



Antibiotika v gynekologické a porodnické praxi

Renata Přibíková

Dětské oddělení Děčín, Mikrobiologie Litoměřice

24. 4. 2023 TeeS s.r.o. - Antibiotika v gynekologické a
porodnické praxi, 24. 4. 2023, Renata Přibíková

Struktura sdělení

Fyziologie poševní mikroflóry

Vaginitida

- Bakteriální vaginóza
- Kandidová vulvovaginitida
- Trichichomoniáza
- Aerobní vaginitida
- Vulvovaginitida u dětí

Pánevní zánětlivá nemoc

Antibiotika v porodnictví



Fyziologie pochvy a vulvy

- Osídlení vulvy je blízké kůži
- Osídlení pochvy – v produktivním věku laktobacily, ne v dětství a v menopauze
 - U novorozeného děvčátka od 4. dne klesá vliv mateřských estrogenů
 - S vlivem estrogenů souvisí i tloušťka poševní stěny
- Laktobacily
 - Fermentují glykogen vaginální sliznice na kyselinu mléčnou (pH < 4.5)
 - Produkují H₂O₂, biociny, jež zbraňují růstu patogenů
- Poševní tekutina = sekret děl. hrdla, transsudát plazmy, tekutina z děložní dutiny, vejcovodů a peritonea, odloupané epitelie, bakterie...



Protiinfekční systém cervikovaginálního sekretu

- Sekreční IgA
- Lymfocyty (při nízkém pH pochvy mají sníženou proliferaci a funkci), dále makrofágy, granulocyty, NK buňky, T lymfocyty...
- Laktobacily
- Endogenní poševní flóra = ekosystém
 - Aerobní, fakultativně aerobní, anaerobní bakterie, Gram pozitivní i Gram negativní
 - 1g poševního sekretu obsahuje 10^6 bakterií
 - Specifické receptory:
 - kulturační vyšetření z různých míst z pochvy se liší!
 - kulturační vyšetření v čase se liší
 - Dolní část pochvy – receptory pro *E.coli*, GBS



Poševní ekosystém = biofilm

- V menstruačním cyklu je stálý
 - Osídlení anaeroby, které se běžně neproказuje kultivací, je stálé
- Během menstruace se snižuje obsah glykogenu, stoupá pH (díky krvi, která je substrátem pro bakterie, je zvýšená oxygenace)
 - aerobní flóra, stafylokoky, enterokoky
- Po menstruaci
 - bakteroidy, streptokoky skupiny B, enterobakterie
- Uprostřed cyklu, kdy je nejvyšší pH a vysoký redox potenciál
 - grampozitivní bacily, laktobacily
- Před menstruací
 - aerobní a fakultativně anaerobní bakterie (stafylokoky v 61 %, enterokoky ve 25 %, *Gardnerella vaginalis* v 19 %, *E.coli* v 5.4 %, *Candida sp.* ve 4 %) (Voss A, 1993)



Vlivy na poševní mikroflóru

- Hladina estrogenů
 - fáze cyklu, věk (děti, ženy po menopauze), antikoncepce, substituční hormonální terapie
 - ATB terapie, parita, sexuální aktivita, kouření, choroby, imunosuprese - *diabetes mellitus*, autoimunní onemocnění..., intimní hygiena, chirurgická manipulace v pochvě
-
- *Patogeny nelze od komenzálů spolehlivě odlišit, za vhodných podmínek může onemocnění způsobit i komenzál*



Rod *Lactobacillus*

- Zastupuje největší část mikrobioty pochvy (100 – 1000 x)
- Gram pozitivní, aerobní nebo fakultativně anaerobní (také aerotolerantní) bakterie z kmene *Firmicutes*
- Je významné propojení mezi poševním ekosystémem a gastrointestinálním traktem
 - Shodné laktobacily byly prokázány současně v rektu a v pochvě (Špaček, Buchta, Jílek, 2013)
 - Je více, než 80 druhů laktobacilů
 - Nejvíce protektivními byly *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. vaginalis*, *L. rhamnosus*, *L. gasseri*, *L. inners* díky produkci H_2O_2

