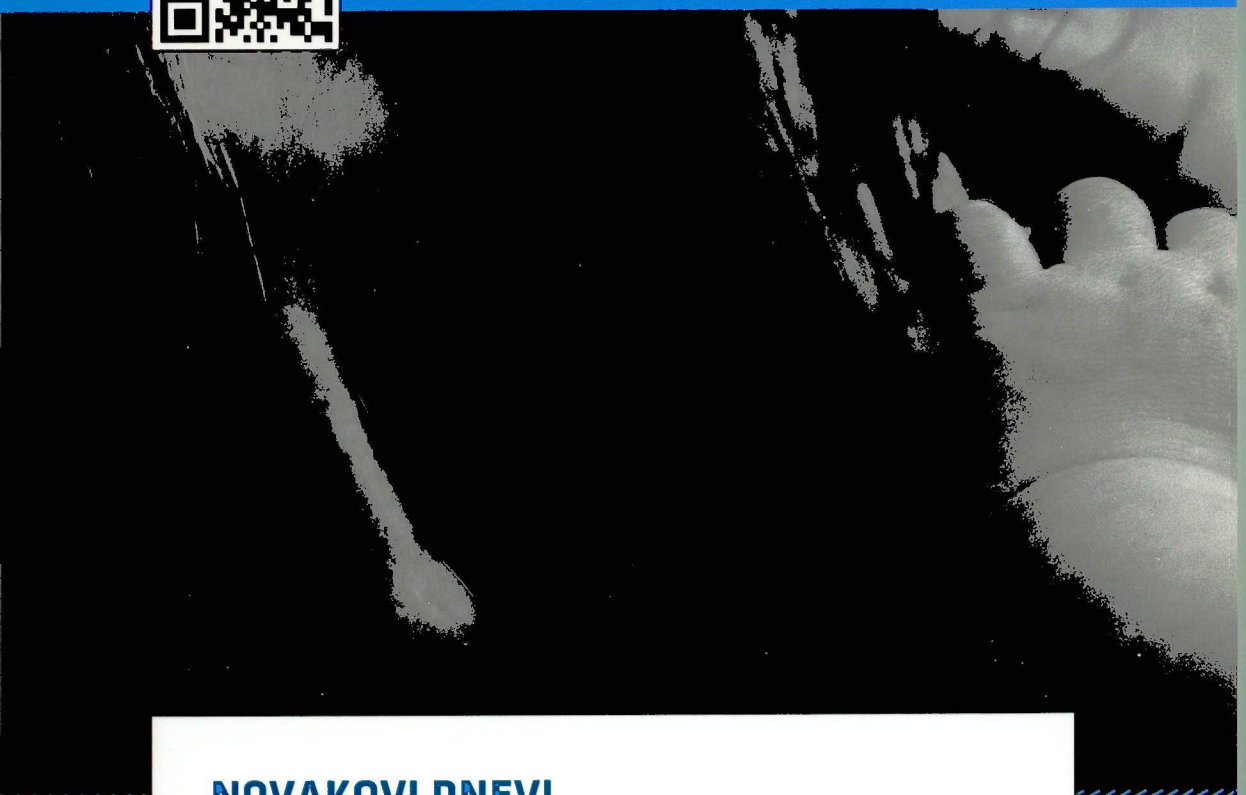
POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:
Zdravilo Jaydess je treba uporabljati previdno in po nasvetu specialista oz. je treba razmisliti o odstranitvi sistema, če obstaja ali se prvič pojavi katero od naslednjih stanj:
- migrena, migrena z žariščnimi nevrološkimi znaki, kot so nesimetrična izguba vida ali drugi simptomi prehodne možganske ishemije,
- izredno hud glavobol,
- zlatenica,
- izrazito zvišanje krvnega tlaka,
- huda arterijska bolezen, kot sta možganska kap ali srčni infarkt.

