



AKTUALNOŚCI NARODOWEGO PROGRAMU OCHRONY ANTYBIOTYKÓW

Numer 3/2017

Antybiotykoterapia w położnictwie

Opracowanie:

K. Pawlik¹, W. Hryniewicz²

¹ Szpital Bielański im. Ks. J. Popiełuszki w Warszawie

² Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków w Warszawie

Wprowadzenie

Zakażenia w trakcie ciąży, porodu i po porodzie stanowią zagrożenie nie tylko dla matek, ale ich dzieci. W pierwszym trymestrze ciąży zakażenia wraz z nieprawidłowościami chromosomalnymi i zaburzeniami immunologicznymi są najważniejszymi przyczynami poronień. W drugim i trzecim trymestrze zakażenia mogą być przyczyną przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (PPROM) i przedwczesnego porodu, a w ich następstwie powikłań u noworodków [1].

Antybiotyki są najczęściej przypisywaną grupą leków w trakcie ciąży i laktacji (80% wszystkich przypisywanych leków) [2]. Szacuje się, że ponad 40% kobiet przyjmowało w trakcie ciąży antybiotyki w ramach okołoporodowej profilaktyki wczesnej sepsy u noworodków o etiologii *Streptococcus agalactiae* (GBS) czy profilaktyki zakażenia miejsca operowanego po cięciu cesarskim. Biorąc pod uwagę inne terapie przeciwdrobnoustrojowe w ciąży, takie jak leczenie bezobjawowego bakteriomoczu czy bakteryjnej waginozy (BV), a także nadużywanie antybiotyków w leczeniu zakażeń układu oddechowego i narządów płciowych, należy podejrzewać, że ogromna większość płodów jest obecnie narażona na antybiotyki przed porodem. Niektóre z tych strategii terapeutycznych okazały się korzystne w celu zmniejszenia krótkotrwałych powikłań matczynych i noworodkowych, ale ich długoterminowe efekty są o wiele mniej znane [3].

Szacuje się, że tylko 10% leków wprowadzonych do obrotu po 1980 roku ma udokumentowany wpływ na płód [4].

Wskazania do antybiotykoterapii w ciąży

Wskazania do antybiotykoterapii w położnictwie obejmują:

- Profilaktykę przedwczesnego porodu
 - Przedwczesne pęknięcie błon płodowych
 - Leczenie zakażeń wstępujących (bakteryjna waginoza, zakażenia układu moczowego, zakażenia przenoszone drogą płciową)
- Profilaktykę sepsy u noworodków o etiologii GBS
- *Chorioamnionitis*
- Profilaktykę powikłań po cięciu cesarskim i innych procedurach położniczych
- Zakażenia niezwiązane z ciążą (np. zapalenie płuc, zapalenie wyrostka robaczkowego).

Profilaktyka porodu przedwczesnego

Światowa Organizacja Zdrowia definiuje poród przedwczesny lub urodzenie przedwczesne jako takie, które występuje w terminie powyżej 20. do 37. tygodnia ciąży [5]. W krajach rozwiniętych częstość występowania przedwczesnego porodu wynosi od 7% do 11%. Wczesniactwo pozostaje główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności noworodków w krajach rozwiniętych, co stanowi przyczynę 60-80% zgonów niemowląt bez wrodzonych anomalii [3]. Zidentyfikowano wiele



czynników ryzyka porodu przedwczesnego. Wśród nich najczęściej spotyka się matczyne przyczyny zakaźne. Potencjalny związek przyczynowy pomiędzy zakażeniem a porodem jest zgodny z modelami sugerującymi, że poród jest wywołany reakcją zapalną, w której pośredniczą cytokiny prozapalne, takie jak interleukina IL-1 β , IL-6, IL-8 i TNF- α . Dane laboratoryjne i kliniczne wykazały związek między przedwczesną spontaniczną akcją porodową i przedwczesnym porodem a uogólnionymi, jak i wstępującymi zakażeniami dróg rodnych [3].

