

Hrvatski liječnički zbor:

Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju

Hrvatsko društvo za infektivne bolesti

Hrvatsko pedijatrijsko društvo

-Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju

-Hrvatsko društvo za kemoterapiju

-Hrvatsko dermatovenerološko društvo

-Hrvatsko društvo za spolno prenosive bolesti

-Referentni centar za dermatološku mikologiju i parazitologiju MZRH

-Referentni centar za dijagnostiku spolno-prenosivih infekcija MZRH

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“

Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“

Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Stručni simpozij:

# **Torch i druge infekcije u trudnica i djece: epidemiologija, klinička slika, dijagnostika, terapija i prevencija**

**Voditelji:**

Prof.dr.sc. Vesna Elveđi Gašparović, Prim.dr.sc. Blaženka Hunjak,

Prof.dr.sc. Emilja Juretić, Prof.dr.sc. Sunčanica Ljubin Sternak

Prof.dr.sc. Mihael Skerlev, Doc.dr.sc. Mario Sviben

Prof.dr.sc. Goran Tešović, Prof.dr.sc. Jasmina Vraneš

Zagreb, 17. rujan 2021.

# KNJIGA SAŽETAKA

Poštovane kolegice, poštovane kolege,

čast nam je i zadovoljstvo pozvati Vas na skup koji organiziramo posvećen TORCH i drugim infekcijama u trudnica i djece.

Infekcije u trudnoći od posebnog su značenja, jer je uz infekciju majke moguća i infekcija djeteta. Najznačajniji uzročnici infekcija u trudnoći obuhvaćeni su kraticom TORCH (toksoplazma, rubela, citomegalovirus, herpes simpleks virusi).

No, infekcije tijekom trudnoće i u perinatalnom periodu mogu uzrokovati i brojni drugi patogeni organizmi primjerice parvovirus B19, varicella-zoster virus, virusi humane imunodeficijencije, humani papilomavirusi, virusi hepatitisa, coxsackie virusi, treponema, listerija, klamidija i mnogi drugi.

Dok su toksoplazma i virusi značajniji uzročnici intrauterinih infekcija, bakterije kao primjerice streptokok grupe B i klamidija imaju važniju ulogu u nastanku perinatalnih infekcija. Nakon dojenačkog razdoblja, mala djeca mogu se susresti sa brojnim drugim virusnim i bakterijskim patogenima. Zahvaljujući ponajprije primjeni cjepiva, brojne klasične dječje bolesti rijetko se vide. Samim time njihovo adekvatno kliničko prepoznavanje za liječnika može biti izazovno, posebice ako se uzme u obzir da neke od tih bolesti, primjerice ospice, meningokokna i pneumokona bolest, ali i druge mogu imati teške posljedice za zdravlje i po život djeteta.

Na skupu je stavljen naglasak na nova saznanja iz epidemiologije TORCH i drugih infekcija u trudnica i djece u Hrvatskoj i svijetu. Velik dio vremena ovog stručnog skupa posvećen je novim dijagnostičkim testovima i metodama čije pravilno tumačenje nalaza često može biti izazovno. Ujedno, nove mogućnosti liječenja i prevencije predstavljaju dodatnu odgovornost i izazov za liječnike, kako dijagnostičare tako i kliničare.

Veselimo se Vašem dolasku.

Vjerujemo da će nam svima ovaj simpozij biti stručno koristan, no isto tako smatramo vrlo bitnom i mogućnost izravne komunikacije, razmjene misli i druženja u kolegijalnom i srdačnom okruženju.

Voditelji

**Program Simpozija:****7.15-7.45**  
**7.45-8.00**Registracija polaznika  
Otvaranje simpozija**8.00-8.15**Doc.dr.sc. Irena Tabain:  
Seroprevalencija TORCH  
infekcija na području Hrvatske  
Doc.dr.sc Mario Sviben:  
Infekcija parazitom  
*Toxoplasma gondii* u trudnica i  
djece**8.30-8.45**Mini simpozij A&B  
Prof.dr.sc.Valeria Meroni  
Diagnosis of TORCH  
infections in  
pregnancy:Toxoplasmosis  
2020 last updates**8.45-9.00**Prof.dr.sc.Goran Tešović:  
Konatalna CMV infekcija –  
racionalna dijagnostika i  
liječenje**9.00-9.15**Mini simpozij Sanofi Pasteur  
Izv.prof.dr.sc.Tea Štimac -  
Preporuke Hrvatskog društva  
za perinatalnu medicinu za  
cijepljenje protiv gripe i  
hripavca**9.15-9.30**Izv.prof.dr.sc.Sunčanica Ljubin  
Sternak:  
Klamidijske infekcije u  
trudnoći**Pauza****10.00-10.15**Prim.dr.sc. Blaženka Hunjak:  
Listerioza u trudnica i  
novorođenčadi-nedovoljno  
prepoznata infekcija**10.15-10.30**Prim.dr.sc. Ines Lakoš Jukić:  
Konatalni sifilis – bolest na  
koju ne smijemo zaboraviti**10.30-10.45**Mini simpozij Altamedics  
Prim.dr.Marina Payerl Pal  
*Staphylococcus aureus* u eri  
antibiotika-mjesto  
flukloksacilina u „valovima  
rezistencije“**10.45-11.00**Dr.sc. Ljiljana Žmak:  
Osobitosti tuberkuloze u  
trudnica i male djece**11.00-11.15**Dr.Ljiljana Čičmak Smirnjak:  
Vulvovaginalna kandidoza u  
trudnoći – dijagnostika i  
terapijske mogućnosti**11.15-11.30**Mini simpozij Altamedics  
Dr. Ljiljana Čičmak Smirnjak  
Lomexin-jedinstvena terapijska  
mogućnost u liječenju  
vulvovaginalne kandidijaze**11.30-11.45**Mini simpozij Oktal pharma  
Dr. Iva Palčić  
Antibiotska profilaksa  
uroinfekcija u djece:postoji li  
alternativa**Pauza****12.30-12.45**Mini simpozij Biomax  
Dr.sc. Gary Keating  
A simple solution for targeted  
testing**12.45-13.00**Prof.dr.sc.Mihael Skerlev  
Posebnosti HPV infekcija u  
trudnoći i dječjoj dobi**13.00-13.15**Prof.dr.sc. Jasmina Vraneš:  
HPV cjepivo i perinatalna HPV  
infekcija**13.15-13.30**Dr.sc.Ivan Kurelac:  
Virusni hepatitis i trudnoća**13.30-13.45**Prof.dr.sc. Vesna Elvedi  
Gašparović,  
dr.sc. Petrana Beljan :  
Perinatalni ishod trudnoća  
kompliciranih TORCH  
infekcijama**13.45-14.00**Prof. dr.sc.Emilja Juretić:  
Klinički aspekti rane  
neonatalne sepse i meningitisa**14.00-14.15**Mini simpozij Hipp Croatia  
Prim.dr.sc. Zrinjka Mišak  
Prevenција bolesti pravilnom  
prehranom od najranije dobi**Pauza****14.45-15.00**Mini simpozij Oktal pharma  
Prof.dr.sc. Ruža Grizelj  
Oktenidinski antiseptici u  
neonatologiji**15.00-15.15**Prim.mr.sc. Branko Miše  
Osipne bolesti dječje dobi

- 15.15-15.30** Doc.dr.sc. Rok Čivljak,  
dr. Eva Huljev:  
Klinički aspekti i liječenje  
pneumokone infekcije u  
trudnica i djece
- 15.30-15.45** Doc.dr.sc. Vladimir Krajinović:  
Rano prepoznavanje i  
postupak s bolesnikom s  
invazivnom meningokoknom  
bolešću
- 15.45-16.00** Izv.prof.dr.sc.Tomislav  
Meštrović:  
Infekcija parazitom  
*Trichomonas vaginalis* -  
implikacije na trudnoću i  
njezin ishod
- Pauza**
- 16.15-16.30** Izv.prof. dr.sc Tatjana Vilibić  
Čavlek  
Emergentne i zapostavljene  
virusne zoonoze i trudnoća
- 16.30-16.45** Prof.dr.sc. Arjana Tambić  
Andrašević:  
Problem antimikrobne  
rezistencije uzročnika u  
novorođenačkoj i dječjoj dobi
- 16.45-17.00** Prim.dr.sc.Darko Richter:  
Prevenција infekcija u trudnica i  
novorođenčadi cijepljenjem
- Rasprava. Diskusija. Zaključci  
Zatvaranje simpozija

# Seroprevalencija TORCH infekcija na području Hrvatske


---

**Irena Tabain<sup>1</sup>, Tatjana Vilibić-Čavlek<sup>1,2</sup>**

*<sup>1</sup>Odjel za virologiju, Hrvatski zavod za javno zdravstvo*

*<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*

# Uzročnici TORCH infekcija

- **T**oxoplasma gondii
  - **O**stali uzročnici
  - **R**ubela virus
  - **C**itomegalovirus
  - **H**erpes simplex virus (tip 1 i 2)
- 

- Virusi: parvovirus B19, varicella-zoster virus, HIV, hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV)
- Bakterije: *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, beta-hemolitički streptokok grupe B (BHS-B)

# Uzročnici kongenitalnih/perinatalnih infekcija i uobičajeni put prijenosa

Prema: Gilbert GL. Infections in pregnant women. MJA 2002; 176(5):229-36.

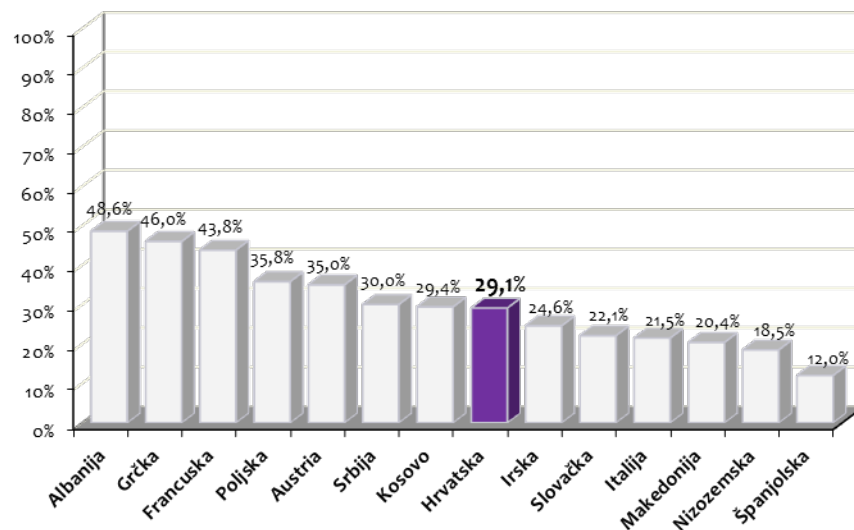
Uzročnik	Uobičajeni put prijenosa		
	Intrauterini	Perinatalni	Postnatalni
<i>Toxoplasma gondii</i>	++	-	-
Virus rubele	++	-	-
Cytomegalovirus	++	++ (G, H)	+
Herpes simplex virus	+/-	++ (G, H)	-
Virus varicella-zoster	+	++ (H)	-
Parvovirus B19	++	-	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	++	+(G, H)	-
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	++ (G)	-
BHS-B	+/-	++ (G, H)	-
<i>Chlamydia trachomatis</i>	-	++ (G)	-
HIV	+/-	++ (H)	+
Virus hepatitisa B	+/-	++ (H)	+
Virus hepatitisa C	+/-	++ (H)	-?

++ glavni način širenja; + poznati, ali rjeđi način širenja; +/- neuobičajeni ili mogući, ali nepouzdan, - nepoznat; G genitalni put; H hematogeni put



# Toxoplasma gondii

- **Kongenitalna toksoplazmoza**
- Rizik za transplacentarni prijenos:
  - prvo tromjesječje ~15%
  - drugo tromjesječje ~25%
  - treće tromjesječje ~65%
- Spontani pobačaj
- Hidrocefalus, intracerebralne kalcifikacije, korioretinitis, mikrocefalija, hepatosplenomegalija, žutica



Seroprevalencija na *T. gondii* u žena generativne dobi u Europi

# Virus rubele

- **Sindrom kongenitalne rubele**
- Najizraženija oštećenja fetusa u slučaju infekcije u prvom tromjesječju trudnoće
  - Prvi i drugi mjesec ~80-90%
  - ~20-25% 20-tj. trudnoće
- Oštećenja srca (perzistirajući duktus arteriosus, stenoza aorte, pulmonalna stenoza, atrijski ili ventrikularni septalni defekt), oka (katarakta, korioretinitis, glaukom), neurosenzorna oštećenja sluha

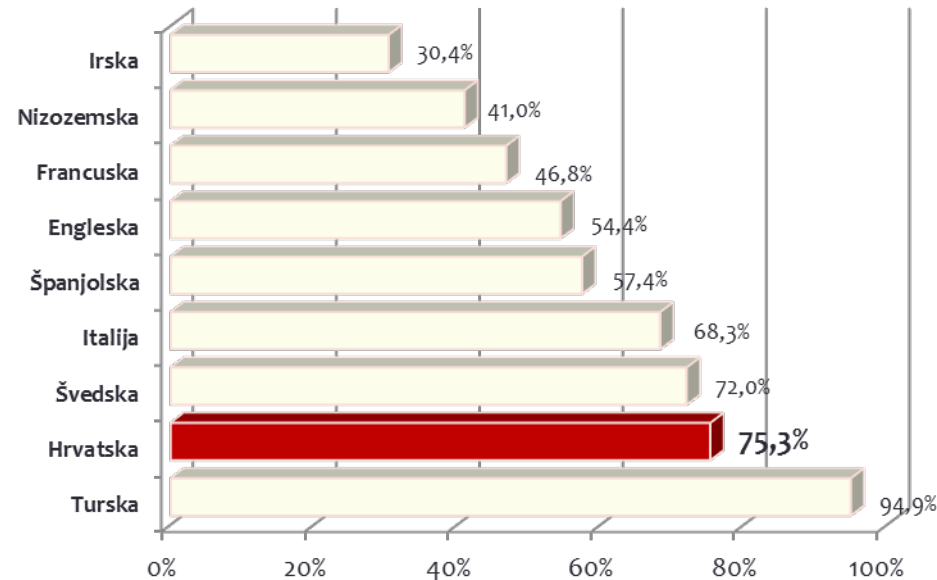
Nardone A, et al. **Comparison of rubella seroepidemiology in 17 countries: progress towards international disease control targets.** Bull WHO 2008; 86(2):118-25.

**Women of a childbearing age without protective immunity (defined as a titre <10 IU/ml) for rubella by age group**

Country or area	Overall (%) <sup>a</sup> 15–39 years	By age group (%) <sup>a</sup>		
		15–19 years	20–29 years	30–39 years
Australia <sup>b</sup>	2.7	4.0 (373)	2.5 (489)	0.6 (158)
Belgium	13.4	17.5 (331)	11.8 (204)	8.3 (204)
Bulgaria	11.8	10.8 (138)	13.0 (216)	10.7 (112)
Cyprus	9.7	10.8 (249)	6.0 (199)	12.0 (200)
Czech Republic	1.4	0.4 (249)	0.3 (300)	7.0 (100)
England and Wales	6.2	12.9 (248)	4.1 (389)	2.0 (200)
Hungary	8.2	5.1 (253)	9.8 (194)	10.6 (199)
Ireland	7.6	10.7 (159)	6.2 (307)	7.4 (312)
Israel	5.0	4.8 (334)	3.7 (189)	9.7 (72)
Latvia	8.7	8.6 (220)	7.9 (203)	9.4 (212)
Lithuania	6.1	2.2 (273)	7.6 (288)	8.3 (303)
Luxembourg	8.1	11.0 (228)	5.1 (215)	8.1 (172)
Malta	5.1	6.2 (97)	5.5 (181)	3.4 (118)
Romania	10.6	13.3 (323)	9.3 (236)	8.1 (221)
Slovakia	2.2	1.1 (272)	2.5 (236)	3.4 (204)
Slovenia	2.9	2.5 (284)	3.6 (251)	2.7 (223)
Sweden <sup>c</sup>	2.2	– (–)	– (–)	– (–)
<b>Hrvatska</b>	<b>5.4</b>			

# Cytomegalovirus

- **Primarna CMV infekcija** u trudnoći
  - infekcija fetusa ~40%
- **Rekurentna CMV infekcija** u trudnoći
  - reaktivacija endogenog virusa, reinfekcija egzogenim virusom: infekcija fetusa <1%



Seroprevalencija na CMV u žena generativne dobi u Europi

- Većina kongenitalno inficirane djece asimptomatska pri porodu, u 40% kasnije gluhoća i blaža mentalna retardacija
- Simptomatska infekcija: mikrocefalija, intracerebralne kalcifikacije, korioretinitis, hepatosplenomegalija, žutica

## Seroprevalence of TORCH infections in women of childbearing age in Croatia

TATJANA VILIBIC-CAVLEK<sup>1</sup>, SUNCANICA LJUBIN-STERNAK<sup>1</sup>, MIRELA BAN<sup>2</sup>, BRANKO KOLARIC<sup>3</sup>, MARIO SVIBEN<sup>4</sup>, & GORDANA MLINARIC-GALINOVIC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Virology Department, Croatian National Institute of Public Health, Zagreb, Croatia,* <sup>2</sup>*Vukovar-Srijem County Institute of Public Health, Vinkovci, Croatia,* <sup>3</sup>*Zagreb County Institute of Public Health, Velika Gorica, Croatia,* and <sup>4</sup>*Parasitology Department, Croatian National Institute of Public Health, Zagreb, Croatia*

*(Received 18 January 2010; revised 6 April 2010; accepted 9 April 2010)*

### Abstract

During 2005–2009, a seroepidemiological study was carried out in Croatia to define the population susceptible to common TORCH agents among pregnant and non-pregnant women of childbearing age. The IgG seroprevalence was 29.1% for *T. gondii*, 94.6% for rubella, 75.3% for cytomegalovirus (CMV), 78.7% for herpes simplex virus type 1 (HSV-1), and 6.8% for HSV-2. Acute toxoplasmosis and CMV infection (positive IgM antibodies with low IgG avidity) were documented in 0.25% and 0.09% women, respectively. IgM prevalence was 1.2% for both HSV-1 and HSV-2. None of the participants showed acute rubella infection. Seropositivity to *T. gondii* and HSV-2 varied significantly between age groups ( $p=0.001$  and  $p=0.036$ , respectively). Women residing in rural regions showed a significantly higher seroprevalence rate for *T. gondii*, CMV, and HSV-1 than urban women (*T. gondii*: 44.0% vs. 25.4%,  $p < 0.001$ ; CMV: 85.0% vs. 73.1%,  $p = 0.018$ ; HSV-1: 86.0% vs. 76.4%,  $p = 0.041$ ).

**Keywords:** TORCH, seroprevalence, women, childbearing age, Croatia

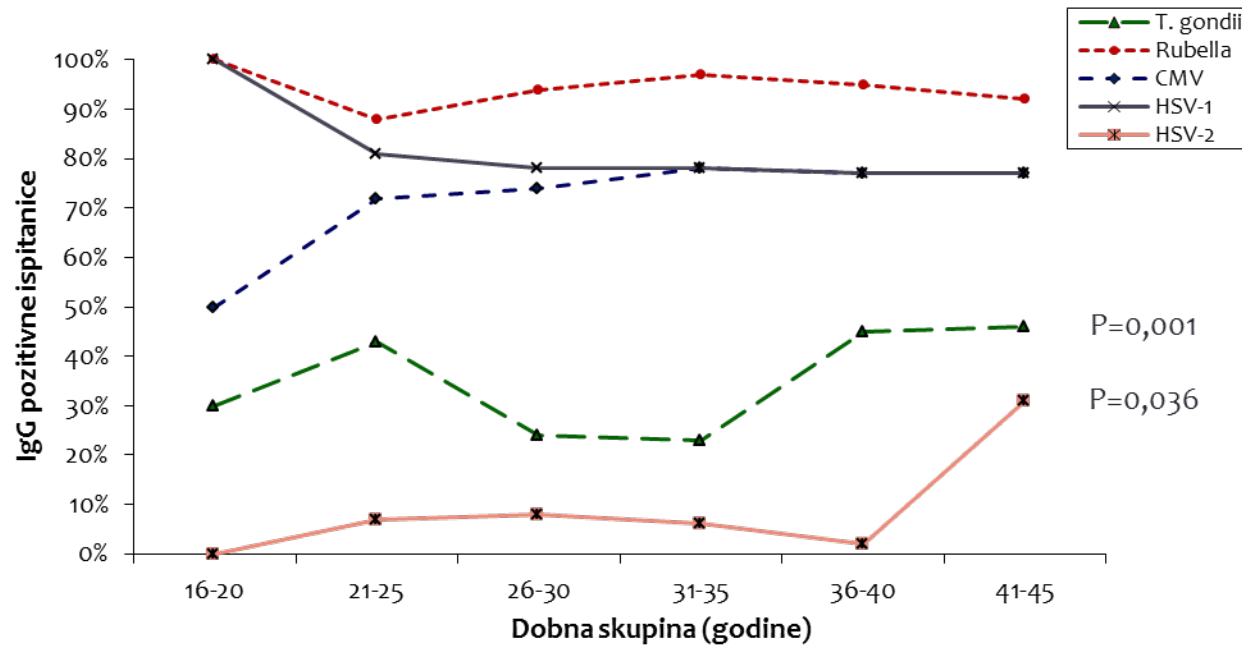
# Seroprevalencija na TORCH uzročnike u Hrvatskoj

	IgM pozitivni N / %	95% CI	Nizak IgG AI N / %	IgG pozitivni N / %	95% CI
<i>Toxoplasma gondii</i>	25 / 5,0	3,1 - 6,9	3 / <b>0,25</b>	146 / <b>29,1</b>	25,1 - 33,1
Virus rubele	-	-	-	475 / <b>94,6</b>	92,6 - 96,6
Cytomegalovirus	14 / 2,8	1,3 - 4,2	1 / <b>0,90</b>	378 / <b>75,3</b>	71,5 - 79,1
Herpes simplex virus tip 1	18 / 3,6	2,0 - 5,2	-	395 / <b>78,7</b>	75,1 - 82,3
Herpes simplex virus tip 2	16 / 3,2	1,7 - 4,7	-	34 / <b>6,8</b>	4,6 - 9,0

Vilibic-Cavlek T, Ljubin-Sternak S, Ban M, Kolaric B, Sviben M, Mlinaric-Galinovic G.

Seroprevalence of TORCH infections in women of childbearing age in Croatia. J Matern-Fet Neonat Med 2011; 24(2):280-3.

# Seroprevalencija na TORCH uzročnike u Hrvatskoj



Vilibic-Cavlek T, Ljubin-Sternak S, Ban M, Kolaric B, Sviben M, Mlinaric-Galinovic G.

Seroprevalence of TORCH infections in women of childbearing age in Croatia. J Matern-Fet Neonat Med 2011; 24(2):280-3.

ORIGINAL ARTICLE

## Herpes simplex virus infection in the Croatian population

TATJANA VILIBIC-CAVLEK<sup>1</sup>, BRANKO KOLARIC<sup>2</sup>, SUNCANICA LJUBIN-STERNAK<sup>1</sup> & GORDANA MLINARIC-GALINOVIC<sup>1</sup>

From the <sup>1</sup>Department of Virology, Croatian National Institute of Public Health and School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, and <sup>2</sup>Zagreb County Institute and School of Medicine, University of Rijeka, Rijeka, Croatia

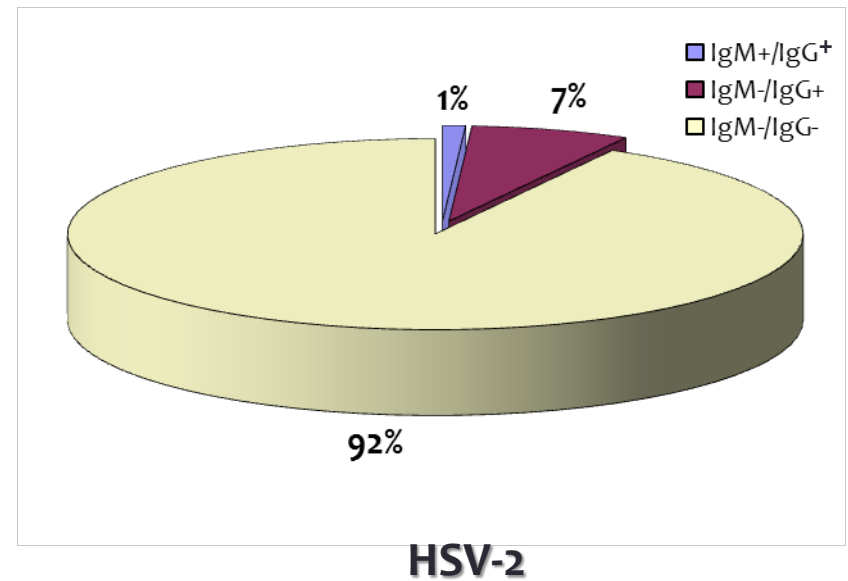
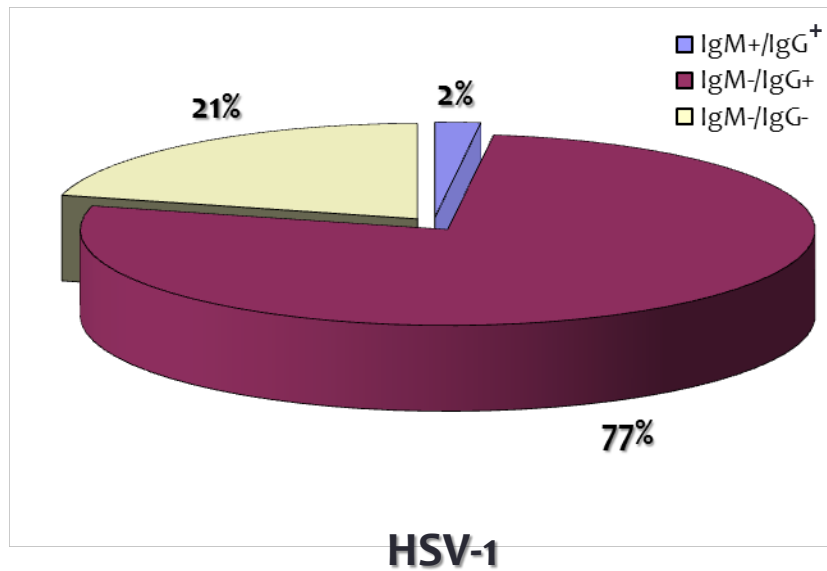
### Abstract

**Background:** Herpes simplex virus (HSV) infections are caused by 2 types of virus, HSV-1 and HSV-2. Both viruses are endemic worldwide. There are marked variations in the seroprevalences of HSV-1 and HSV-2 in Europe. The aim of this study was to determine the seroprevalence of HSV infections in Croatia. **Methods:** During a 3-y period (2008–2010), a total of 1672 patients were tested for the presence of HSV-1 and HSV-2 antibodies using an enzyme-linked immunosorbent assay. **Results:** The overall immunoglobulin G (IgG) seroprevalence rates were 72.5% for HSV-1 and 9.9% for HSV-2. There was no significant difference in seropositivity between males and females for HSV-1 (72.0% vs 73.0%) or HSV-2 (8.9% vs 10.7%). HSV-1 seroprevalence increased from 26.4% in those aged 6 months–9 y to 89.9% in those aged 40–49 y, and remained stable thereafter, ranging from 87.4% to 91.5% ( $p < 0.001$ ). HSV-2 IgG seropositivity increased progressively from 5.7% in participants aged 20–29 y to 26.5% in participants aged  $\geq 60$  y ( $p < 0.001$ ). HSV-1 seroprevalence did not differ between participants residing in urban and rural areas (72.5% vs 72.6%). Urban place of residence was a significant factor for HSV-2 seroprevalence in univariate analysis, but after standardization for age, it was no longer significant. **Conclusions:** Multiple logistic regression showed that age was a significant predictor of both HSV-1 and HSV-2 seropositivity, while female gender was a significant predictor of HSV-2 seropositivity. In pregnant women, obstetric history was not a significant predictor of either HSV-1 or HSV-2 seroprevalence.

**Keywords:** HSV, seroprevalence, Croatia



## Seroprevalencija na HSV-1 i HSV-2 u trudnica (HZJZ)



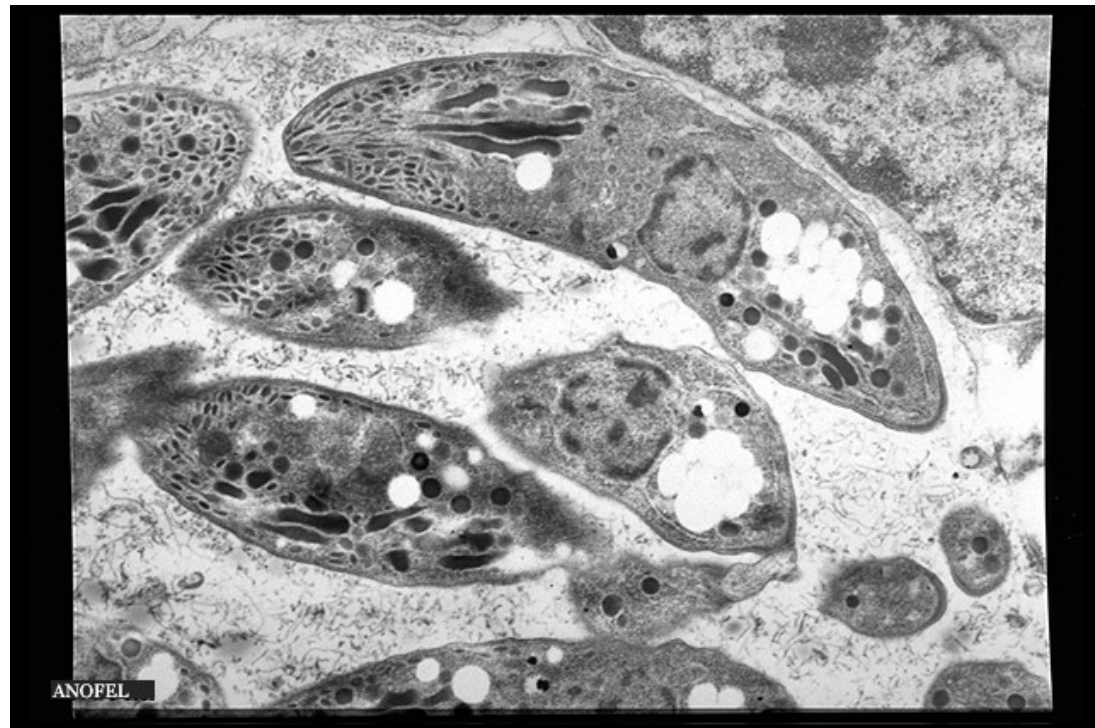
# Infekcija parazitom *Toxoplasma gondii* u trudnica i novorođenčadi

**Doc.dr.sc. Mario Sviben dr.med.**

Hrvatski zavod za javno zdravstvo  
Služba za mikrobiologiju, Odjel za parazitologiju i mikologiju  
i  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Katedra za medicinsku mikrobiologiju s parazitologijom

## *Toxoplasma gondii*

- Jednostanični parazit iz koljena kokcidija
- Tri morfološka oblika:
  - Oocista
  - Bradizoit
  - Tahizoit
- Tri klonalna genotipa: I, II, III  
Za čovjeka najznačajniji genotip II



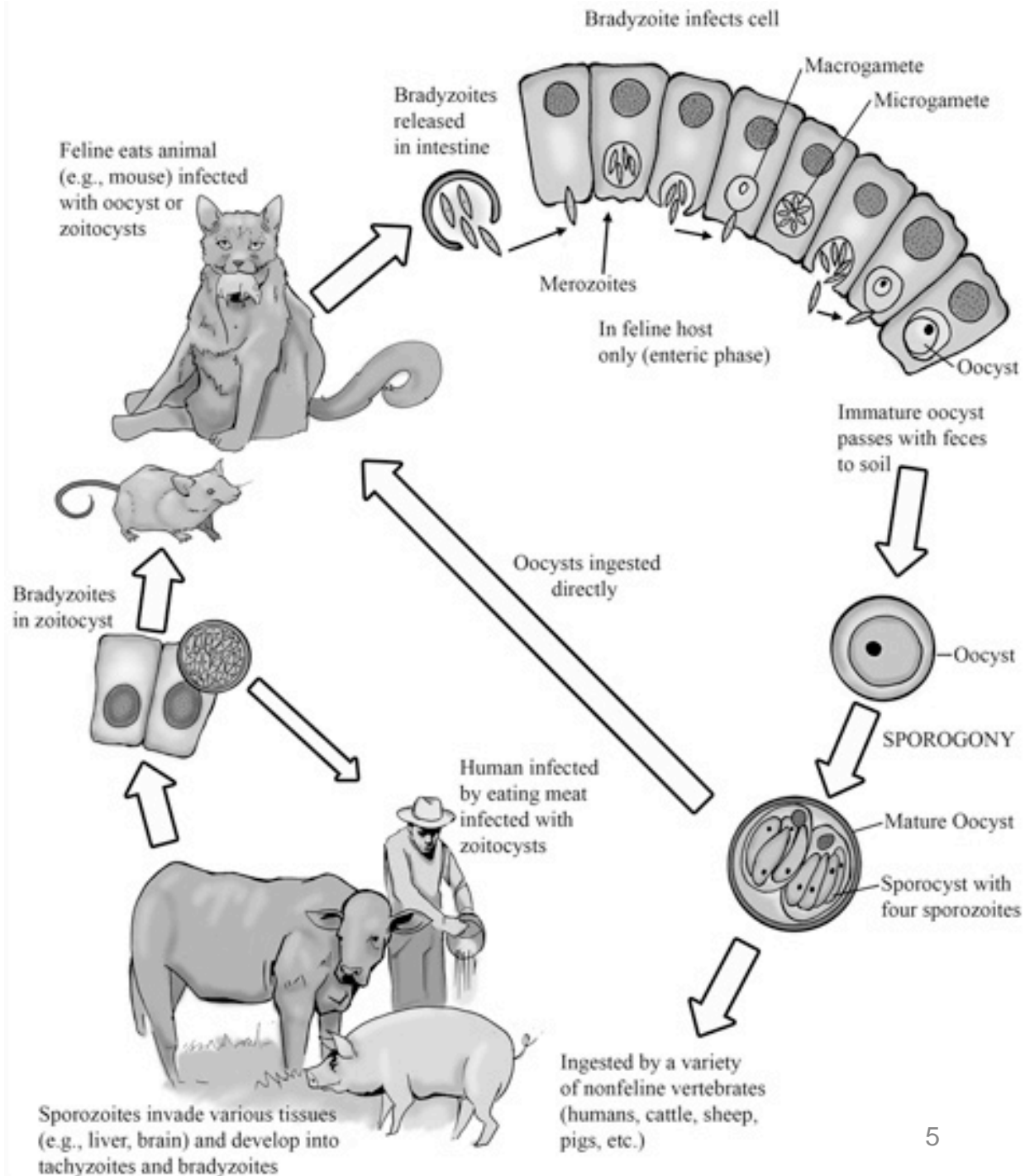
- 1908. Nicolle i Manceaux – *T. gondii* merozoit - afrički glodavac *Ctenodactylus gondii*
- 1923. Janku – toksoplazmoza u 11 mjesječnog dojenčeta s hidrocefalusom i mikroftalmijom
- 1937. Pinkerton – diseminirana toksoplazmoza sa smrtnim ishodom u 22 godišnjeg mladića
- 1942. Paige – opisan vertikalni prijenos bolesti
- 1948. Sabin i Feldman – Dye test
- 1970. Dubey – u potpunosti razjašnjen životni ciklus parazita
- 1981. opisan *T. gondii* encefalitis u AIDS pacijenta

- Antropozoonoza – bolest toplokrvnih životinja (ptice, sisavci) i čovjeka, biljojeda, svejeda, mesojeda

### Putevi prijenosa

- Konzumacija termički nedovoljno obrađenog ili sirovog mesa, jaja, mlijeka (kuhinjski pribor – noževi, daska za rezanje)
- Ingestija oocista iz okoliša (geofagija, zagađena voda, hrana, muhe, žohari)
- Transplacentarni put prijenosa
- Transfuzija krvi, transplantacija organa
- Laboratorijski put prijenosa

# Epidemiologija





## Epidemiologija

### Svijet

- 1/3 svjetske populacije inficirana
- Seroprevalenca - ovisi o geografskom području i prehrambenim navikama

### Seroprevalenca u žena generativne dobi:

- Skandinavija 11-28%
- Središnja Europa 37-58%
- Afrika 54-77%

### Hrvatska

- Seroprevalenca - žene s područja grada Zagreba (1) -51%  
-stanovnici grada Kutine (2) – 72,4%
- Serumi 1464 žitelja Splitsko-dalmatinske županije u dobi od 2-84 godine testirani su EIA metodom na prisustvo IgG protutijela na *T. gondii* (3)  
U 533 seruma (36,4%) nađena su protutijela na toksoplazmu
- Serumi 502 žene generativne dobi (16-45 godina) testirani su na prisustvo protutijela na *T. gondii* (4)  
U 146 (29,1%) žena nađena su protutijela na toksoplazmu

1. Derkos-Mikulić V. *Prevalence of antibodies to T. gondii in parurients and nonpregnant women in a larger area of the city of Zagreb*. Acta Parasitol Jugoslav 1974;5:67-72.
2. Konjević P. *Izloženost kongenitalnoj toksoplazmozi na području općine Kutina* (magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1978.
3. Tonkić M, Punda Polić V, Sardelić S, Čapkun V. *Učestalost protutijela za T. gondii u populaciji Splitsko-dalmatinske županije*. Liječnički vjesnik 2002;124:19-22.
4. Vilibić Čavlek T, Ljubin Sternak S, Ban M, Kolarić B, Sviben M, Mlinarić Galinović G. *Seroprevalence of TORCH infections in women of childbearing age in Croatia*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2011;24:280-283.



## Klinička slika

Toksoplazmoza u:

- Imunokompetentne osobe
- Imunodeficijentne osobe
- Okularna
- U trudnoći
- Kongenitalna



## Klinička slika

### Toksoplazmoza u trudnoći

- Najčešće asimptomatska
- Moguć prijenos infekcije na plod
- Rizik gotovo u potpunosti ograničen na trudnice koje su infekciju stekle tijekom trajanja trudnoće





## Klinička slika

Trajanje trudnoće -tjedni	Rizik za kongenitalnu infekciju (95% CI) %	Prisutnost vidljivih kliničkih znakova u inficiranog novorođenčeta (95% CI) %	
13	6 (3-9)	61 (34-85)	
26	40 (33-47)	25 (18-33)	
36	72 (60-81)	9 (4-17)	

Montoya JG. *Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy.* Clinical Infectious Diseases 2008;47:554-556.