Zastoupení vaginální mikrobioty 280 žen (Julák, 2003)

Organismus	Výskyt v %	Organismus	Výskyt v %
Korynebakteria	83	Gram labilní tyčinky	7
Laktobacily	81	<i>Proteus sp.</i>	6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	66	<i>Bacteroides sp.</i>	5
Enterokoky	41	<i>Staphylococcus aureus</i>	5
Mikrokoky	37	Nehemolytické streptokoky	4
Kvasinky	24	<i>Trichomonas vaginalis</i>	3
<i>Escherichia coli</i>	19	<i>Neisseria sp.</i>	1
<i>Mycoplasma hominis</i>	11	<i>Klebsiella sp.</i>	1
βhemolytické streptokoky	9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.5



Vulvovaginitida

- Anamnéza
 - Léky, pruritus, bolest, krvácení
- Fyzikální vyšetření
 - Erytém, edém, charakter vaginálního výtoku, mikroskopie, vaginální pH, „whiff test“, kultivace, hybridizace, PCR...
- 3 nejčastější příčiny:
 - Bakteriální vaginóza
 - Vulvovaginální kandidóza
 - Trichomoniáza
- Aerobní vaginitida, gonokoková infekce, infekce herpes simplex...
- Dále: atrofická vaginitida, dermatózy – kontaktní dermatitida, lichen sclerosus, lichen planus, lichen simplex chronicus