Przedwczesne pęknięcie błon płodowych

Pęknięcie błon płodowych w ciąży donoszonej – po ukończeniu 37. tygodnia ciąży – a przed rozpoczęciem się czynności skurczowej określane jest jako PROM (ang. premature rupture of the membranes). Pęknięcie błon płodowych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży nosi nazwę PPRM (ang. preterm premature rupture of the membranes) [6].

Postępowanie w PPRM wymaga balansowania pomiędzy korzyściami płynącymi z przedłużenia ciąży a ryzykiem zakażenia wewnątrzmacicznego i jego konsekwencji dla matki i dziecka. Podawanie antybiotyków o szerokim spektrum przedłuża ciążę, zmniejsza infekcje matczyne i noworodkowe oraz zmniejsza zachorowalność zależną od wieku ciążowego. Optymalny schemat antybiotykowy nie jest ustalony, ponieważ wiele preparatów wykazało korzystne działanie, a samo postępowanie zależy od wieku ciążowego [7, 8, 9].

Chorioamnionitis

Zakażenie wewnątrzmaciczne – *chorioamnionitis* jest zakażeniem spowodowanym zapaleniem jakiegokolwiek kombinacji: płynu owodniowego, łożyska, płodu, błon płodowych lub doczesnej. Zakażenie wewnątrzmaciczne może być przyczyną chorobowości noworodków, w tym zapalenia płuc, zapalenia opon mózgowych, sepsy i zgonu, jak również powikłań długoterminowych u niemowląt, takich jak dysplazja oskrzelowo-płucna i porażenie mózgowe. Zalecane jest podawanie antybiotyków okołoporodowo w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia zakażenia wewnątrzmacicznego [10].

Profilaktyka antybiotykowa w procedurach położniczych

Wszystkie kobiety poddane elektrywnemu lub pilnemu cięciu cesarskiemu powinny otrzymać profilaktykę antybiotykową. Antybiotykiem z wyboru w cięciu cesarskim jest

pojedyncza dawka cefalosporyny pierwszej generacji. Jeśli pacjentka jest uczulona na penicylinę można zastosować klindamycynę lub erytromycynę [11, 12].

Dostępne badania nie uzasadniają profilaktycznego stosowania antybiotyków w celu zmniejszenia powikłań infekcyjnych w przypadkach porodu pochwowego zakończonego zabiegowo (za pomocą kleszczy lub próżnościagu), jak i w sytuacjach ręcznego wydobycia łożyska po urodzeniu drogą pochwową. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań nad profilaktyką antybiotykową w operacyjnym porodzie pochwowym [13, 14, 15]. Światowa Organizacja Zdrowia sugeruje stosowanie profilaktyki antybiotykowej pomimo braku dowodów naukowych na jej skuteczność oraz podkreśla przeprowadzenie odpowiednich badań, w szczególności w przypadku cięć cesarskich i innych manipulacji wewnątrzmacicznych [16].

Profilaktyka wczesnych zakażeń o etiologii GBS u noworodków

Głównym czynnikiem ryzyka zakażenia paciorkowcowego grupy B o wczesnym początku u noworodków jest kolonizacja dróg rodnych i przewodu pokarmowego matek. Inne czynniki ryzyka to: okres ciąży poniżej 37. tygodni, PROM, zakażenie wewnątrzmaciczne, młody wiek matki i rasa czarna. Noworodki urodzone przez kobiety, które urodziły wcześniej dzieci z zakażeniem GBS lub które mają intensywną kolonizację GBS (bakteriomocz GBS) mają zwiększone ryzyko wczesnego zakażenia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zakażenia stosowana jest profilaktyka okołoporodowa penicyliną lub ampicyliną, a w przypadkach uczulenia na penicyliny cefazolina (bez ryzyka anafilaksji), klindamycyna, erytromycyna lub wankomycyna [17].