## Klinička slika

### Kongenitalna toksoplazmoza

#### Oblici:

- UZV nalaz - abnormalni razvoj fetusa konzistentan s toksoplazmozom
- Neonatalna bolest
- Blaga ili teška bolest u prvim mjesecima života
- Posljedice ili relaps prvotno nedijagnosticirane toksoplazmoze godinu ili više godina nakon rođenja
- Subklinička toksoplazmoza



## Dijagnostika

### Direktna

- Mikroskopija
- Detekcija antigena
- Metode detekcije nukleinske kiseline
- Kultivacija

### Indirektna

- Serološka dijagnostika specifičnih protutijela



## Dijagnostika

### Direktna

- Mikroskopija
- Detekcija antigena
- Metode detekcije nukleinske kiseline
- Kultivacija

### Indirektna

- Serološka dijagnostika specifičnih protutijela



## Dijagnostika

### Uzorci

- Serum/krv
- Likvor
- Očna vodica
- Amnionska tekućina
- Bioptati organa



## Dijagnostika

### Uzorci

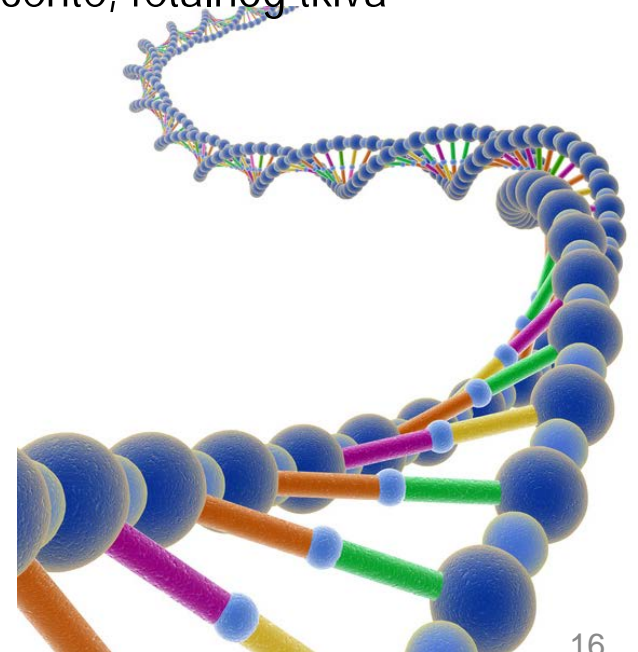
- Serum/krv
- Likvor
- Očna vodica
- Amnionska tekućina
- Bioptati organa



## Dijagnostika

Direktna dijagnostika – metoda detekcije nukleinske kiseline

- PCR
- Dijagnostika kongenitalne infekcije, encefalitisa, očne toksoplazmoze
- Komercijalni kitovi za sada nisu dostupni
- PCR iz amnionske tekućine  
-dijagnostika intrauterine infekcije
- PCR iz likvora, krvi, urina, placente, fetalnog tkiva





## Dijagnostika

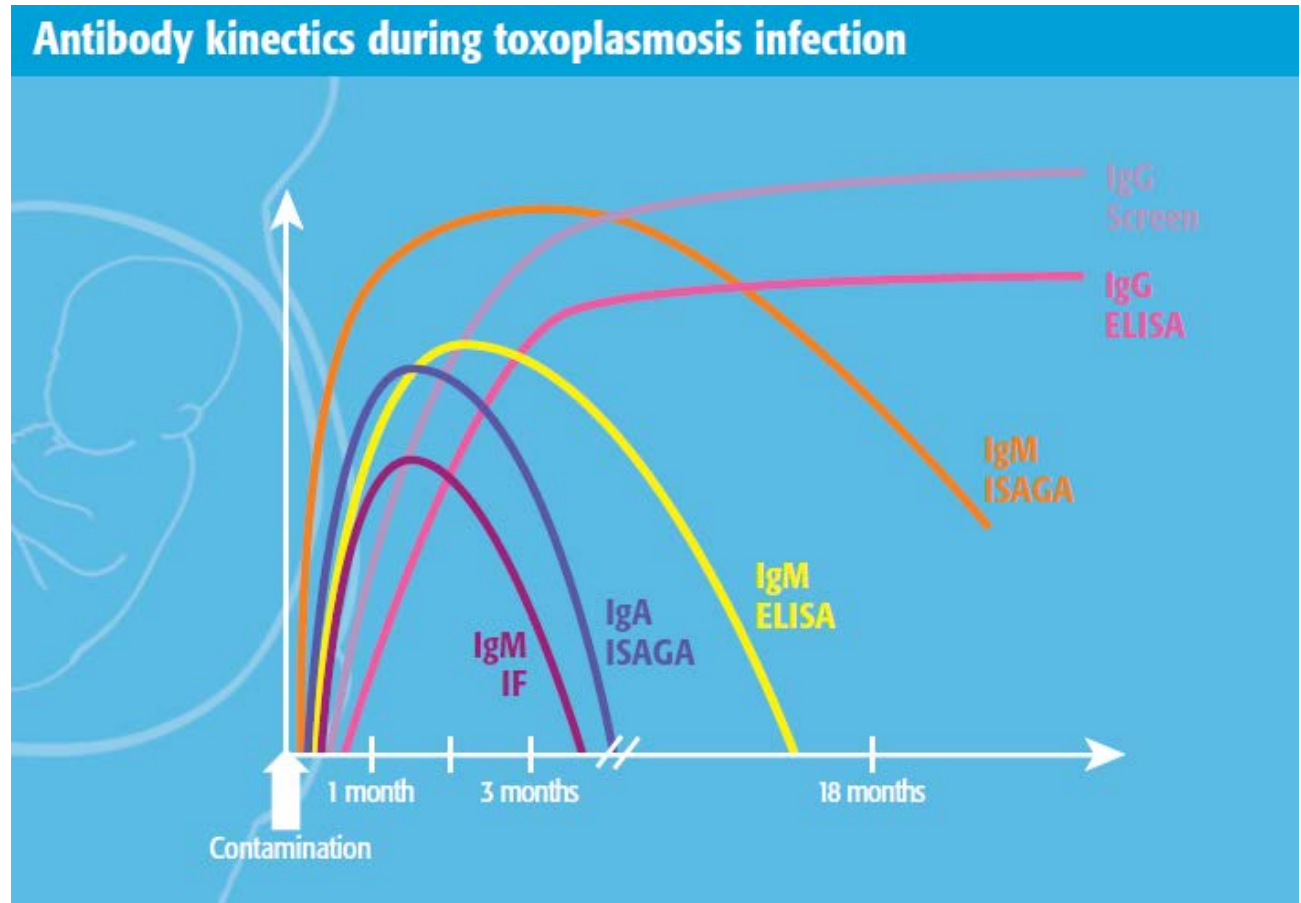
### Serološka dijagnostika

- Najčešće se koristi u dijagnostici toksoplazmoze
- Sabin Feldman dye test – zlatni standard
- Na tržištu brojni komercijalni testovi



## Dijagnostika

### Dijagnostika – serološka dijagnostika

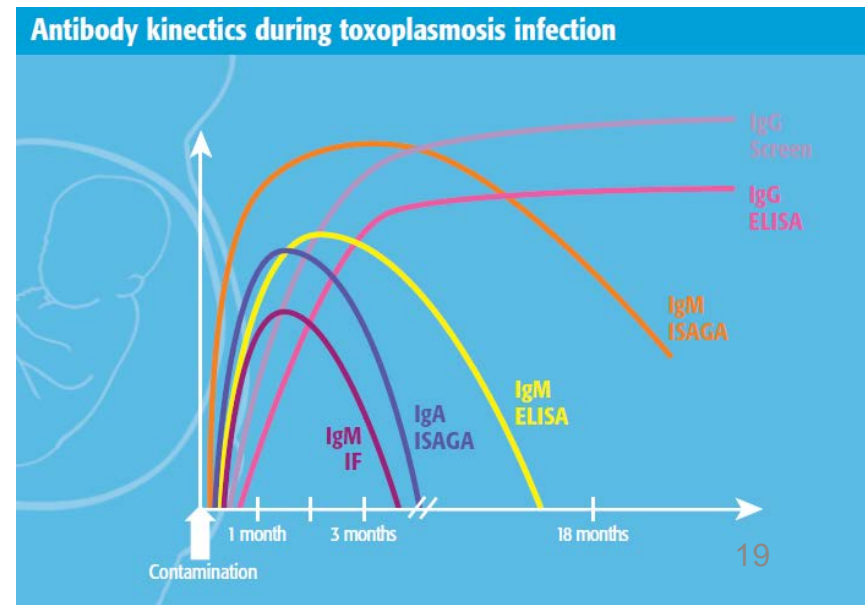


Slika preuzeta: [www.biomerieux.com/toxoplasmosis](http://www.biomerieux.com/toxoplasmosis)

## Dijagnostika

### Serološka dijagnostika – IgM protutijela

- Par dana nakon infekcije
- Prisutni u serumu > godine dana
- Samo nalazom IgM protutijela NE MOŽE se postaviti dijagnoza akutne toksoplazmoze



### Serološka dijagnostika – IgM protutijela

- IFA
- LP – antinuklearna protutijela, reumatoidni faktor
- LN – IgG protutijela
  
- EIA / ELFA
- “Dvostruka sendvič” metoda – jažica obložena specifičnim IgM protutijelima



## Dijagnostika

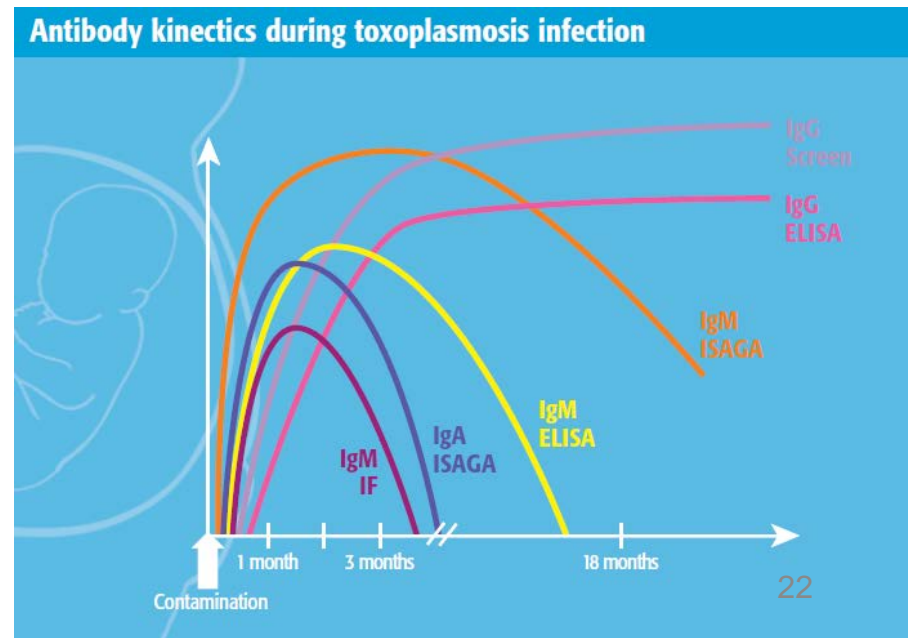
### Serološka dijagnostika – IgM protutijela

- IgM Immunosorbent Agglutination Assay (IgM ISAGA)
- Komercijalno dostupan
- Najosjetljiviji test za određivanje IgM protutijela, visoko specifičan
- Vremenski i tehnički zahtjevan

## Dijagnostika

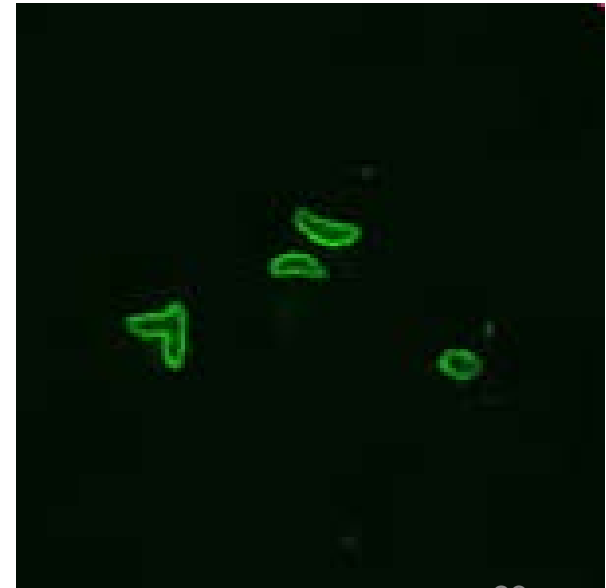
### Serološka dijagnostika – IgG protutijela

- 1-2 tjedna nakon infekcije
- Najveća vrijednost 1-2 mjeseca
- Prisutna u niskom titru čitavog života
- Titar IgG protutijela izražava se u IU/ml



### Serološka dijagnostika – IgG protutijela

- IFA (Indirect fluorescent antibody test)
- Protutijela prema membrani parazita
- LP – serumi s antinuklearnim protutijelima
- LN – serumi s niskim titrom IgG protutijela





### Serološka dijagnostika – IgG protutijela

- Test razlikovne aglutinacije (AC/HS test)
- Komercijalno dostupan
- Koristi tahizoite fiksirane pomoću formalina i acetona
- Ekspresija dvije skupina antigena (“akutnih, kroničnih”)
- Omjer AC/HS – akutna, kronična, “granična” infekcija
- Nedostatak – IgM uzrokuje nespecifičnu aglutinaciju

### Serološka dijagnostika – IgG protutijela

- EIA (Enzyme linked immunosorbent assay)
- ELFA (Enzyme linked fluorescent assay)
- EIA / ELFA test aviditeta IgG protutijela
- Niski, granični, visoki aviditet
- Visoki aviditet – infekcija “starija” od 4-6 mjeseci
- Niski aviditet – infekcija “mlađa” od 4-6 mjeseci
- Biološka varijabilnost !!! – visoki aviditet garancija “stare” infekcije, niski aviditet upućuje na “mlađu” infekciju



## Dijagnostika

### Serološka dijagnostika – IgA protutijela

- Dinamika kao i IgM protutijela
- Komercijalno dostupan kit (EIA, ISAGA)
- Prednost – veća osjetljivost

# Klinička upotreba imunodijagnostičkih testova

Određivanje imunog statusa na *T. gondii*

- Prije začeća
- Tijekom trudnoće
- Postnatalni skrining (majka, novorođenče)
- Nije obaveza u Hrvatskoj

# Klinička upotreba imunodijagnostičkih testova

## Dijagnostika akutne toksoplazmoze kod trudnice

- IgG neg. - u principu isključuje akutnu toksoplazmozu
- IgM neg. - u principu isključuje infekciju toksoplazmom u proteklih 4-6 mjeseci
- IgG + IgM + → sugerira na akutnu toksoplazmozu
  
- Referentni laboratorij
- Određivanje IgM protutijela
- IgG aviditet
- Detekcija IgA protutijela

# Klinička upotreba imunodijagnostičkih testova

## Dijagnostika kongenitalne toksoplazmoze

- Uključuje dijagnostiku akutne infekcije u trudnice i demonstraciju infekcije u fetusa
- Skrining na IgG i IgM protutijela
- IgG aviditet, IgA
- Pregled djeteta (UZV)
- PCR – amnionska tekućina (18 tj. →) – preporučeni test za dijagnostiku
- Fetalna krv iz pupkovine – serologija IgG, IgM, IgA; kultivacija; PCR

# Klinička upotreba imunodijagnostičkih testova

## Dijagnostika infekcije u novorođenčeta

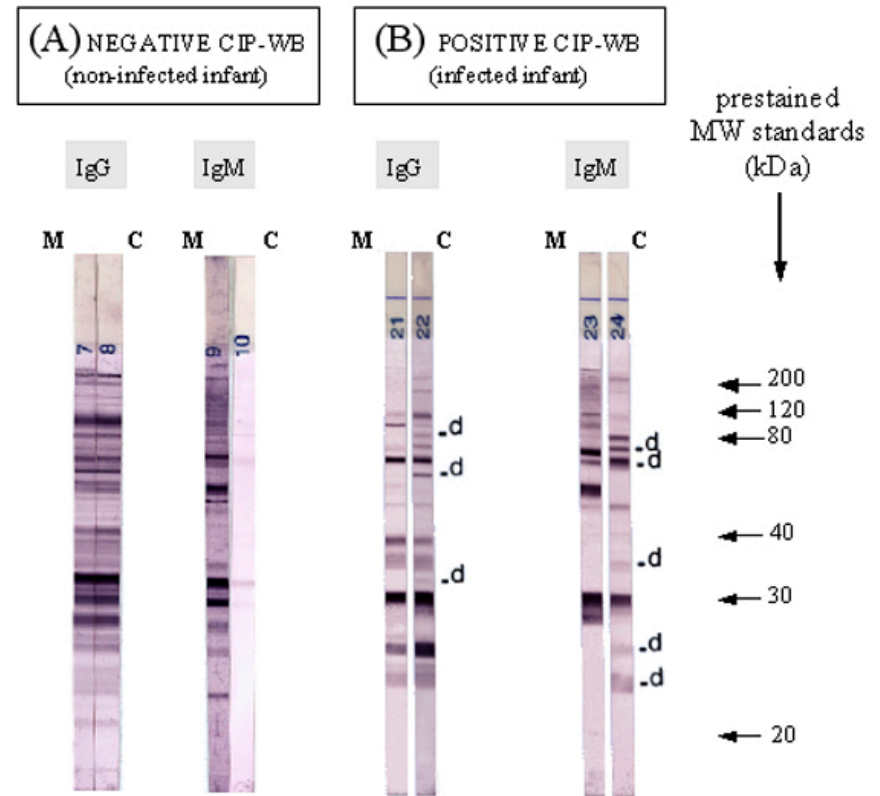
- Korišćenje kombinacije serološkog testiranja, direktne detekcije parazita i kliničkog pregleda
- Placenta – izolacija, detekcija antigena, PCR
- Serologija IgG, IgM, IgA
- Likvor – IgG, IgM, mikroskopija sedimenta, PCR

# Komparativni WB IgG/IgM majka/dijete

## REFERENCE SHEET : EXAMPLE OF CIP-WB

Maternal serum (M) *versus* Cord Blood (C)

### Dijagnostika

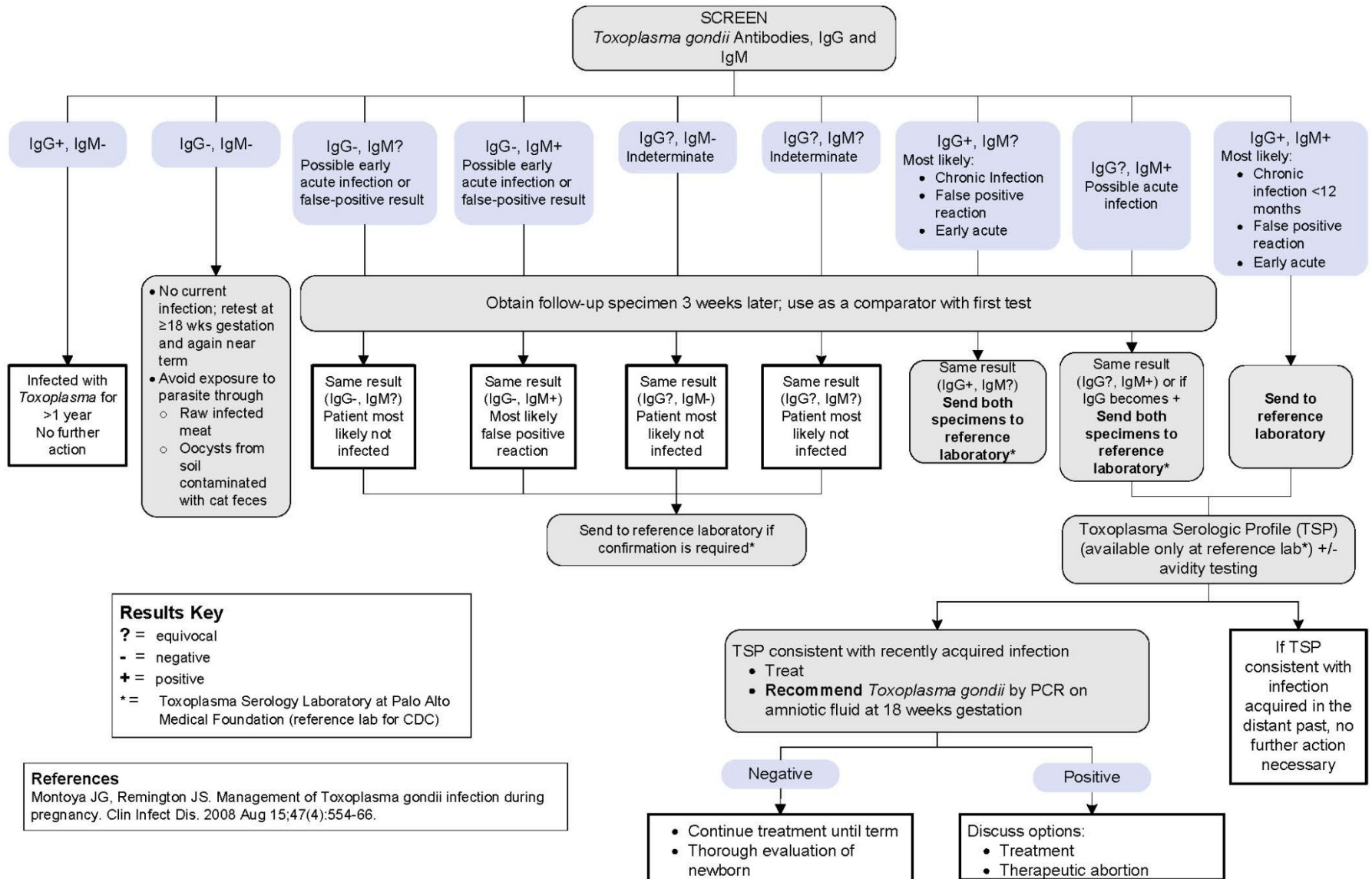


**Couple Mother-Child (A)** : the mother has been infected during pregnancy but her child has not been contaminated : IgG patterns are strictly identical (transmitted IgG only) ; there is no additive band on the child's IgG and/or IgM strip : **CIP-WB IS NEGATIVE**.

**Couple Mother-Child (B) congenital toxoplasmosis** : the mother has been infected during pregnancy and her child has been contaminated too. Besides transmitted antibodies, additive bands are present (**d**) on IgG and/or IgM Child's strip (neo-synthesized antibodies) : **CIP-WB IS POSITIVE**.



# Toxoplasmosis Serologic Testing for Pregnant Women (modified from algorithm Montoya, 2008)



**Results Key**  
 ? = equivocal  
 - = negative  
 + = positive  
 \* = Toxoplasma Serology Laboratory at Palo Alto Medical Foundation (reference lab for CDC)

**References**  
 Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2008 Aug 15;47(4):554-66.



Doc.dr.sc. Mario Sviben, dr.med.  
Hrvatski zavod za javno zdravstvo  
Služba za mikrobiologiju  
Odjel za parazitologiju  
Rockefellerova 7, Zagreb

mario.sviben@hzjz.hr  
www.hzjz.hr



Maternal infections with TORCH pathogens (i.e., *Toxoplasma gondii*, rubella virus, cytomegalovirus and herpes viruses) are a well-known cause of perinatal morbidity and mortality. *T. gondii*, rubella virus and CMV infections in pregnant women increase the risk of spontaneous abortion or foetal death). In addition, *T. gondii* is associated with foetal hydrocephalus, seizures, intracranial calcifications, eye disease) and human CMV infections may cause foetal growth restriction, sensorineural hearing loss, brain damage and cerebral palsy having the highest burden of disease. For instance, the seroprevalence of *T. gondii* among women in the USA, France and Brazil is approximately 11%, 44%, and 77%, respectively. Treatment or prevention strategies are available for some of these pathogens. Prenatal screening allows for early diagnosis, which plays an important role in the effective management of patients with TORCH infections. Along with detection of previous infection, estimation of the time of maternal infection is important in the management of foetal risk . My presentation will focus on the different laboratory diagnostic strategies , the pitfalls and the new technique with some case reports.

## Diagnosis of Perinatal TORCH Infections

NEWTON, EDWARD R. MD

<b>Organism</b>	<b>Maternal Infection*</b>	<b>Fetal Neonatal Infection* (Attack Rate)</b>	<b>Number of Infected Newborns†</b>	<b>Symptomatic Children‡ (% of infected)</b>
Toxoplasmosis	2	0.8 (40%)	3,040	700 (23%)
Cytomegalovirus	7.6	3.4 (40%)	11,552	1,906 (16.5%)
Herpes Simplex	7.6	2.3 (30%)	8,740	3,496 (40%)
Hepatitis C	114	5.7 (5%)	5,700	4,560 (80%)
Parvovirus B19	0.9	0.3 (33%)	1,140	38 (3%)
HIV	2	0.5 (25%)	1,900	1,900 (100%)
Syphilis	1.6	0.8 (50%)	304	304 (100%)
GBS sepsis	210	105‡ (50%)	399,000	6,200 (1.5%)

\* per 1000 births.

† Based on 3.8 million births per year in the United States.

‡ Colonized only.

TABLE 1. Perinatal infections and Newborn/Childhood Disease

# *Clinical problems*

- **Asymptomatic infection in the mother**
- **Difficult define whether infection was acquired**
- **Inadequate laboratory diagnosis**
- **Inadequate prenatal diagnosis (ultrasonography, amniocentesis)**
- **No therapy**
- **Inadequate information and counselling**

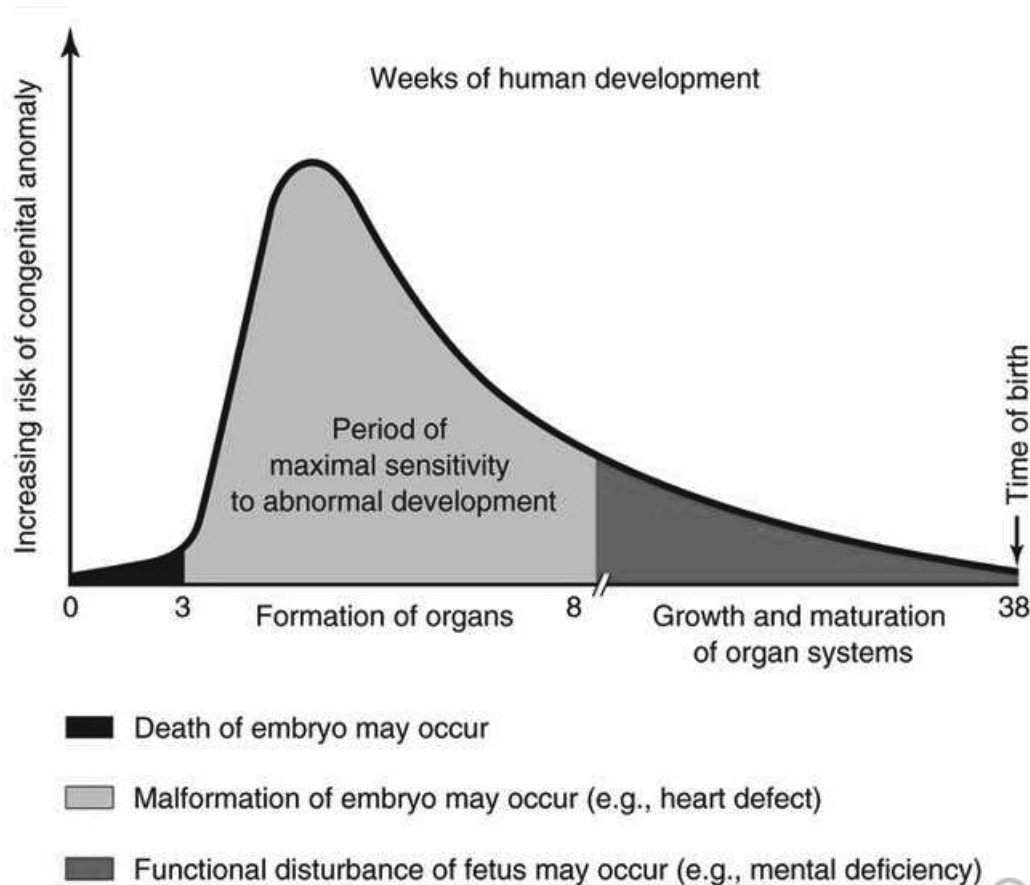
# TORCH

Viral bacterial protozoan infections

- No infection in the fetus and newborn
- Infection in utero via bloodstream and transplacental spread (ascendent via) **Congenital Infections**
- Infection during birth by lesions or microbial flora of maternal genitourinary tract after membranes rupture, **Perinatal Infections**

Embryonic death and resorption, abortion and stillbirth, intrauterine growth retardation, premature infant, early onset infection, sequelae

# Critical periods of development



During **weeks 1 and 2**, the extraembryonic structures are forming. Any teratogenic agent administered during this period won't actually cause an anomaly: it will just result in a **spontaneous abortion or death of the embryo**.

The embryo period during **week 3-8 is the most critical period**. This is because all the major structures are forming during this period, and any teratogen could lead to major defects.

During the **fetal period, from week 9 till birth** only some organs (brain, spinal cord, limb) are developing critically and so only these can be affected by teratogenic agents.

# TORCH

## PREVENTION

### PRIMARY



**Prevention of mother's infection before and during pregnancy**  
Hygienic prophylactic measures  
serological screening Vaccination

### SECONDARY



**Prevention of mother to child infection and reduction of fetal damages**  
Prompt diagnosis in the mother ,  
therapy ,prenatal diagnosis

### TERTIARY

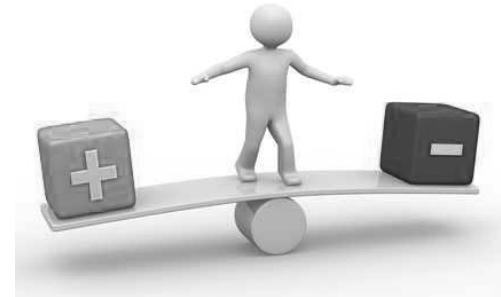


**Reduction of sequelae in newborns**  
Early diagnosis of congenital infectiond clinical and serological follow –up therapy



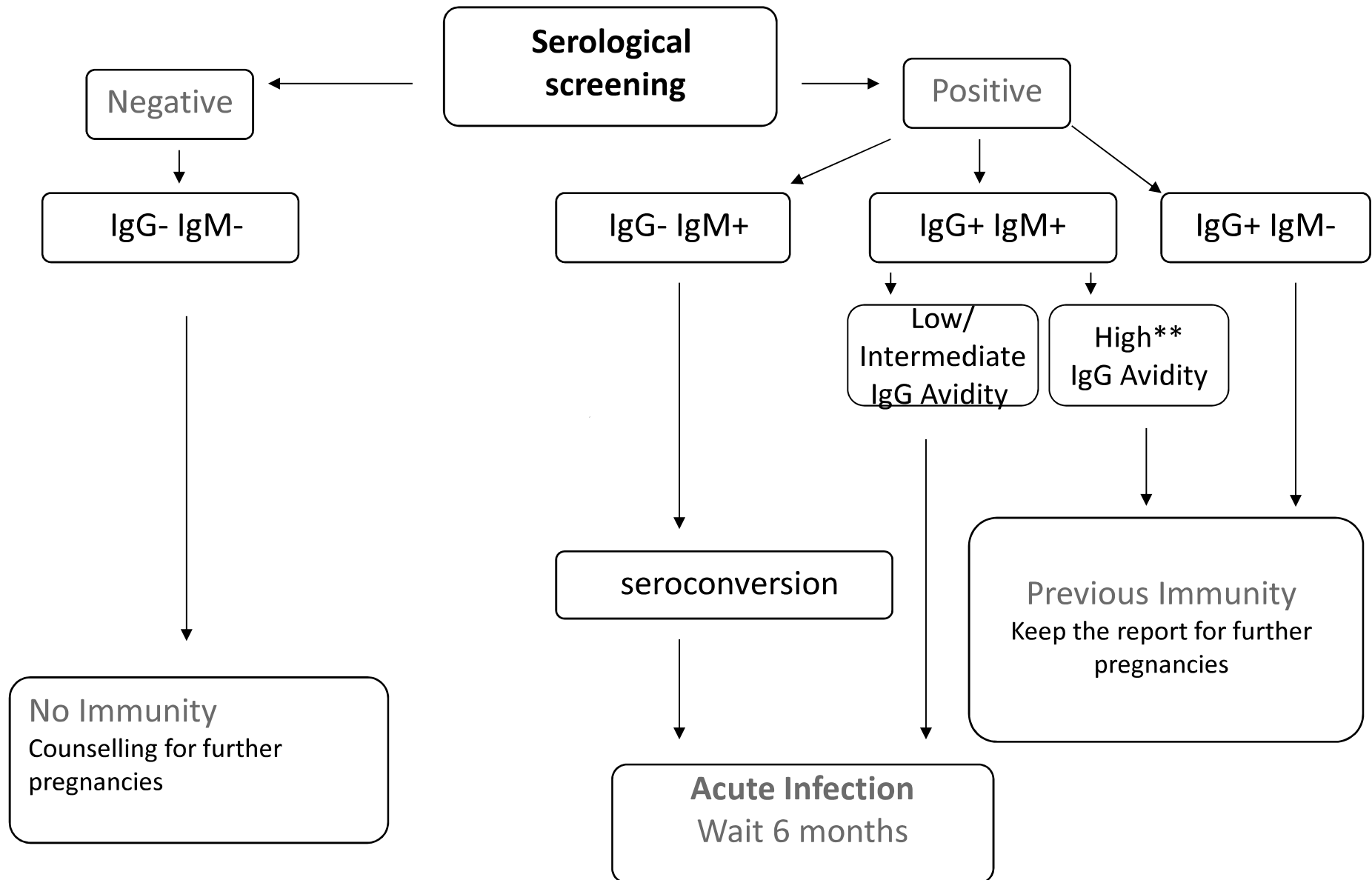
# Pregnancy: screening principles

- Temptation to screen maximum pathogens  
But screenings can have risks and can be expensive  
→ screening criteria defined

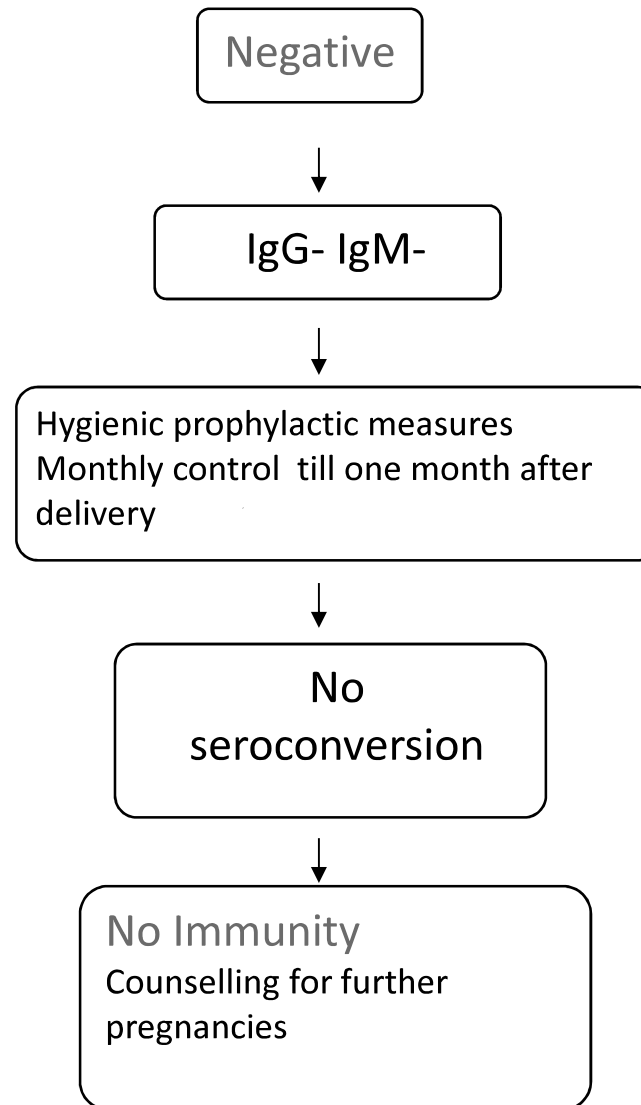


- **Questions**
  - Is the infection frequent
  - Is it serious?
  - Is the test valid?
  - Is there a treatment?
  - Is the cost/benefits balance correct
  - Is the risk acceptable?

# Diagnosis of Toxoplasmosis before pregnancy



# Diagnosis of Toxoplasmosis in pregnancy



# **Suspected infection in pregnancy**

**Exclusion /diagnosis of acute infection  
Infection dating**

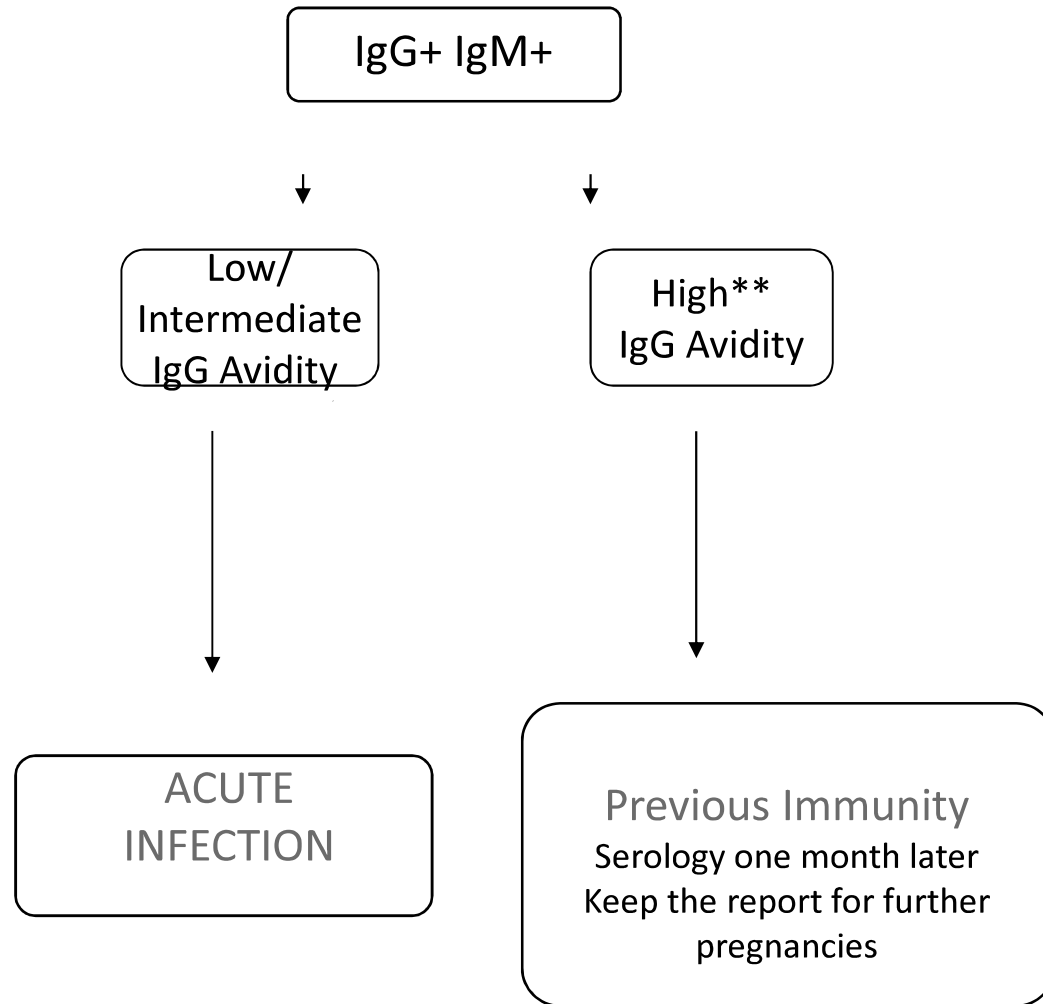
**Clinical serological monitoring of infection and possible  
prenatal diagnosis**

**Newborn follow up**

## Problems in the interpretation of specific IgM

1. specific IgM may persist unchanged for months after natural infection
2. False positive results may arise in subjects with other viral infections (B19 Virus, EBV, CMV ect) or autoimmune diseases (RF )
3. False positive results may also be caused by laboratory methods.
4. IgM test will not distinguish between primary and non-primary infection, and not distinguish acute or recent or late phase of infection.

# Diagnosis of Toxoplasmosis in pregnancy



# Toxoplasma = IgG avidity In treated and untreated patients

Fig. 1 a

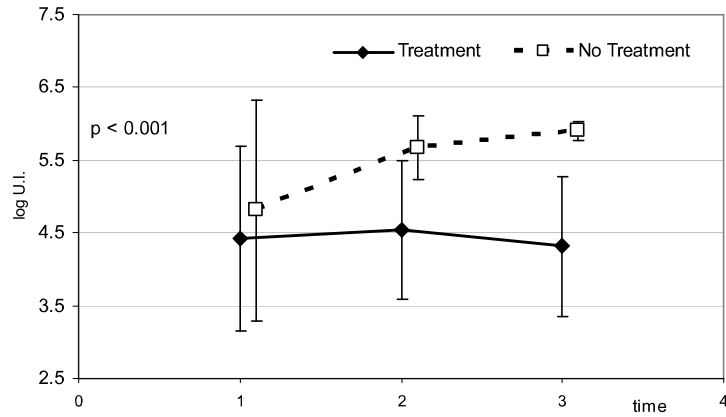


Fig. 1 b

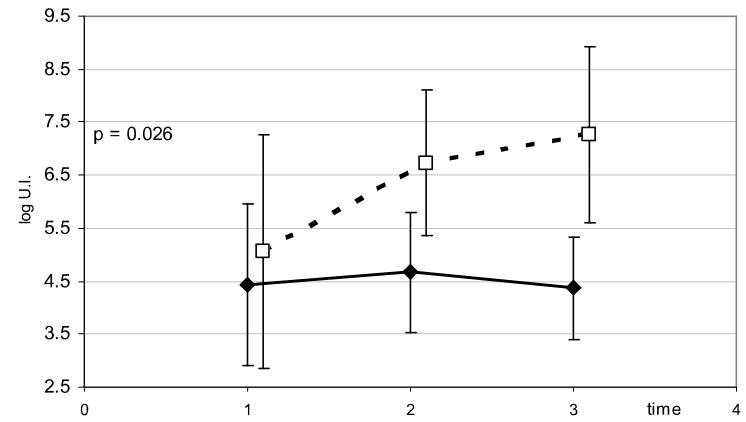


Fig. 1 c

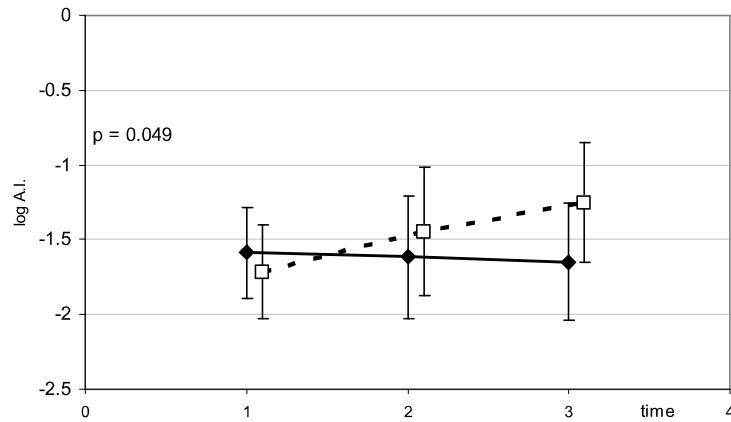
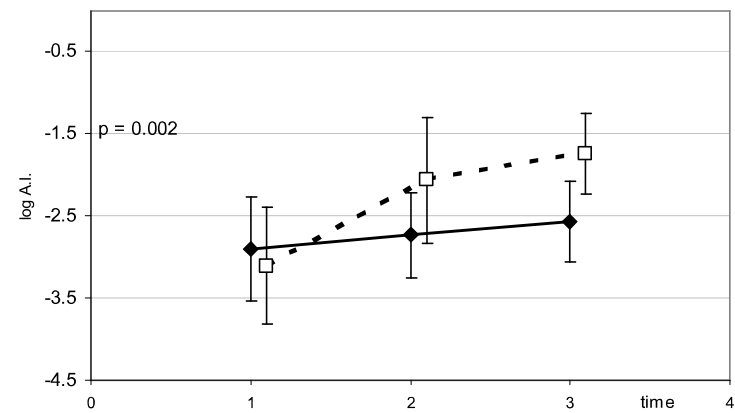
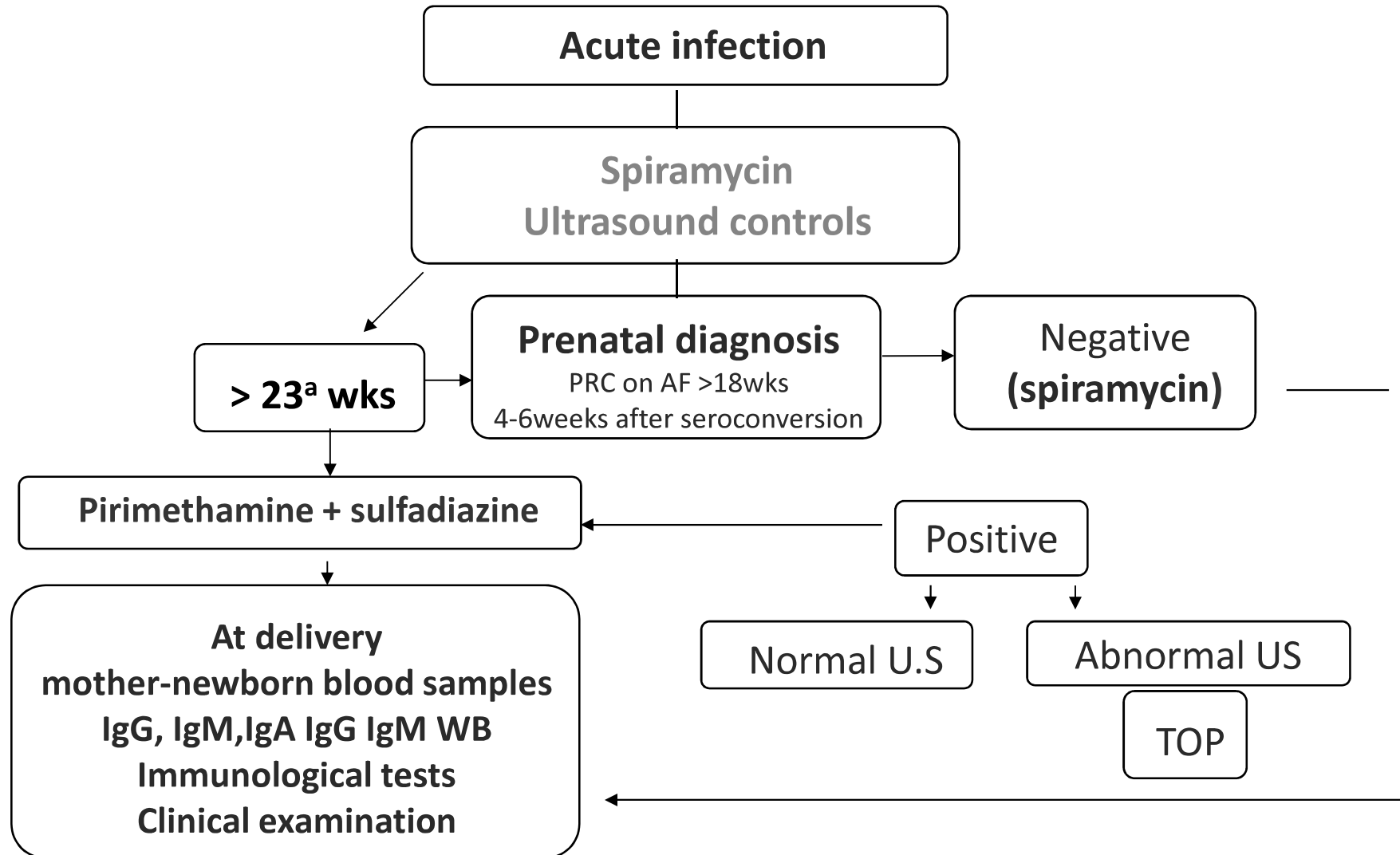