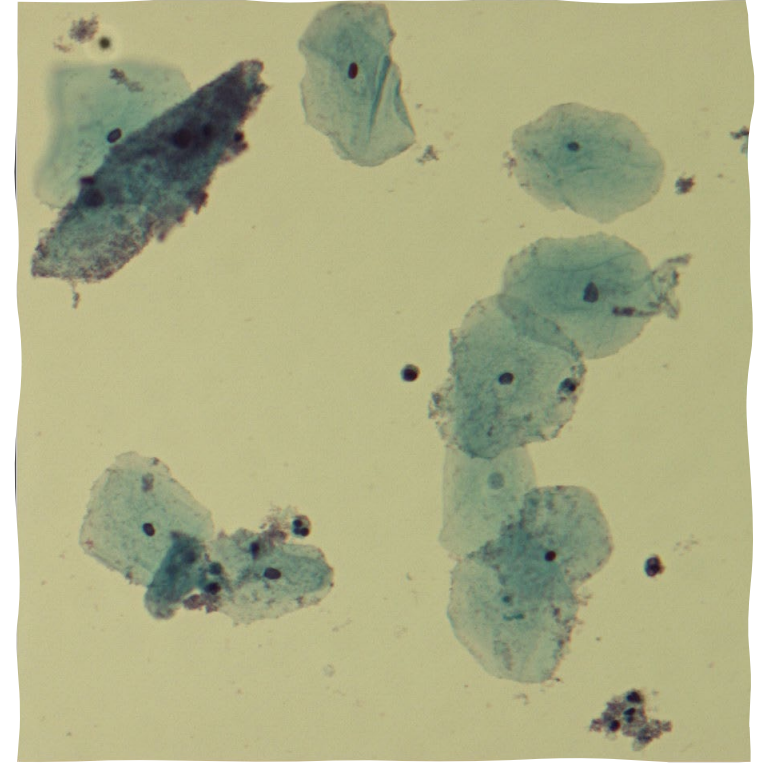
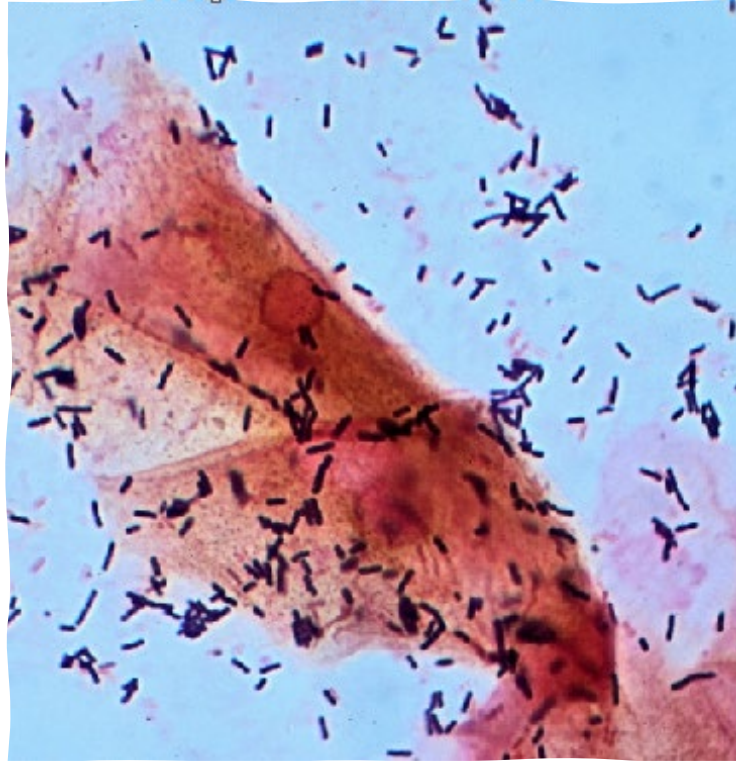
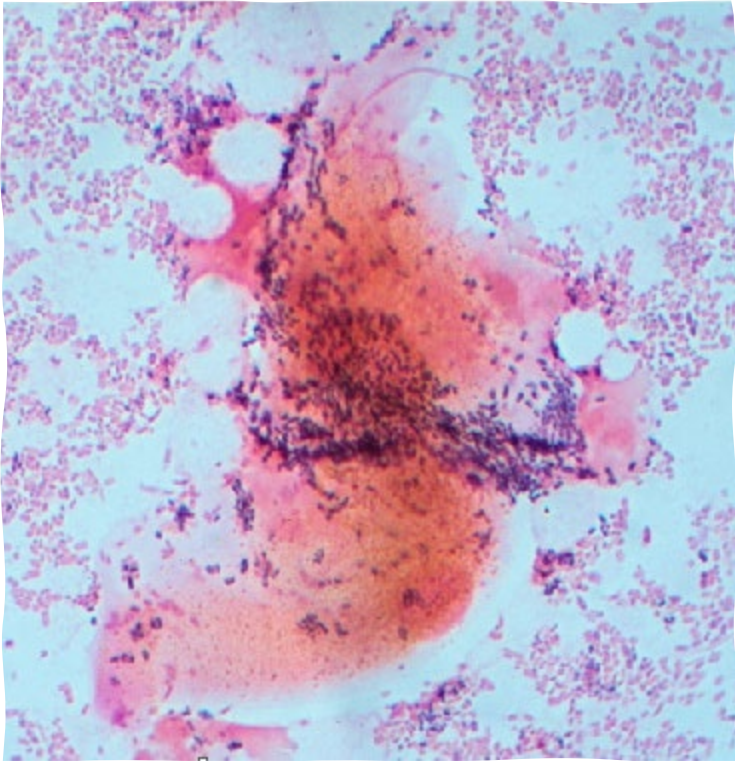
Diagnóza vaginitidy/vaginózy

- Nugentovo hodnocení = dg. Bakteriální vaginózy BV (Jílek, Bucha, Špaček, 2013)
 - Čím vyšší, tím menší zastoupení laktobacilů a vyšší riziko BV
 - 0 – 3 body fyziologické prostředí, 4 – 6 bodů přechodný stav, 7 – 10 bodů = BV
- Amselova kritéria (charakter výtoku, klíčové bb., vaginální pH, „whiff test“...) = dg. BV
- Laktobacilární stupeň (LBG) = dg. anaerobní vaginózy AV (Mašata, 2014)
 - Sleduje zastoupení laktobacilů, bakterií (i dlaždicových epitelii), dělí se na 4 stupně
 - Bakterie při AV = *Streptococcus agalactiace*, *E.coli*
- (MOP = mikrobiální obraz poševní – nevhodný pro falešně negat.výsledky)
- Stanovení pH
- Aminový test („whiff test“) přidáním 10% KOH
- Gramovo barvení