Nizkoodmerni levonorgestrel lahko vpliva na toleranco za glukozo, zato je treba pri ženskah, ki imajo sladkorno bolezen in uporabljajo zdravilo Jaydess, spremljati koncentracije glukoze v krvi. Pri ženskah s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo IUS z levonorgestrelom, režima zdravljenja praviloma ni treba spremeniti.
Zdravniški pregled/posvet • Pred vstavitvijo je treba žensko seznaniti s koristmi in tveganji povezanimi z uporabo zdravila Jaydess, vključno s tveganjem za zunajmaternično nosečnost (glejte spodaj). Opraviti je treba klinični pregled, vključno z ginekološkim pregledom, pregledom dojk in z brisom materničnega vratu. Izključiti je treba nosečnost in spolno prenosljive bolezni. Genitalne okužbe je treba pred vstavitvijo pozdraviti. Določiti je treba položaj maternice in velikost maternične votline. Pomembno je, da je zdravilo Jaydess vstavljeno v fundus maternice, kar zagotavlja najboljšo učinkovitost in zmanjša tveganje za njegov iztis. Pri vstavljanju je treba natančno upoštevati navodila za vstavljanje.
Zdravilo Jaydess ni primerno za postkoitalno kontracepcijo.
Primernost uporabe zdravila Jaydess za zdravljenje močnih menstrualnih krvavitev ali preprečevanje endometrijske hiperplazije med estrogenskim nadomestnim zdravljenjem ni dokazana. Uporaba zdravila Jaydess v teh primerih ni priporočljiva.
Zunajmaternična nosečnost • V kliničnih preskušanjih z zdravilom Jaydess je bila splošna incidenca zunajmaternične nosečnosti približno 0,11 na 100 žensk-let. Približno polovica nosečnosti, do katerih pride med uporabo zdravila Jaydess, je zunajmaterničnih.
Uporaba pri ženskah, ki še niso nikoli rodile • Zdravilo Jaydess ni kontraceptiv prvega izbora pri ženskah, ki še niso nikoli rodile, saj so klinične izkušnje pri njih maloštevilne.
Vplivi na vzorec menstrualne krvavitve • Vplivi na vzorec menstrualne krvavitve so pričakovani pri večini uporabnic zdravila Jaydess. Ta odstopanja so posledica neposrednega delovanja levonorgestrela na endometrij in niso odvisna od delovanja jajčnikov.
Okužbe v mali medenici • Čeprav sta zdravilo Jaydess in inserter sterilna, lahko zaradi bakterijske kontaminacije med vstavitvijo postaneta sredstvi za prenos mikroorganizmov v zgornja rodila. O okužbah v mali medenici so poročali med uporabo katerih koli IUS ali materničnih vložkov (IUD - intrauterine device).
Iztis • V kliničnih preskušanjih z zdravilom Jaydess je bila incidenca iztisa nizka in v istem obsegu, kot so poročali za druge materinčne vložke ali IUS. Simptoma delnega ali popolnega iztisa zdravila Jaydess sta lahko krvavitev ali bolečina. Vendar pa lahko pride do delnega ali popolnega iztisa, ne da bi ženska to opazila, kar povzroči zmanjšanje ali izgubo kontracepcijske zaščite. Ker zdravilo Jaydess sčasoma navadno zmanjša obilnost menstrualne krvavitve, lahko pogostejše krvavitve kažejo na iztis. Delno iztisnjeno zdravilo Jaydess je treba odstraniti. Če je bila nosečnost izključena, se lahko hkrati vstavi nov sistem. Žensko je treba poučiti, kako naj preverja prisotnost izvlečnih niti zdravila Jaydess. Če jih ne more otipati, se mora posvetovati s svojim zdravnikom.
Perforacija • Intrauterino kontracepcijsko sredstvo lahko perforira ali penetrira v maternično telo ali materinčni vrat, vendar se to zgodi redko, najpogosteje med vstavljanjem. S tem se lahko zmanjša učinkovitost zdravila Jaydess. Če so pri vstavitvi težave in/ali se med ali po vstavitvi pojavijo hude bolečine ali krvavitev, je treba takoj opraviti klinični pregled ter pregled z ultrazvokom in na ta način izključiti perforacijo. V takem primeru je treba sistem odstraniti. Tveganje za perforacije je večje pri doječih ženskah in se lahko poveča po vstavitvi kmalu po porodu in pri ženskah s fiksirano retrovertirano maternico.
Izginotje niti • Če na kontrolnih pregledih ob materničnem vratu ni videti niti za odstranitev, je treba izključiti neopažen iztis IUS in nosečnost.