Fig. 1 d



# Diagnosis of toxoplasmosis in pregnancy Italian Protocol





	First Trimester	Second Trimester	Third Trimester	Total
Sensitivity	75 (19-99)	97 (83-99.9)	88 (67-98.5)	92.2 (81-98)
Specificity	100 (97-100)	100 (95.4-100)	100 (66.4-100)	100 (98-100)
Positive predictive value	100 (29.2-100)	100 (88.1-100)	100 (78.2-100)	100 (92.5-100)
Negative predictive value	99 (96-99.9)	99 (93-99.9)	82 (48-98)	98.1 (95-99.5)

No false +  
Rare false -

**Table 2. Characteristics of the Four Infected Children With Negative Polymerase Chain Reaction Results**

Case	Seroconversion	Spiramycin	Amniocentesis	IgM at Birth
1	13	15.5	18	+
2	20	26	29	+
3	28	30.5	34	+
4	32	36	40	+

# Evolution of the probability of congenital infection according to negative PCR

	1st Trim	2nd Trim	3rd Trim
<b>Pretest probability</b>			
<b>of congenital infection</b>	<b>2.2%</b>	<b>23%</b>	<b>56%</b>
<b>Negative likelihood ratio</b>	0.43	0.37	0.23
<b>Probability</b>			
<b>of congenital infection</b>	<b>1.0</b>	<b>10.0</b>	<b>22.6</b>
<b>with a negative test (90% CI)</b>	<b>(0,02-1,7)</b>	<b>(7.0-12.5)</b>	<b>(13.2-31.4)</b>

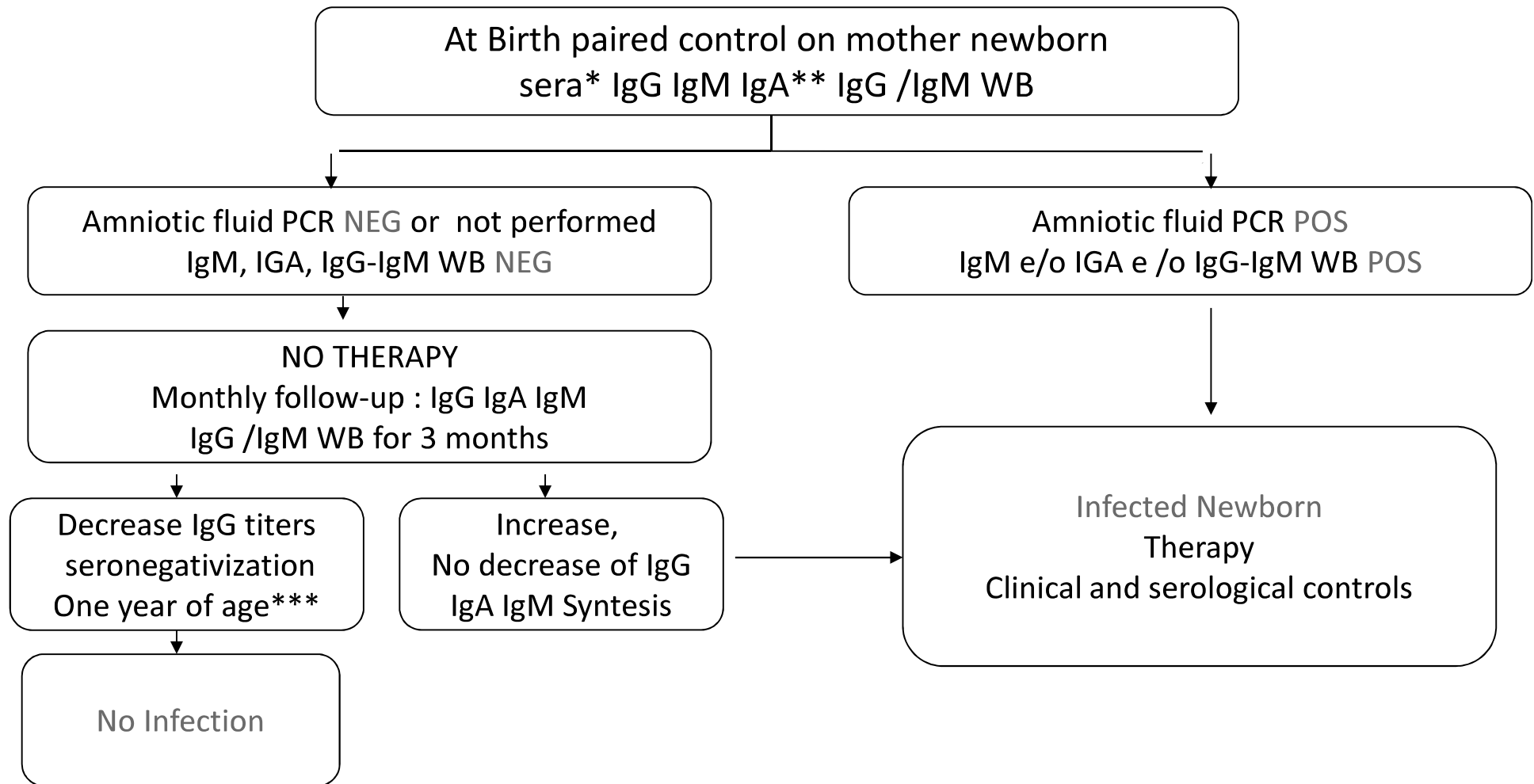
Rabilloud ; Ped. Infect. Dis. J. 2010

# Evolution of the probability of congenital infection according to positive PCR

	1st Trim	2nd Trim	3rd Trim
<b>Pretest probability of congenital infection</b>	<b>2.2%</b>	<b>23%</b>	<b>56%</b>
<b>Positive likelihood ratio</b>	<b>79</b>	<b>69</b>	<b>43</b>
<b>Probability of congenital infection with a positive test (90% CI)</b>	<b>64 % (39-100)</b>	<b>95.4% (91-100)</b>	<b>98.2% (96.2-100)</b>

Rabilloud ; Ped. Infect. Dis. J. 2010

# Diagnosis of congenital Toxoplasmosis



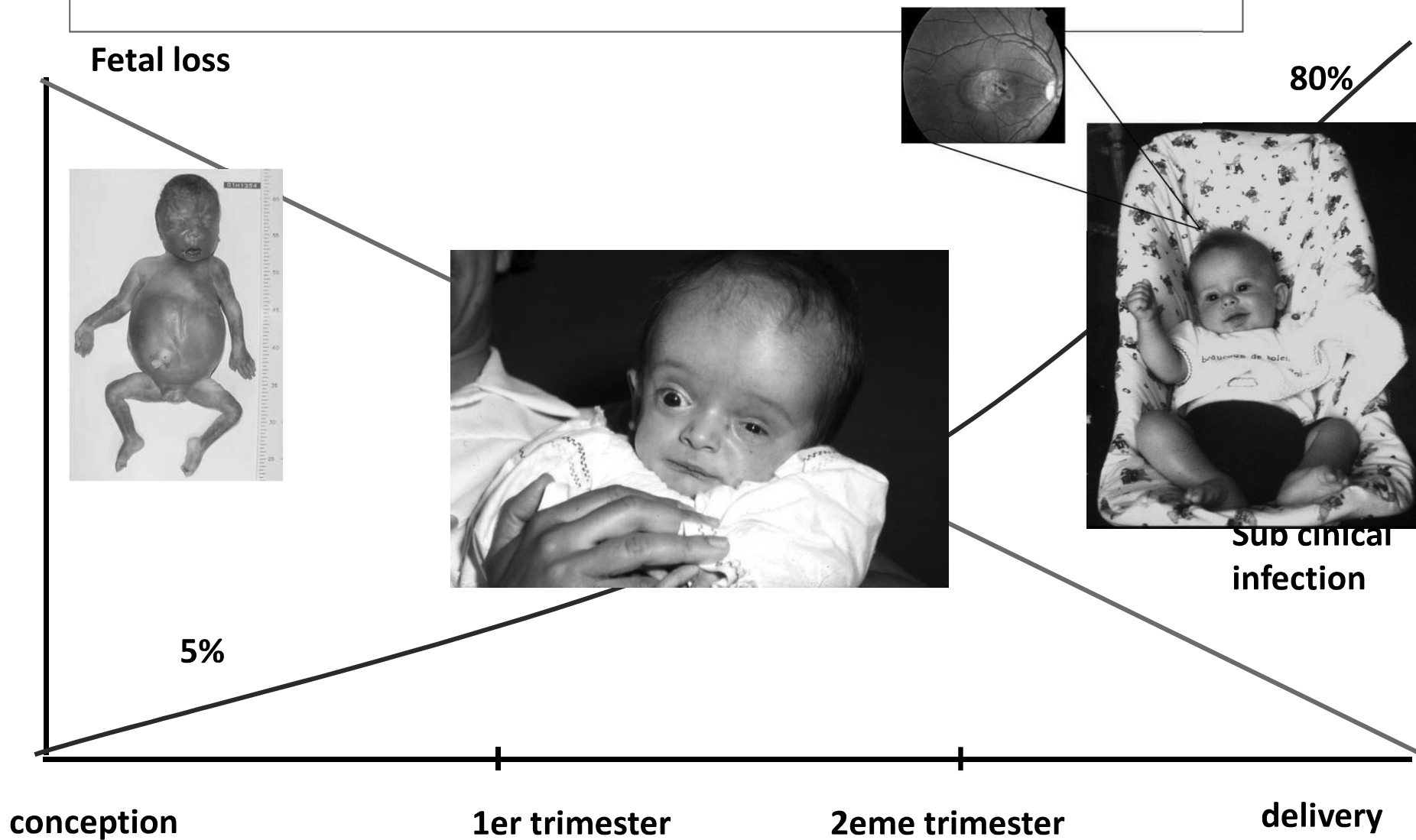
\*On peripheral blood

\*\* IgM / IgA ISAGA are the more sensitive test

\*\*\* Sera must be kept frozen one year

Transient seronegativation in treated infected babies is possible

Probability of congenital infection (—) and severity of clinical signs (—)  
According to gestational age at maternal seroconversion



IgG-IgM WESTERN BLOT			
	POS	NEG	TOT
POS	38	6	44
NEG	2	178	180
TOT	40	184	224

**Sens 95,0 (IC 95% : 83,1-99,4)\***

**Spec 96,7 (IC 95% : 93,0-98,8)**

IgM ISAGA + IgA ELISA			
	POS	NEG	TOT
POS	30	2	32
NEG	10	182	192
TOT	40	184	224

**Sens 75,0 (IC 95% : 58,8-87,3)\***

**Spec 98,9 (IC 95% : 96,1-99,3)**

# Antenatal treatment efficacy

## In preventing infection

- Efficient when given within 4 weeks after maternal infections

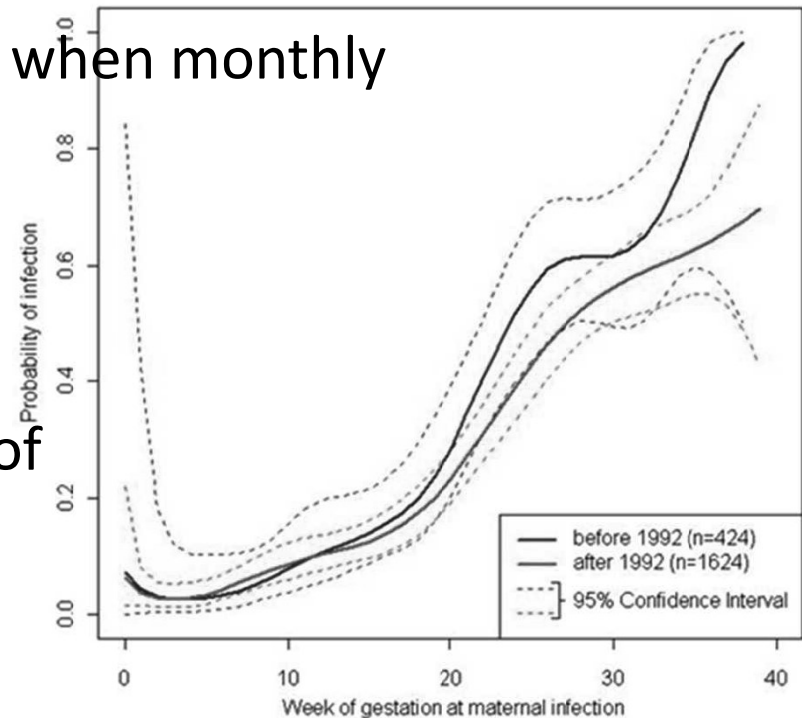
*Thiebault et al lancet 2007*

- Significant reduction in risk since 1992 when monthly screening was introduced In France

*Wallon et al. CID 2013*

- Ante natal treatment reduces the risk of mother to child transmission

*Prusa-Romana et al 2015*





In infant treated before and after birth

Congenital toxoplasmosis

Is a chronic ophthalmologic disease

which has an overall good prognosis

But lasts all the life



# Pregnancy: screening principles

- Temptation to screen maximum pathogens  
But screenings can have risks and can be expensive  
→ screening criteria defined



- **Questions**



- Is the infection frequent?
- Is it serious?
- Is the test valid?
- Is there a treatment?
- Is the cost/benefits balance correct?
- Is the risk acceptable?

## Toxoplasmosis



## Ante natal screening



Rapidly detected  
 Mother informed  
 Rapid treatment onset  
 When necessary:  
 Amniocentesis  
 Reinforcement  
 Regular ultra sound  
At birth  
 Complete work up  
 Infant treated and followed

**Good outcome**

*Peyron et al . 2011*

## NO ante natal screening



### Infection in pregnant woman

# Is it fair?

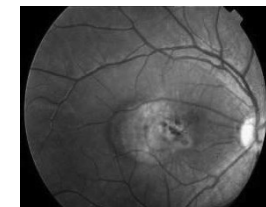
Nothing happened unless  
 Abnormal US foetal loss



At birth



**Patent infection**



**Detected later**

**Poor outcome**



---

# Konatalna CMV infekcija – racionalna dijagnostika i liječenje

Goran Tešović

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević”

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

# Konatalna CMV infekcija – epidemiologija (1)

---

- Najčešća konatalna infekcija – incidencija 0,25 - 2% (0,7%);
- cCMV je najčešći pojedinačni uzrok kongenitalnih anomalija u razvijenim zemljama – značajno češća od nekih uobičajenih uzročnika prirođenih anomalija poput Downova sindroma, FAS ili rascjepa neuralne cijevi;

# Konatalna CMV infekcija– epidemiologija (2)

---

- cCMV se događa tijekom primarne infekcije trudnice, ali i tijekom reinfekcije u seropozitivnih trudnica;
- U žena generativne dobi CMV infekcija često se akvirira od male djece (koja su recentno akvirirala infekciju) kod koje postoji prolongirano lučenje virusa u slinu i urin;
- Akviriranje infekcije spolnim putem značajnija je u mladih žena koje su recentno započele sa spolnom aktivnošću;

# Konatalna CMV infekcija– patogeneza (1)

---

- Neurotropizam virusa;
- Litička infekcija ostvaruje se u neuronalnim matičnim stanicama (NSC) i uzrokuje najznačajnija oštećenja SŽS-a;
- Endotelne stanice krvnih žila mozga, astrociti i oligodendrociti, najosjetljiviji su za infekciju CMV-om;
- Zreli neuroni i mikroglia, iako mogu biti inficirani CMV-om, ne podržavaju virusnu replikaciju;
- CMV može oštetiti strukture unutrašnjeg uha. Infekcija nastaje putem *stria vascularis* i pogađa endolimfatične strukture, uzrokujući labirintitis;

Cheeran MCJ, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: Disease mechanisms and prospects for intervention. Clin Microbiol Rev 2009;22:99-126.

# Konatalna CMV infekcija– patogeneza

## (2)

---

- cCMV za posljedicu ima smanjenje konačnog broja zrelih neurona;
- Inficirana NSC zadržava sposobnost migracije, ali je migracija aberantna;
- Dodatni rizični čimbenici koji determiniraju težinu oštećenja jesu dob fetusa i nezrelost fetalnog imunološkog sustava;

Cheeran MCJ, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: Disease mechanisms and prospects for intervention. Clin Microbiol Rev 2009;22:99-126.

Shinmura Y, Kosugi I, Aiba-Masago S i sur. Disordered migration and loss of virus-infected neuronal cells in developing mouse brains infected with murine cytomegalovirus. Acta Neuropathol 1997;93:551-7.

# Konatalna CMV infekcija – klinička slika (1)

---

- 90-95% novorođenčadi s cCMV asimptomatsko je kod rođenja i tijekom ranog razdoblja života!
- Niska porođajna težina, mikrocefalija, hepatosplenomegalija, konjugirana žutica, petehije, pneumonitis, korioretinitis, malformacije mozga i cerebralne kalcifikacije, najčešće su kliničke manifestacije simptomatske cCMV;
- Trombocitopenija može biti izolirana klinička manifestacija cCMV!

Sanchez PJ, Demmler-Harrison GJ. Viral infections of the fetus and neonate. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison J, Kaplan SL (eds.) Feigin and Cherry's Textbook of pediatric infectious diseases. 6. Izd. Philadelphia: Saunders, 2009:895-941.





# Konatalna CMV infekcija – klinička slika (2)

---

- 70% novorođenčadi sa simptomatskom cCMV i infekcijom SŽS-a su mikrocefalična;
- Cerebralne kalcifikacije, najčešće u priventrikulskom području i LSV nađu se u oko 30% pacijenata;
- Korioretinitis i atrofija očnog živca nalaze se u 10 (15)% pacijenata sa simptomatskom cCMV;

Sanchez PJ, Demmler-Harrison GJ. Viral infections of the fetus and neonate. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison J, Kaplan SL (eds.)

Feigin and Cherry's Textbook of pediatric infectious diseases. 6. Izd. Philadelphia: Saunders, 2009:895-941.

# Konatalna CMV infekcija – klinička slika (3)

---

- Najčešća izolirana neurološka sekvela cCMV je SNHL!
- SNHL se javlja u 50 to 75% (22-65%) djece sa simptomatskom cCMV i u 7 do 15% (6-23%) novorođenčadi s cCMV koji su kod rođenja asimptomatski;
- SNHL u simptomatske novorođenčadi je izraženija i češće bilateralna, dok je kod asimptomatskih blaža i češće unilateralna;
- SNHL može nastati i kod reinfekcije u trudnoći; oštećenje sluha tada je blaže i nije progresivno (?);

Fowler K, McCollister F, Dahle A, et al. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr 1997;130:624-30.

Ross SA, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. J Pediatr 2006;148:332-6.

Fowler K, Boppana S. Congenital cytomegalovirus infection and hearing deficit. J Clin Virol 2006;35:226-31.

# Konatalna CMV infekcija – klinička slika (4)

---

- Perinatalno inficirana novorođenčad obično imaju asimptomatsku infekciju bez trajnih sekvela;
- 40% do 60% djece seropozitivnih majki koja su dojena akviriraju CMV infekciju putem majčina mlijeka – izlučivanje virusa majčinim mlijekom tipično nastaje 2 tjedna do 2 mjeseca nakon poroda;
- U izrazito nezrele nedonošćadi perinatalna infekcija može posljedičiti simptomatskom bolešću – najčešće nastaje pneumonitis, hepatosplenomegalija, sindrom sepse, trombocitopenija (!);

Jim WT, Shu CH, Chiu NC, Chang JH, Hung HY, Peng CC, Kao HA, Wei TY, Chiang CL, Huang FY. High cytomegalovirus load and prolonged virus excretion in breast milk increase risk for viral acquisition by very low birth weight infants.

Ped Infect Dis J 2009;28:891-4.



# Konatalna CMV infekcija – dijagnostički postupci (1)

---

## PRENATALNA

- serokonverzija (pozitivan majčin IgM)
- PCR u majčinu serumu, urinu i plodnoj vodi
- Intranuklearne inkluzije u kulturi citotrofoblasta posteljice
- Pozitivni UZV markeri cCMV

## NEONATALNA

- PCR u urinu i serumu (pozitivni PCR u serumu korelira s razvojem oštećenja sluha)
- Klinička slika (IUGR/niska RM, mikrocefalija, trombocitopenija, petehijski osip, neonatalni hepatitis/direktna hiperbilirubinemija, pneumonitis, kašnjenje u neurološkom razvoju, SNHL, korioretinitis...)
- Pozitivni UZV biljezi
- Patološki nalazi slušnih i vidnih evociranih potencijala

# Konatalna CMV infekcija – dijagnostički postupci (2)

## Prevention

*Education programmes for:*

- Pregnant women
- Obstetricians
- Midwives
- GP

## Diagnosis

*Targeted testing:*

- Ultrasound abnormalities
- Small fetuses
- Suspected infection (e.g. influenza like illness)

## Prognosis

*Predict symptomatic cases:*

- Fetal abnormalities
- Platelet and liver enzymes
- Viral load
- New markers

## Therapy

*Reduce symptomatic disease:*

- Intravenous immunoglobulin
- Antiviral treatment with valaciclovir

**Antenatal  
management**

Khalil A, Jones C, Ville Y. Congenital cytomegalovirus infection: management update. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30:274-80.

# Konatalna CMV infekcija – dijagnostički postupci (3)

---

## PRENATALNA

- serokonverzija (pozitivan majčin IgM)
- **PCR u majčinu serumu, urinu i plodnoj vodi**
- Intranuklearne inkluzije u kulturi citotrofoblasta posteljice
- **Pozitivni UZV markeri cCMV**

## NEONATALNA

- PCR u urinu i serumu (pozitivni PCR u serumu korelira s razvojem oštećenja sluha)
- Klinička slika (IUGR/niska RM, mikrocefalija, trombocitopenija, petehijski osip, neonatalni hepatitis/direktna hiperbilirubinemija, pneumonitis, kašnjenje u neurološkom razvoju, SNHL, korioretinitis...)
- Pozitivni UZV biljezi
- Patološki nalazi slušnih i vidnih evociranih potencijala

# Konatalna CMV infekcija – dijagnostički postupci (4)

TABLE 2. Prenatal diagnosis of congenital HCMV infection: diagnostic value of four different assays for HCMV detection in 65 AF samples<sup>a</sup>

Assay	Result	No. of samples in which HCMV congenital infection was:		Sensitivity (%)	Specificity (%)	NPV (%)	PPV (%)
		Present (n = 31)	Absent (n = 34)				
Virus isolation	Pos.	29	0	93.5	100	94.4	100
	Neg.	2	34				
PCR	Pos.	29	0	93.5	100	94.4	100
	Neg.	2	34				
IE mRNA	Pos.	29	1	93.5	98.5	94.4	96.8
	Neg.	2	33				
pp67 mRNA	Pos.	29	0	93.5	100	94.4	100
	Neg.	2	34				

<sup>a</sup> Abbreviations: NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

Revello MG, Lilleri D, Zavattoni M, et al. Prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection in amniotic fluid by nucleic acid sequence-based amplification assay. J Clin Microbiol. 2003 ;41:1772-4.

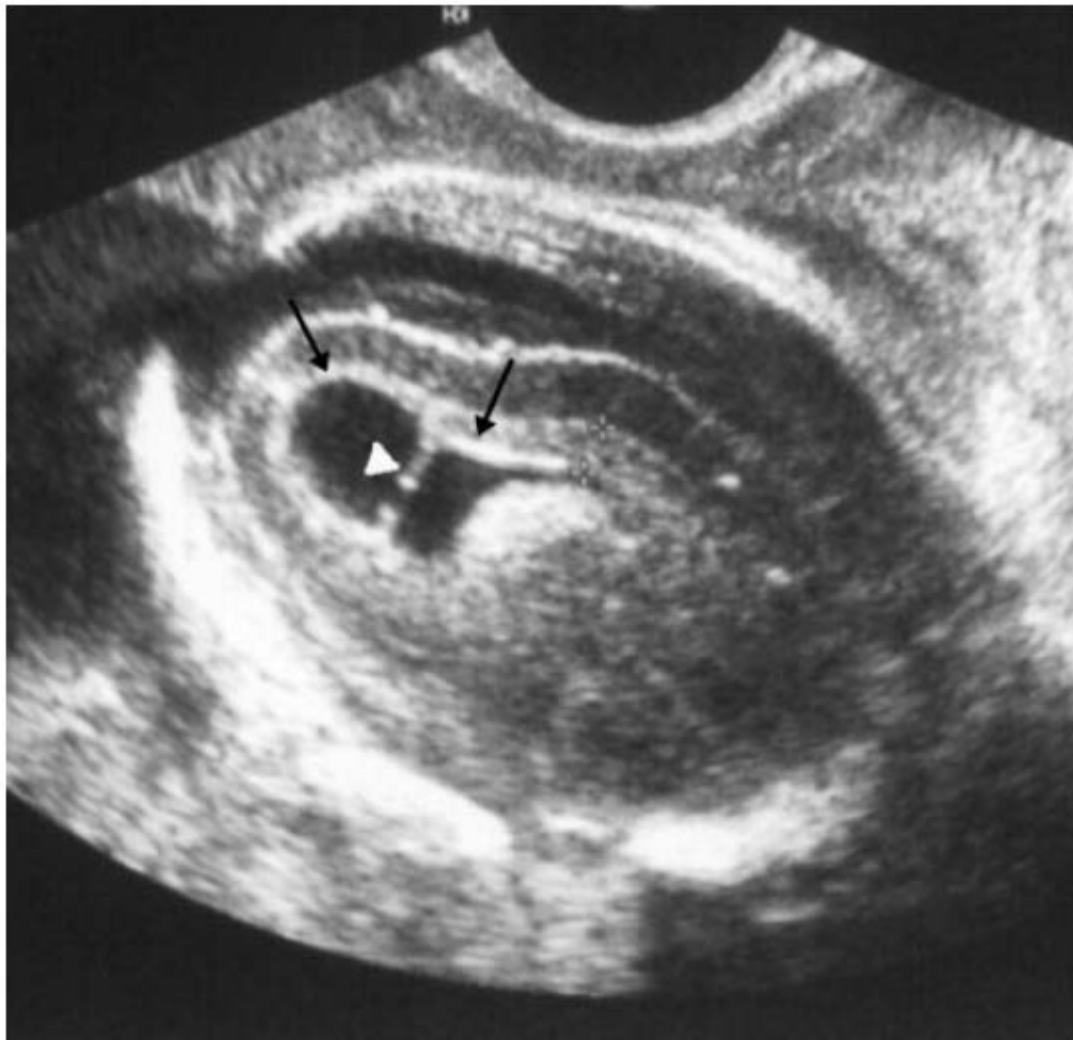


FIG 1. Fetus 1.

Parasagittal transvaginal sonogram of the fetal brain at 25 weeks' gestation shows abnormal periventricular hyperechogenicity (*arrows*) and intraventricular adhesion (*arrowhead*).

Malinger G, Lev D, Zahalka N, et al. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003 ;24:28-32.



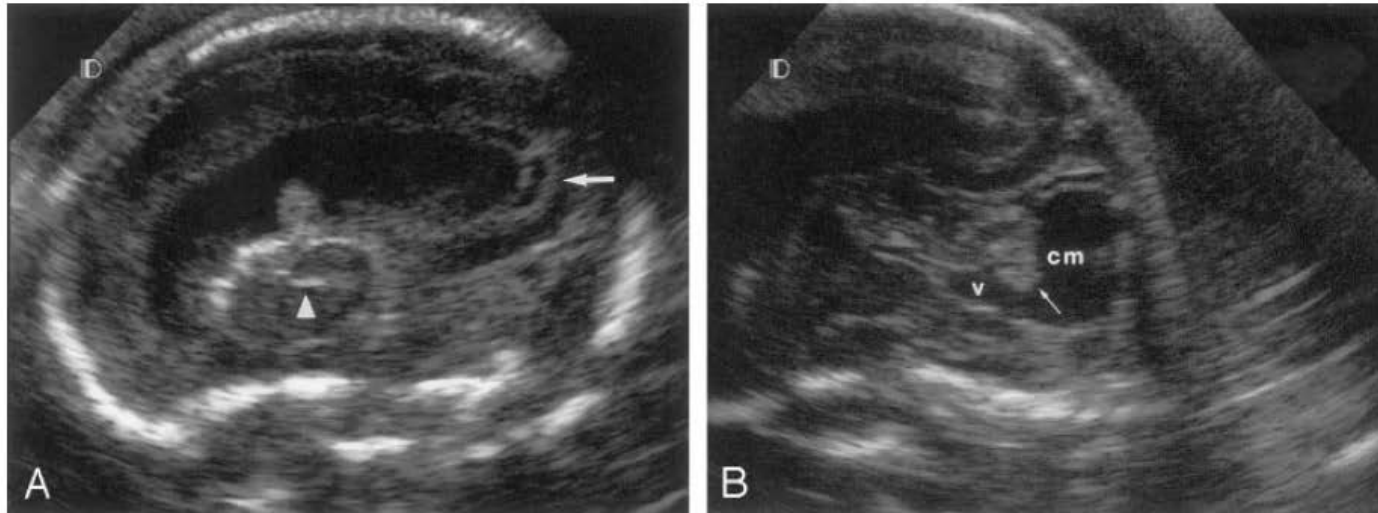


FIG 2. Fetus 3.

A, Parasagittal transvaginal sonogram of the fetal brain at 22 weeks' gestation shows abnormal periventricular echogenicity with cystic formation (*arrow*) and striatal artery vasculopathy (*arrowhead*). Observe the presence of ventriculomegaly.

B, Sagittal transvaginal sonogram shows large cisterna magna (*cm*) and 4th ventricle (*v*), with hypoplastic vermis (*arrow*).

Malinger G, Lev D, Zahalka N, et al. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:28-32.

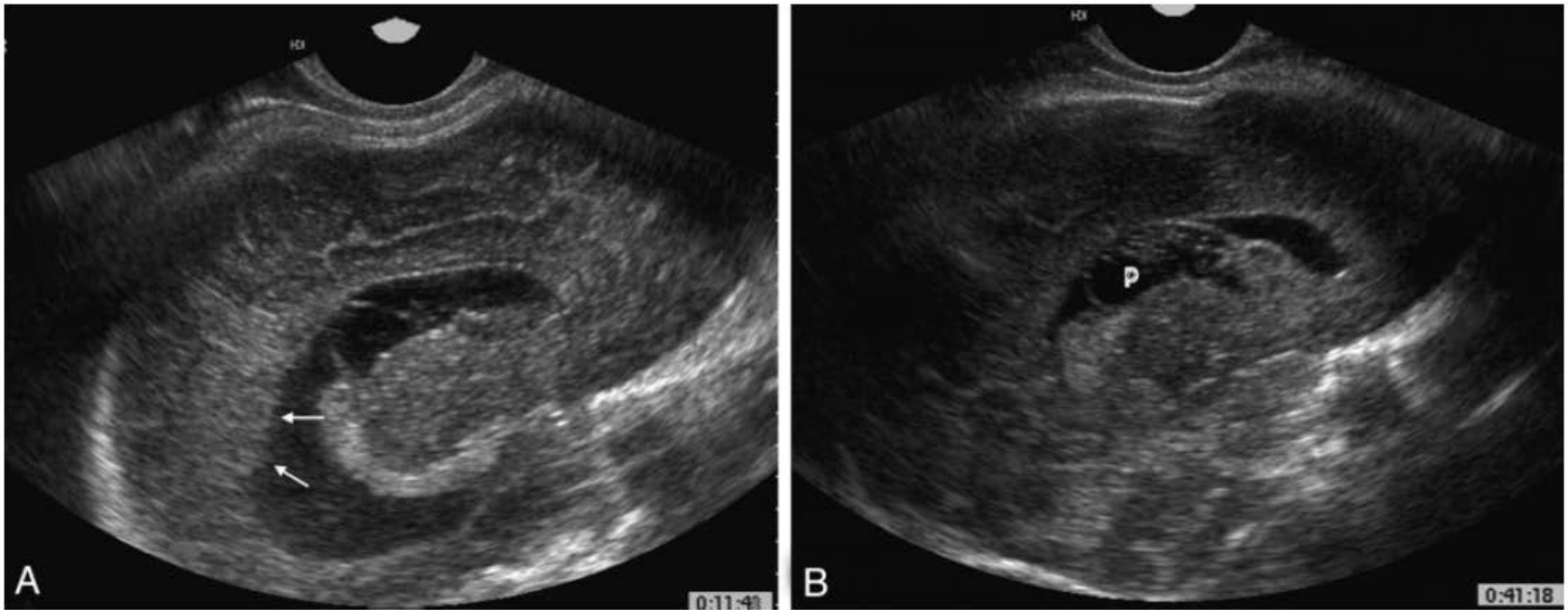


FIG 3. Fetus 7.

A, Parasagittal transvaginal sonogram of the fetal brain at 37 weeks' gestation shows periventricular tissue protruding through an undefined ependyma (*arrow*).

B, Parasagittal sonogram shows a periventricular cyst (*p*) protruding into a large lateral ventricle.

Malinger G, Lev D, Zahalka N, et al. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:28-32.

# Konatalna CMV infekcija – dijagnostički postupci (5)

At least one extracerebral abnormality compatible with fetal CMV infection

Fetal growth restriction  
Abnormal amniotic fluid volume  
Ascites and/or pleural effusion  
Skin oedema  
Hydrops  
Placentomegaly >40 mm  
Hyperechogenic bowel  
Hepatomegaly >40 mm  
Splenomegaly >30 mm  
Liver calcifications

And/or one isolated cerebral abnormality

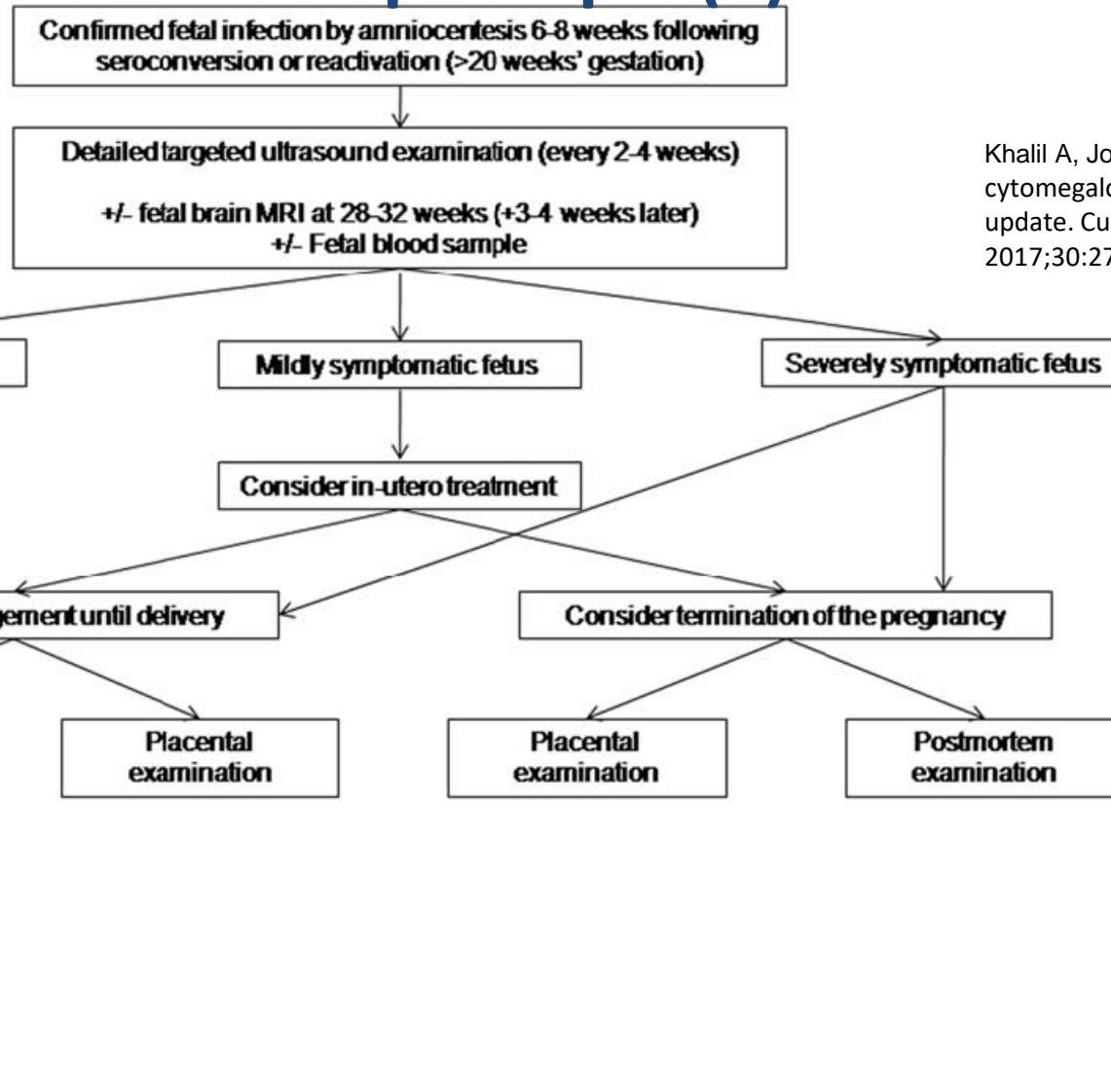
Moderate isolated ventriculomegaly (<15 mm)  
Isolated cerebral calcification  
Isolated intraventricular adhesion  
Vasculopathy of lenticulostriate vessels

And/or laboratory findings of generalized CMV infection in fetal blood

Fetal viraemia >3000 copies/ml  
Fetal platelet count <100 000/ $\mu$ l

Khalil A, Jones C, Ville Y. Congenital cytomegalovirus infection: management update. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30:274-80.

# Konatalna CMV infekcija – dijagnostički postupci (6)



Khalil A, Jones C, Ville Y. Congenital cytomegalovirus infection: management update. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30:274-80.

# Konatalna CMV infekcija – dijagnostički postupci (7)

---

## PRENATALNA

- serokonverzija (pozitivan majčin IgM)
- PCR u majčinu serumu, urinu i plodnoj vodi
- Intranuklearne inkluzije u kulturi citotrofoblasta posteljice
- Pozitivni UZV markeri cCMV

## NEONATALNA

- PCR u urinu i serumu (pozitivni PCR u serumu korelira s razvojem oštećenja sluha)
- Klinička slika (IUGR/niska RM, mikrocefalija, trombocitopenija, petehijski osip, neonatalni hepatitis/direktna hiperbilirubinemija, pneumonitis, kašnjenje u neurološkom razvoju, SNHL, korioretinitis...)
- Pozitivni UZV biljezi
- Patološki nalazi slušnih i vidnih evociranih potencijala





KLINIKA ZA INFEKTIVNE BOLESTI, UZV

10:35:42 We 04/11/2015 SIEMENS

Abd  
C6-2 3.5  
FPS 13s



110

B

49

2D 60/1/17  
MI 0.8 TIS 0.6 TIB 0.6 Tx 100%

KLINIKA ZA INFEKTIVNE BOLESTI, UZV

13:29:36 We 18/11/2015

Abd  
C6-2 3.5  
FPS 13s

Distance



90

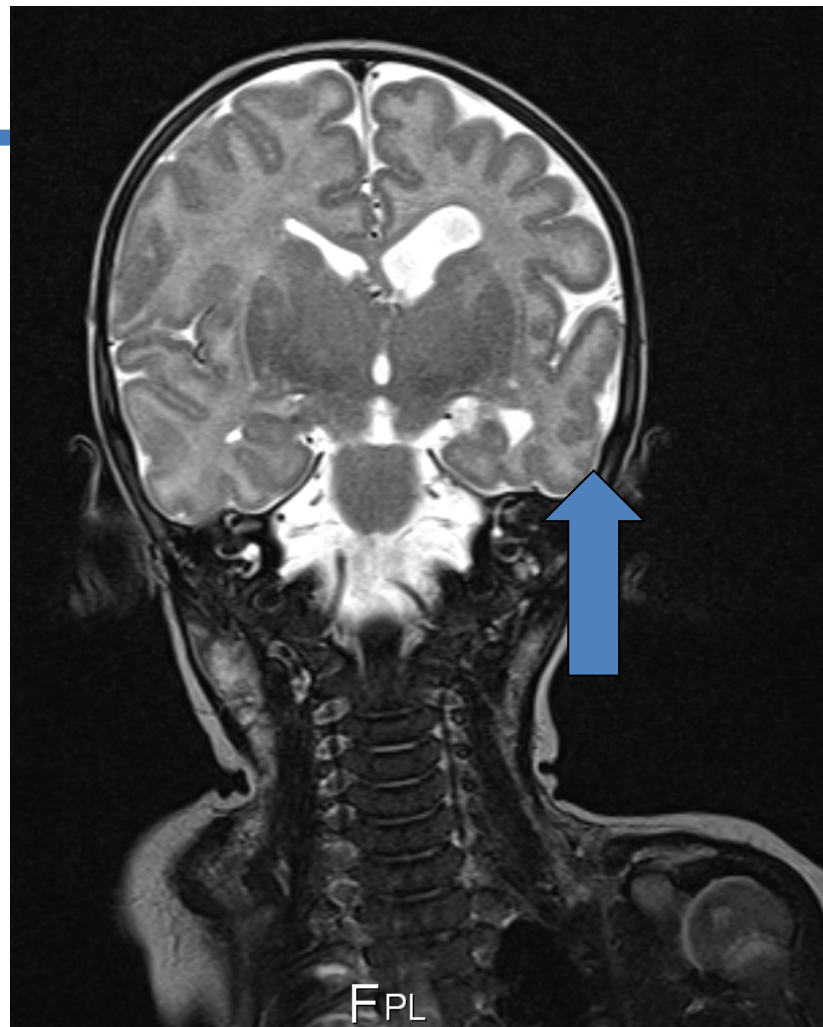
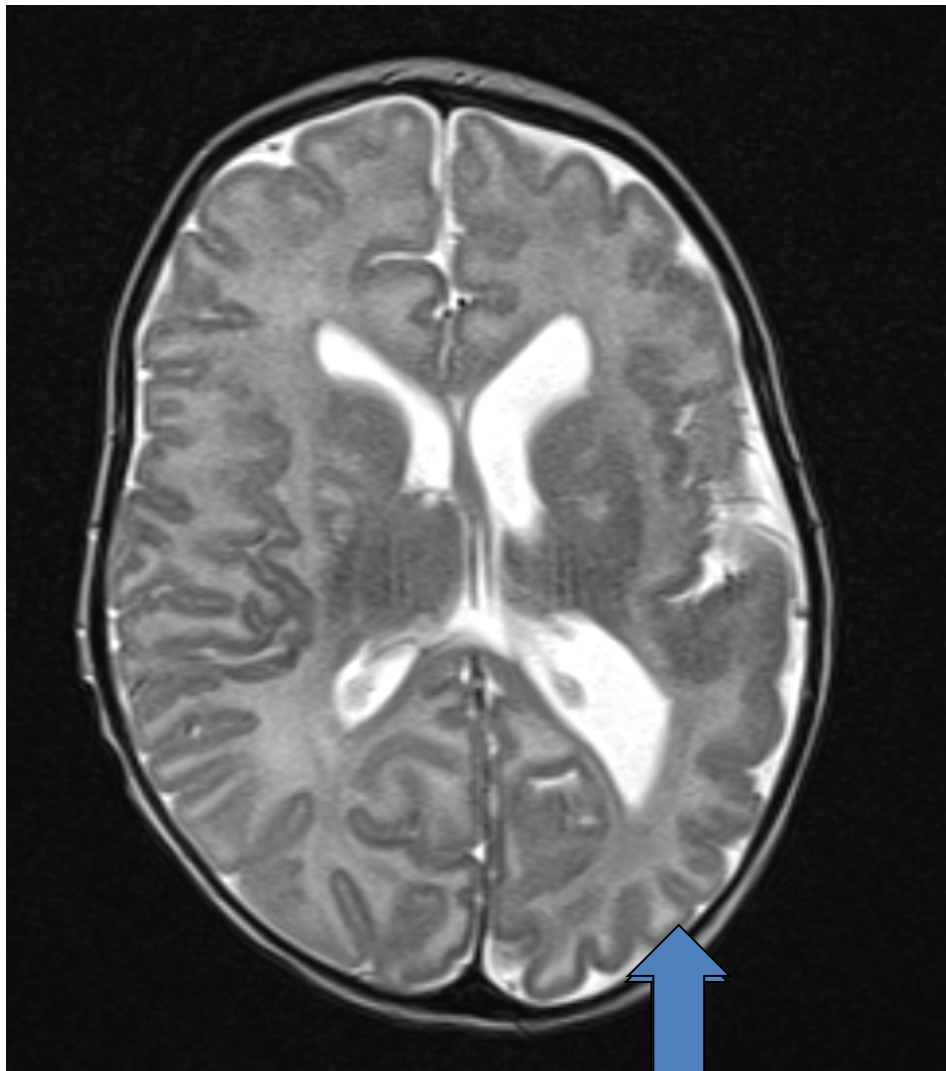
B

D 1 = 2.6mm

248

2D 60/1/17  
MI 0.9 TIS 0.6 TIB 0.6 Tx 100%





# Konatalna CMV infekcija – od dijagnostike do liječenja

Suspicion of congenital CMV infection

Determination of CMV viruria

Positive

Negative

Neurologic examination, CBC, hepatic tests, brain USD/CT/MRI, ophthalmologic and hearing screening

Exclusion of other possible causes

**Treatment:** life-threatening disease, symmetrical IUGD, microcephaly, pathologic brain USD/CT/MRI, ophthalmologic and hearing screening

**Consider treatment:** symptoms and signs of disseminated CMV infection **AND** petechie **or** thrombocytopenia **or** high viruria

**No treatment:** asymptomatic CMV infection

•Gandhi RS, Fernandez-Alvarez JR, Rabe H. Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach. Acta Pediatr 2010;99:509-15.