Bakteriální vaginóza - léčba

- Všechny symptomatické ženy by měly být léčeny (doporučení CDC)
- Léky volby:
 - metronidazol tbl. á 500 mg 2x denně, 7 dní
 - metronidazol gel 0.75%, 5 dní (v ČR Klion-D 100mg/100mg miconazol-nitrát)
 - clindamycin crm. 2% (5g) 1x denně, 7 dní (v ČR Dalacin 20mg/gel)
- Léky alternativní (též u gravidních):
 - clindamycin tbl. á 300 mg 2x denně, 7 dní (v ČR Dalacin C 300 mg)
- Rutinní vyšetřování sexuálních partnerů není doporučeno
- Probiotika perorálně/intravaginálně podaná zvýšila eradikační úspěšnost, zabránila recidivám BV u netěhotných
- Gravidní nesmí metronidazole, v 1. trimestru nesmí Dalacin gel
 - (alkohol + metronidazole = disulfiramový efekt)



Clue cells



Kandidová vulvovaginitida, léčba

- Léčba je indikována při splnění alespoň 2 podmínek (**ACOG**)
 - Symptomy a objektivní známky vulvovaginální kandidózy
 - A pozitivní výsledek jednoho z následujících:
 - pozitivní mikroskopie vaginálního výtěru v roztoku KOH na hyfy a pseudohyfy
 - pozitivní kultivace
 - pozitivita komerčních dg. testů
- Léčbu je vhodné zvážit u žen s negativní mikroskopií a trvajícím symptomy
- Léčba není indikována při pozitivní kultivaci *Candida sp.* bez přítomnosti symptomů infekce



Kandidová vulvovaginitida, léčba

- Nekomplikovaná infekce:
 - Léky volby: azoly (fluconazol) podané intravaginálně a perorálně měly shodný efekt (ACOG)
 - Probiotika podávaná denně k jedné dávce fluconazolu prodloužila efekt léčby
- Komplikovaná infekce (těžký průběh, etiol. *Candida non albicans*, komorbidity):
 - fluconazole 150 mg perorálně každých 72 hod. celkem 2 – 3x (v ČR Fluconazol, Mycomax, Diflucan tbl. 150 mg) (IDSA)
 - Infekce způsobené *Candida glabrata* intravaginální kapsle s kyselinou boritou 600 mg po dobu 14 dnů (v ČR magistraliter)

Trichomoniáza, léčba

- Dle CDC je doporučena následující léčba:
- U ženy metronidazol 500 mg 2x denně, 7 dní (v ČR Dalacin C 300mg)
 - U muže jednorázově metronidazol 2 g v jedné dávce
- Léčit všechny sexuální partnery (7 dní)
 - vyloučit pohlavní styk do ukončení léčby a do vymizení symptomů
- Při rekurenci infekce zopakovat iniciální léčbu, viz výše

Aerobní vaginitida, léčba

- **Není jednotné schéma pro léčbu AV (IDSA)**
 - Léčba je založena na zvážení přínosů a rizik, založena na mikroskopii a klinickém vyšetření
 - antibiotika, kortikosteroidy, lokální estrogeny, antimykotika...
- Perorální podání probiotik prodloužilo období remise u recidivující BV/AV léčené metronidazolem nebo antibiotiky
- Probiotika:

Nejsou klinické studie prokazující účinek probiotik u AV

X

Perorální a intravaginální aplikace *Lactobacillus* byl účinný v léčbě a prevenci rekurence BV