Bezpieczeństwo antybiotykoterapii podczas ciąży i laktacji

W 1979 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) ustanowiła system klasyfikacji ryzyka teratogenności leków w ciąży [18]. Od tego czasu każdy nowy lek wprowadzany na rynek musiał mieć określoną kategorię ryzyka w ciąży (A, B, C, D i X), uzupełnioną ogólnymi oświadczeniami o interpretacji ryzyka:

- A – brak ryzyka na podstawie badań na ludziach; odpowiednie i dobrze kontrolowane badania na ludziach nie wykazały ryzyka dla płodu w pierwszym trymestrze



ciąży (i nie ma dowodów na ryzyko w późniejszych trymestrach)

- B – brak ryzyka na podstawie badań na zwierzętach; badania nad zwierzętami w czasie ciąży nie wykazały ryzyka dla płodu, brak badań kontrolowanych na kobietach w ciąży
- C – Ryzyko nie zostało wykluczone; badania na zwierzętach wykazały niekorzystny wpływ na płód i nie istnieją odpowiednie i dobrze kontrolowane badania u ludzi, ale potencjalne korzyści mogą uzasadniać stosowanie leku u kobiet w ciąży pomimo potencjalnych zagrożeń
- D – są dowody na ryzyko dla płodu; istnieją dowody na istnienie zagrożenia dla ludzkiego płodu w oparciu o niekorzystne dane z badań na ludziach, ale potencjalne korzyści mogą uzasadniać stosowanie leku u kobiet w ciąży pomimo potencjalnych zagrożeń
- X – przeciwwskazanie w ciąży; badania na zwierzętach lub ludziach wykazały nieprawidłowości w rozwoju płodu, a ryzyko związane ze stosowaniem leku u kobiet w ciąży przeważa potencjalne korzyści.

W grudniu 2014 r. FDA zatwierdziła i opublikowała nowy format i treść etykietowania produktów leczniczych, który zniósł pierwotny system kategorii ryzyka w ciąży dla wszystkich leków na receptę, zarejestrowanych od czerwca 2001 r. [19].

W etykietowaniu produktu leczniczego wprowadzono obowiązek zawarcia następujących informacji w trzech sekcjach: „ciąża”, „laktacja” i „okres reprodukcyjny kobiet i mężczyzn”, które zastąpiły poprzednie sekcje. Sekcja dotycząca ciąży została podzielona na „Podsumowanie ryzyka”, „Rozważania kliniczne”, „Dane” (u ludzi i zwierząt) oraz „Rejestr ekspozycji w trakcie ciąży” (jeśli dotyczy) [19].

Antybiotyki w trakcie ciąży

Podawanie antybiotyków w okresie ciąży nie powinno zagrażać życiu ani też szkodzić dziecku w łonie matki. Dlatego antybiotykoterapia w tym okresie powinna uwzględniać przewagę korzyści z leczenia nad konsekwencjami działań niepożądanych.

W I trymestrze ciąży należy unikać nitrofurantoiny, trimetoprimu, metronidazolu. Okołoporodowo należy unikać nitrofurantoiny, trimetoprimu/sulfametoksazolu, ceftriaksonu, a przez cały okres ciąży aminoglikozydów, fluorochinolonów

i tetracyklin (po 16-ym tygodniu ciąży), ryfampicyny, streptomycyny, metronidazolu miejscowo [1].

Zasady racjonalnej antybiotykoterapii w położnictwie

Antybiotykoterapia w położnictwie powinna być oparta na ocenie czy korzyści z jej zastosowania przewyższają ryzyko działań niepożądanych dla matki i płodu/norowodka.

- Antybiotyki w trakcie ciąży należy stosować tylko wtedy, gdy są bezwzględnie wskazane, czyli w przypadku leczenia potwierdzonych zakażeń (np. zakażenie układu moczowego, zapalenie wyrostka robaczkowego, *chorioamnionitis*), profilaktyki zakażeń wstępujących (np. bezobjawowy bakteriomocz) lub wczesnej sepsy u noworodków o etiologii GBS.
- Jeśli to możliwe, należy unikać antybiotykoterapii w pierwszym trymestrze ciąży, kiedy ryzyko jatrogennej teratogenności jest najwyższe.
- Należy wybierać antybiotyki o możliwie najmniejszym ryzyku działań niepożądanych, co często oznacza wybór starszych antybiotyków o udokumentowanym bezpieczeństwie w trakcie ciąży.
- W doborze antybiotyku należy brać pod uwagę zdolność do przenikania przez łożysko i drogę eliminacji.
- Z wyjątkiem PPRM w miarę możliwości należy unikać terapii skojarzonej, a monoterapię stosować o możliwie najwęższym spektrum.
- Stosować możliwie najniższe, efektywne dawki antybiotyku. Leczenie powinno być monitorowane, a wielkość dawki dostosowywana w razie potrzeb.
- W miarę możliwości należy preferować leczenie doustne zamiast dożylnego.
- Należy przestrzegać pacjentki przed stosowaniem leków bez recepty, które mogą zaburzyć skuteczność i/lub metabolizm leków na receptę [1, 20].