# Konatalna CMV infekcija – od dijagnostike do liječenja

## Congenital Cytomegalovirus

### *A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management*

*Suzanne E. Luck, MBChB, MD,\*†‡ Jantien W. Wieringa, MD,§ Daniel Blázquez-Gamero, MD, PhD,¶  
Philipp Henneke, MD,|| Katharina Schuster, MD,|| Karina Butler, MB, BCh, FRCPI,\*\* Maria Grazia Capretti, MD, PhD,††  
Maria José Cilleruelo, PhD,‡‡ Nigel Curtis, MA, MBBS, DCH, DTM&H, MRCP, FRCPCH, PhD,§§  
Francesca Garofoli, PhD,¶¶ Paul Heath, MB BS, FRCPCH,\* Elias Iosifidis, MD, MSc, PhD,|||  
Nigel Klein, BSc, MBBS, PhD,\*\*\* Giuseppina Lombardi, MD,††† Hermione Lyall, BSc Hons, MBChB, MD, FRCPCH,‡‡‡  
Tea Nieminen, MD, PhD,§§§ Dasja Pajkrt, MD, PhD, MBA,¶¶¶ Vassiliki Papaevangelou, MD, PhD,|||  
Klara Posfay-Barbe, MD, MS,\*\*\*\* Laura Puhakka, MD,§§§ Emmanuel Roilides, MD, PhD, FIDSA, FAAM,|||  
Pablo Rojo, MD PhD,¶ Jesús Saavedra-Lozano, MD, PhD,†††† Teshri Shah, MSc,‡‡‡ Mike Sharland, FRCPCH,\*  
Harri Saxen, MD, PhD,§§§ and Ann C.T.M Vossen, MD, PhD,‡‡‡‡ on Behalf of the ESPID Congenital  
CMV Group Meeting, Leipzig 2015*

# Konatalna CMV infekcija – liječenje (1)

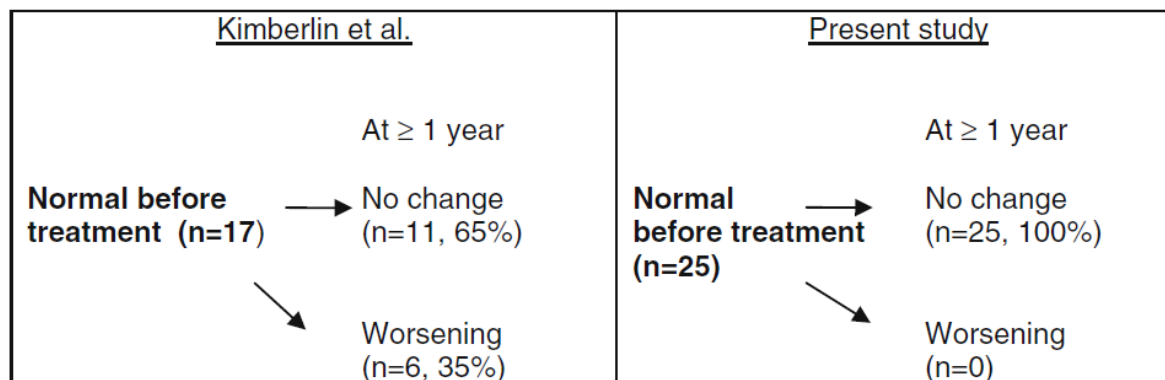
**TABLE 4.** Summary of Treatment Recommendations

Disease Manifestation	Treatment Recommendation	Level of Evidence
<b>Consensus</b>		
CNS disease Microcephaly, CNS calcification, chorioretinitis White matter changes (or other abnormalities on MRI consistent with CMV disease) <sup>†</sup>	Ganciclovir/valganciclovir: duration 6 months*	Treatment: Quality A, Strength 1 (to treat) Duration: Quality B, Strength 2
Other “severe” disease (includes life-threatening or severe single-organ or multiorgan non-CNS disease)	Ganciclovir/valganciclovir: minimum of 6 weeks, up to 6 months*‡	Treatment: Quality B, Strength 1 Duration: Quality B, Strength 2
“Mild” disease: isolated or transient disease (eg, jaundice, Petechiae, SGA in isolation; max 2 abnormalities)	No treatment	Treatment: Quality C, Strength 2 (for no treatment)
No clinical or biochemical findings of disease (± detectable CMV viremia)	No treatment	Treatment: Quality D, Strength 1 (for no treatment)
<b>Majority opinion: but not consensus</b>		
Isolated hearing deficit*§	Ganciclovir/valganciclovir: Duration 6 months*	Treatment: Quality C, Strength 1 Duration: Quality C, Strength 2
“Moderate” disease (see text for definition; eg, multiple minor findings consistent with CMV disease)*	Consider treatment after discussion with specialist	Treatment: Quality C, Strength 2
	Duration: Minimum of 6 weeks and up to 6 months*	Duration: Quality B, Strength 2

# Konatalna CMV infekcija – liječenje (2)

Lijek	ganciclovir - intravenski	valganciclovir – per os
Doza	6 mg/kg 2x dnevno	15 (16) mg/kg 2x dnevno
Vršna koncentracija	6-8 mg/L	6-8 mg/L
Stvarna koncentracija	< 0.5 mg/L	< 0.5 mg/L
Monitoring	<u>3x tjedno</u> : KKS, hepatogram, kreatinin, urea, elektroliti <u>1x weekly</u> : koncentracija lijeka u serumu	<u>3x tjedno</u> : KKS, hepatogram, kreatinin, urea, elektroliti <u>1x weekly</u> : koncentracija lijeka u serumu
Razlozi za prekid liječenja	ANC <500 s/ $\mu$ L Trombociti <25 000 / $\mu$ L	ANC <500 s/ $\mu$ L Trombociti <25 000 / $\mu$ L

Normal hearing at baseline (P=0.001)



Impaired hearing at baseline (P=0.384)

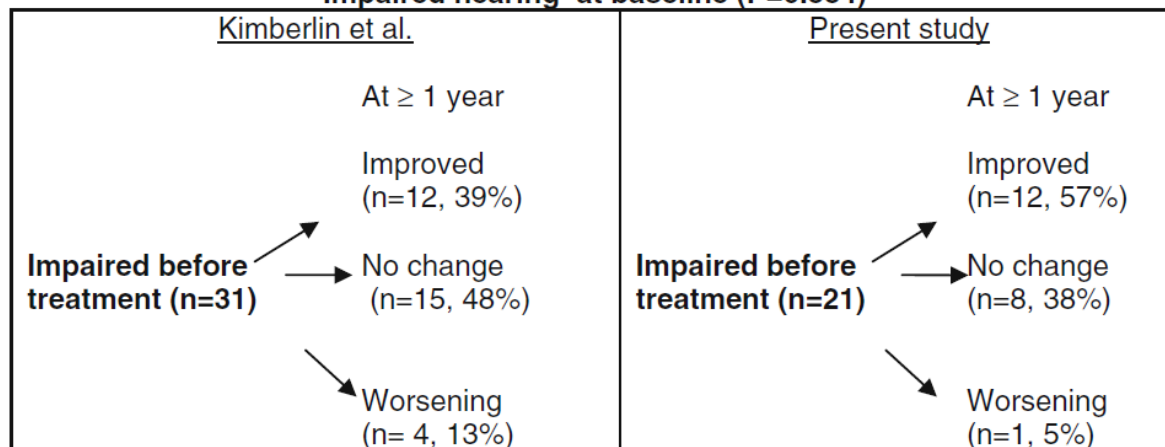


Fig. 1 Study outcomes according to BSER status before treatment, total ears analysis

Amir J, Wolf DG, Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. Eur J Pediatr. 2010 ;169:1061-7.

# Konatalna CMV infekcija - Sažetak

---

- cCMV predstavlja značajan javnozdravstveni problem;
- Prenatalna dijagnostika je moguća i na cCMV treba češće pomišljati;
- Rana dijagnostika cCMV ključna je za rano otpočinjanje liječenja i poboljšanje neurološkog ishoda;
- Potrebne su preciznije terapijske smjernice i bolji lijekovi za liječenje cCMV;

# CIJEPLJENJE TRUDNICA PROTIV GRIPE I HRIPAVCA

Doc.dr.sc. Tea Štimac, dr.med.

KBCri



medri



HRVATSKO DRUŠTVO ZA PERINATALNU MEDICINU

HRVATSKO DRUŠTVO ZA PERINATALNU MEDICINU



**TORCH I DRUGE INFEKCIJE U  
TRUDNICA I DJECE:**  
EPIDEMIOLOGIJA, KLINIČKA SLIKA,  
DIJAGNOSTIKA, TERAPIJA I  
PREVENCIJA

Zagreb, 20.ožujak 2020.



20.03.2020, SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE: Ova prezentacija je sponzorirana od strane kompanije Sanofi-aventis Croatia d.o.o. Sanofi ne podupire uporabu proizvoda izvan uputa unutar Sažetka opisa svojstava lijeka. Prikazani slučajevi namijenjeni su isključivo u edukativne svrhe.

SAHR.SA.20.02.0028c (03/2020)

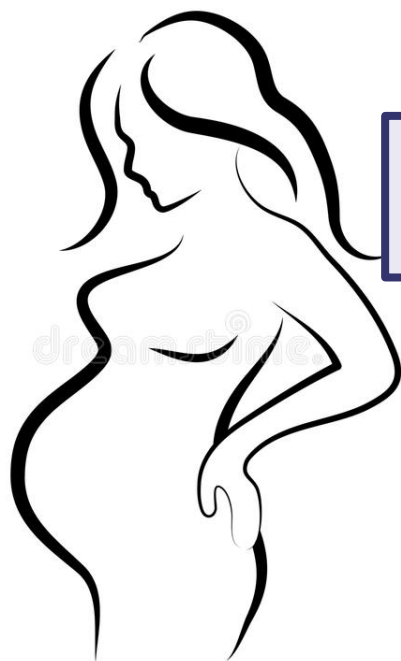


# UTJECAJ GRIPE

---



MAJKA



DIJETE



# INFEKCIJA (GRIPA) U TRUDNOĆI

- trudnoća ne povećava prijemčljivost za virusnu infekciju
- promjene u imunološkom, KV i respiratornom sustavu – > rizik za komplikacije
- fiziološke promjene u trudnoći negenitalnih organa (balans tekućina i pluća) – utječu na respiratorni sustav
  - kombinacija imunoloških, anatomskih i fizioloških promjena – ↑ rizik komplikacija
  - rizik raste napredovanjem trudnoće
  - prisustvo komorbiditeta (astma, dijabetes) – ↑ rizik hospitalizacije 3-10x u odnosu na kontrolnu grupu žena

[JAMA](#). 2010 Apr 21;303(15):1517-25. doi: 10.1001/jama.2010.479.

## **Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States.**

[Siston AM](#)<sup>1</sup>, [Rasmussen SA](#), [Honein MA](#), [Fry AM](#), [Seib K](#), [Callaghan WM](#), [Louie J](#), [Doyle TJ](#), [Crockett M](#), [Lynfield R](#), [Moore Z](#), [Wiedeman C](#), [Anand M](#), [Tabony L](#), [Nielsen CF](#), [Waller K](#), [Page S](#), [Thompson JM](#), [Avery C](#), [Springs CB](#), [Jones T](#), [Williams JL](#), [Newsome K](#), [Finelli L](#), [Jamieson DJ](#); [Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group](#).

[Vaccine](#). 2011 Jun 15;29(27):4439-52. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.04.048. Epub 2011 May 6.

**Influenza vaccine for pregnant women in resource-constrained countries: a review of the evidence to inform policy decisions.**

# SPRJEČAVANJE VISOKE TEMPERATURE – PRIORITET

- visoka temperatura = teratogen
- hipertermia majke – defekt neuralne cijevi
- maternalna smrt i nepovoljan ishod trudnoće – poznati desetljećima

Vaccine, 2003 Jul 28;21(24):3460-4.

**Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: rationale and experience.**

Englund JA<sup>1</sup>.

Epidemiology, 2005 Mar;16(2):216-9.

**Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis.**

Moretti ME<sup>1</sup>, Bar-Oz B, Fried S, Koren G.

# RIZIK OD OBOLJEVANJA I SMRTNOSTI OD GRIPE MEĐU TRUDNICAMA (SEZONSKA EPIDEMIJA GRIPE)

- rizik komplikacija u trudnica – raste sa komorbiditetima:
  - ↑ KV i pulmoloških incidenata, komplikacija tijekom porođaja
  - 3x češća hospitalizacija zbog komplikacija uz respiratorne bolesti
  - 8x ↑ rizik za hospitalizaciju u 3. trimestru u odnosu na prije trudnoće kod žena s komorbiditetima
  - 10x ↑ za hospitalizaciju ukoliko boluje astme

[Am J Epidemiol](#). 1998 Dec 1;148(11):1094-102.

## **Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women.**

[Neuzil KM](#)<sup>1</sup>, [Reed GW](#), [Mitchel EF](#), [Simonsen L](#), [Griffin MR](#).

[Obstet Gynecol](#). 2006 Jun;107(6):1315-22.

## **Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season.**

[Cox S](#)<sup>1</sup>, [Posner SF](#), [McPheeters M](#), [Jamieson DJ](#), [Kourtis AP](#), [Meikle S](#).

⊖ [Author information](#)

[CMAJ](#). 2007 Feb 13;176(4):463-8.

## **Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women.**

[Dodds L](#)<sup>1</sup>, [McNeil SA](#), [Fell DB](#), [Allen VM](#), [Coombs A](#), [Scott J](#), [MacDonald N](#).

[Am J Obstet Gynecol](#). 2003 Dec;189(6):1705-12.

## **Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season.**

[Hartert TV](#)<sup>1</sup>, [Neuzil KM](#), [Shintani AK](#), [Mitchel EF Jr](#), [Snowden MS](#), [Wood LB](#), [Dittus RS](#), [Griffin MR](#).

# GRIPA TRUDNICE POVEĆAVA RIZIK OD NEPOVOLJNIH ISHODA TRUDNOĆE

- novorođenčad majki hospitaliziranih tijekom trudnoće (USA) – manja porodna masa
- u 256 trudnica (UK) tijekom trudnoće infekcija sa H1N1 – ↑ perinatalni mortalitet (39/1000 vs. 7/1000), primarno zbog mrtvorodenosti
- u slučaju gripe + pneumonija – >50% prematurni porođaj
- u trudnica hospitaliziranih zbog infekcije H1N1 virusom – 63,6% nedonoščadi, 69,4% primljeno u NICU i 29,2% API 5' ≤6

[Am J Obstet Gynecol](#). 2011 Jun;204(6 Suppl 1):S54-7. doi: 10.1016/j.ajog.2011.04.031. Epub 2011 Apr 24.

## **Effect of respiratory hospitalization during pregnancy on infant outcomes.**

[McNeil SA](#)<sup>1</sup>, [Dodds LA](#), [Fell DB](#), [Allen VM](#), [Halperin BA](#), [Steinhoff MC](#), [MacDonald NE](#).

[BMJ](#). 2011 Jun 14;342:d3214. doi: 10.1136/bmj.d3214.

## **Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study.**

[Pierce M](#)<sup>1</sup>, [Kurinczuk JJ](#), [Spark P](#), [Brocklehurst P](#), [Knight M](#); UKOSS.

[Obstet Gynecol](#). 2006 Jun;107(6):1315-22.

## **Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season.**

[Cox S](#)<sup>1</sup>, [Posner SE](#), [McPheeters M](#), [Jamieson DJ](#), [Kourtis AP](#), [Meikle S](#).

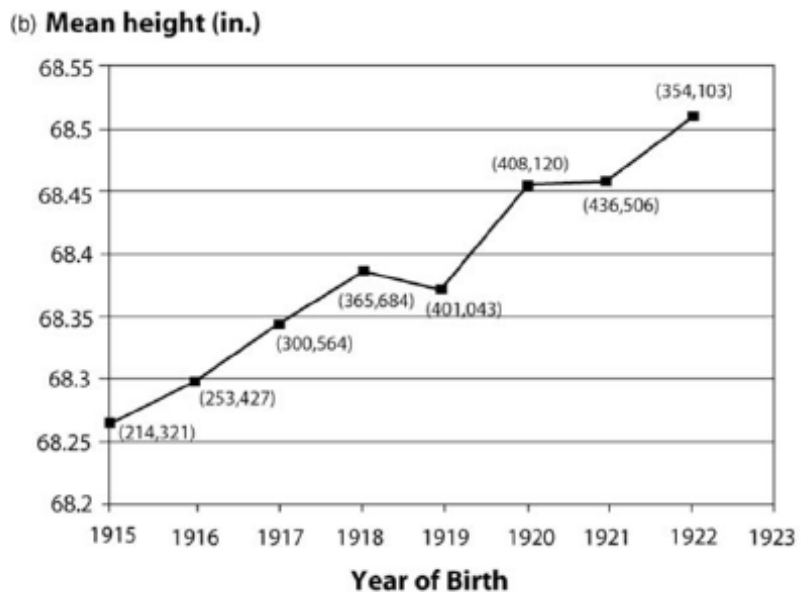
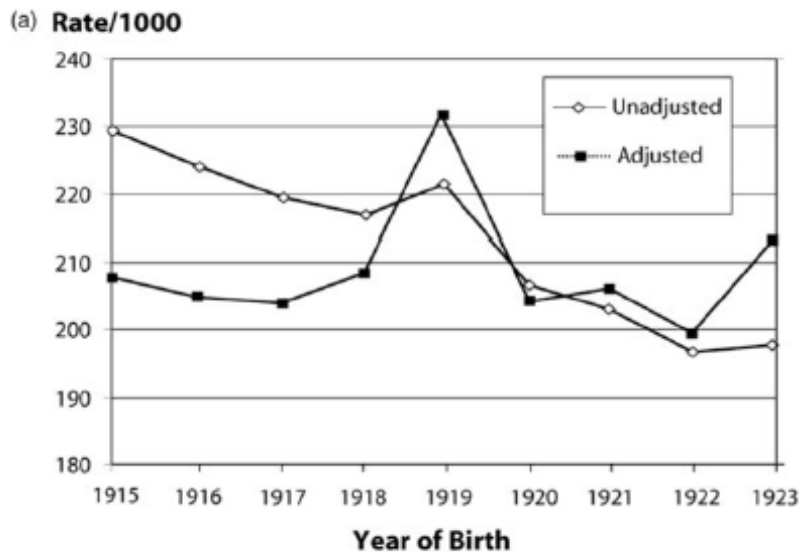
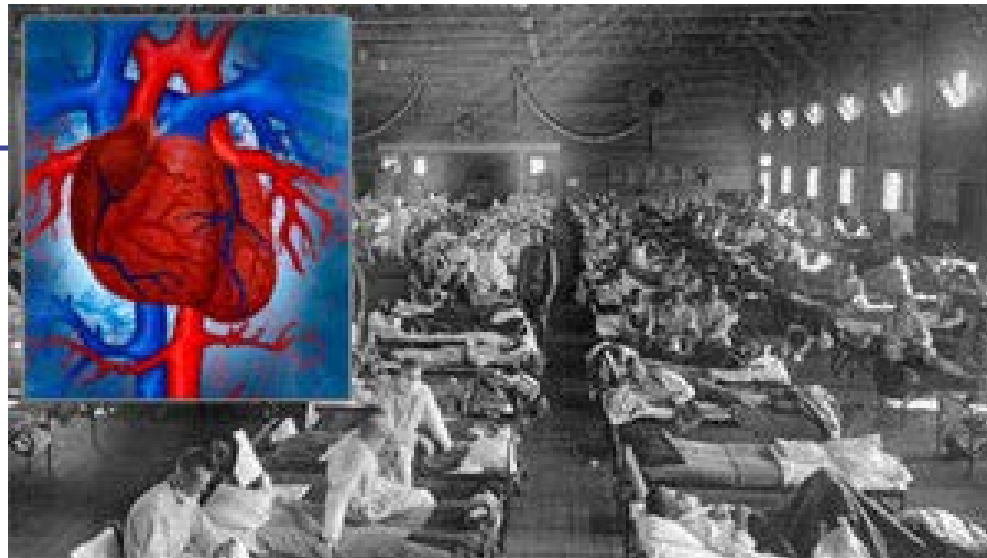


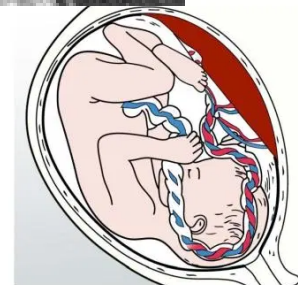
Fig. 2. Cardiovascular disease (1982–1996) and mean height (1941–1942) by birth year: (a) National Health Interview Surveys (NHIS) of 1982–1996 (USA), shown as unadjusted, or adjusted for cohort trend and year for sample aged 60 to 82 years. (b) Male height at ages 19 to 27 years, by birth year at enlistment in 1941 and 1942; from the National Archives and Records Administration (numbers of registrants in parenthesis).



## FETAL ORIGINS OF ADULT DISEASE



- Prenatalno izloženi 1918. virusu gripe
- >20% ↑ ishemijske bolesti srca
- Značajno su niži



*J Dev Orig Health Dis.* 2010 February 1; 1(1): 26–34. doi:10.1017/S2040174409990031.

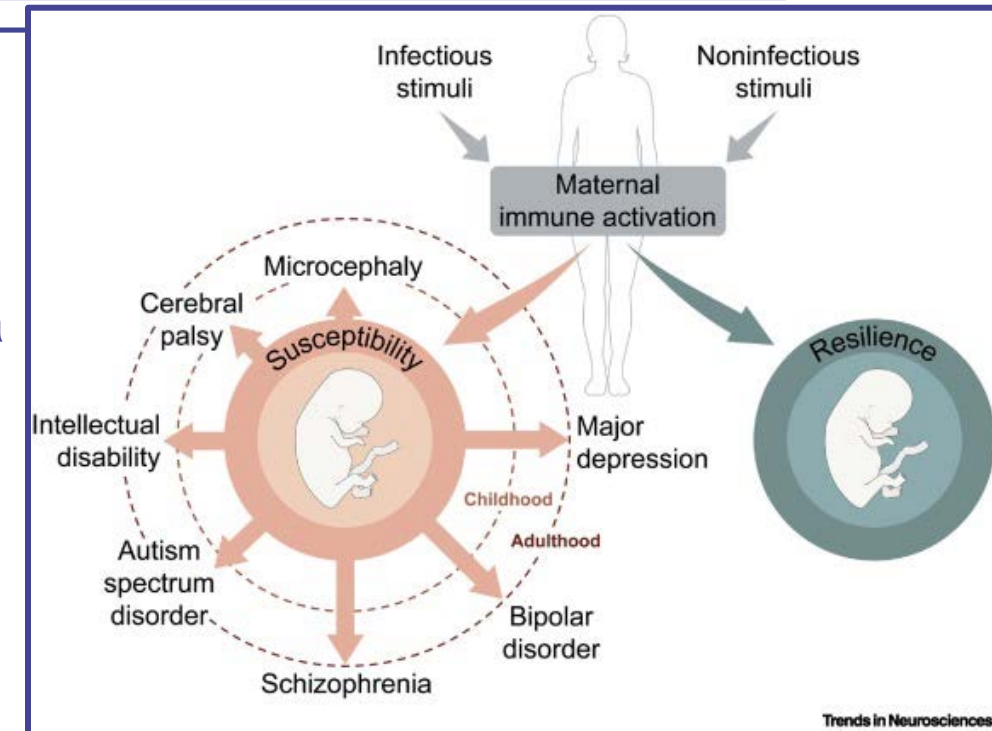
### Lingering prenatal effects of the 1918 influenza pandemic on cardiovascular disease

B. Mazumder<sup>1</sup>, D. Almond<sup>2</sup>, K. Park<sup>3</sup>, E. M. Crimmins<sup>4</sup>, and C. E. Finch<sup>4,\*</sup>

<sup>1</sup> Federal Reserve Bank of Chicago, Chicago, IL, USA

# PRENATALNA IZLOŽENOST VIRUSU INFLUENCE

- viremija i transplacentarni prijenos su rijetki
- posljedice na fetusu proizlaze iz majčinog imunološkog odgovora
- promjene u mozga – ponašanje, smanjena inteligencija
- slabije obrazovanje, manja zarada
- leukemija
- šizofrenija
- Parkinsonova bolest
- koronarnu bolest srca
- bolesti bubrega



[Am J Public Health](#). 2013 July; 103(7): e83–e90.

PMCID: PMC3682600

Published online 2013 July. doi: [10.2105/AJPH.2012.301060](https://doi.org/10.2105/AJPH.2012.301060)

PMID: [23678911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23678911/)

## Early Life Exposure to the 1918 Influenza Pandemic and Old-Age Mortality by Cause of Death

[Mikko Myrskylä](#), PhD, [Neil K. Mehta](#), PhD, and [Virginia W. Chang](#), MD, PhD

▶ [Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

# RIZIK ZA NOVOROĐENČE

- rizik oblijevanja za dijete mlađe od 5 godina je značajan, osobito za dojenčad <6 mj.
  - nedostatak imuniteta, nezreli imunološki sustav
- cjepivo protiv gripe se ne primjenjuje u dojenčadi <6 mjeseci
  - imunitet dobiven od cijepljene majke u trudnoći pruža zaštitu

**Table 3. Pooled estimates of global pediatric influenza-associated hospitalizations per year, by age group, development status, and WHO region, among studies using PCR diagnostic testing.**

Characteristic	N (Number of Countries)	Pooled Percent Positive (95% CI)	Hospitalized ALRI Episodes (Thousands)*	Global Influenza-Associated Hospitalizations (Thousands)**	Influenza-Associated Hospitalizations per 100,000 Children
<b>Age group</b>					
<6 mo	15 (14)	4.8 (3.3–6.9)	—	—	—
<1 y	26 (21)	6.1 (5.1–7.4)	6,136 (5,168–7,287)	374 (264–539)	284 (200–409)
<2 y	23 (18)	7.1 (6.1–8.4)	—	—	—
<5 y	48 (35)	7.4 (6.2–8.8)	11,751 (9,837–12,054)	870 (610–1,237)	135 (95–193)
5–17 y	27 (22)	16.4 (13.6–19.8)	—	—	—
<18 y	42 (32)	9.5 (8.1–11.0)	—	—	—

PLoS Med. 2016 Mar 24;13(3):e1001977. doi: 10.1371/journal.pmed.1001977. eCollection 2016 Mar.

## Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982-2012: A Systematic Analysis.

Lafont KE<sup>1,2</sup>, Nair H<sup>3,4</sup>, Rasooly MH<sup>5</sup>, Valente F<sup>6</sup>, Booy R<sup>7</sup>, Rahman M<sup>8</sup>, Kitsutani P<sup>1</sup>, Yu H<sup>9</sup>, Guzman G<sup>10</sup>, Coulibaly D<sup>11</sup>, Armero J<sup>12</sup>, Jima D<sup>13</sup>, Howie SR<sup>14,15,16</sup>, Ampofo W<sup>17</sup>, Mena R<sup>18</sup>, Chadha M<sup>19</sup>, Sampurno OD<sup>20</sup>, Emukule GO<sup>21</sup>, Nurmatov Z<sup>22</sup>, Corwin A<sup>1</sup>, Heraud JM<sup>23</sup>, Noyola DE<sup>24</sup>, Cojocaru R<sup>25</sup>, Nyamadava P<sup>26</sup>, Barakat A<sup>27</sup>, Adediji A<sup>28</sup>, von Horoch M<sup>29</sup>, Olveda R<sup>30</sup>, Nyatanyi T<sup>31</sup>, Venter M<sup>32,33,34</sup>, Mmbaga V<sup>35</sup>, Chittaganpitch M<sup>36</sup>, Nguyen TH<sup>37</sup>, Theo A<sup>38</sup>, Whaley M<sup>1</sup>, Azziz-Baumgartner E<sup>1</sup>, Bresee J<sup>1</sup>, Campbell H<sup>3</sup>, Widdowson MA<sup>1</sup>; Global Respiratory Hospitalizations—Influenza Proportion Positive (GRIPP) Working Group.

Collaborators (54)

Emerg Infect Dis. 2006 Jan;12(1):103-9.

## Estimating influenza hospitalizations among children.

Grijalva CG<sup>1</sup>, Craig AS, Dupont WD, Bridges CB, Schrag SJ, Iwane MK, Schaffner W, Edwards KM, Griffin MR.

Lancet. 2011 Dec 3;378(9807):1917-30. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61051-9. Epub 2011 Nov 10.

## Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis.

Nair H<sup>1</sup>, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, Simmerman JM, Gordon A, Sato M, Howie S, Krishnan A, Ope M, Lindblade KA, Carosone-Link P, Lucero M, Ochieng W, Kamimoto L, Dueger E, Bhat N, Vong S, Theodoratou E, Chittaganpitch M, Chimah O, Balmaseda A, Buchy P, Harris E, Evans V, Katayose M, Gaur B, O'Callaghan-Gordo C, Goswami D, Arvelo W, Venter M, Briese T, Tokarz R, Widdowson MA, Mounts AV, Breiman RF, Feikin DR, Klugman KP, Olsen SJ, Gessner BD, Wright PF, Rudan I, Broor S, Simões EA, Campbell H.

## Infants and the seasonal influenza vaccine. A global perspective on safety, effectiveness, and alternate forms of protection.

Moriarty LF<sup>1</sup>, Omer SB.



# SMJERNICE STRUČNIH DRUŠTAVA O PREPORUCI CIJEPLJENJA

- US ACIP (2004): bilo kada tijekom trudnoće
- Australia (2008): bilo kada tijekom trudnoće
- Kanada (2012): bilo kada tijekom trudnoće
  
- WHO (WER November 2012):



Centers for Disease Control and Prevention  
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

CDC > ACIP Home

**"Pregnant women should be vaccinated with TIV at any stage of pregnancy. This recommendation is based on evidence of a substantial risk of severe disease in this group and evidence that seasonal influenza vaccine is safe throughout pregnancy and effective in preventing influenza in the women as well as in their young infants, in whom the disease burden is also high."**

2012, 87, 461–476

No. 47



World Health  
Organization

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record  
Relevé épidémiologique hebdomadaire

23 NOVEMBER 2012, 87th YEAR / 23 NOVEMBRE 2012, 87<sup>e</sup> ANNÉE

No. 47, 2012, 87, 461–476

<http://www.who.int/wer>



The American College of  
Obstetricians and Gynecologists  
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

## ACOG COMMITTEE OPINION

Number 732 • April 2018

*(Replaces Committee Opinion Number 608, September 2014)*

### Committee on Obstetric Practice

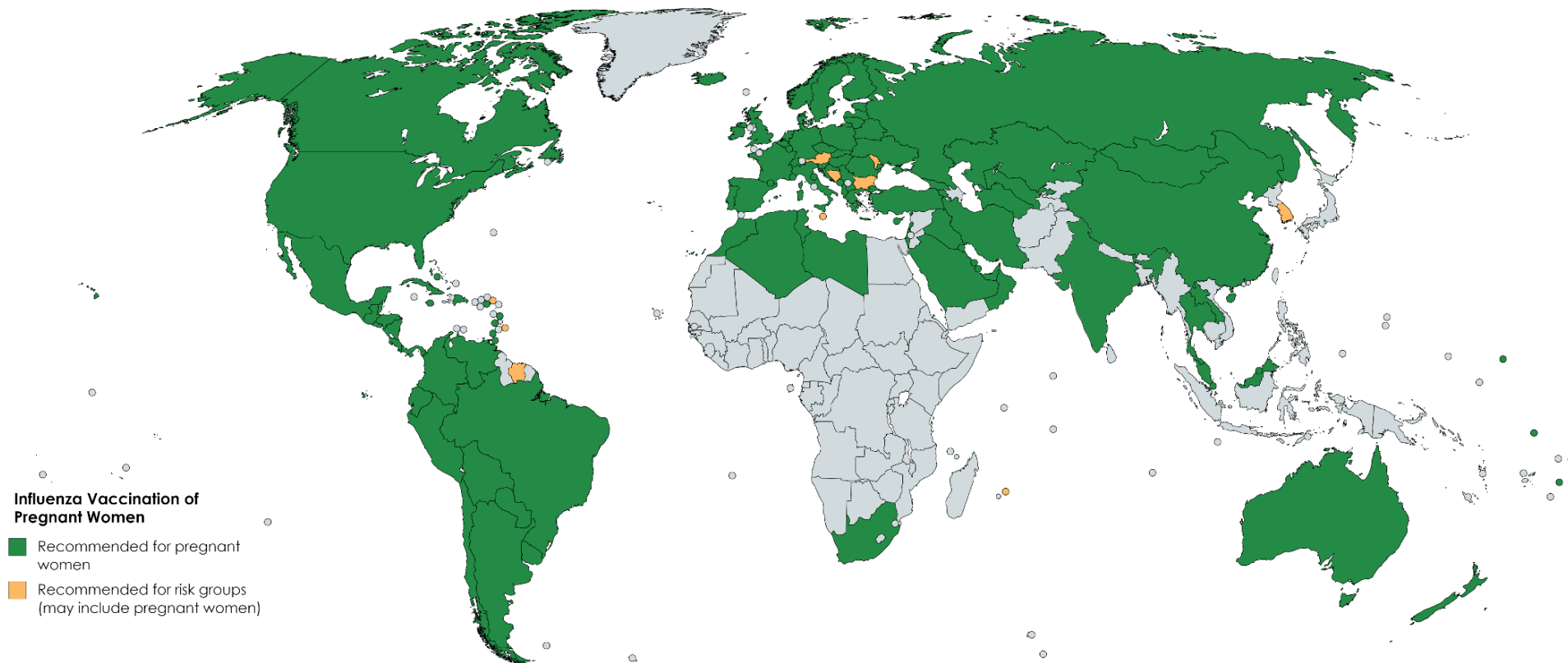
*This Committee Opinion was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Immunization and Emerging Infections Expert Work Group and the Committee on Obstetric Practice in collaboration with Neil S. Silverman, MD, and Richard Beigi, MD.*

### Influenza Vaccination During Pregnancy

## Conclusion

Pregnant women are particularly vulnerable to influenza infection and its resulting morbidities; therefore, influenza vaccination is an integral element of pre-pregnancy, prenatal, and postpartum care. It is imperative that obstetrician–gynecologists, other health care providers, health care organizations, and public health officials continue efforts to improve the rate of influenza vaccination among pregnant women. Doing so will benefit women and their newborns.

# ZEMLJE U KOJIMA SE PREPORUČA CIJEPLJENJE TRUDNICA PROTIV INFLUENCE



Created with mapchart.net ©

Adapted from WHO Member States, immunization schedules by vaccine,  
[http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/schedules](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules) Accessed 23-JUL-2019.

# PRIKAZ PROBLEMA – HRIPAVAC

---

- od hripavca godišnje oboli oko 50 milijuna djece, od čega oko 80 000 umre – gotovo svi umrli su necijepljeni
  - unatoč šezdesetgodišnjem provođenju aktivne imunizacije, hripavac i dalje prisutan u populaciji razvijenih zemalja
  - u razvijenim zemljama morbiditet i mortalitet od hripavca problem – među najmlađim bolesnicima
  - posljednjih godina bilježi se uzlazni trend incidencije hripavca u zemljama s visokim cjepnim obuhvatom
  - postojeći cjepni programi ne kontroliraju bolest u cijelosti
-



The American College of  
Obstetricians and Gynecologists  
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

# ACOG COMMITTEE OPINION

Number 718 • September 2017  
(Reaffirmed 2019)

*(Replaces Committee Opinion Number 566, June 2013)*

## **Committee on Obstetric Practice Immunization and Emerging Infections Expert Work Group**

*This Committee Opinion was developed by the Immunization and Emerging Infections Expert Work Group and the Committee on Obstetric Practice, with the assistance of Richard Beigi, MD.*

## **Update on Immunization and Pregnancy: Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination**

## **Recommendations**

The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) makes the following recommendations:

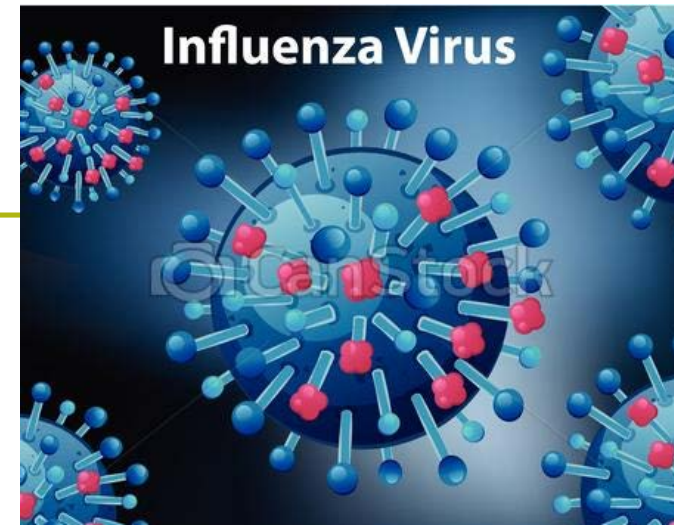
- Obstetric care providers should administer the tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine to all pregnant patients during each pregnancy, as early in the 27–36-weeks-of-gestation window as possible.



# ZAKLJUČCI – CIJEPLJENJE Tdap

- cijepljenje trudnica – učinkovita mjera u boljoj kontroli bolesti u populaciji i prevenciji teške bolesti/smrtnosti u male (imunološki „naivne”) dojenčadi
- cijepljenje trudnica – sigurno i ne utječe na pozitivan ishod trudnoće
- trudnice treba cijepiti početkom trećeg tromjesečja trudnoće
- cijepljenje trudnica može imati utjecaja na imunogeničnost cjepiva u dojenčadi

# CIJEPLJENJE TRUDNICA PROTIV GRIPE



- trudnice – rizična populacija za infekciju gripom
- gripa u trudnice – teži klinički tijek
- gripa u trudnice – povezuje se s prijevremenim porođajem, rađanjem djece niže porođajne mase, intrauterinom smrću ploda
- cijepljenje protiv gripe – ključni element prevencije infekcije u trudnice i novorođenčeta

- preporuča se **svim trudnicama u bilo kojem stadiju trudnoće**
- cijepljenje je sigurno za trudnicu i za plod, te tijekom dojenja



# CIJEPLJENJE TRUDNICA PROTIV HRIPAVCA

- cijepljenjem trudnica protiv hripavca – osigurava se dvostruka specifična zaštita novorođenčeta protiv potencijalno smrtonosne bolesti
- preporučuje se cijepljenje primjenom trovaljanog bestaničnog cjepiva (Tdap) između 27. – 32. tjedna gestacije
- cijepljenje trudnica Tdap cjepivom je sigurno i ne utječe na ishod trudnoće
- trajanje specifične imunosti potaknute cjepivom protiv hripavca je kratkotrajno, pa **trudnicu protiv hripavca treba cijepiti u svakoj trudnoći**



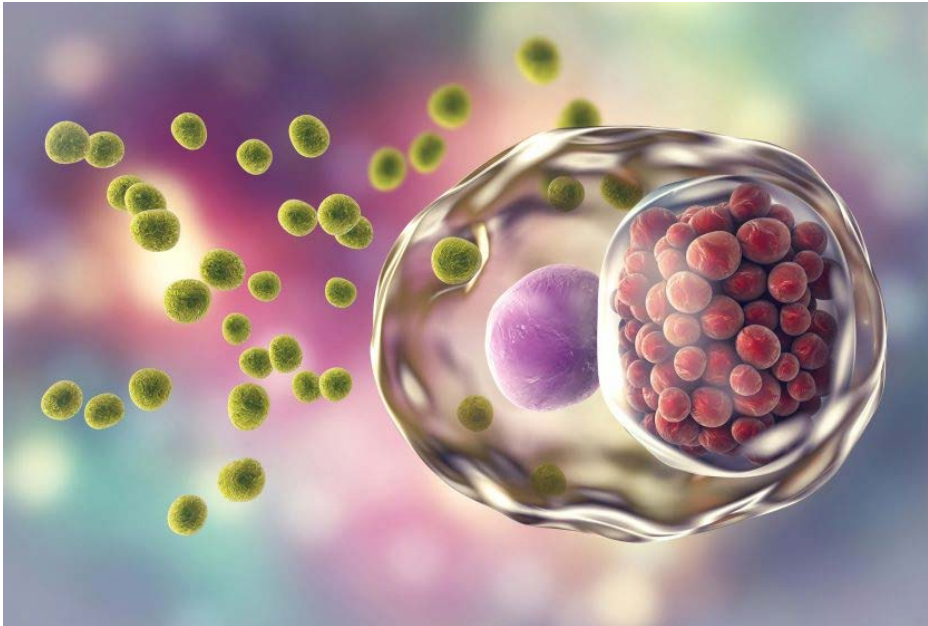
# Klamidijska infekcija u trudnoći

Izv. prof. dr.sc. Sunčanica Ljubin Sternak, prim.dr.med.

Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr Andrija Štampar”

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

# Klamidije

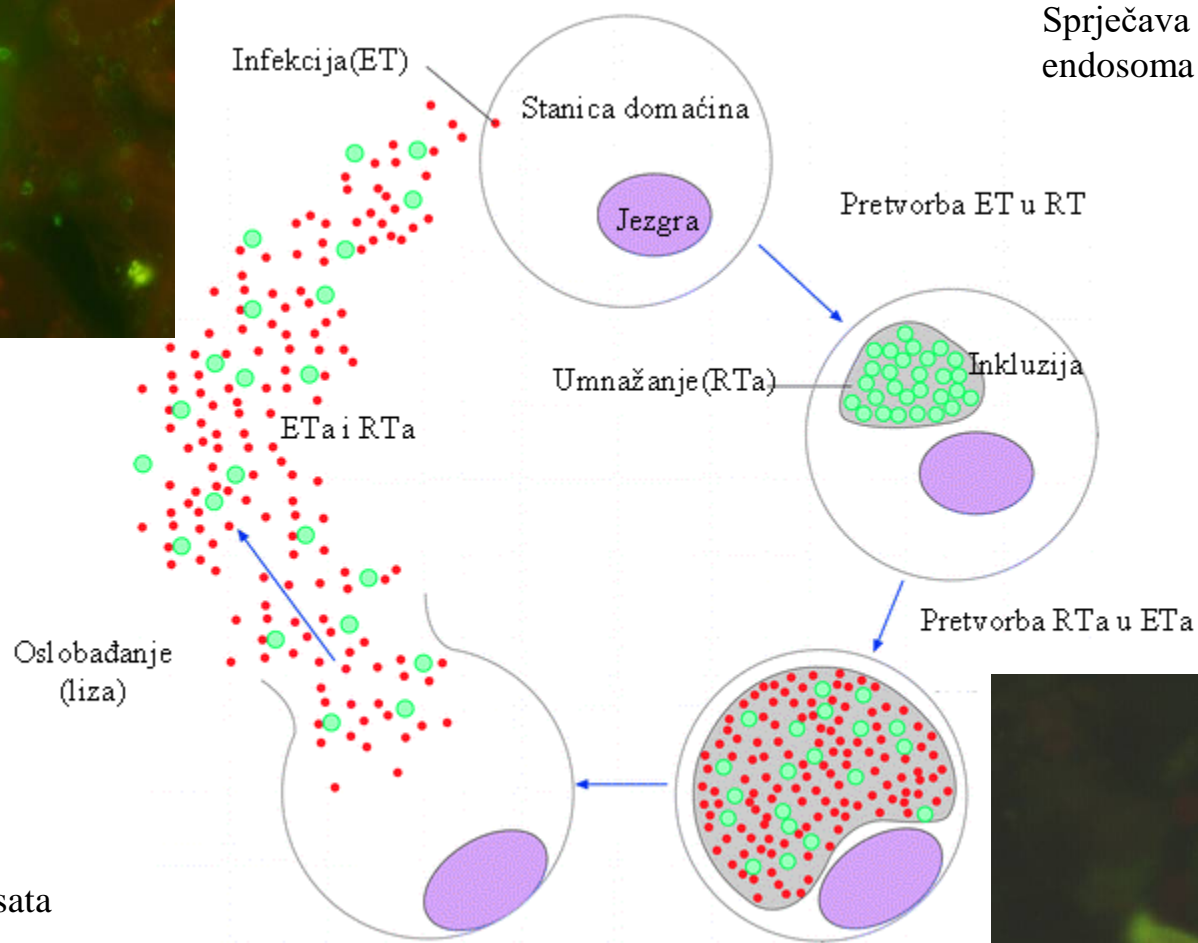
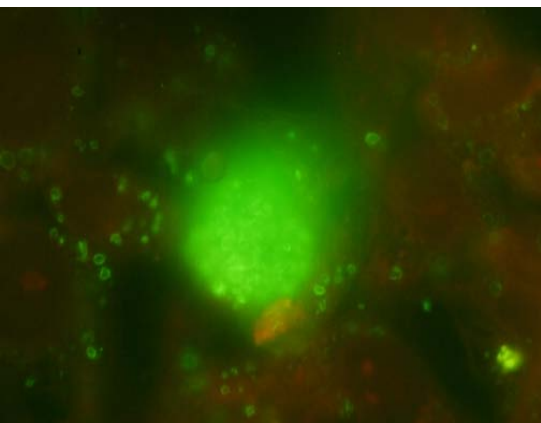


Izvor:<https://www.dreamstime.com>

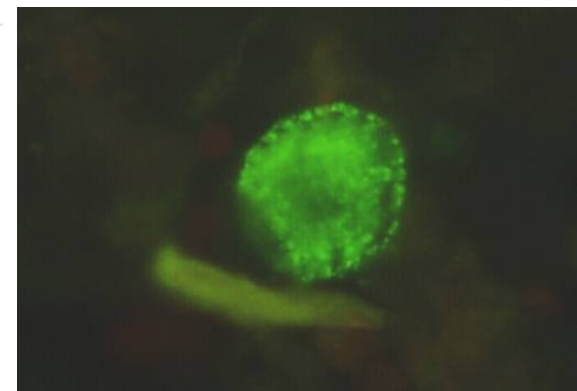
Shematski prikaz elementarnih tjelešaca i retikularnih tjelešaca unutar intracitoplazmatske inkluzije

- Obligatni intracelularni paraziti koji su nekad smatrane virusima zbog svoje veličine (prolaze 0,45  $\mu\text{m}$  filtere)
- Bakterijske značajke:
  - Imaju unutrašnju i vanjsku membranu sličnu gram negativnim bakterijama
  - Sadrže i DNK i RNK
  - Imaju ribosome
  - Sintetiziraju vlastite proteine nukleinske kiseline i lipide
  - Osjetljive su na antibiotike

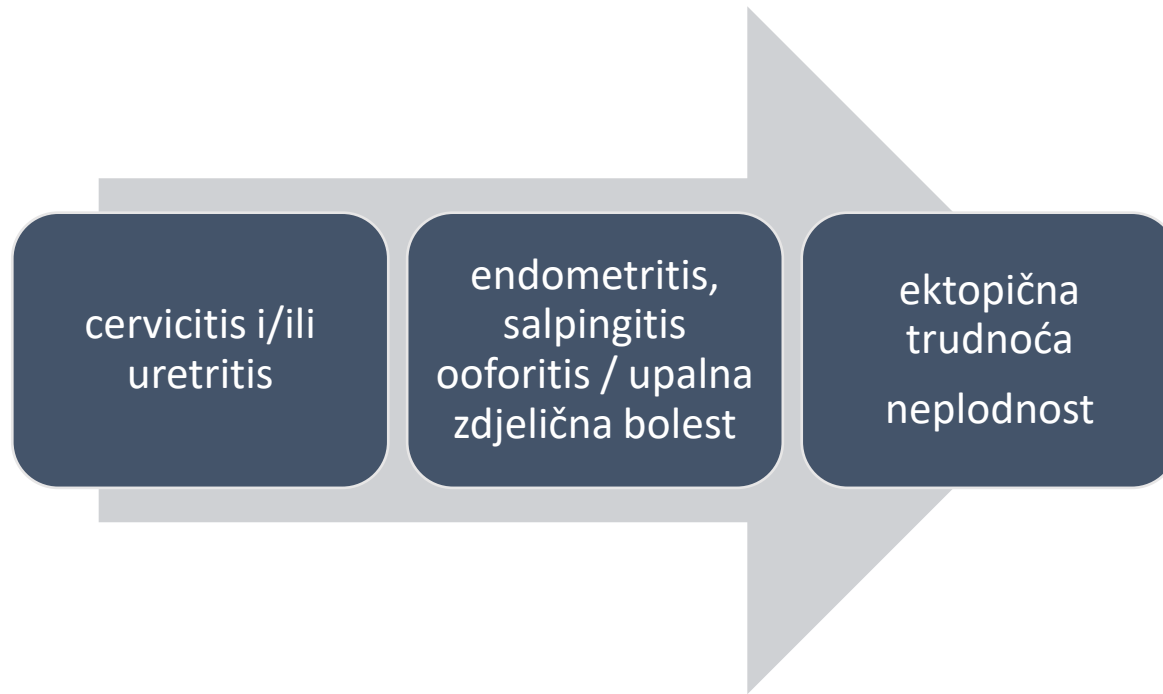
# Klamidije - životni ciklus



Ciklus traje 48-72 sata



## *C. trachomatis* infekcija u žena- kl. slika



80% slučajeva asimptomatska!!!!

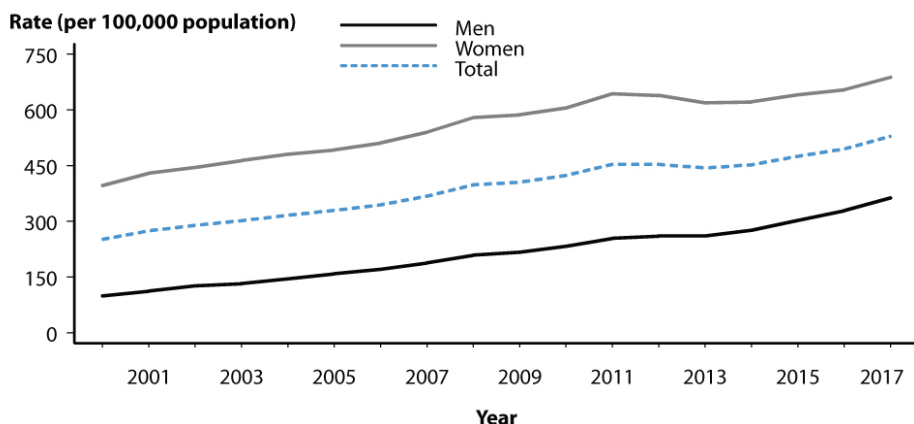
- bez mikrobiološke dijagnostike infekcija ostaje neprepoznata

# *C. trachomatis* - epidemiologija

## Broj prijava *C. trachomatis* infekcije u svijetu

### CDC

U SAD- u 2017. g. prijavljeno je oko  
1,708,569 infekcija (~529 na 100.000)



Izvor: <http://www.cdc.gov/std/stats12/figures/1.htm>

CDC:Chlamydia — Rates of Reported Cases by Sex,  
United States, 2000–2017;

### ECDC

U Europi je 2017. g. prijavljeno 409  
646 infekcija (~ 146 na 100. 000)

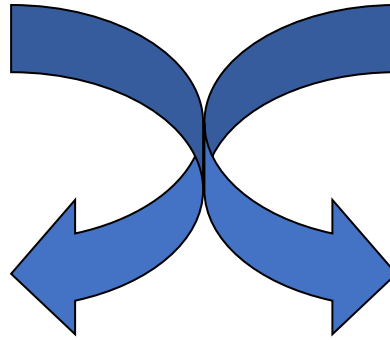
56% prijava otpada na Veliku  
Britaniju, a ~80% iz 4 zemlje  
(Velika Britanija, Norveška,  
Danska, i Švedska)

Island 650 na 100.000

Hrvatska ukupno prijavila 194  
slučaja ( <5 na 100.000)

Izvor: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/chlamydia-infection-annual-epidemiological-report-2017>

# Klamidijska infekcija u trudnoći



## Nepovoljan tijek i ishod trudnoće

- Preeklampsija
- Prijevremeno prsnuće plodovih ovoja
- Prijevremeni porod
- Mala porođajna težina

## Neonatalna infekcija

- Rana neonatalna smrt
- Inkluzijski konjunktivitis
- Pneumonija

# Neonatalna infekcija uzrokovana *C. trachomatis*





- Rijedak put infekcije
- Ascenzija uzročnika i prolazak kroz placentu
- Detekcija specifičnih protutijela i antigena u amnijskoj tekućini
- Detekcija *C. trachomatis* DNK u posteljici

- Najčešći put infekcije
- Infekcija ograničena na reproduktivni sustav majke
- Kontakt s inficiranim sekretom tijekom prolaska kroz porođajni kanal



# Ophthalmia neonatorum

- 50%-75% djece rođene vaginalnim porodom od majki s klamidijskim cervicitisom imat će *C. trachomatis* u rektumu, nazofarinksu, konjunktivi ili vagini
- 50% djece sa dokazanom ekspozicijom tijekom poroda razvit će inkluzijski konjunktivitis
- inkubacija oko tjedan dana
- Karakterističan nalaz su blago natečene vjeđe uz mukoidan iscjedak; gubitak vida rijedak iako može doći do ožiljkastog zarastanja
- 10-20% neliječene djece će razviti pneumoniju

Neonatal Conjunctivitis		
		
Organism	<b><i>Neisseria gonorrhoea</i></b>	<b><i>Chlamydia trachomatis</i></b>
Onset	0 to 5 days	5 days to 5 weeks
Inflammation of eyelids	Extensive	Minimal
Corneal involvement	Yes	Rare
Complication	Corneal rupture	Pneumonia

**Kliničke karakteristike neonatalnog konjunktivitisa uzrokovanog klamidijom i gonokokom**

Izvor: <https://www.pinterest.es/pin>

# Klamidijska neonatalna pneumonija



- 4-11 tjedana nakon poroda
- protrahirani početak
- Tahipnea i kroničan *staccato* kašalj bez povišene tjelesne temperature
- eozinofilija
- rentgenološki – hiperinflacija i retikulo-nodularni infiltrati
- Dugotrajne posljedice u smislu abnormalne plućne funkcije
- Velik broj inficirane djece u usporedbi s kontrolom razvije astmu

# Dijagnostika *C. trachomatis* infekcije

## Klinički uzorci: uzimanje i transport

- Izbor vrste uzorka primarno ovisi o kliničkoj slici, odnosno o bolesniku, ali i o dijagnostičkoj metodi:
- Trudnice
  - Bris ušća maternice
  - Bris uretre
  - Bris vagine
  - Urin (prvi mlaz)
- Novorođenčad
  - Bris spojnice – epitelne stanice!!
  - Bris nazofarinksa, nazofaringealni sekret
  - Brisevi rektuma, uretre i vagine ako postoji iscjedak
    - bez terapije kolonizacija do 3 god.

# Dijagnostika *C.trachomatis* infekcije

- Klasična dijagnostika
  - za uzorke koji nisu iz spolno-mokraćnog sustava
    - Izolacija *C. trachomatis* u staničnoj kulturi
    - Testovi za dokazivanje antigena:
      - izravna imunofluorescencija (DFA)
      - Imunoenzimni test za dokaz antigena (EIA)
    - Serologija:
      - nepouzdana za dokaz aktivne infekcije *C. trachomatis* ograničene na spolno mokraćni sustav; značajna u dijagnostici neonatalne pneumonije
- Molekularna dijagnostika
  - zlatni standard u dijagnostici iz uzoraka spolno mokraćnog sustava

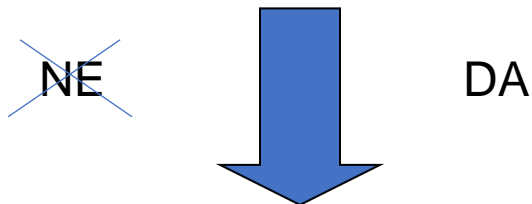
## *C. trachomatis* - liječenje

- Antibiotici koji interferiraju sa sintezom proteina ili nukleinskih kiselina:
  - Tetraciklini, makrolidi, kinoloni (tertraciklini i kinoloni kontraindicirani u trudnica)
  - Aminoglikozidi, cefalosporini, linkomicin i vankomicin ne djeluju na klamidije, penicilin slab učinak na RT
- Liječenje trudnica provodi se:
  - azitromicinom 1000 mg jednokratno ili
  - amoksicilinom 3x500 mg tijekom 7 dana ili
  - eritromicinom u dozi 4x500 mg tijekom 7 dana ili 4x250 mg tijekom 14 dana
- Preporuča se napraviti dijagnostički test (TOC) 3 tjedna nakon terapije
- Porodaj carskim rezom nije indiciran

# Prevenција

Treba li probir na klamidijsku infekciju u trudnica biti sastavni dio antenatalne skrbi?

Preporuke su neusuglašene, ovise o prioritetima zdravstvene politike pojedine zemlje



sve trudnice  
(SAD-CDC, UK, Novi Zeland)

ili

one koje imaju povećani rizik za klamidijsku infekciju npr. mlađe od 25 godina  
(SAD-US Preventive Services Task Force, Australija, Francuska)

# Zaključci

- *C. trachomatis* infekcija povezana je s povećanim rizikom od prijevremenog poroda kao i povećanim rizikom od prijevremenog prsnuća plodovih ovoja
- *C. trachomatis* uzročnik je raznih oblika neonatalne infekcije od inkluzijskog konjunktivitisa do pneumonije i sepse
- Probir na infekciju uzrokovanu *C. trachomatis* trebao bi biti sastavni dio prenatalne skrbi kako bi se pravovremenim liječenjem izbjegao nepovoljan ishod trudnoće i/ili infekcija djeteta

# Perinatalna HIV-infekcija

Josip Begovac

**Torch i druge infekcije u trudnica i djece**

Zagreb, 20.03.2020.



# Osobitosti u trudnica

- Planiranje trudnoće
  - Parovi različitog serostatusa na HIV
- Antiretrovirusno liječenje u trudnoći
- Prevencija perinatalnog prijenosa

# Possible routes of transmission



**In-utero**



**At Birth**



**During breastfeeding**

**Rates: Europe 13%, USA: 14-33 Africa: up to 60%**

## Prevenција perinatalnog prijenosa/ prije začeća

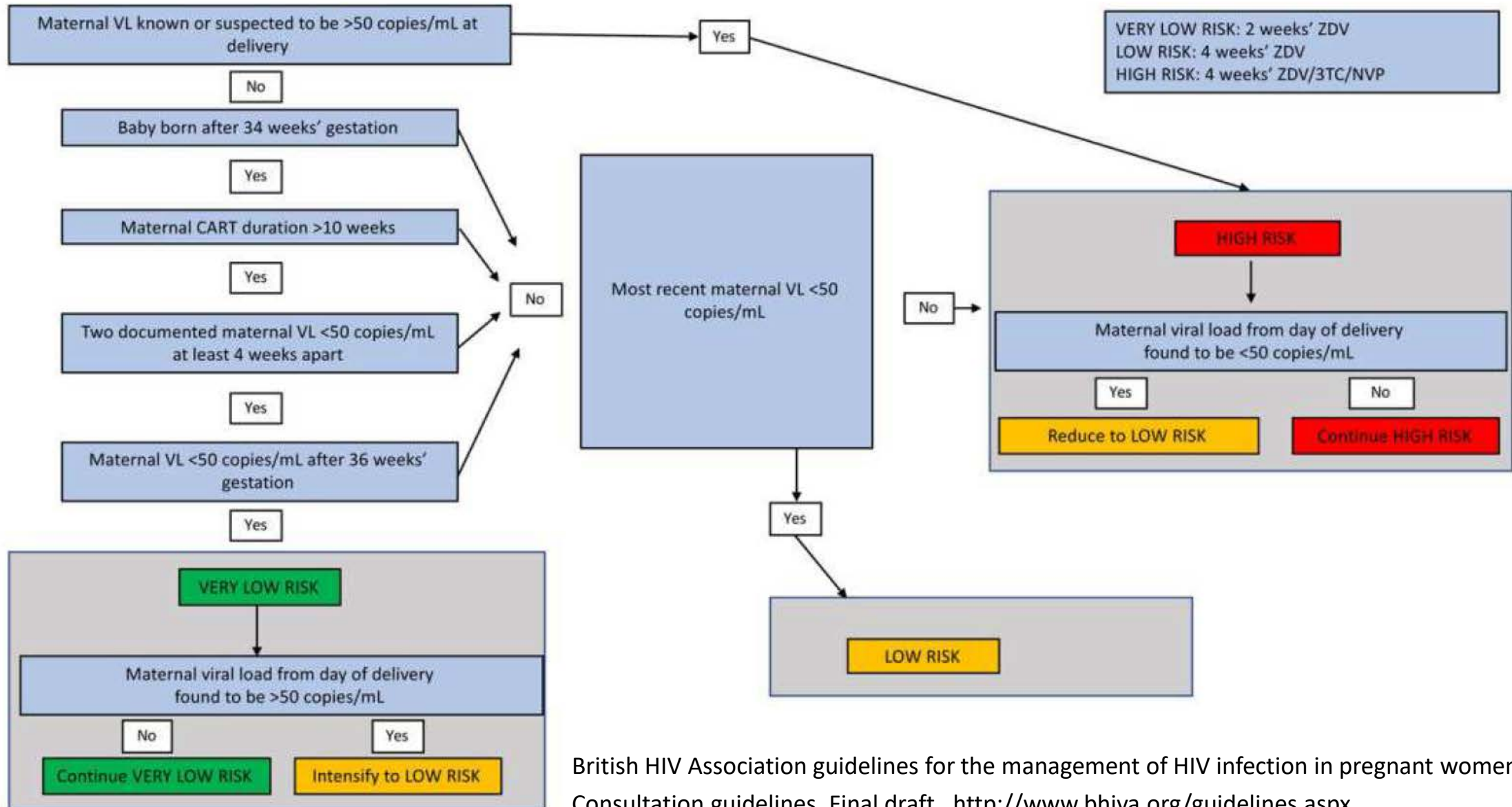
- Testiranje svih trudnica
- Savjeti prije začeća
  - Inseminacija (M-/Ž+), „inaktivacija sperme” (M+/Ž-), umjetna oplodnja (M+/Ž-)
  - Začeće prirodni putem
    - TAS
    - PreP (ako M+ ima mjerljivu viremiju)

# Prevenција perinatalnog prijenosa- nakon začeca

- Antiretrovirusno liječenje trudnica
- Carski rez
- Intrapartalna primjena zidovudina
- Profilaksa u djeteta
- Profilaksa dojenja

# Antiretrovirusno liječenje trudnica

- 2 NRTIs + 1 II ili 1 NNRTI ili 1 IP
- Koja 2 NRTI?
  - Abakavir + lamivudin
  - Tenofovir dizoproksilfumarat + emtricitabin (lamivudin)
- Treći lijek?
  - Efavirenz
  - Dolutegravir (ne u prvom trimestru/ u vrijeme začeća)
  - Raltegravir
  - Darunavir/r ili Atazanavir/r



# Pregnancy and HIV- CS

- **Scheduled cesarean delivery at 38 weeks gestation**
  - for women with HIV RNA levels  $>1,000$  copies/mL or unknown HIV levels near the time of delivery.
- Scheduled cesarean delivery performed solely for prevention of perinatal transmission in women receiving ART with HIV RNA  $\leq 1,000$  copies/mL **is not routinely recommended**

# Intrapartum iv zidovudine\*

- For women on ART with HIV RNA  $\leq 50$  copies/mL consistently in late pregnancy and near the time of delivery intravenous zidovudine is not recommended.
- For women on ART with HIV RNA between 50 and 1000, the decision to use intrapartum intravenous zidovudine should be individualized
- For women with HIV RNA  $\geq 1000$  copies/mL near delivery, possible poor adherence, or unknown HIV RNA levels, intravenous zidovudine is recommended.
  - For women scheduled for cesarean delivery with HIV RNA  $> 1000$  copies/mL, intravenous zidovudine should be given three hours before cesarean delivery. Women with HIV who present in labor and have not taken any antiretroviral medications should be given intravenous zidovudine immediately to prevent perinatal transmission.

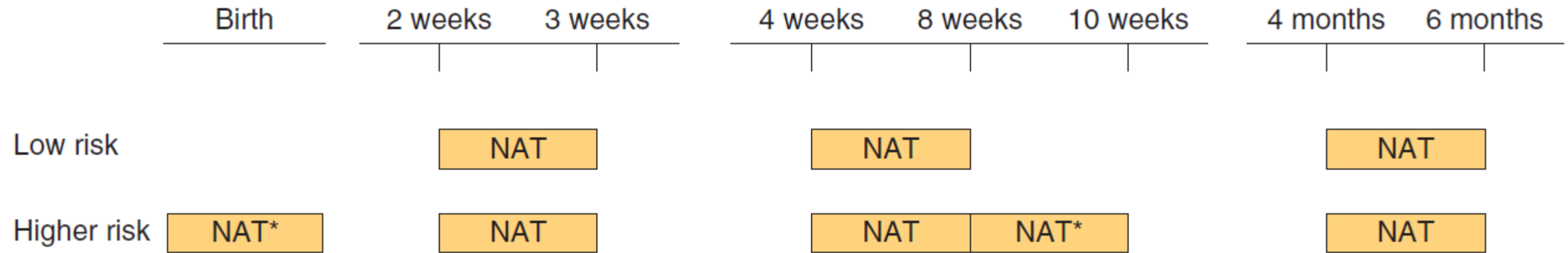
2 mg/kg IV loading dose, followed by 1 mg/kg/hour continuous infusion from beginning of active labor until delivery



# Što s dojenjem?

- Ne preporuča se ako postoji odgovarajuća zamjena
- Treba poštivati želju majke za dojenjem
  - Antiretrovirusno liječenje majke
  - Antiretrovirusna profilaksa u djeteta

# Praćenje djeteta



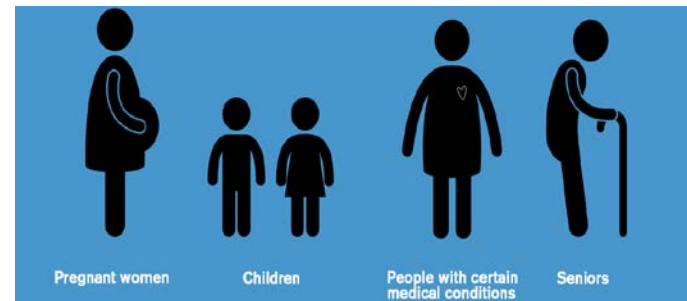
# Značaj infekcije listerijom u trudnica i novorođenčadi

Blaženka Hunjak, Anamarija Škoda,  
Diana Brlek Gorski, Anamarija Fabris  
Hrvatski zavod za javno zdravstvo



# LISTERIOZA

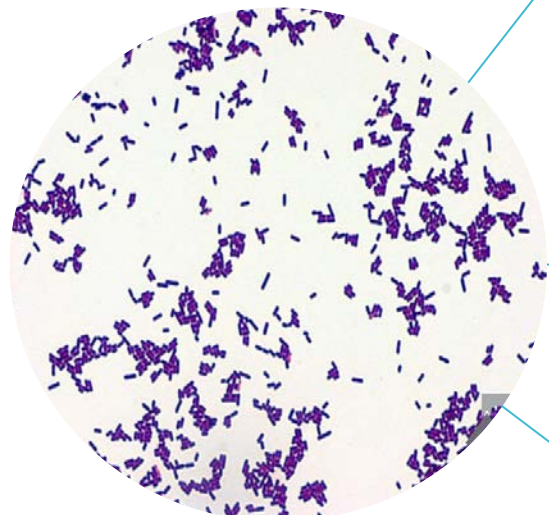
- neprepoznata i nedovoljno dijagnosticirana bolest
- uzročnik - bakterija *Listeria monocytogenes*
- bakterija se prenosi ingestijom kontaminirane hrane ili rjeđe nakon direktnog kontakta s inficiranom životnjom
- veća sklonost i teža klinička slika:
  - TRUDNICE (18x veći rizik od opće populacije)
  - imunokomprimitirani
  - novorođenčad
  - osobe starije od 65 god.



# Etiologija

Najpatogeniji izolat iz roda listerija za humanu populaciju

13 serotipova –  
4b, 1/2a i 1/2b uzročnici bolesti



*Listeria monocytogenes*

## IZVOR:

- tlo, vegetacija, voda
- vakuumirani proizvodi
- gotova brza hrana (engl. Ready To Use)
- nepasterizirano mlijeko i mliječni proizvodi
- meso, sirovo povrće, morski plodovi
- kolonizira probavni sustav životinja i ljudi



## ŠIRENJE LISTERIJE:

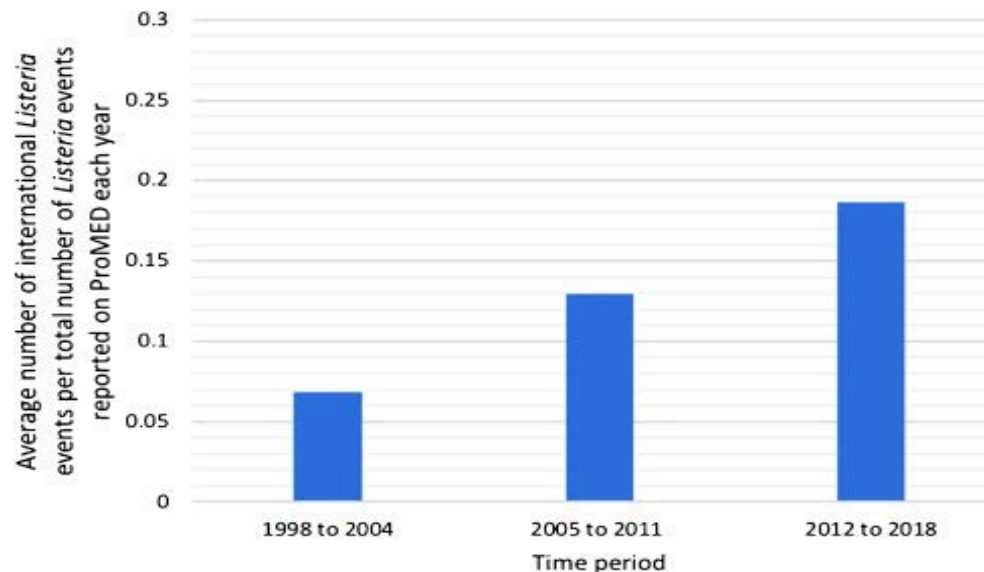
- razmnožavanja unutar velikoga raspona pH i temperature (1 do 45 °C)
- izrazita otpornost na visoku koncentraciju NaCl
- sposobnost razmnožavanja na temperaturama skladištenja namirnica (+4 °C) i bez prisustva kisika

**MIKROBIOLOŠKA KONTROLA NAMIRNICA!!!**

# EPIDEMIOLOGIJA

## Incidencija listerioze: SVIJET

- incidencija: **1-10** slučajeva / 1 000 000 stanovnika / godišnje



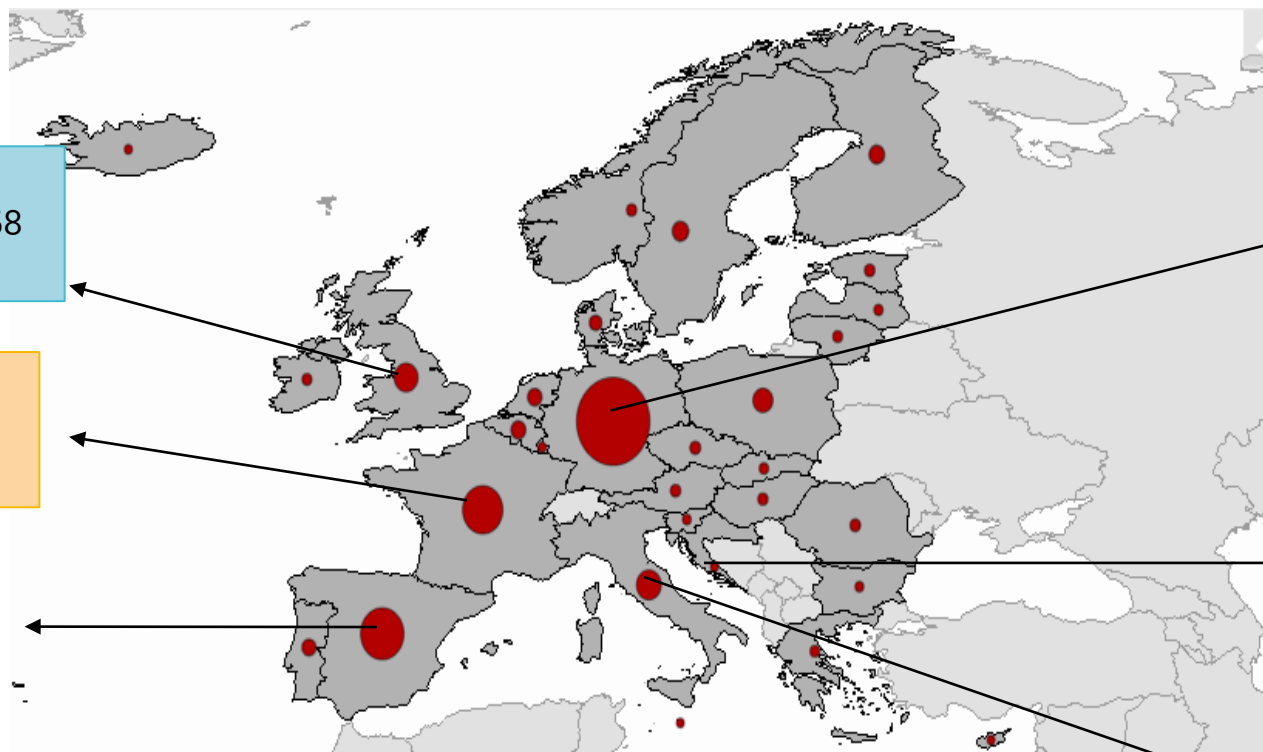
## SAD

- incidencija: **2,4** slučaja / 1 000 000 stanovnik / godišnje
- smrtnost : 16,9% - **252 smrti** zbog listerioze godišnje

## EUROPA

- incidencija: **0,1-11,3** slučajeva / 1 000 000 stanovnika / godišnje
- porast infekcije posljednjih 10-ak godina u osoba starijih od 65 g. – **42,7** slučajeva / 1 000 000 stanovnika / godišnje

Disease data from ECDC Surveillance Atlas – listeriosis 2018



UK  
 Broj prijavljenih slučajeva: 168  
 Broj smrtnih ishoda: 10

Francuska  
 Broj prijavljenih slučajeva: 338  
 Broj smrtnih ishoda: 42

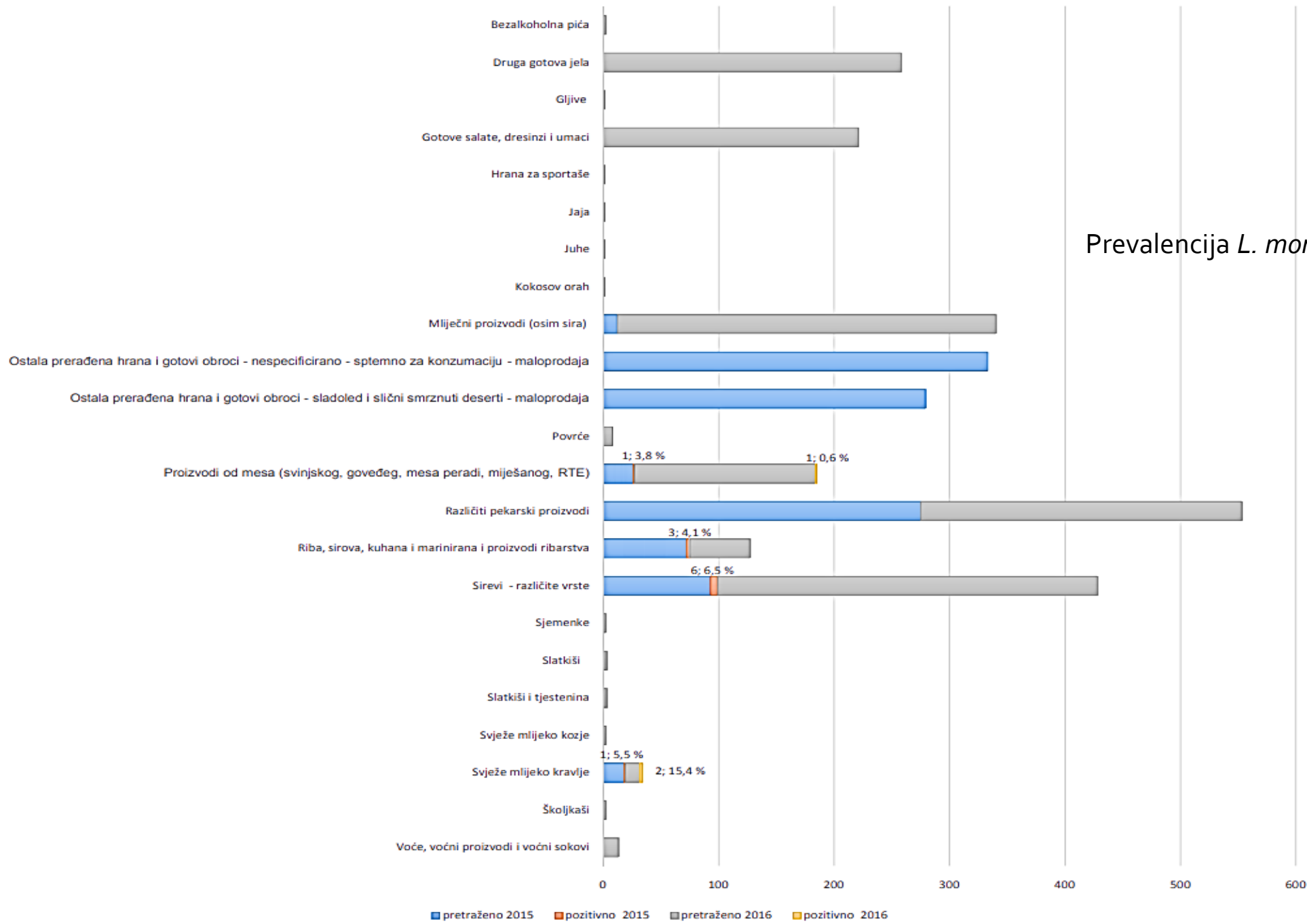
Španjolska  
 Broj prijavljenih slučajeva: 370  
 Broj smrtnih ishoda: 23

Njemačka  
 Broj prijavljenih slučajeva: 683  
 Broj smrtnih ishoda: 29

Hrvatska  
 Broj prijavljenih slučajeva: 4  
 Broj smrtnih ishoda: /

Italija  
 Broj prijavljenih slučajeva: 178  
 Broj smrtnih ishoda: /

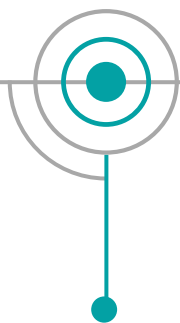
Prevalencija *L. monocytogenes* u hrani (2015./16.)