Vulvovaginitida u dětí

- Častý problém prepubertálních dívek
- V anamnéza pátrat po symptomech, lokalizaci, délce trvání (s rodiči)
- Klinické příznaky: svědění, erytém, otok, výtok
- Neinfekční příčiny
 - hygienické návyky, atopie, alergie, prádlo
 - trauma, cizí těleso (je nutné vyšetření v celkové anestezii)
- Infekční příčiny
 - *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobius vermicularis*
 - méně endogenní flóra, *Candida albicans*, *Candida glabrata*
 - STD: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*



Vulvovaginitida u dětí, léčba

- **U neinfekčních příčin:**
 - Odstranit vyvolávající příčinu (koupele bez mýdel, bez pěny a koupelových olejů)
 - Instruktaž o řádné hygieně (ruce, technika utírání)
- **U infekčních příčin:**
 - Pro vzorek ke kultivačnímu vyšetření výtěru z pochvy k určení diagnózy u žen ve věku 12 – 22 let není nutné použít zrcadla
 - Sedací koupele
 - Lokální antimikrobní látky
 - Probiotika
 - (mast s hydrocortisonem)



Vulvovaginitida u dětí, léčba

- ***Streptococcus pyogenes*** – penicilin 20 000 IU (10 – 12.5 mg)/kg/6 hod. (v ČR Oспен, V - Penicilin)
- ***Haemophilus influenzae*** – amoxicilin 50 mg/kg/den ve 3 dávkách, 10 dní (v ČR Duomox/Ospamox 250 mg, 500 mg)
- ***H. influenzae*** s produkcí beta laktamázy, ***Staphylococcus aureus*** – amoxicilin/klavulanát 50 mg amoxicilinu/kg/dávku po 8 hod. (v ČR Augmentin, Amoksiklav)
- ***Enterobius vermicularis*** – mebendazol 100 mg jednorázově, zopakovat za 2 týdny (v ČR Vermox 100 mg)

Pánevní zánětlivá nemoc PID

- Patogeneze: vzestupnou infekcí z pochvy a endocervixu
 - často polymikrobiální etiologie
- Příznaky: bolesti v podbříšku, vaginální výtok, svědění, zápach, krvácení po styku, bolest při styku, při močení, bolest zad
- Klinické známky: palpační citlivost... bolestivost dělohy, adnex, pohybů čípkem
- Systémové známky (např. nauzea, zvracení, horečka, zimnice, třesavka jsou známkami komplikace PID)





Pánevní zánětlivá nemoc, diagnostika

- Diagnostika:
- Krevní testy: leukocyty v KO, CRP a FW mohou podpořit dg., ale nejsou dostatečně citlivé k vyloučení dg. PID
- Vždy test na STD *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* (metodou PCR)
- Mikroskopie vaginálního sekretu (>1 neutrofil na epitelu), „clue cells“, elevace pH, pozitivní „whiff test“
- USG známky - popis (J Ultrasound Med 2014, Jun, AIUM 2014)
- MR – popis (má vysokou rozlišovací schopnost)
- CT, laparoskopie



Pánevní zánětlivá nemoc, léčba

- Léčba je indikována na základě klinického vyšetření
- Pro ambulantní postup: ceftriaxon 500 mg jednorázově i.m. + doxycyklin 100 mg 2x denně, 14 dní p.o. (v ČR Doxybene) + metronidazole 500 mg 2x denně, 14 dní p.o.
- Časná léčba zabrání chronické pánevní bolesti, infertilitě a ektopické graviditě
- U nekomplikovaných lehkých a středně těžkých pánevních zánětů je ambulantní léčba srovnatelně účinná jako léčba za hospitalizace
- Není dostatek důkazů k odstranění IUD
- Pokud není pozorováno klinické zlepšení do 48 – 72 hod., je vhodné IUD odstranit
- Léčba sexuálních partnerů má cílit na gonokoky a chlamydie
- Ženy s etiologicky prokázanou kapavkou či infekcí *Ch. trachomatis* je nutné za 3 – 6 měsíců opětovně testovat