Ovarijske ciste/povečani ovarijski folikli • Ker zdravilo Jaydess deluje kontraceptivno predvsem lokalno znotraj maternice, pri ženskah v rodni dobi ponavadi ni sprememb v delovanju jajčnikov, vključno z rednim razvojem foliklov, sproščanjem oocitov in atrezijo foliklov.
Plodnost/nosečnost/dojenje • Uporaba intrauterinega dostavnega sistema, ki sprošča levonorgestrel, ne vpliva na kasnejšo plodnost. Po odstranitvi intrauterinega dostavnega sistema se plodnost pri ženskah povrne na normalo.
Vstavitev zdravila Jaydess pri nosečnicah je kontraindicirana. Zaradi znotrajmaterinčne uporabe in lokalne izpostavljenosti levonorgestrelu je treba upoštevati možnost pojava virilizacije pri ženskem fetusu. Zaradi visoke kontracepcijske učinkovitosti, je kliničnih izkušenj o poteku/izidu nosečnosti pri uporabi zdravila Jaydess malo. Na splošno kaže, da uporaba katere koli metode, ki vsebuje samo progestogen, od šestega tedna po porodu ne škoduje rasti ali razvoju otroka. Intrauterini dostavni sistem, ki sprošča levonorgestrel, ne vpliva na količino ali kakovost materinega mleka. Pri doječih materah v materino mleko prehajajo majhne količine progestogena (približno 0,1 % odmerka levonorgestrela).
MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:
Interakcije se lahko pojavijo z zdravili, ki inducirajo jetrne mikrosomalne encime, predvsem encimski sistem citokrom P450, in lahko zato povečajo presnovo levonorgestrela, kar poveča očistek spolnih hormonov (npr. fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz, bosentan in morda tudi okskarbazepin, topiramat, felbamat, grizeofulvin in zdravila, ki vsebujejo šentjanževko). Po drugi strani pa lahko učinkovine, za katere je znano da zavirajo encime, ki presnavljajo zdravilo (npr. itrakonazol, ketokonazol), povečajo serumske koncentracije levonorgestrela. Vpliv teh zdravil na učinkovitost zdravila Jaydess ni znan, vendar pa glede na lokalni mehanizem delovanja verjetno nima večjega pomena.
Magnetnoresonančno slikanje (MRI - magnetic resonance imaging) • Predklinično testiranje je pokazalo, da se pri bolnici, ki ima vstavljeno zdravilo Jaydess, lahko varno opravi MRI pod naslednjimi pogoji: statično magnetno polje 3 Tesla ali manj, največje prostorsko gradientno magnetno polje 720 Gauss/cm ali manj. Pod temi pogoji je pri 15-minutnem MRI temperatura na mestu zdravila Jaydess porasla za največ 1,8 °C. Obstaja možnost pojava slikovnih artefaktov, še posebej če se magnetnoresonančno slika področja, kjer je zdravilo Jaydess, ali v relativni bližini le tega.
NEŽELENI UČINKI:
Pri večini žensk se po vstavitvi zdravila Jaydess pojavijo spremembe v vzorcu menstrualne krvavitve. Sčasoma se pogostnost amenoreje in nerednih krvavitev poveča, zmanjša pa se pogostnost podaljšanih in pogostih krvavitev. **Zelo pogosti:** glavobol; bolečina v trebuha/mali medenici; akne/seboreja; spremembe krvavitev, vključno s povečanjem in zmanjšanjem menstrualnih krvavitev, krvavkastim izcedkom, nerednimi krvavitvami in amenorejo, ovarijska cista*, vulvovaginitis. **Pogosti:** depresivno razpoloženje/depresija; migrena; navzea; alopecija; okužba zgornjih rodil, dismenoreja, bolečina/neprijeten občutek v dojkah, iztis zdravila (popoln ali delen), genitalni izcedek. **Občasni:** hirzutizem. **Redki:** perforacija maternice.
* V kliničnih preskušanjih so morali o ovarijskih cistah poročati kot o neželenih učinkih, če je šlo za nenormalne, nefunkcionalne ciste in/ali ciste s premerom >3 cm pri pregledu z ultrazvokom.

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
Bayer d.o.o.
Bravničarjeva ulica 13
1000 Ljubljana
DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA
26.02.2014

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

LS.02.2014.0053



NOVAKOVI DNEVI

7 Thrombembolic Disease in Pregnancy

85 Viral Infections in Pregnancy

209 Management of Post Partum Hemorrhage: A Step by Step Approach

213 Prizewinners by the Association for Perinatal Medicine