## Uglavnom sporadični slučajevi, rjeđe EPIDEMIJE nakon konzumiranja kontaminiranih namirnica

2008



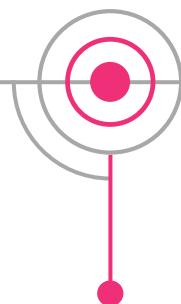
Kanada  
Izvor zaraze: mesni naresci  
Ukupan broj zaraženih: 57  
Umrli: 22

Colorado, USA  
Izvor zaraze: dinja  
Ukupan broj zaraženih: 147  
Umrli: 33

2011

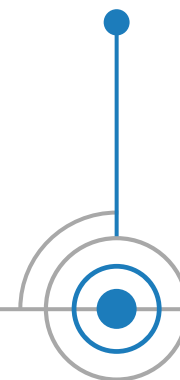


2014



Švedska  
Izvor zaraze: mesni naresci  
Ukupan broj zaraženih: 51

2016



USA  
Izvor zaraze: meki sir  
Ukupan broj zaraženih: 30  
Umrli: 3

12. mj 2017



Južna Afrika  
Izvor zaraze: ready-to-eat mesni  
proizvodi  
Ukupan broj zaraženih: **1060**  
Umrli: 216

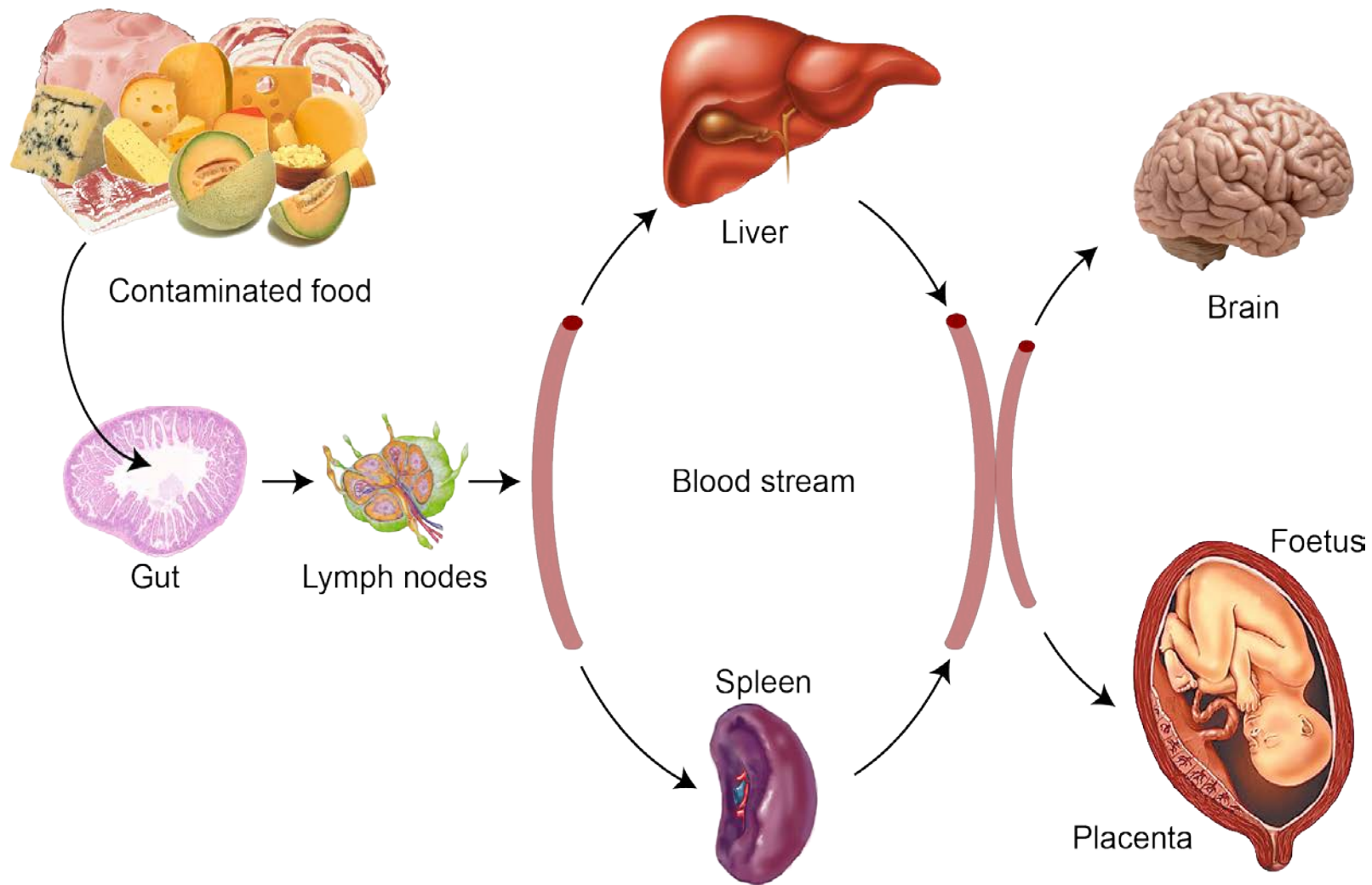
# PATOGENEZA I IMUNOST

Invazivnost i klinička slika ovise

O:

1. stupnju kontaminacije hrane ( $10^4$ - $10^6$  organisms/g of ingested product)
2. virulenciji soja
3. osjetljivosti domaćina

Proteolitički enzimi, želučana kiselina i žučne soli NE eliminiraju *L. monocytogenes*



# Neonatalna listerioza



## Rana neonatalna listerioza

- infekcija u maternici  
majka: blagi simptomi
- klinička prezentacija ODMAH nakon porođaja
- **sindrom *granulomatosis infantiseptica***
- sepsa (81-88%)
- ARDS/pneumonija (38%)
- meningitis (24%)
- uzročnik u: krvi, posteljici, ušima, nosu i ždrijelu

SMRTNOST ≈ 20%

KOMPLIKACIJE U PREŽIVJELIH:  
neurološke, zaostajanje u rastu 40%

## Kasna neonatalna listerioza

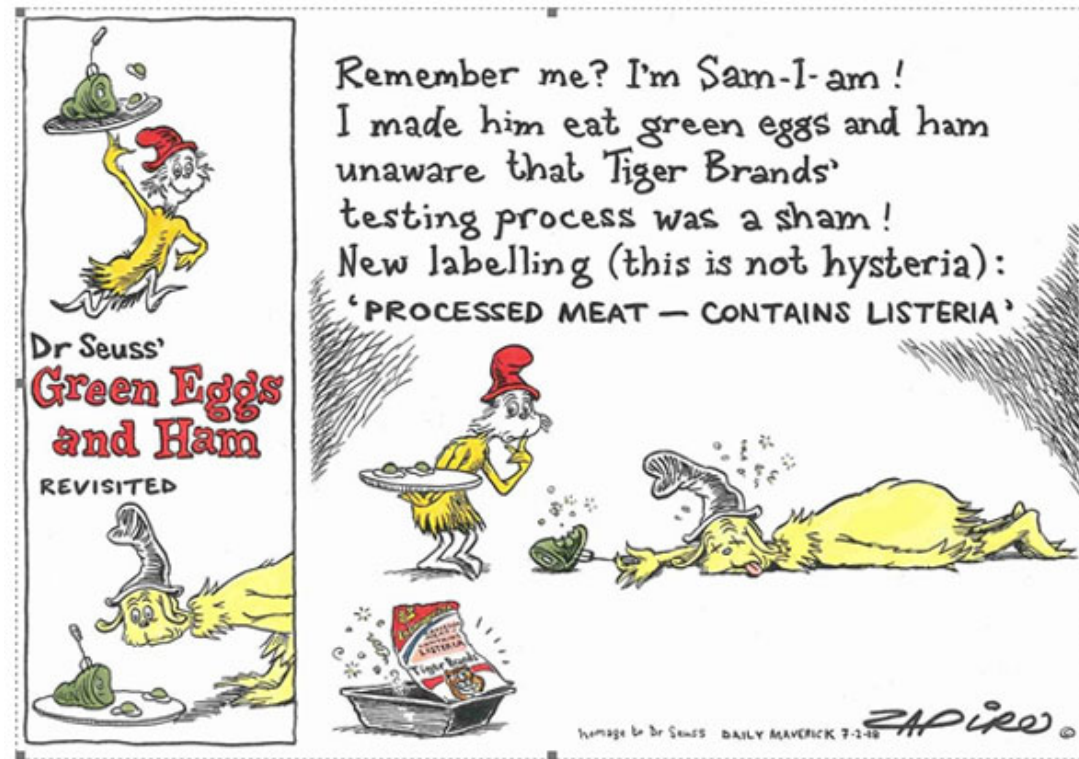
- infekcija tijekom prolaska kroz vaginalni kanal (carski rez!), nozokomijalno  
majka: često asimptomatska
- klinička prezentacija 1.-3. TJEDAN ŽIVOTA
- **febrilni sindrom praćen gnojnim meningitisom (67-93%)**
- sepsa (17-95%)
- gastroenteritis
- upala pluća

SMRTNOST ≈ 10%

KOMPLIKACIJE U PREŽIVJELIH: mentalna retardacija, sljepoća

## LETALITET

- Među infekcijama koje se prenose hranom, listerioza najčešće dovodi do smrtnog ishoda – letalitet oko 25%



# LIJEČENJE

*L. monocytogenes* R:

- cefalosporini
- klindamicin
- kloramfenikol

Antimicrobial agent	Treatment dose	Duration of treatment	Safety during pregnancy	Safety during breastfeeding (BF)
Ampicillin	First-line: 6–12 g/day IV	14 days or until delivery	Safe	RID = 0.2–0.5% compatible with BF; observe for disturbances of neonates' GIT flora <sup>a</sup>
Amoxicillin	First-line: 100 mg/kg/day PO	14 days or until delivery	Safe	RID = 1% compatible with BF; observe for disturbances of neonates' GIT flora <sup>a</sup>
Gentamicin	First-line: in combination with ampicillin/amoxicillin 1.5–2.5 mg/kg q8 h IV	3–5 days	Relatively safe (limited data available, no reports of increased risk for congenital malformations or eighth cranial nerve toxicity)	RID = 2.1% compatible with BF; observe for disturbances of neonates GIT flora <sup>a</sup> , candidiasis or antibiotic associated colitis
Erythromycin	Second-line: 4 g/day IV (alternative option in cases of penicillin allergies)	14 days or until delivery	Safe	RID = 1.4–1.7% compatible with BF; observe for irritability and gastrointestinal tract (GIT) effects such vomiting, diarrhea, candidiasis, or rash
Trimethoprim/sulfamethoxazole [TMP (80 mg)/SMX 400 mg]	Second-line: 200–320 mg (3–5 mg/kg q6 h IV) of TMP component	14 days or until delivery	Increased risk for neural tube defect, cardiovascular defects and oral clefting in 1st trimester; Supplement Folic acid 1 mg/day	RID = 3.9–9% compatible with BF of full-term babies. Caution in premature and infants with hyperbilirubinemia; observe for disturbances of GIT flora <sup>a</sup> and candidiasis
Vancomycin <sup>b</sup>	Third-line: limited efficacy 1 g, q8 h, IV	7–14 days	Relatively safe (limited safety information for the fetus)	RID = 6.7% compatible with BF
Quinolones <sup>b</sup> (ciprofloxacin)	Fourth-line: limited efficacy (200–400 mg, q8–12 h, IV)	7–14 days	Relatively safe in 1st trimester (cartilage toxicity in animal studies)	RID = 2.1–6.34% compatible with BF only for short term use

1. linija

2. linija

3. i 4. linija

PO per os, IV intravenous, IM intramuscular, TMP/SMX trimethoprim/sulfamethoxazole, RID relative infant dose, BF breastfeeding, GIT gastrointestinal tract, NT neural tube defect

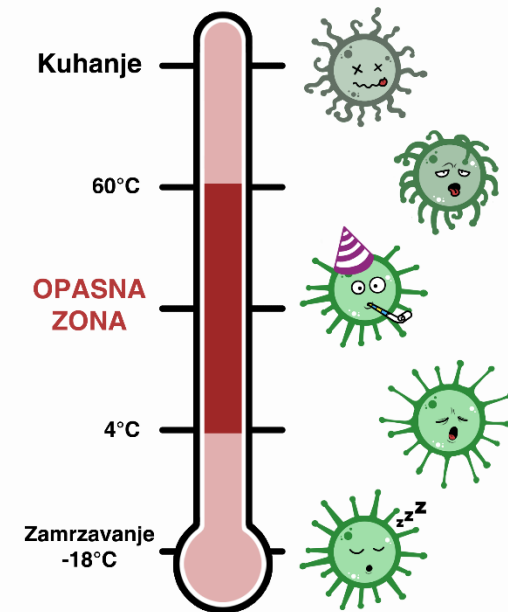
<sup>a</sup> Disturbances of GIT flora = diarrhea

<sup>b</sup> Only an option after exhausting other treatment alternatives

## OBAVEZNO PRIDRŽAVANJE NAPUTAKA tijekom spravljanja namirnica:

- ✓ Temeljito termički obraditi hranu životinjskog podrijetla
- ✓ Strogo odvajati termički neobrađeno meso od povrća i kuhane hrane
- ✓ Temeljito oprati sirovo voće i povrće prije jela
- ✓ Izbjegavati dimljenu ribu (losos, tuna)
- ✓ Izbjegavati nepasterizirano mlijeko i mliječne proizvode (npr. meki sirevi od nepasteriziranog mlijeka: feta, Brie, Cambert)
- ✓ Prati noževe, radne površine i ruke nakon obrade nekuhanih namirnica
- ✓ Lako kvarljivu hranu konzumirati što prije

# PREVENCIJA



# ZAKONSKA REGULACIJA

## EUROPSKA UNIJA



- strogi kriteriji praćenja i mikrobiološkog dokazivanja
- ZAKONSKA OBVEZA: poštivati mikrobiološke kriterije dijagnostike listerije
- **Obavezno u zemljama s učestalom uporabom:**
- Vakuumirane hrane
- RTU namirnica (engl. Ready To Use)
- HACCP (engl. Hazard Analysis Critical Control Point)

## AMERIČKA UPRAVA ZA HRANU I LIJEKOVE (FDA)



- 2006. prvi puta odobrila uporabu antimikrobnog aditiva – za listeriju specifični bakteriofaga, kao dodatak mesnim prerađevinama koje se konzumiraju bez dodatne toplinske obrade

# ZAKONSKA REGULACIJA

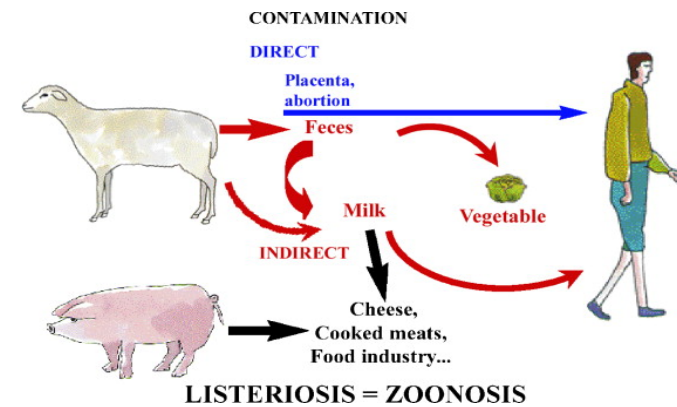


## REPUBLIKA HRVATSKA

- Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti
- Zakon o hrani – Pravilnik o mikrobiološkim kriterijima za hranu
- Naredba o mjerama zaštite životinja od zaraznih i nametničkih bolesti i njihovom financiranju
- **PRIJAVA EPIDEMIOLOŠKOJ SLUŽBI**
- do 2009. g. listerioza samo uz infekciju CNS-a
- od 2009. g. listerioza samostalna infekcija



*L. monocytogenes* uzročnik je zoonoze!

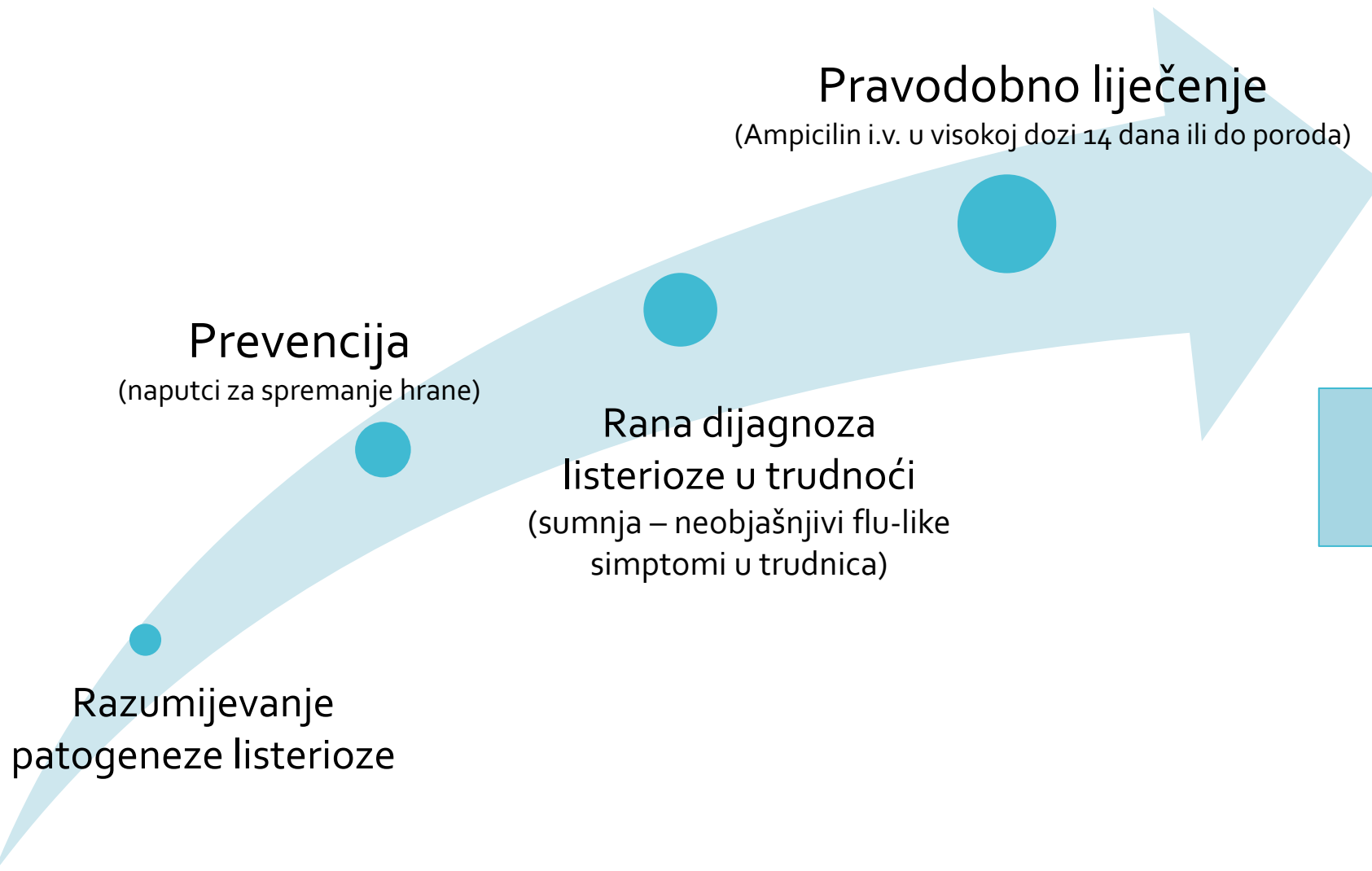


Naredba o mjerama zaštite životinja od zaraznih i nametničkih bolesti i njihovo financiranje (NN 01/11):

- 1) Radi otkrivanja listerioze, svaki pobačaj krave, ovce i koze mora biti prijavljen veterinaru. Od životinje koja je pobacila ovlašteni veterinar mora uzeti uzorke, te iste dostaviti u službeni laboratorij radi pretrage na listeriozu.
- 2) Na listeriozu mora biti pretražen mozak ovaca, koza i goveda koje pokazuju kliničke znakove poremećaja središnjeg živčanog sustava i poremećaja u ponašanju.
- 3) Troškovi provođenja mjera iz ove točke podmiruju se iz državnog proračuna



# Zaključak



**Smanjenje teških posljedica bolesti i bolji neonatalni ishod!**

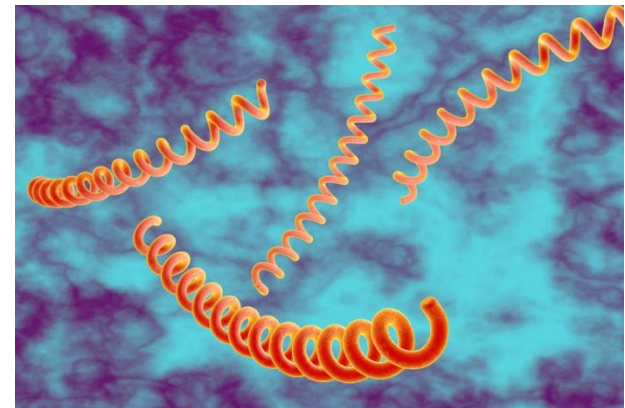
# KONATALNI SIFILIS- BOLEST NA KOJU NE SMIJEMO ZABORAVITI

Ines Lakoš Jukić

Klinika za kožne i spolne bolesti KBC Zagreb  
i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

# SIFILIS

- kronična zarazna bolest uzrokovana spirohetom *Treponema pallidum* subsp. *Pallidum*
- najčešće se prenosi spolnim kontaktom, rjeđe transplacentarno, iznimno rijetko transfuzijom ili slučajnom inokulacijom
- zahvaća različita tkiva i organske sustave.



# SIFILIS - KLASIFIKACIJA

- **STEČENI**
  - RANI
    - PRIMARNI
    - SEKUNDARNI
    - RANI LATENTNI
  - KASNI
    - KASNI LATENTNI
    - TERCIJARNI
- **KONATALNI**

# PRIMARNI SIFILIS

- inkubacija – 10 do 90 dana
- primarni afekt (1 ili više) – ULCUS DURUM
- lokalizacija – 85 % genitalna regija (glans, sulcus coronarius, labia)
- ekstragenitalno (perianalno, rektalno, usna šupljina, prsti ruku....)
- primarni afekt praćen je regionalnom limfadenopatijom
- atipični oblici



# SEKUNDARNI SIFILIS

- počinje oko 6-7 tjedana nakon primarnog stadija
- u početku su prisutni i primarni afekt i regionalni limfadenitis
- manifestira se u obliku specifičnih egzantema i enantema – SIFILIDI
- opći simptomi: vrućica, gubitak apetita, slabost, 40-50% bolesnika – meningealni znaci (ukočen vrat, okcipitalne glavobolje noću), artralgije, bol u kostima.



# TERCIJARNI STADIJ SIFILISA

- može se pojaviti i 20 godina nakon infekcije u neliječenih ili neadekvatno liječenih bolesnika
- na koži i sluznicama nalaze se tuberozni ili nodularni sifilidi i gume
- zahvaćanje kardiovaskularnog sustava (sifilitični aortitis koji nastaje zbog granulomatozne upale) i središnjeg živčanog sustava (tabes dorsalis i progresivna paraliza).



# DIJAGNOZA

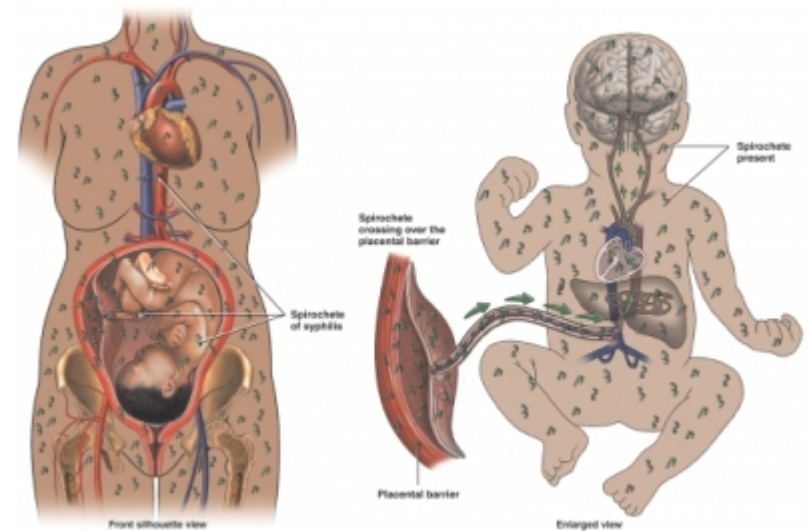
- anamneza i klinička slika
- direktna metoda dokazivanja *T. pallidum*
  - mikroskopiranje u tamnom polju uzoraka uzetih iz suspektnih lezija
- indirektne metode:
  - netreponemski testovi: VDRL (engl. venereal *disease research laboratory*) i RPR (engl. *rapid plasma reagin*)
  - treponemski testovi: TPHA (engl. *Treponema pallidum haemagglutination assay*), FTA-ABS (engl. *fluorescent treponemal antibody-absorption*), 19S-IgM-FTA-ABS, ELISA, ...

# KONATALNI SIFILIS

- nastaje zbog transplacentarnog prijenosa *Treponeme pallidum* (TP) od zaražene majke na plod
- nedostaje primarni stadij (dekapitacijski sifilis)
- transplacentalni prijenos TP može nastati tijekom cijele trudnoće iako frekvencija prijenosa infekcije raste s vremenom trudnoće
- vjerojatnost infekcije ploda veća je u trudnica s neliječenim primarnim ili sekundarnim sifilisom nego u onih s latentnom bolešću (60-90% u odnosu na 40% u ranom latentnom odnosno manje od 10% u kasnom latentnom sifilisu)
- ovisno o trajanju sifilisa kod majke mogući su različiti ishodi (spontani pobačaj, mrtvorodeno dijete, rani kongenitalni sifilis, kasni kongenitalni sifilis, zdravo dijete)
- rijedak (serološki testovi u trudnoći)

# PATOFIZIOLOGIJA

- nakon transplacentarnog prijelaza, dolazi do spirohetemije te širenja uzročnika u gotovo sve organe.
- klinička slika ovisi o upalnom odgovoru (od izoliranih laboratorijskih ili radioloških abnormalnosti do fulminantne slike s zahvaćanjem brojnih organskih sustava)
- najčešće su zahvaćene kosti, jetra, gušterača, tanko crijevo, slezena i bubrezi.



# KLASIFIKACIJA

- Rani kongenitalni sifilis – klinička manifestacija bolesti do druge godine života
- Kasni kongenitalni sifilis – klinička manifestacija bolesti nakon druge godine života
- 60-90% živorođene novorođenčadi nema simptome kod rođenja

# RANI KONATALNI SIFILIS

- prijevremeni porod
- niža porođajna težina
- hepatosplenomegalija
- generalizirana limfadenopatija
- pancitopenija
- makulopapulozni osip
- rinitis (iscjedak sadrži spirohete)
- pseudoparaliza Parrot (zbog bolova u dugim kostima dolazi do ograničene pokretljivosti ekstremiteta)

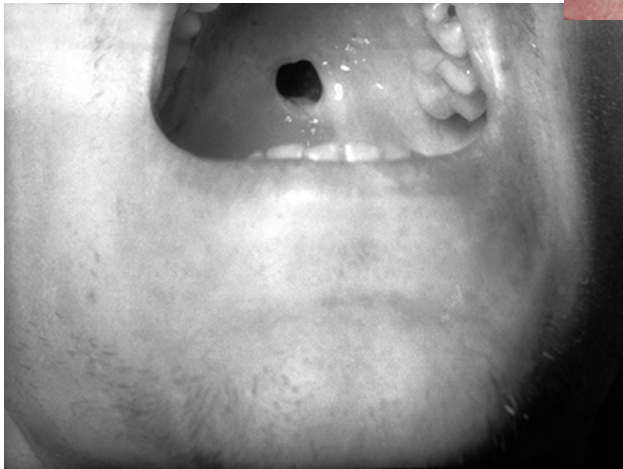


# DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

- toksoplazmoza
- rubeola
- CMV infekcija
- HSV infekcija
- neonatalna sepsa
- neonatalni hepatitis

# KASNI KONATALNI SIFILIS

- odgovara simptomima tercijarne faze stečenog sifilisa
- manifestacije ovog stadija bolesti nastaju kao posljedica formiranja guma u različitim tkivima, dugotrajne upalne reakcije i ožiljkavanja.





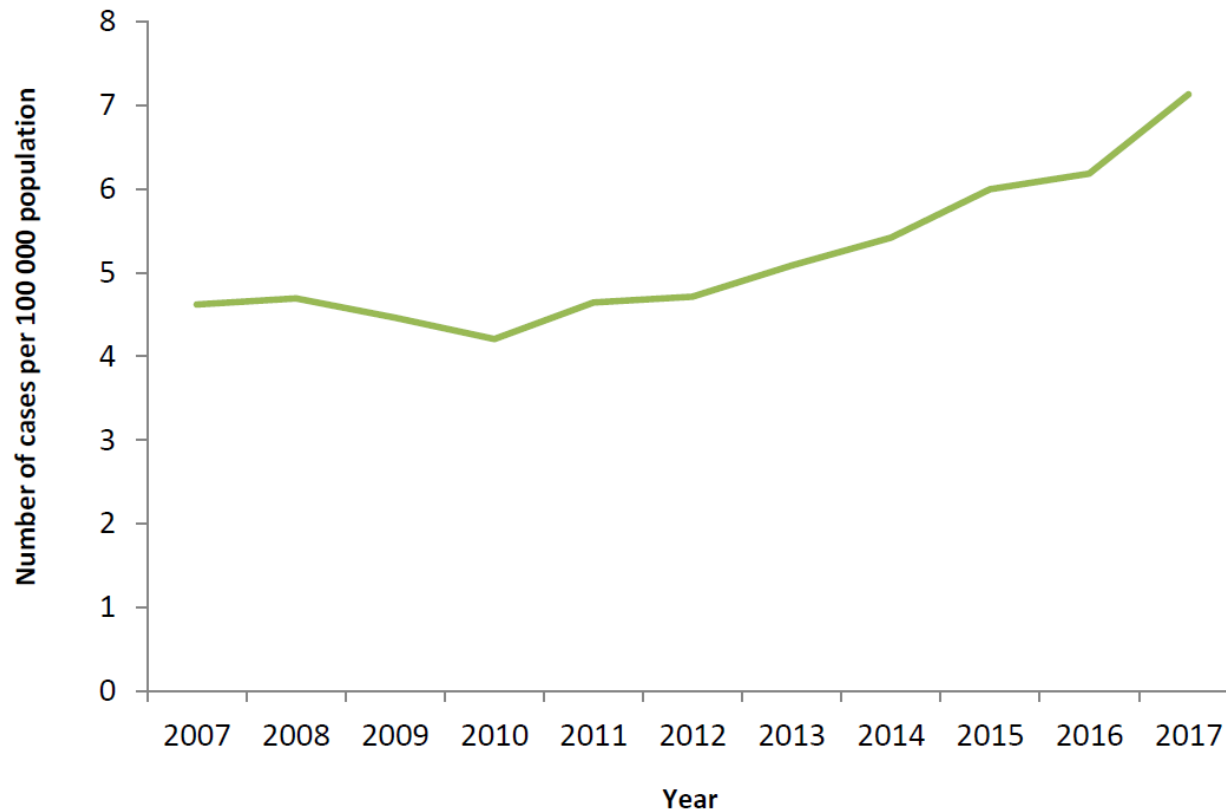
# KADA POSUMNJATI NA KONATALNI SIFILIS?

- kod rodilja koje imaju pozitivne netreponemske (VDRL/RPR) i treponemske testove
- kod novorođenčadi:
  - prijevremeni porod
  - neobjašnjivi hydrops
  - povećana placenta
  - slabija pokretljivost ekstremiteta
  - perzistentni rinitis
  - četverostruko veći titar VDRL/RPR u djeteta u odnosu na majku (npr. 1:32 u odnosu na 1:8)

# LIJEČENJE

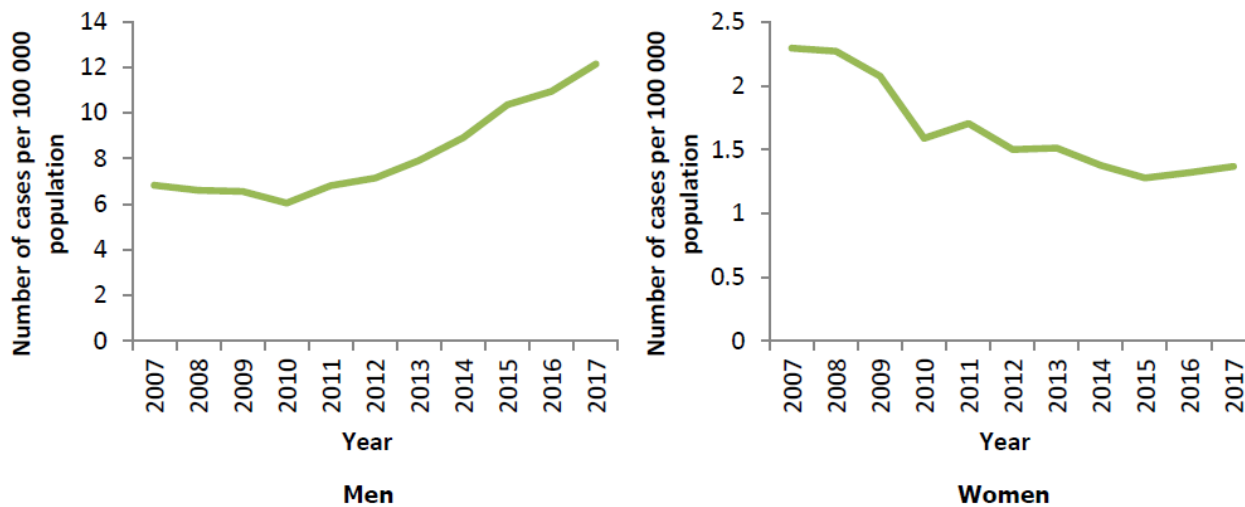
- **PENICILIN** - lijek izbora
  - novorođenče: benzatin penicilin G 50000 IJ/kg i.m. jednokratno ili kristalni penicilin G 50000 IJ/kg i.v. svakih 12 sati (kod onih mlađih od 7 dana) odnosno svakih 8 sati (u starijih od 7 dana) kroz 10 dana
  - dojenče: kristalni penicilin G 50000 IJ/kg i.v. svakih 4 do 6 sati kroz 10 dana

# UČESTALOST SIFILISA NA 100000 STANOVNIKA U ZEMLJAMA EU/EEA OD 2007.-2017.



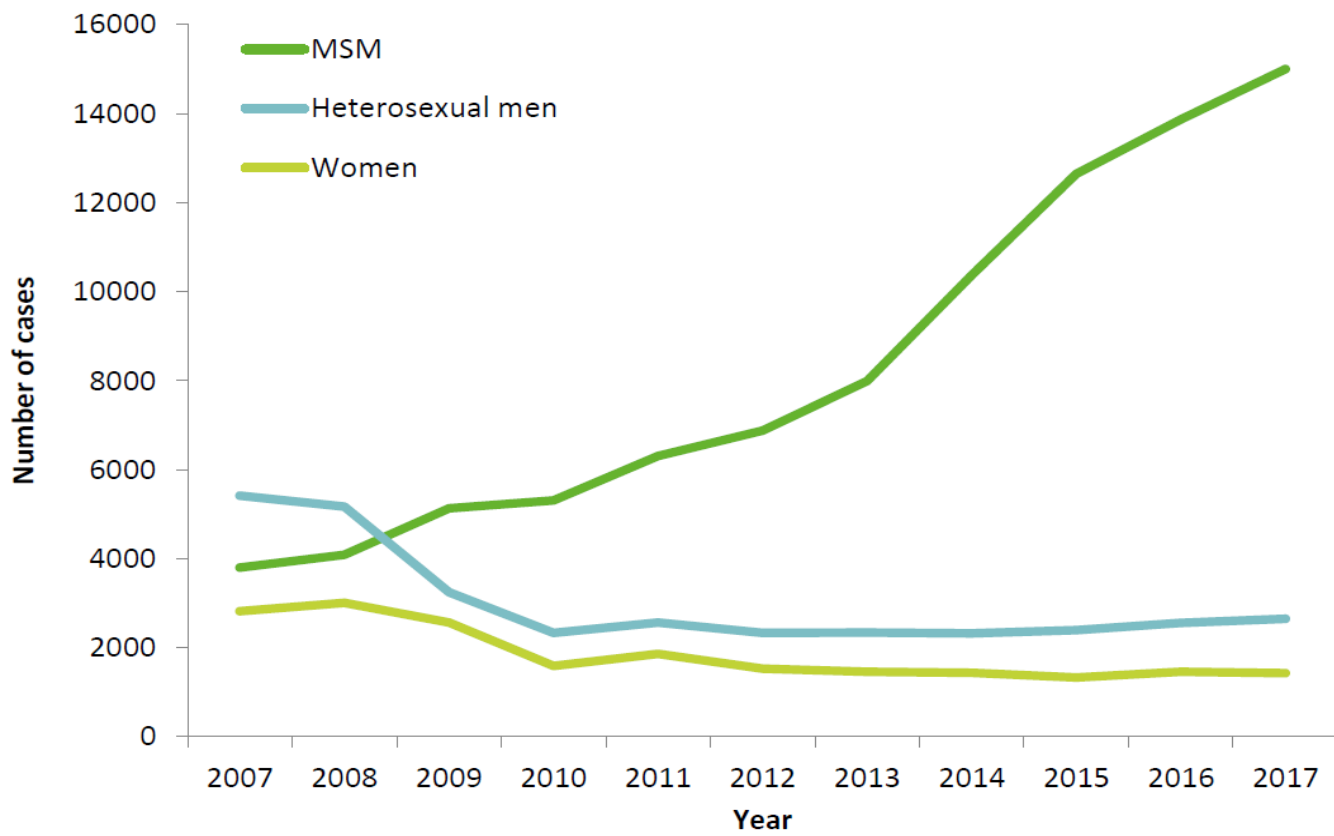
*Source: Country reports from Bulgaria, Cyprus, the Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, Germany, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United Kingdom.*

# RASPODJELA OBOLJELIH PREMA SPOLU



*Source: Country reports from Bulgaria, Cyprus, the Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, Germany, Ireland, Italy, Latvia, Luxembourg, Malta, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Sweden and the United Kingdom*

# RASPODJELA OBOLJELIH PREMA SPOLNOJ ORIJENTACIJI



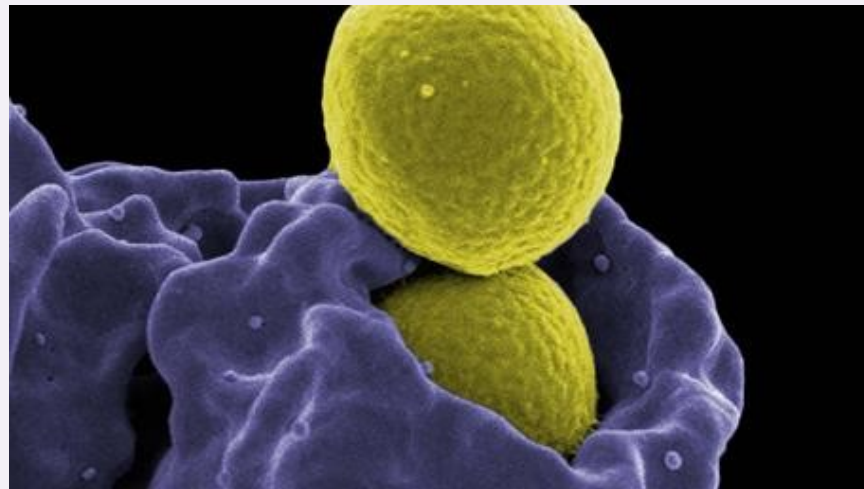
Source: Cyprus, the Czech Republic, Denmark, France, Germany, Iceland, Ireland, Latvia, Lithuania, Malta, the Netherlands, Norway, Romania, Slovenia, Sweden and the United Kingdom.

Country	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017	
	Number of confirmed cases	Rate	Number of confirmed cases	Rate	Number of confirmed cases	Rate	Number of confirmed cases	Rate	Number of confirmed cases	Rate	Number of confirmed cases	Rate	Number of confirmed cases	Rate	Number of confirmed cases	Rate	Number of confirmed cases	Rate	Number of confirmed cases	Rate	Number of confirmed cases	Rate
Austria	58	-	61	-	62	-	59	-	72	-	78	-	538	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Belgium	397	-	586	-	579	-	586	-	613	-	658	-	867	-	872	-	892	-	1531	-	1493	-
Bulgaria	440	5.8	419	5.6	420	5.6	397	5.3	314	4.3	309	4.2	354	4.9	460	6.3	465	6.5	367	5.1	516	7.3
Croatia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	28	0.7	80	1.9	51	1.2	25	0.6	27	0.6	29	0.7
Cyprus	10	1.3	14	1.8	15	1.9	20	2.4	16	1.9	6	0.7	12	1.4	18	2.1	31	3.7	16	1.9	21	2.5
Czech Republic	205	2	342	3.3	697	6.7	462	4.4	372	3.5	329	3.1	402	3.8	408	3.9	554	5.3	546	5.2	560	5.3
Denmark	92	1.7	151	2.8	255	4.6	413	7.5	427	7.7	343	6.1	317	5.7	361	6.4	777	13.7	365	6.4	325	5.7
Estonia	78	5.8	71	5.3	57	4.3	69	5.2	66	5	40	3	39	3	35	2.7	25	1.9	28	2.1	34	2.6
Finland	185	3.5	211	4	194	3.6	200	3.7	173	3.2	201	3.7	153	2.8	196	3.6	243	4.4	211	3.8	175	3.2
France	597	-	570	-	541	-	657	-	784	-	865	-	1014	-	1405	-	1755	-	1863	-	1748	-
Germany	3280	4	3188	3.9	2738	3.3	3033	3.7	3702	4.6	4414	5.5	5324	6.6	5821	7.2	6705	8.3	7172	8.7	7473	9.1
Greece	197	1.8	155	1.4	259	2.3	241	2.2	272	2.4	363	3.3	300	2.7	247	2.3	320	2.9	348	3.2	-	-
Hungary	393	-	549	-	489	-	504	-	565	-	621	-	627	-	622	6.3	617	6.3	712	7.2	728	7.4
Iceland	1	0.3	2	0.6	0	0	5	1.6	2	0.6	5	1.6	3	0.9	25	7.7	23	7	30	9	52	15.4
Ireland	62	1.5	119	2.7	106	2.3	115	2.5	150	3.3	110	2.4	163	3.5	204	4.4	276	5.9	295	6.2	392	8.2
Italy	1002	1.7	927	1.6	1075	1.8	1182	2	992	1.7	1138	1.9	1170	2	1151	1.9	1060	1.7	1420	2.3	1631	2.7
Latvia	305	13.8	236	10.8	175	8.1	122	5.8	143	6.9	148	7.2	127	6.3	139	6.9	141	7.1	164	8.3	135	6.9
Lithuania	275	8.5	326	10.1	326	10.2	345	11	273	8.9	227	7.6	269	9.1	257	8.7	130	4.5	151	5.2	157	5.5
Luxembourg	14	2.9	12	2.5	13	2.6	13	2.6	28	5.5	20	3.8	27	5	27	4.9	21	3.7	27	4.7	26	4.4
Malta	11	2.7	19	4.7	16	3.9	25	6	45	10.8	35	8.4	45	10.7	49	11.4	41	9.3	40	8.9	62	13.5
Netherlands	657	-	792	-	709	-	695	-	545	-	649	-	743	-	975	-	1221	-	1515	-	1519	-
Norway	61	1.3	56	1.2	76	1.6	118	2.4	130	2.6	109	2.2	185	3.7	189	3.7	172	3.3	188	3.6	223	4.2
Poland	847	2.2	929	2.4	1255	3.3	914	2.4	941	2.5	961	2.5	1324	3.5	1147	3	1239	3.3	1291	3.4	1593	4.2
Portugal	109	1	93	0.9	145	1.4	169	1.6	144	1.4	235	2.2	155	1.5	101	1	43	0.4	73	0.7	83	0.8
Romania	4245	20.1	4006	19.4	3253	15.9	1809	8.9	2349	11.6	1717	8.5	1393	7	1267	6.4	969	4.9	947	4.8	814	4.1
Slovakia	153	2.8	228	4.2	301	5.6	328	6.1	416	7.7	412	7.6	337	6.2	369	6.8	295	5.4	373	6.9	361	6.6
Slovenia	31	1.5	63	3.1	47	2.3	40	2	79	3.9	63	3.1	35	1.7	23	1.1	43	2.1	35	1.7	48	2.3
Spain	2294	5.1	2961	6.5	2496	5.4	3187	6.9	3522	7.5	3641	7.8	3723	8	3568	7.7	3756	8.1	3356	7.2	4813	10.3
Sweden	237	2.6	165	1.8	182	2	198	2.1	206	2.2	197	2.1	275	2.9	244	2.5	326	3.3	348	3.5	384	3.8
United Kingdom	3561	5.8	3309	5.4	3185	5.1	2923	4.7	3238	5.1	3360	5.3	3665	5.7	4787	7.4	5809	9	6505	9.9	7798	11.8
Total EU/EEA	19797	4.5	20560	4.6	19666	4.4	18829	4.1	20579	4.6	21282	4.6	23666	5	25018	5.3	27974	5.9	29944	6.1	33193	7.1

Country	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017	
	Number of confirmed cases	Rate	Number of confirmed cases	Rate	Number of confirmed cases	Rate	Number of confirmed cases	Rate	Number of confirmed cases	Rate	Number of confirmed cases	Rate	Number of confirmed cases	Rate	Number of confirmed cases	Rate	Number of confirmed cases	Rate	Number of confirmed cases	Rate	Number of confirmed cases	Rate
Austria	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Belgium	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bulgaria	37	49.1	23	29.6	30	37.1	34	45.0	38	53.6	29	42.0	27	40.6	24	35.5	10	15.2	13	20.0	14	21.5
Croatia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
Cyprus	-	-	-	-	0	-	0	-	0	-	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0
Czech Republic	3	2.6	0	0.0	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.9	1	0.9	0	0.0	4	3.6	1	0.9	1	0.9
Denmark	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.2	1	1.7	0	0.0	1	1.8	1	1.8	0	0.0	1	1.6	0	0
Estonia	1	6.3	0	0.0	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0
Finland	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
France	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Germany	3	0.4	0	0.0	3	0.5	1	0.1	2	0.3	5	0.7	3	0.4	0	0.0	3	0.4	2	0.3	3	0.4
Greece	-	-	1	0.8	0	0.0	2	1.7	3	2.8	0	0.0	1	1.1	0	0.0	2	2.2	-	-	-	-
Hungary	3	3.1	1	1.0	1	1.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	2.2	1	1.1	0	0.0	2	2.1	3	3.1
Iceland	-	-	-	-	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0
Ireland	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
Italy	8	1.4	0	0.0	12	2.1	13	2.3	7	1.3	5	0.9	7	1.4	4	0.8	5	1.0	-	-	-	-
Latvia	0	0.0	1	4.1	3	13.6	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0
Lithuania	1	3.3	2	6.3	4	12.4	2	6.5	0	0.0	1	3.3	2	6.7	1	3.3	3	9.5	0	0.0	1	3.3
Luxembourg	-	-	-	-	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0
Malta	-	-	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0
Netherlands	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Norway	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0
Poland	3	0.8	0	0.0	10	2.4	18	4.4	11	2.8	7	1.8	16	4.3	8	2.1	4	1.1	6	1.6	1	0.3
Portugal	21	20.5	14	13.4	13	13.1	11	10.9	10	10.3	6	6.7	5	6.0	7	8.5	5	5.8	2	2.3	4	4.6
Romania	26	12.1	9	4.1	7	3.1	6	2.8	10	5.1	6	3.0	3	1.6	7	3.6	5	2.5	4	2.1	6	3
Slovakia	-	-	2	3.5	4	6.5	1	1.7	1	1.6	0	0.0	0	0.0	2	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0
Slovenia	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0
Spain	11	2.2	10	1.9	11	2.2	5	1.0	4	0.9	1	0.2	3	0.7	6	1.4	1	0.2	4	1.0	2	0.5
Sweden	1	0.9	1	0.9	2	1.8	1	0.9	1	0.9	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.7	0	0
United Kingdom	4	0.5	3	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0
Total EU/EEA	122	3.1	67	1.6	100	2.4	100	2.4	89	2.2	63	1.6	71	1.8	61	1.5	41	1.1	37	1.1	36	1.1