Poznámky mikrobiologa



při použití ATB preparátů v lokální formě (krémy, gely, masti, kapky) není možné zajistit jakoukoli MIC v místě zánětu



metronidazol podaný perorálně je srovnatelně účinný jako podaný intravenózně



doxycyklin je možné dávkovat 1x denně v dávce 200 mg, NÚ budou nižší



chinolony nejsou léky volby, nemají se podávat, mají mnoho NÚ, vysoký selekční potenciál, rezistence na ně vzniká velice rychle již při léčbě (není možné je použít opakovaně)



ATB profylaxe u GBS, doporučený postup (Měchurová A. a kol., 2012)

- Gravidita nezvyšuje ani nesnižuje pohotovost k výskytu NÚ antibiotik
- Kolonizace GBS je tranzientní, intermitentní
 - 17 – 25 % žen původně pozitivních je v době porodu negativních a 7 – 8 % původně negativních je v době porodu pozitivních
- Indikace ATB profylaxe u GBS:
 - Výtěr je indikován u všech těhotných v 36+0 – 37+6 g.t. (dle CDC od 35+0 g.t.)
 - NAAT ani jiné testy nejsou indikovány
 - Neprovádí se u žen s anamnézou GBS bakteriurie, při anamnéze porodu GBS časně sepse novorozence, kde je indikováno podání ATB
 - Podání ATB je indikováno u nejasného GBS stavu + RF (porod < 37.g.t., PROM > 18 hod., TT matky \geq 38 st.C, pozitivita NAAT pro GBS)



Indikace ATB profylaxe u PROM, doporučený postup (Měchurová A. a kol., 2012)

- Vždy u gravidity < 37+0 g.t.s
- U gravidity \geq 37+0 g.t. s GBS pozitivitou či s pozitivními zánětlivými parametry
- U gravidity \geq 37+0 g.t. s neznámým GBS stavem a RF (febrilie matky > 38 st.C, pozitivní rychlotest na GBS event. při odtoku PV > 18 hod.)
- GBS profylaxi u hrozícího předčasného porodu bez odtoku VP zahajujeme vždy, pokud je kultivace negativní, ATB vysadíme
- Pokud je pozitivní, v ATB pokračujeme



ATB profylaxe u GBS/PROM (ČNeoS, 2020)

- ATB volby: penicilin G iniciálně 5 MIU, dále 2.5 – 3 MIU za 4 hod., neporodí-li žena do 8 hod. po první dávce, pokračuje se v podávání po 6 hod. do porodu
 - až 99 % kmenů *Streptococcus agalactiae* je citlivých k PNC
- ATB alternativní: ampicilin 2 g i.v., dále 1 g i.v. á 6 hod do porodu
- Při alergii na betalaktamy s nízkým rizikem anafylaxe
 - cefazolin 2 g i.v., dále 1 g po 8 hod. do porodu
- Při alergii na betalaktamy s vysokým rizikem anafylaxe
 - klindamycin 900 mg i.v. po 8 hod. do porodu
 - 25 – 65 % kmenů *Streptococcus agalactiae* je rezistentních ke klindamycinu

Závěr

- Zahájením každé ATB terapie iniciujeme antimikrobní rezistenci u mikrobiální populace v místě zánětu i v celé populaci kolonizujících bakterií
- Infekce způsobené rezistentními bakteriemi jsou hůře léčitelné
- Infekce způsobené rezistentními bakteriemi prodlužují délku hospitalizace, zvyšují mortalitu pacientů
- Invazivní izoláty bakterií (z hemokultur, moků) získaných z primárně sterilních tělních tekutin rozkládající všechna dostupná antibiotika (i ta rezervní) se vyskytují v některých zemích ve více, než 75 % (Řecko, jih Itálie)
- Incidence multirezistentních bakterií s produkcí karbapenemáz v ČR prudce stoupá



**Děkuji za
pozornost,
dotazy?**

renata.pribikova@kzcr.eu