Piśmiennictwo

1. Mylonas I.: Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. Arch Gynecol Obstet (2011) 283:7–18.
2. Bookstaver B. P., Bland C. M., Griffin B., Stover K. R., L. S. Eiland, McLaughlin M.: A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. Pharmacotherapy 2015;35(11):1052–1062.

3. de Tejada B. M.: Antibiotic Use and Misuse during Pregnancy and Delivery: Benefits and Risks. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2014, 11, 7993-8009.
4. Adam M. P., Polifka J. E., Friedman J. M.: Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet* 2011; 157C(3): 175-82.
5. Goldenberg R. L., Culhane J. F., Iams J. D., Romero R.: Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008, 371, 75-84.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists: Practice Bulletin No.160 Premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2016; 127: e39-51.
7. The American College of Obstetricians and Gynecologists: Practice bulletin No 172 Premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2016; 128 (4): e165-e177.
8. Mercer B. M., Miodovnik M., Thurnau G. R., Goldenberg R. L., Das A. F., Ramsey R. D., et al.: Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA* 1997;278:989-95.
9. Yudin M. H., van Schalkwyk J., Van Eyk N.: No. 233-Antibiotic Therapy in Preterm Premature Rupture of the Membranes. *J Obstet Gynecol Canada* 2017; 39 (9): e213-e219.
10. Intrapartum management of intraamniotic infection. Committee Opinion No. 712. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;130:e95-101.
11. van Schalkwyk J., Van Eyk N.: No. 247-Antibiotic Prophylaxis in Obstetric Procedures. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017 Sep;39(9):e293-e299. doi: 10.1016/j.jogc.2017.06.007.
12. Gyte G. M., Dou L., Vazquez J. C.: Different classes of antibiotics given to women routinely for preventing infection at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 17;(11):CD008726. doi: 10.1002/14651858.CD008726.pub2.
13. Liabsuetrakul T., Choobun T., Peeyananjarassri K., Islam Q. M.: Antibiotic prophylaxis for operative vaginal delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 5; 8:CD004455. doi: 10.1002/14651858.CD004455.pub4.
14. Chibueze E. C., Parsons A. J., Ota E., Swa T., Oladapo O. T., Mori R.: Prophylactic antibiotics for manual removal of retained placenta during vaginal birth: a systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015 Nov 26;15:313. doi: 10.1186/s12884-015-0752-4.
15. Chongsomchai C., Lumbiganon P., Laopaiboon M.: Prophylactic antibiotics for manual removal of retained placenta in vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 20;(10):CD004904. doi: 10.1002/14651858.CD004904.pub3.
16. World Health Organisation (WHO). WHO guidelines for the management of postpartum hemorrhage and retained placenta. Geneva: WHO; 2009. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598514_eng.pdf.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. *Obstet Gynecol.* 2011; 117(4):1019-27. doi: 10.1097/AOG.0b013e318219229b.
18. United States Food and Drug Administration: Labeling and prescription drug advertising: content and format for labeling for human prescription drugs. *Fed Reg* 1979;44:37434-67.
19. Federal Register. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. Available from <https://www.federalregister.gov/articles/2014/12/04/2014-28241/content-and-format-of-labeling-for-human-prescription-drug-and-biological-products-requirements-for#h-23>.
20. Norwitz E. R., Greenberg J. A.: Antibiotics in pregnancy: Are they safe? *Rev Obstet Gynecol.* 2009;2(3):135-136.

Narodowy Program Ochrony Antybiotyków – program polityki zdrowotnej ministra zdrowia na lata 2016-2020 finansowany przez ministra zdrowia.