# *S.aureus* u eri antibiotika-mjesto flukloksacilina u „valovima” rezistencije



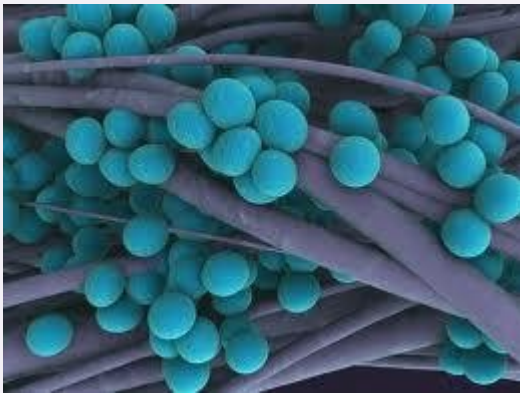
Marina Payerl-Pal










## *Staphylococcus aureus*









-  jedan od najvažnijih ljudskih patogena
-  jedan od najprilagodljivijih patogena
-  oportunistički patogen



# *Staphylococcus* spp.



-  Gram-pozitivni koki u parovima, tetradama, nakupinama, grozdovima
-  Katalaza pozitivni
-  Nepokretni
-  Ne formiraju spore
-  Bez kapsule
-  Fakultativni anaerobi



# Staphylococcus aureus



Ubikvitaran, kolonizira kožu i sluznicu



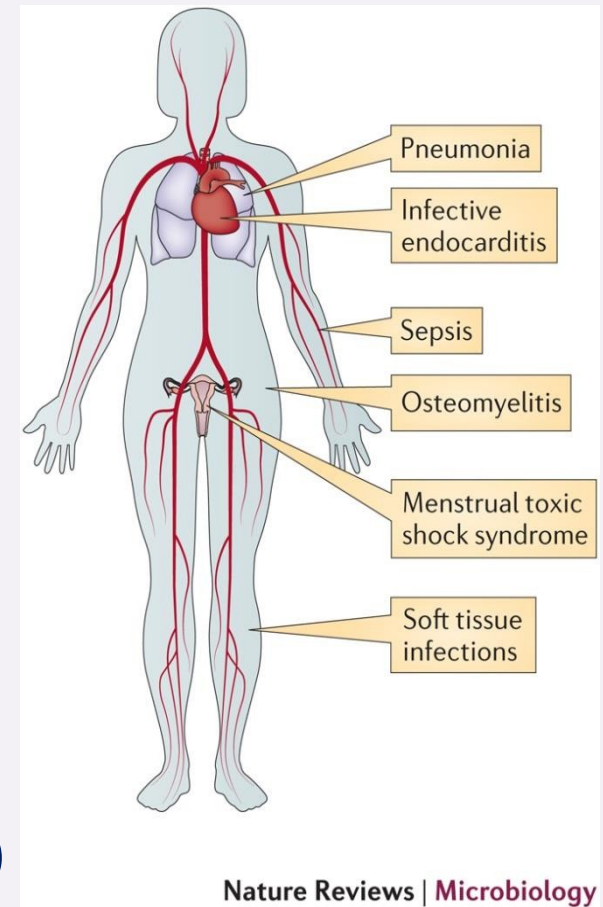
Otporan je na:

- visoku koncentraciju soli (trovanje hranom)
- dehidraciju (preživljava u okolini)



Infekcije:

- kože i tkiva
- infekcije kosti
- stvaranje apscesa
- bakterijemija – metastasko širenje (endokarditis)
- toksemija (TSS, crvenilo i lezije kože, trovanje hranom)



# *Staphylococcus aureus*



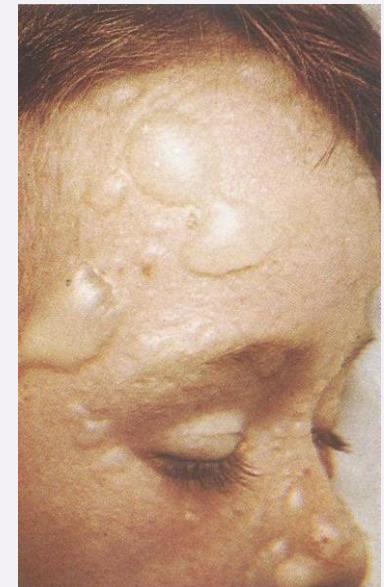
- ***Lokalizirane piogene infekcije***

- folikulitis (piogene infekcije folikula dlake),
- furunkul, karbunkul, impetigo,
- *hydroadenitis suppurativa*, infekcije rane



- ***Lokalizirane infekcije s kožnim osipom***

- *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS)*  
dva egzotoksina (epidermolitički toksin A i B)
- *Toxic Shock Syndrom (TSS)* – “superantigen” toksin



# *Staphylococcus aureus*



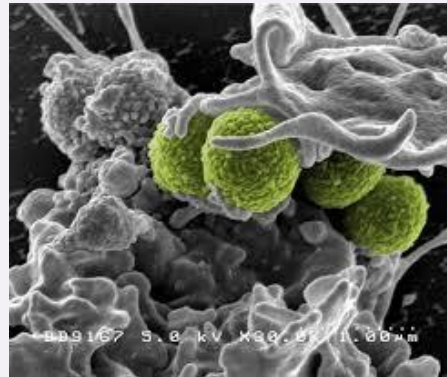
## Sistemne infekcije



- Bakterijemija i endokarditis
- Pneumonija i empijem
  - često nakon influence
- Osteomijelitis i septički artritis
- Trovanje hranom
- Infekcije vezane uz bolničku skrb
  - CVK seapse
  - VAP (moguća kolonizacija)
  - UTI (nisu česte)
  - SSI, SSTI





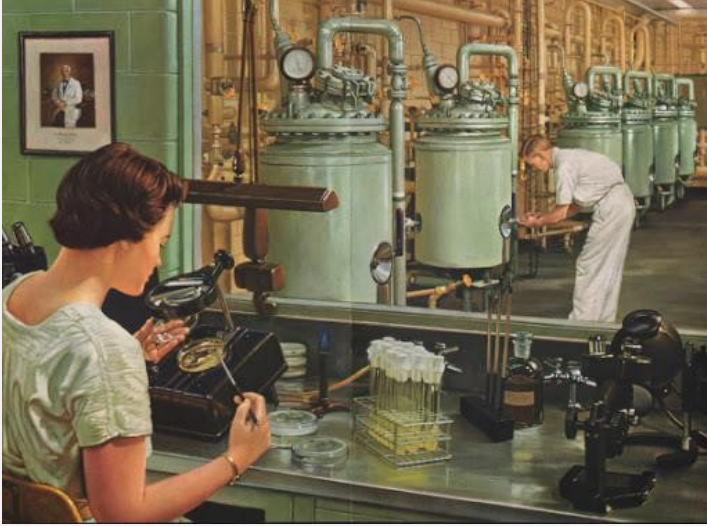
# *Staphylococcus aureus*



-  primanje novih gena za rezistenciju i virulenciju → *Staphylococcus aureus* ozbiljna prijetnja hospitaliziranim bolesnicima
-  bolesnici sa *S.aureus* infekcijom: dulja hospitalizacija, veći rizik od smrti u vrijeme hospitalizacije



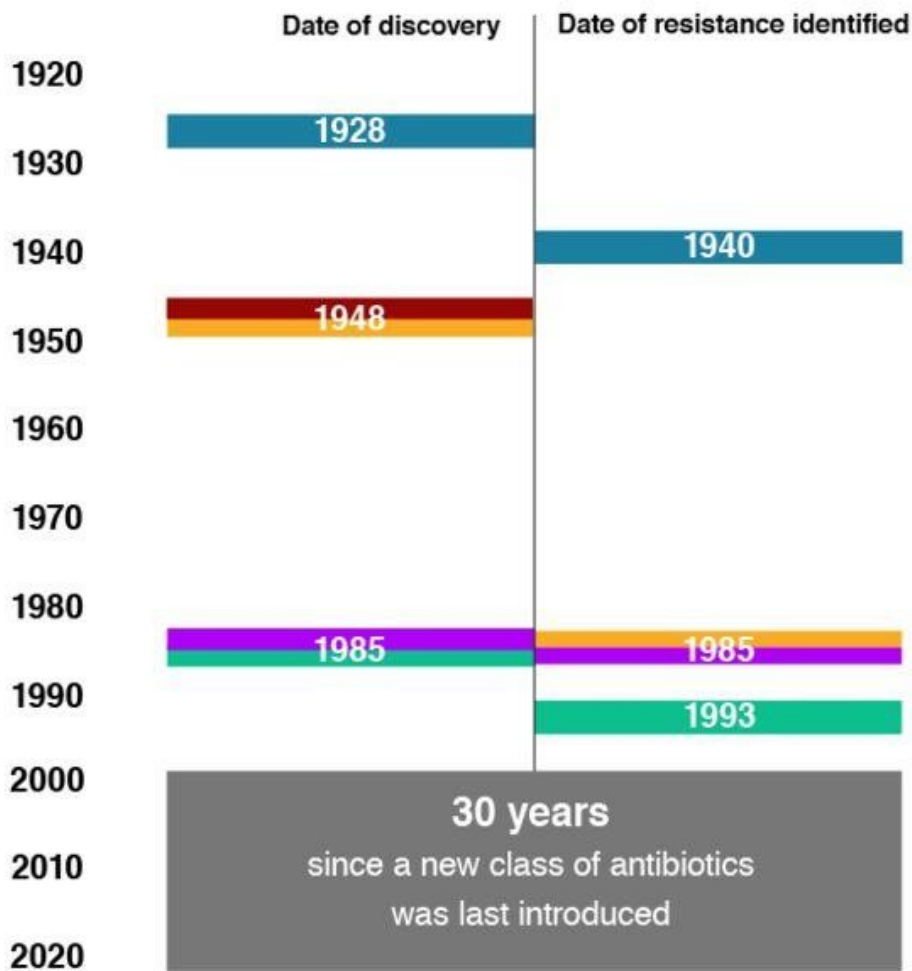
# Antibiotska era



TORCH i druge infekcije u trudnica i djece: epidemiologija, klinička slika, dijagnostika, terapija i prevencija  
20. ožujak 2020., Zagreb



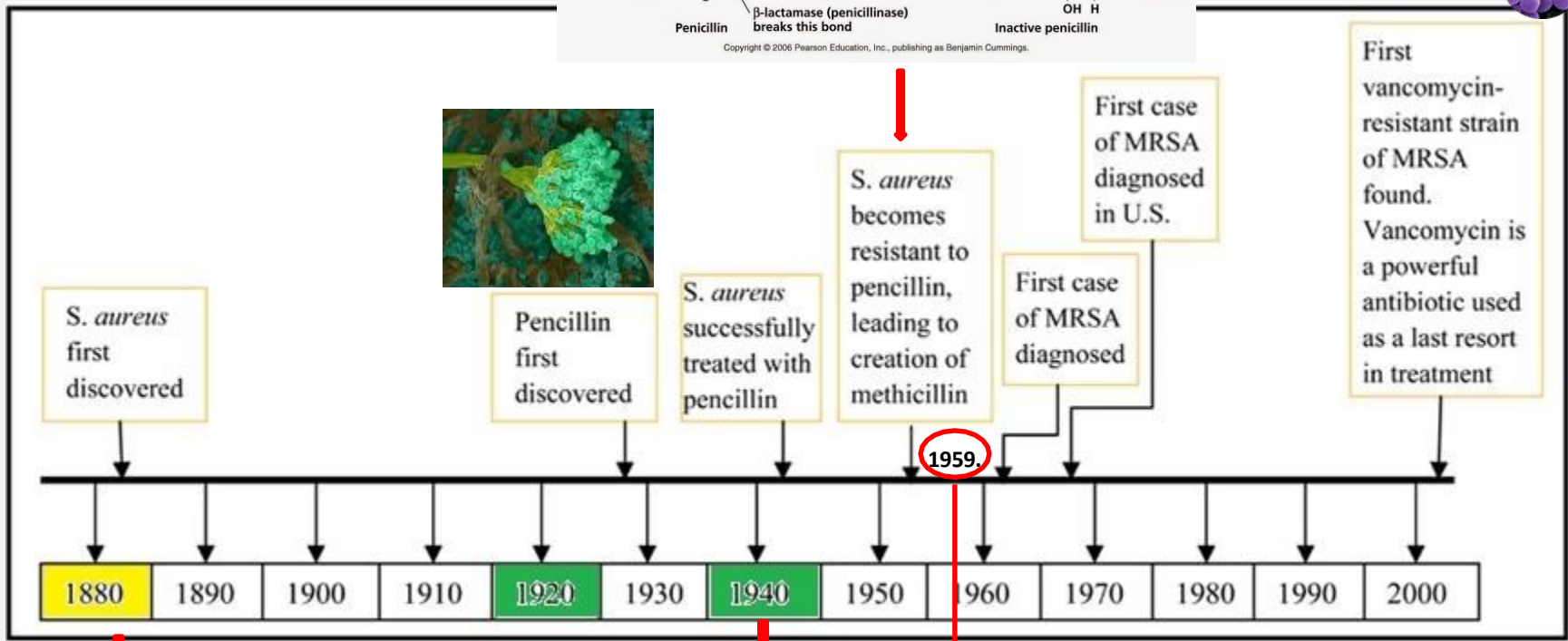
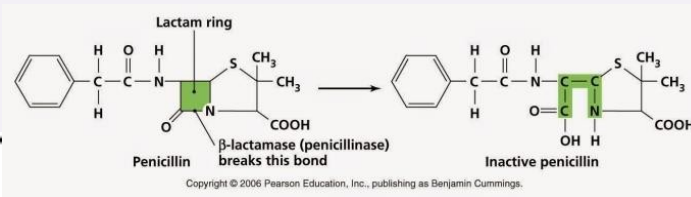
# Antibiotic discovery and resistance timeline



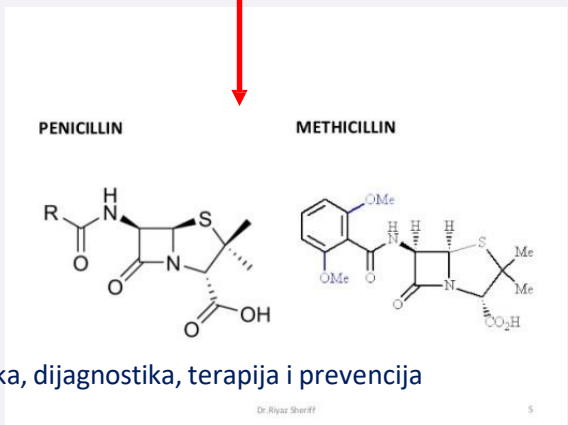
Source: Public Health England

BBC






➤ škotski kirurg Sir Alexander Ogston - analiza gnoja iz apscesa




TORCH i druge infekcije u trudnica i djece: epidemiologija, klinička slika, dijagnostika, terapija i prevencija



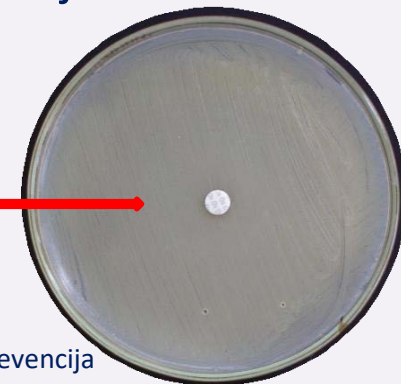
## *Staphylococcus aureus* MRSA

 *Staphylococcus aureus* rezistentan na meticilin prvi put se pojavio među bolničkim izolatima 1961. godine kao izolat iz krvi

 Prva MRSA epidemija je opisana 1963. godine

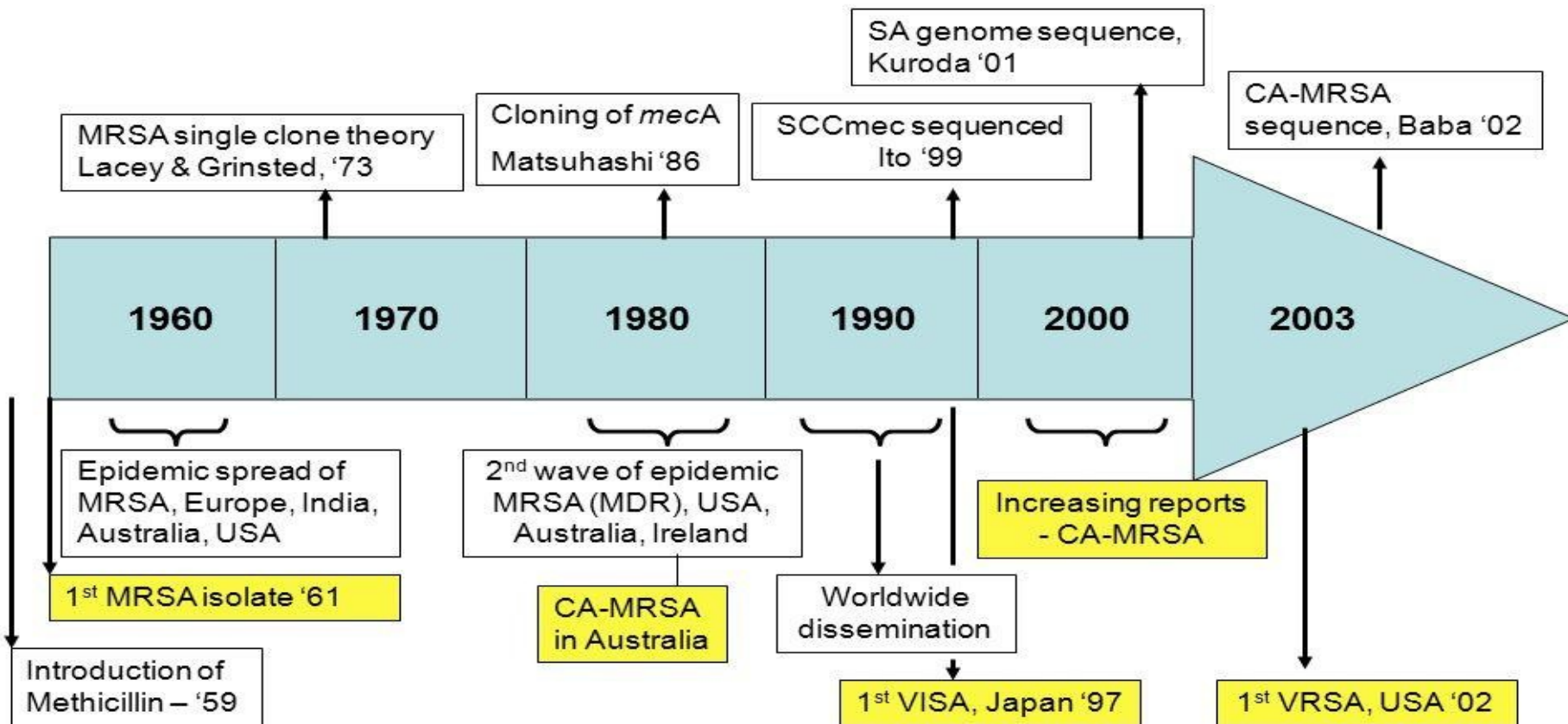
 MRSA je jedan od najčešćih uzročnika bolničkih infekcija, uzrokujući 40-70% stafilokoknih infekcija u jedinicama intenzivnog liječenja

meticilin





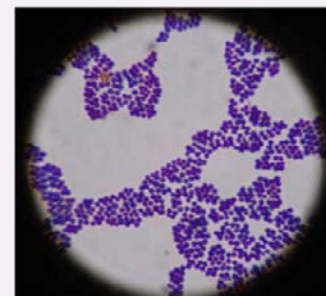
# Antimicrobial resistance of *S. aureus* - history



Tues (2008). Methicillin resistant *S. aureus* [PowerPoint Slides]. Retrieved from <http://www.slideplayer.com/slide/4787580/>



# *S. aureus* – invazivni izolati



**Table 3.29. *Staphylococcus aureus*. Total number of invasive isolates tested (N)\* and percentage resistance (%) per phenotype, EU/EEA countries, 2018**

Resistance pattern	Number of isolates	Percentage (%) of total**
Fully susceptible	43681	80.7
Single resistance (to indicated antimicrobial group)		
Total (any single resistance)	4495	8.3
MRSA	1353	2.5
Fluoroquinolones	2927	5.4
Rifampicin	215	0.4
Resistance to two antimicrobial groups		
Total (any two-group combinations)	5705	10.5
MRSA + fluoroquinolones	5643	10.4
Other resistance combinations	62	0.1
Resistance to three antimicrobial groups		
MRSA + fluoroquinolones + rifampicin	254	0.5

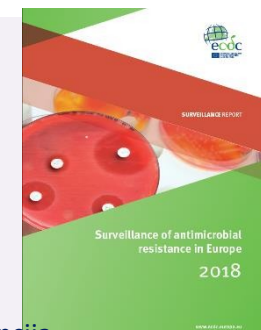
Only resistance combinations >1 % of the total are specified.

\* Only isolates with complete susceptibility information for meticillin, fluoroquinolones, and rifampicin were included in the analysis.

\*\* Not adjusted for population differences in the reporting countries.

*S. aureus* 54 128 sojeva

*E.coli* 119 676 sojeva



# Invazivni izolati *S. aureus* rezistentni na meticilin (MRSA)



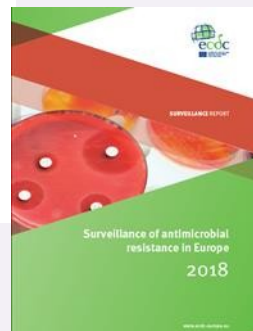
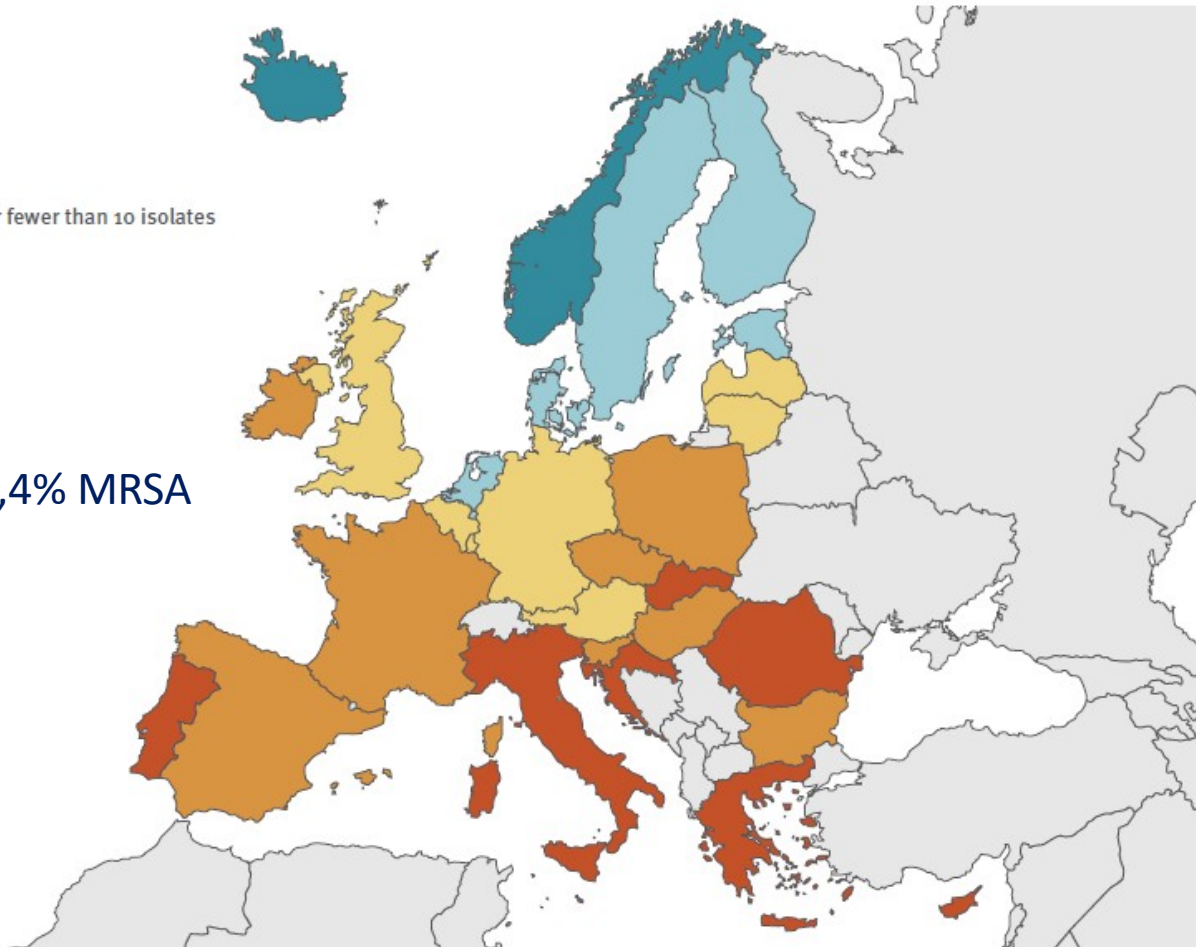
Figure 3.25. *Staphylococcus aureus*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2018



Hrvatska 26,4% MRSA

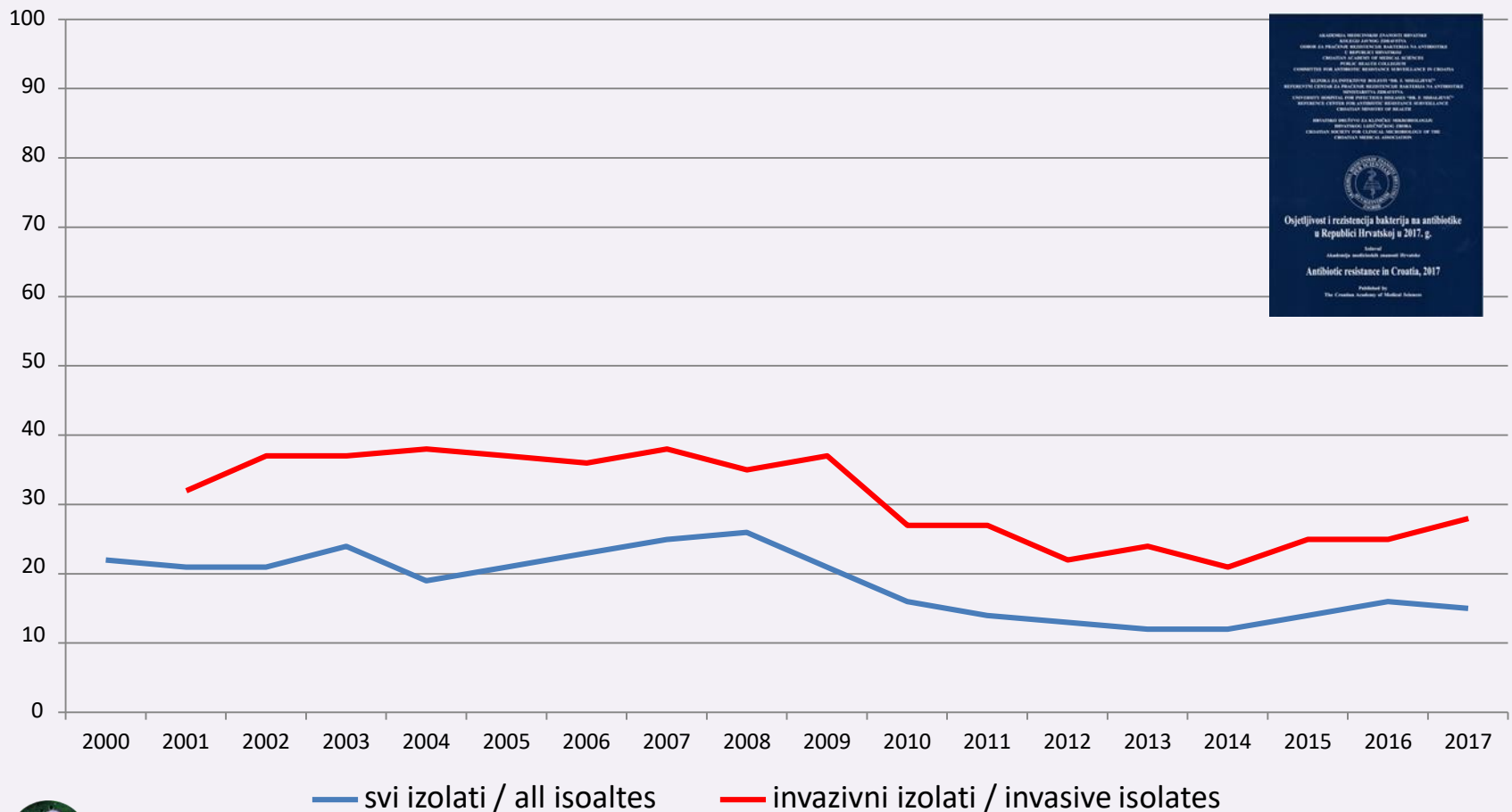
Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



# Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

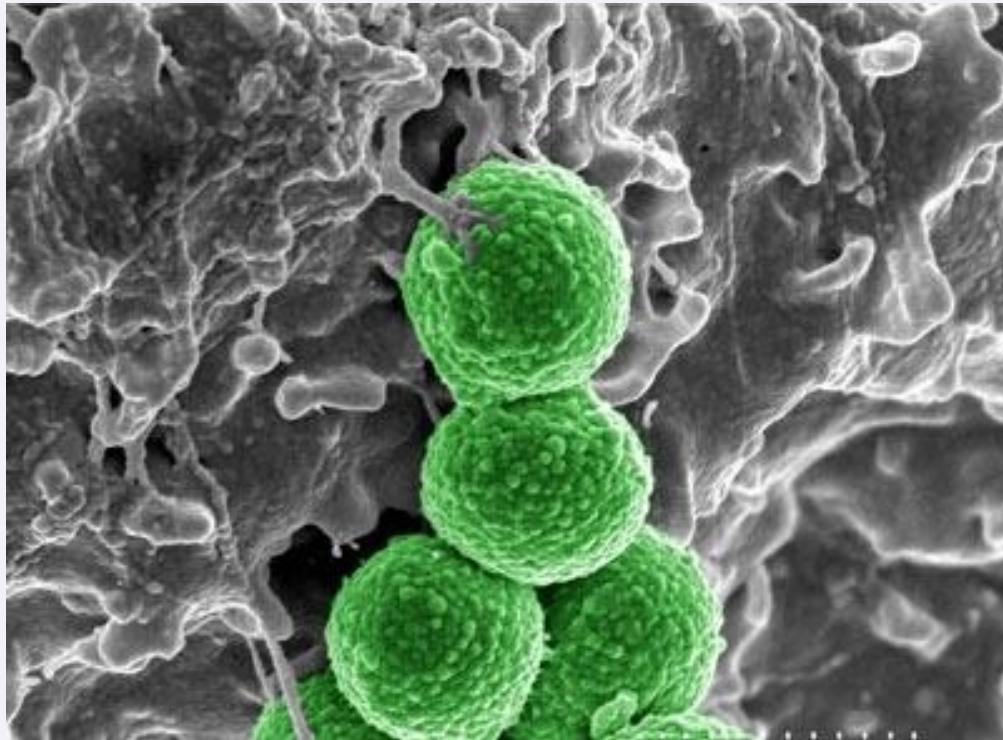
## Croatian Academy of Medical Sciences, 2000 - 2017





# *Staphylococcus aureus- meticilin senzitivan*

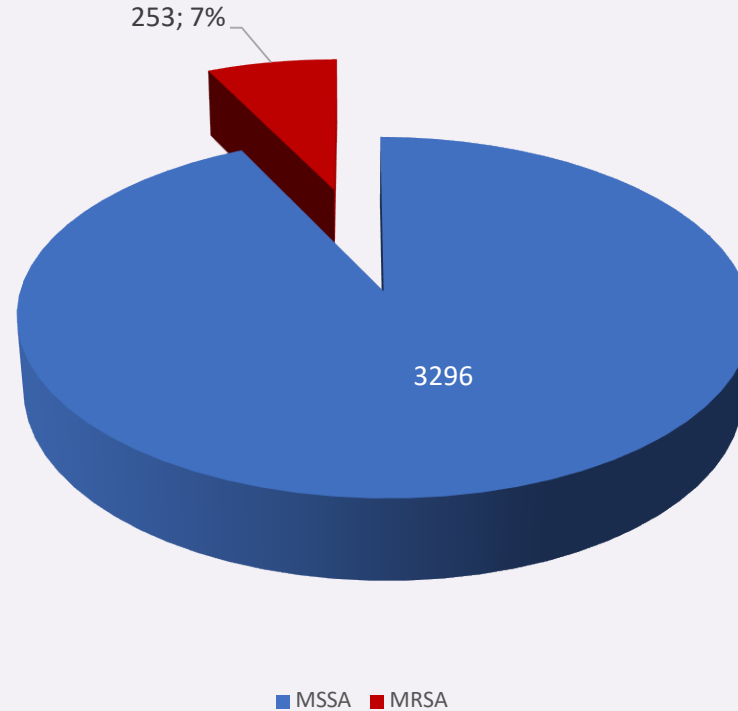
## *MSSA*





# Izvanbolnički izolati *S. aureus* u Mikrobiološkom laboratoriju ZZJZ Međimurske županije

Izvanbolnički izolati 2010.-2019.



*E. coli* 20 473

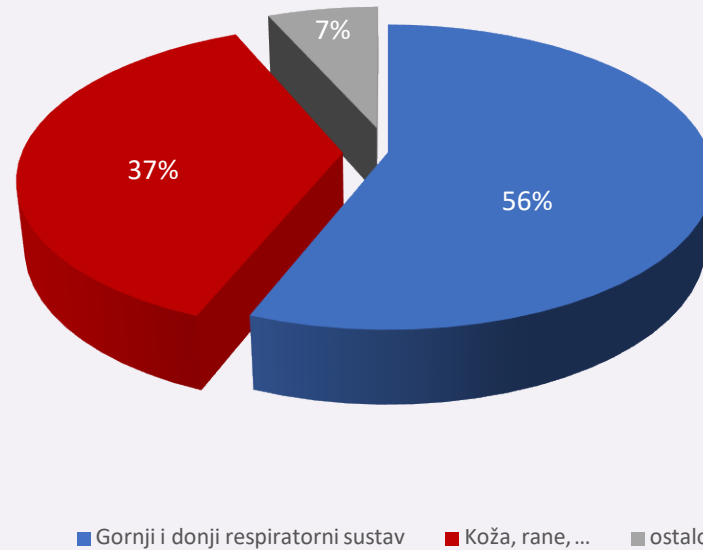






# Izvanbolnički izolati *S. aureus* u Mikrobiološkom laboratoriju prema uzorcima ZZJZ Međimurske županije

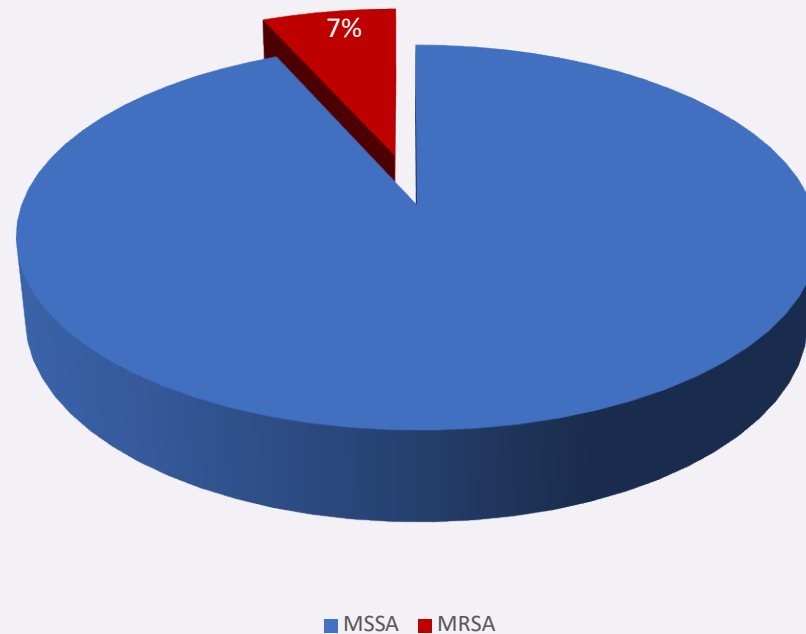
Izvanbolnički uzorci 2010.-2019. g.





# Izolati *S. aureusa* iz HK u Mikrobiološkom laboratoriju ZZJZ Međimurske županije

Hemokulture 2010.-2019.



# Flukloksacilin

## ATK J01CF05



1st 2st 3rd 4th 5th

- For example, flucloxacillin = ATC **J 01 C A 04**
- **1st level**: anatomical main group:  
= Anti-infectives for systemic use
- **2nd level**: therapeutic subgroup  
= Anti-bacterials for systemic use (antibiotics)
- **3rd level**: pharmacological subgroup  
= Beta-lactam antibacterials, penicillins
- **4th level**: chemical subgroup  
= Beta-lactamase resistant penicillins
- **5th level**: chemical substance  
= flucloxacillin (DDD= 2 g)

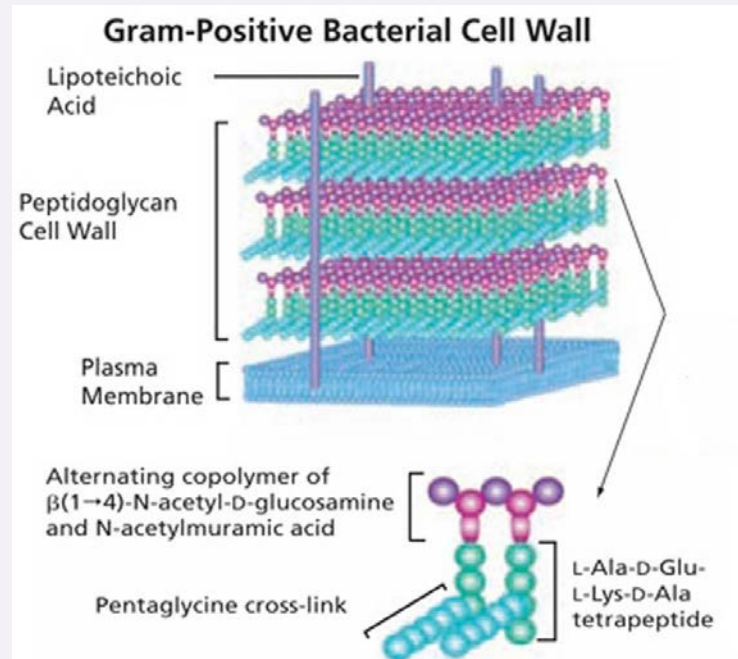
Vanderstichele R et al. Br J Clin Pharmacol 2004;58:419-28





# Flukloksacilin ATK J01CF05

FXN 500 polusintetski izoksazolilski penicilin **uskog spektra** djelovanja  
inhibira sintezu staničnog zida -omete sintezu poprečnih veza između lanaca peptidoglikana kao najvažnije komponente staničnog zida Gram pozitivnih bakterija

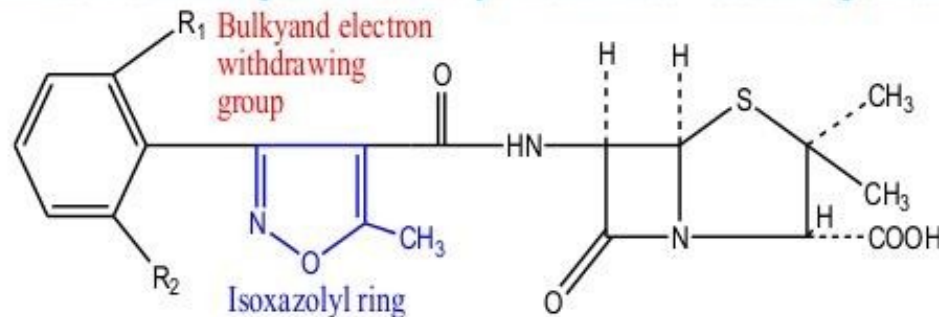




# Izoksazolil penicilini

## Isoxazolyl Penicillins

Penicillinase- resistant penicillins or  $\beta$ - lactamase- resistant penicillins



The incorporation of an **isoxazolyl ring** in to the penicillin side chain lead to orally active compounds which were **stable to  $\beta$ -lactamase enzymes** of *S. aureus*.

The isoxazolyl ring acts as the **steric shields** but it is also electron-withdrawing, giving the structure acid stable.

	$R_1$	$R_2$	
Oxacillin	H	H	The $\beta$ -Lactamase resistant penicillins tend to be comparatively lipophilic molecules that do not penetrate well into Gram -ve bacteria. $\alpha$ - acyl carbon could be part of an aromatic ( phenyl or Naphthyl or heteroaromatic (e.g., 4-isoxazolyl) system.
Cloxacillin	Cl	H	
Dicloxacillin	Cl	Cl	
Flucloxacillin	Cl	F	



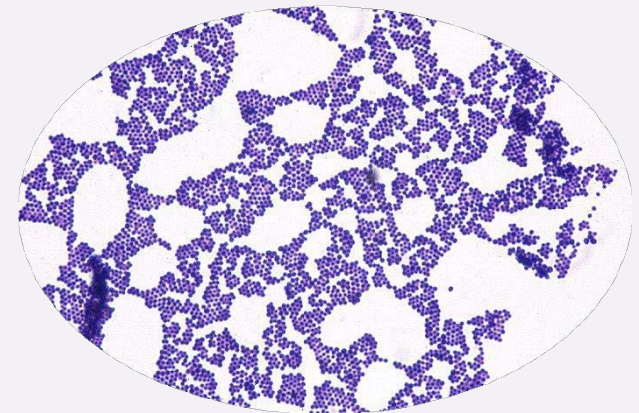
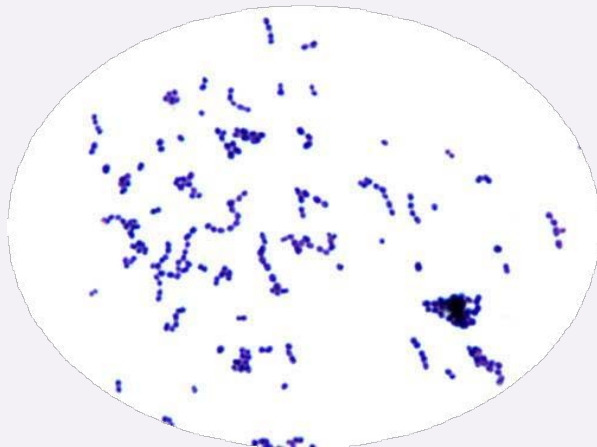
# Flukloksacilin ATK J01CF05



Primjena:

Gram pozitivni mikroorganizmi


- i oni koji izlučuju beta-laktamazu



# Flukloksacilin



**Doziranje** odrasli i djeca starija od 10 godina:

 ukupna dnevna doza: 1 do 3 g podijeljena u 3-4 jednake, pojedinačne doze

1 kapsula 3 x na dan

1 kapsula 4 x na dan



maksimalna dnevna doza: 2 kapsule 3 x na dan



# Flukloksacilin



**Doziranje** pedijatrijska populacija  
(djeca mlađa od 10 godina)



25 do 50 mg/kg/24 sata podijeljeno u  
3-4 jednake, pojedinačne doze





# Oprez !



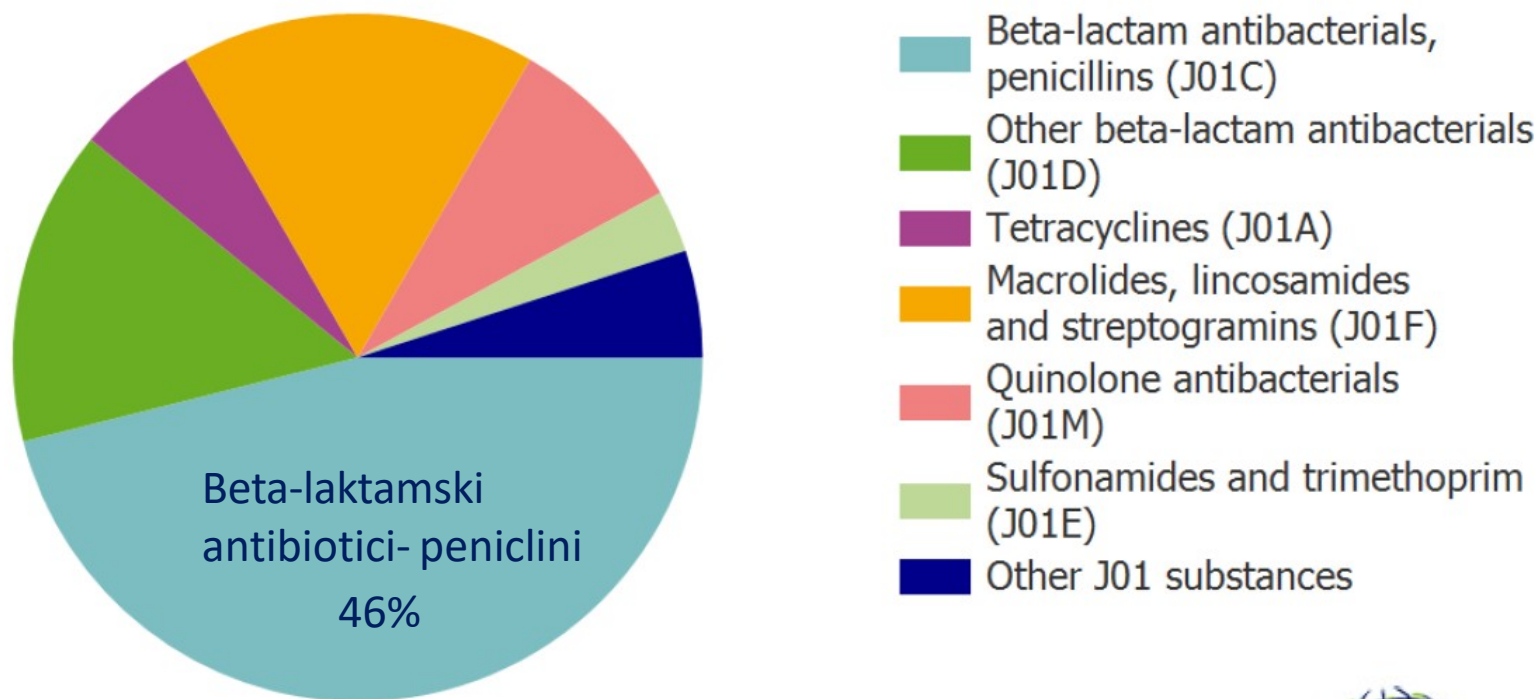
- interakcija  
izbjegavati paracetamol - zbog moguće metaboličke acidoze
- uzima se 2 sata prije ili nakon obroka (ne miješati s hranom)  
flukloksacilin se resorbira 80% oralno unesene doze (Orbenin se resorbirao 50%)
- Oprez u bolesnika s poremećajem funkcije jetre



# Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj u 2018. godini - ambulantna potrošnja



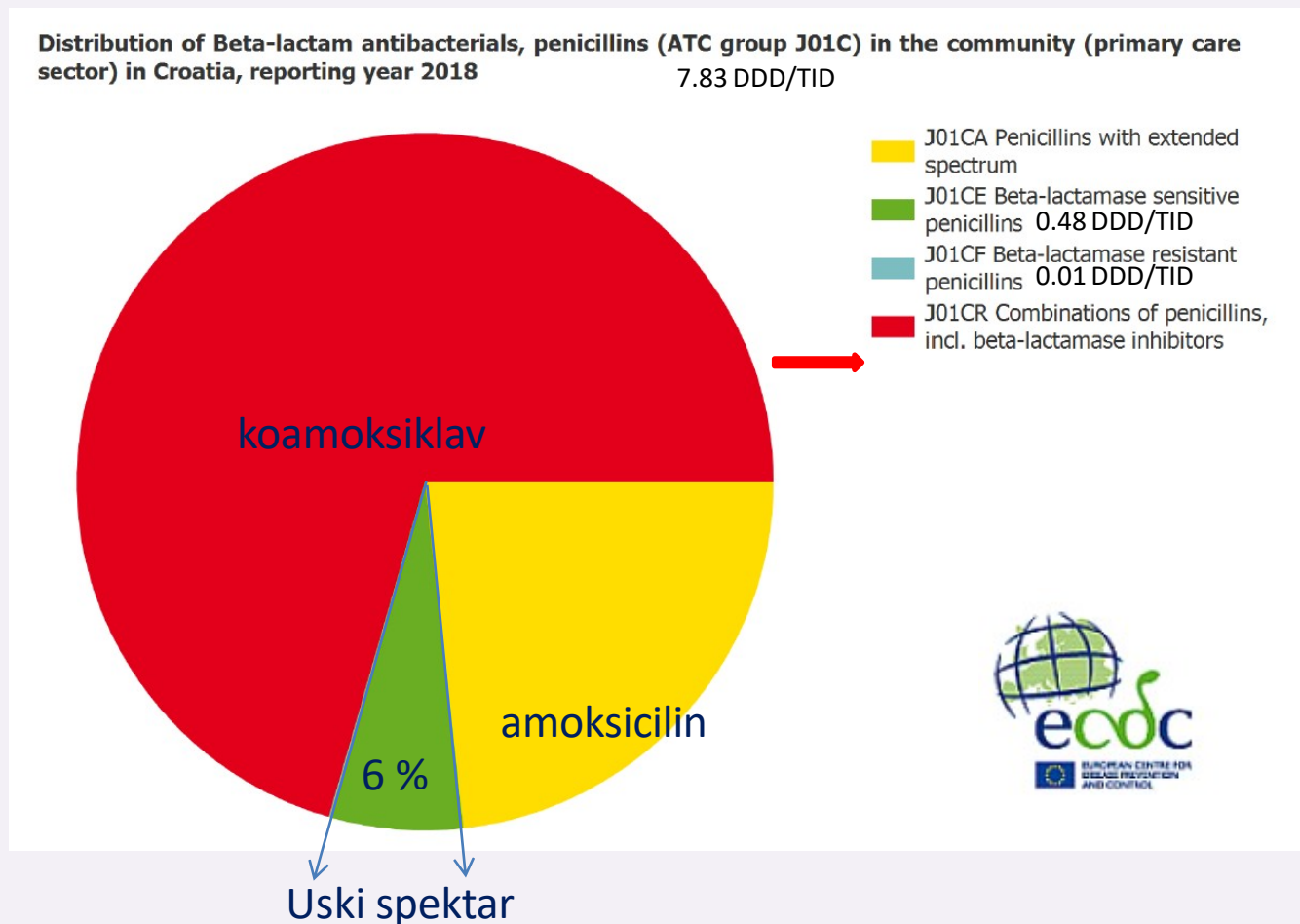
## Distribution of the consumption in the community (primary care sector) of ATC group J01





# Potrošnja betalaktamskih antibiotika u Hrvatskoj u 2018.

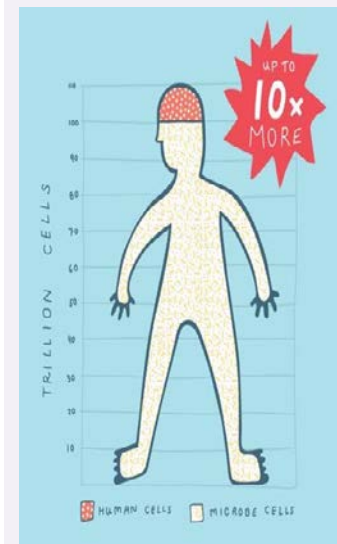
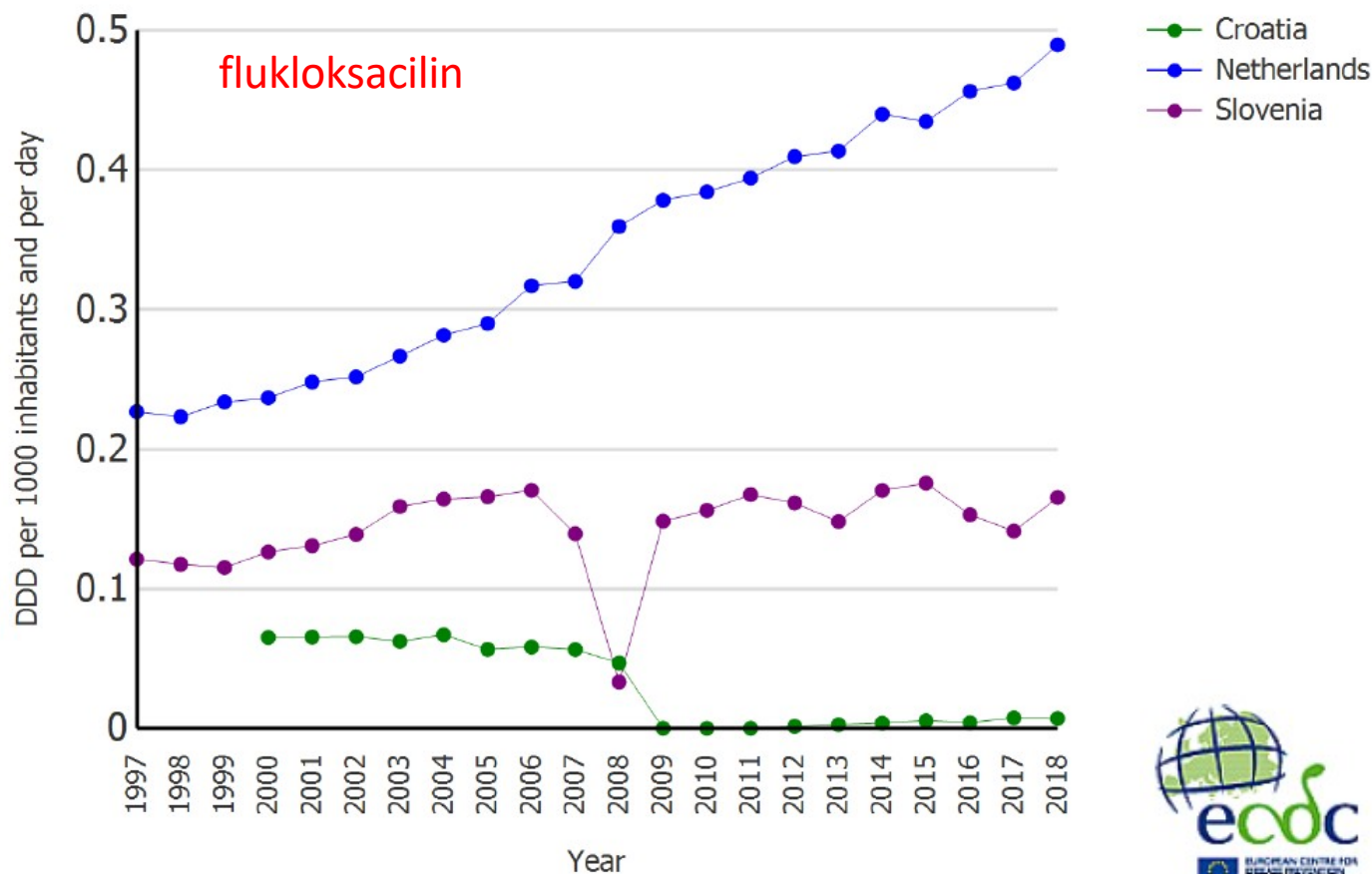
## - ambulantska potrošnja



# Trendovi u potrošnji penicilina otpornog na beta-laktama

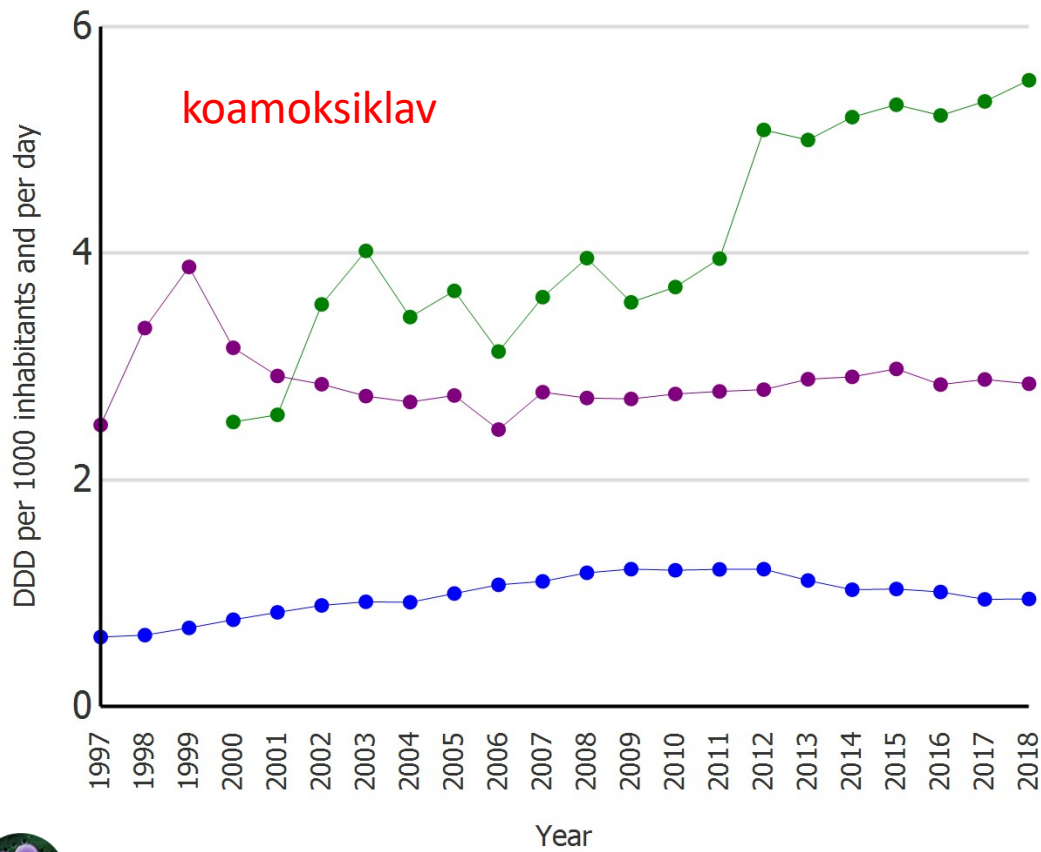


Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group **J01CF** (beta-lactamase resistant penicillins) in the community (primary care sector) in Croatia, Netherlands and Slovenia from 1997 to 2018



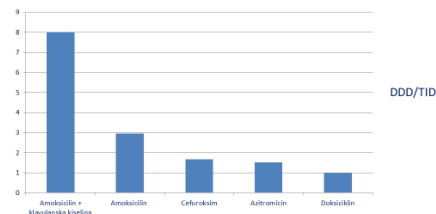
# Trendovi u potrošnji koamoksiklava

Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group J01CR (combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors) in the community (primary care sector) in Croatia, Netherlands and Slovenia from 1997 to 2018

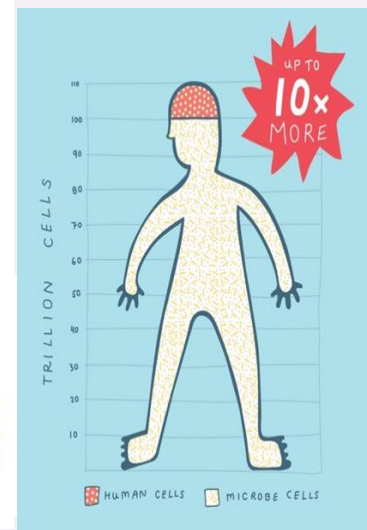


- Croatia
- Netherlands
- Slovenia

Ambulantna potrošnja u 2017. g.  
- "Top 5" antibiotika



Čakovec, 24. siječnja 2019.



# History of antibiotic discovery and concomitant development of antibiotic resistance.

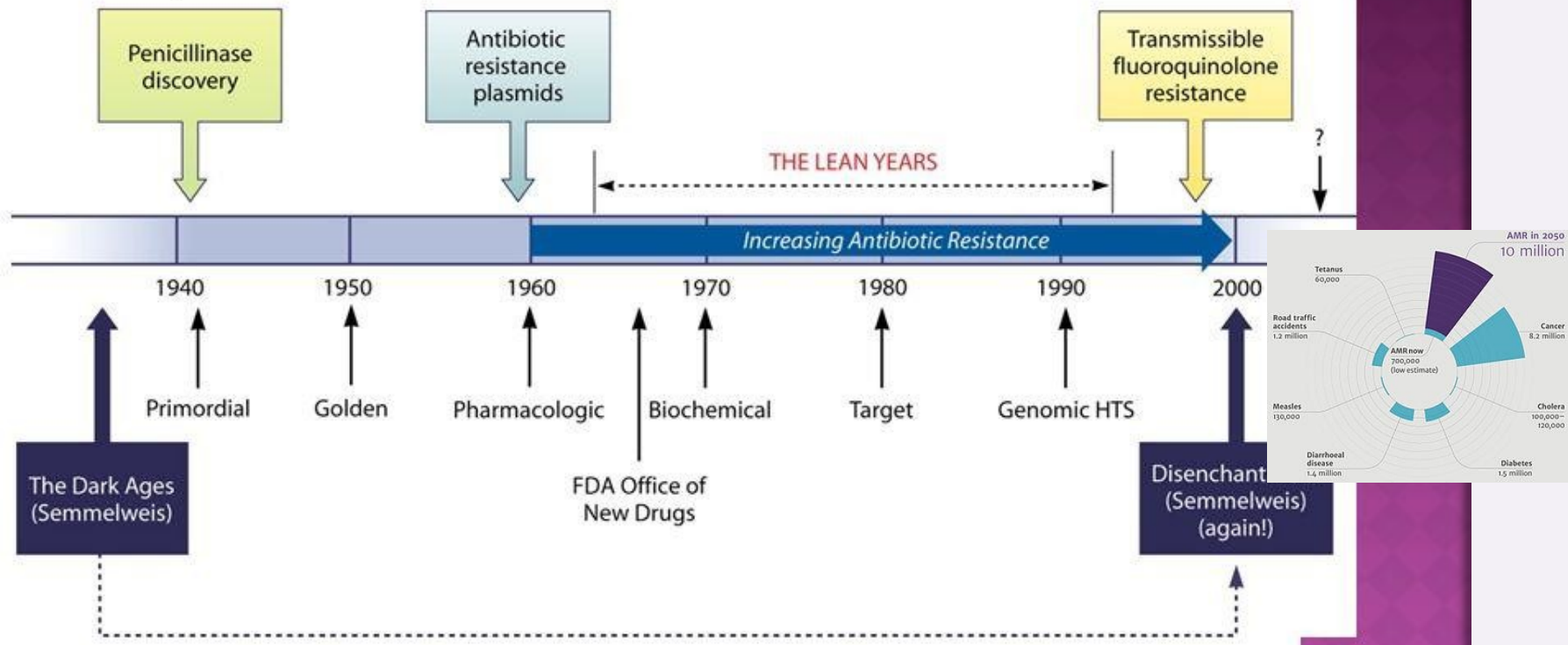


33000 smrti

Svake godine, 33000 ljudi premine zbog infekcija povezanih s bakterijama otpornim na antibiotike. Taj broj može se povećati s ubrzanom brzinom putnika na više od 100 miliona svake godine.



## Events in the Age of Antibiotics



Davies J, and Davies D Microbiol. Mol. Biol. Rev.

74:417-433

Microbiology and Molecular Biology Reviews

asm.org

Copyright © American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

TORCH i druge infekcije u trudnica i djece: epidemiologija, klinička slika, dijagnostika, terapija i prevencija

20. ožujak 2020., Zagreb





- Meticilin senzitivan *S. aureus* MSSA



↓  
**flukloksacilin**

uskospektralni penicilinski antibiotik



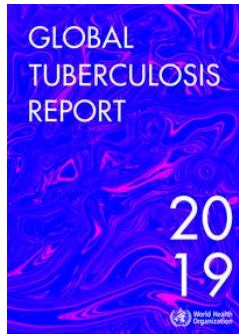
# **Osobitosti tuberkuloze u trudnica i male djece**

**Dr. sc. Ljiljana Žmak, dr. med.**

**Hrvatski zavod za javno zdravstvo  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu**

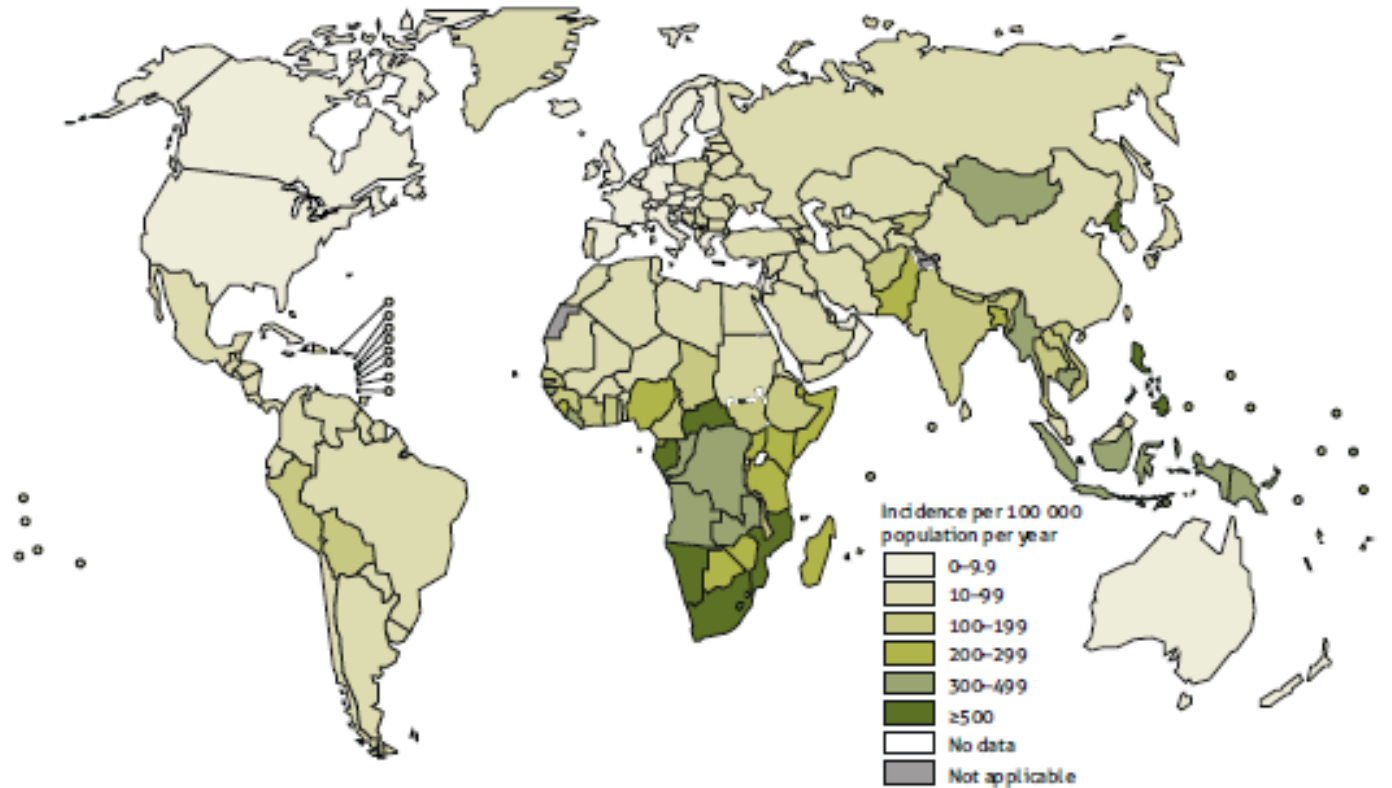


# WHO TB REPORT 2019

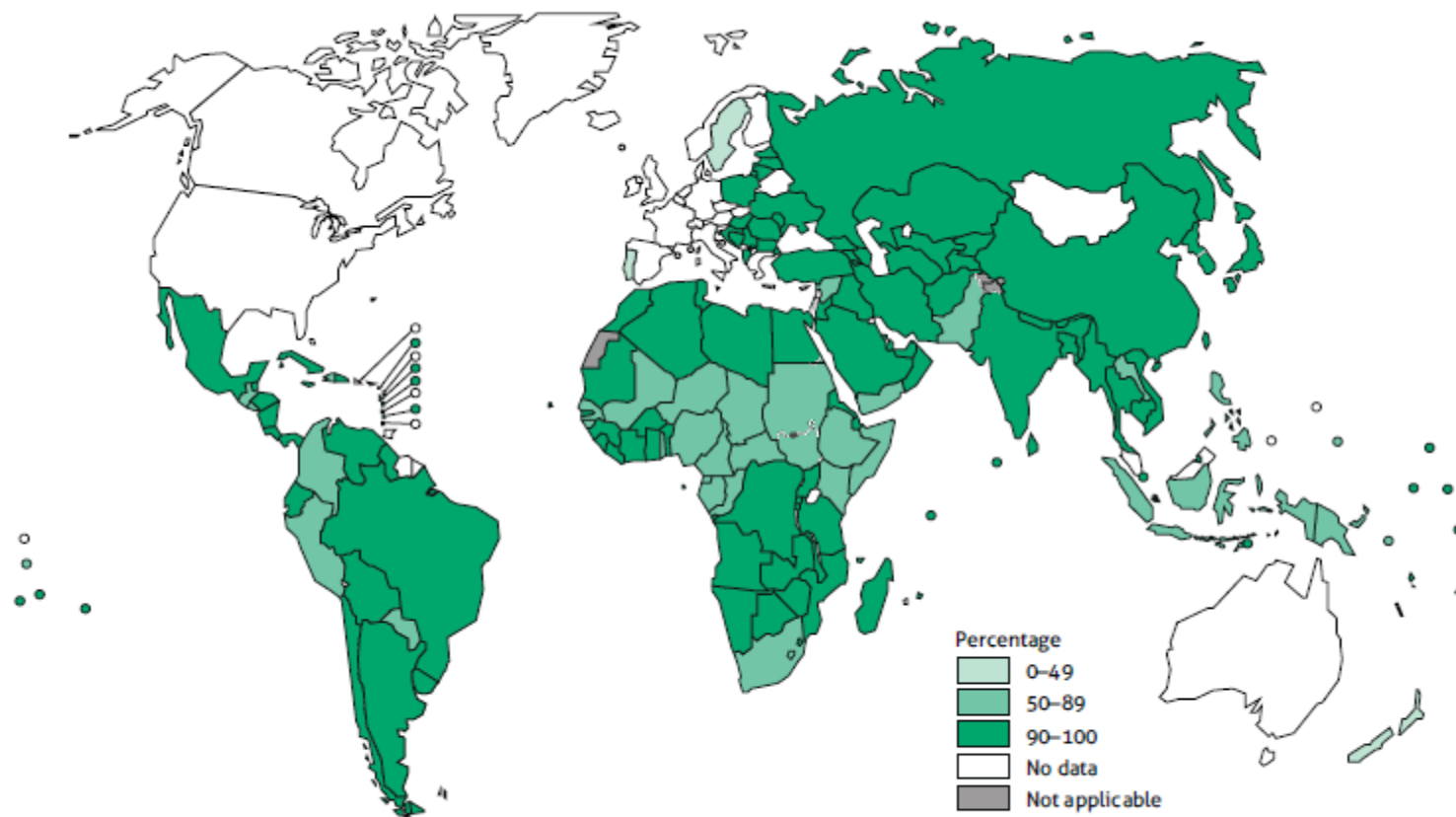


- u 2018, 1.5 milijuna smrti
- ok 10 milijuna oboljelih
- incidencija 130 /100 000
- 11% slučajevi u djece ispod 15 g., ali 14% ukupnih smrtnih slučajeva
- 200 000 trudnica godišnje

Estimated TB incidence rates, 2018

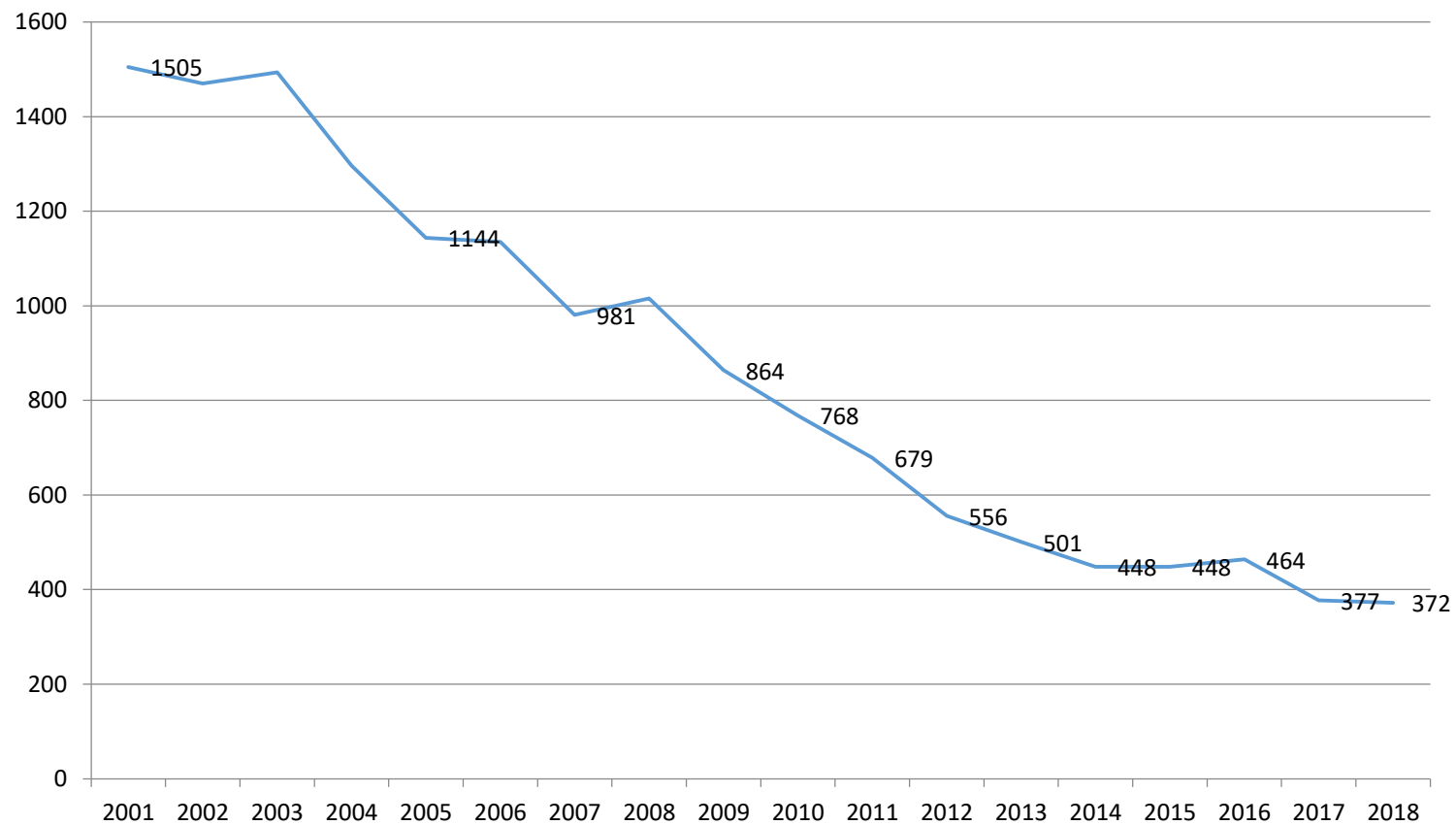


### Coverage of BCG vaccination, 2018<sup>a</sup>



<sup>a</sup> The target population of BCG coverage varies depending on national policy, but is typically for the number of live births in the year of reporting.  
Source: [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragebcg.html](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragebcg.html), accessed 7 August 2019

## Broj oboljelih od tuberkuloze u Hrvatskoj, 2001.-2018.

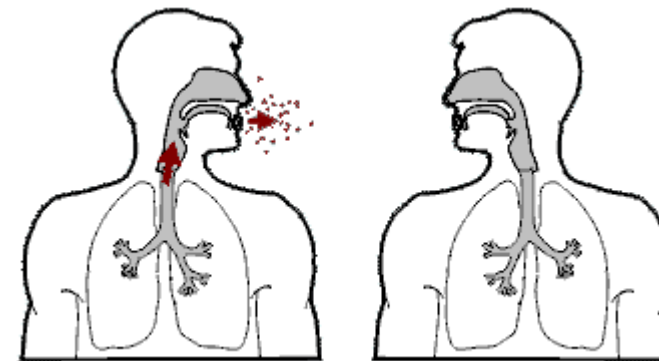


Tablica - Table 3. INCIDENCIJA TUBERKULOZE PO DOBNIM SKUPINAMA U HRVATSKOJ OD 2009. DO 2018. GODINE – TB Incidence by age group, Croatia 2009-2018.

INCIDENCIJA TUBERKULOZE - TB Incidence																					
		2009.		2010.		2011.		2012.		2013.		2014.		2015.		2016.		2017.		2018.	
Dob		Aps. br. 100.000	Na 100.000	Aps. br. 100.000	Na 100.000	Aps. br. 100.000	Na 100.000	Aps. br. 100.000	Na 100.000	Aps. br. 100.000	Na 100.000	Aps. br. 100.000	Na 100.000	Aps. br. 100.000	Na 100.000	Aps. br. 100.000	Na 100.000	Aps. br. 100.000	Na 100.000	Aps. br. 100.000	
Age		Abs. No. 100000	Per 100000	Abs. No. 100000	Per 100000	Abs. No. 100000	Per 100000	Abs. No. 100000	Per 100000	Abs. No. 100000	Per 100000	Abs. No. 100000	Per 100000	Abs. No. 100000	Per 100000	Abs. No. 100000	Per 100000	Abs. No. 100000	Per 100000	Abs. No. 100000	
0-4		2	0,8	0	0	3	1,3	5	2,1	0	0	1	0,5	0	0	0	0,0	0	0,0	1	0,5
5-9		8	3,2	7	2,8	4	1,6	5	2	3	1,5	0	0	3	1,5	0	0,0	1	0,5	3	1,4
10-14		15	5,6	17	6,3	6	2,2	3	1,1	1	0,4	2	0,8	4	1,7	5	2,5	2	1,0	4	2,0
15-19		21	7	23	7,7	14	4,7	5	1,7	11	4,5	13	5,3	8	3,3	6	2,6	6	2,8	5	2,3
20-24		40	13,1	21	6,9	35	11,5	19	6,2	19	7,3	17	6,5	14	5,4	14	5,8	15	6,2	15	6,2
25-29		39	13,2	33	11,2	28	9,5	20	6,8	19	6,6	14	4,8	16	5,5	22	8,6	7	2,9	13	5,3
30-34		37	12,5	48	16,1	27	9,1	36	12,2	29	9,8	38	12,9	23	7,8	23	8,1	19	7,1	8	3,0
35-39		38	12	39	12,3	41	12,9	36	11,3	25	9,1	34	11,9	25	8,8	23	8,0	23	8,1	15	5,3
40-44		74	22,2	46	13,8	46	13,8	38	11,4	25	8,7	22	7,7	29	10,1	28	10,1	15	5,5	27	9,8
45-49		87	26,1	71	21,3	51	15,3	38	11,4	42	13,7	45	14,6	37	12	40	14,4	24	8,9	23	8,6
50-54		77	25,7	73	24,3	68	22,7	58	19,3	57	17,8	41	12,8	44	13,7	40	13,5	46	15,9	38	13,1
55-59		65	28,3	76	33,1	89	38,7	64	27,9	55	17,6	54	17,3	42	13,5	46	15,0	40	13,3	42	14,0
60-64		60	22,9	51	19,4	59	22,5	59	22,5	47	17,2	40	14,7	43	15,8	51	17,2	36	12,1	42	14,1
65-69		69	27,3	51	20,1	33	13	32	12,7	30	14,9	33	16,3	39	19,3	32	12,7	29	11,3	21	8,2
70+		232	52,7	212	48,2	175	39,7	138	31,3	159	28,6	144	25,9	149	26,8	134	24,0	114	20,1	115	20,2

## Prijenos bolesti

- govor, kašalj i kihanja (aerosol veličine 0.5 to 5 $\mu$ m)
- mikroskopski pozitivni bolesnici  $\geq 10^4$  bacila /mL sputuma



## Trudnoća

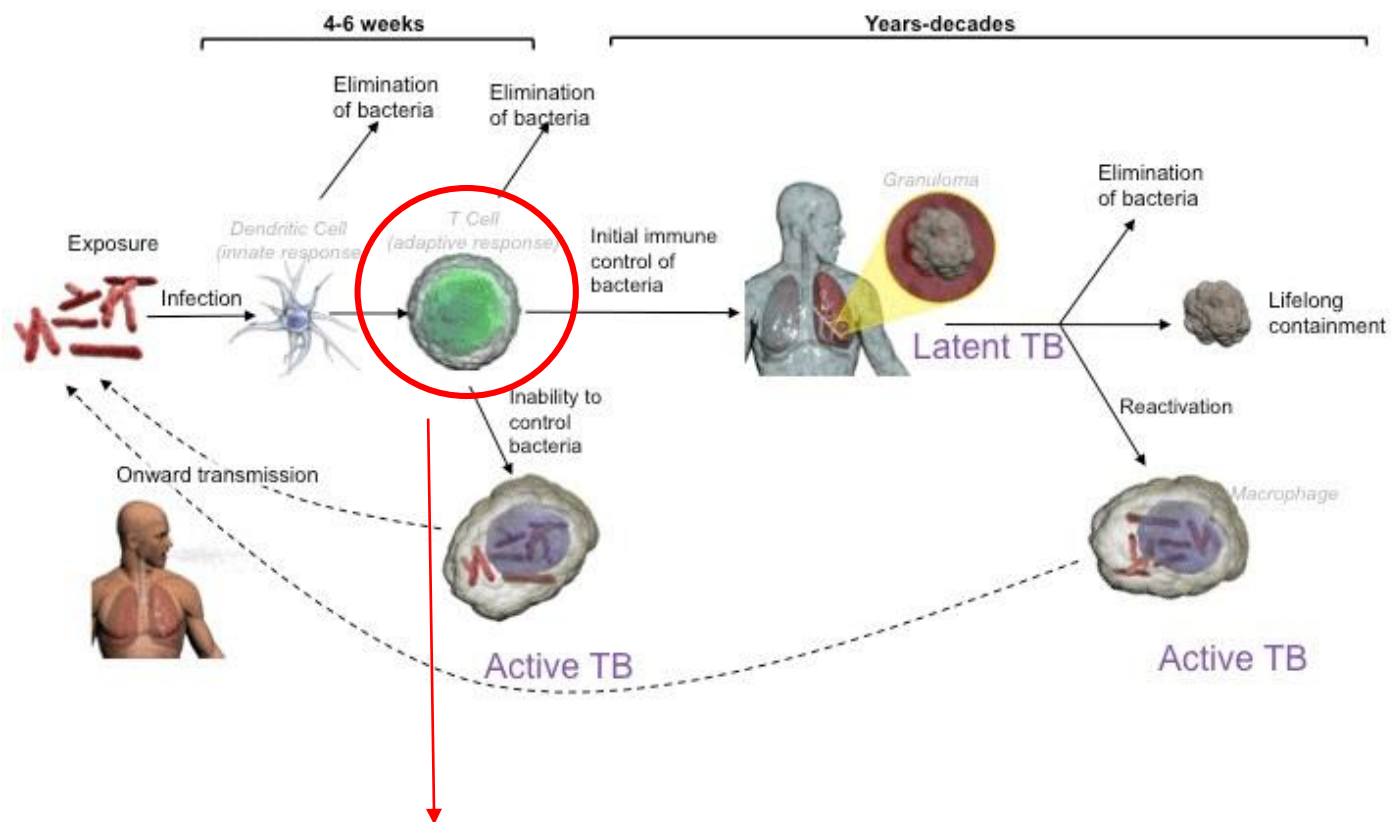
- hematogeno
- aspiracija amnionske tekućine tijekom poroda
- **respiratornim putem nakon poroda**

} Samo  $\approx 15\%$



## Dva su oblika perzistiranja *M. tuberculosis* u tijelu domaćina

- TB infekcija (LTBI)
- TB bolest (aktivna TB)



Włodarska et al. Clin Microb Rev 2015.

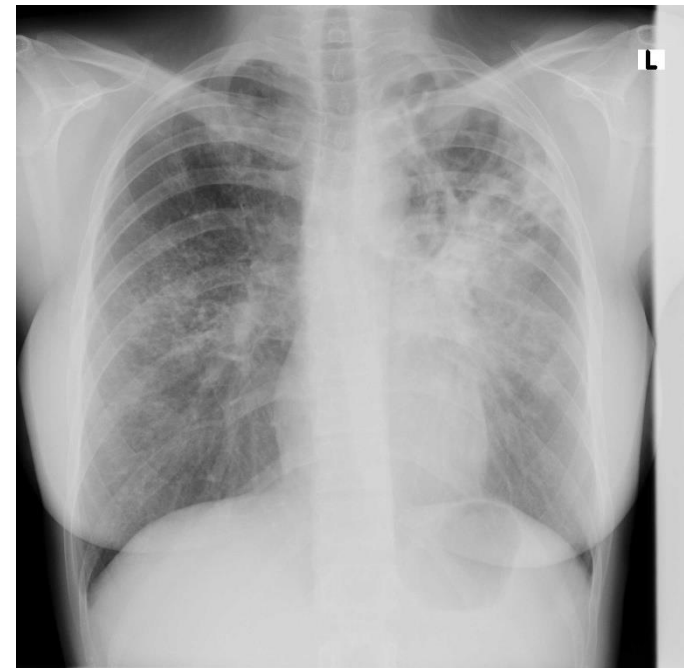
U trudnoći nastaje određena supresija Th1 odgovora  
Djeca imaju slabije razvijen imunološki odgovor

## Klinička slika tuberkuloze u trudnoći

- Postavljanje dijagnoze često odgođeno radi nespecifične simptomatologije koja može biti djelomično prisutna i u normalnoj trudnoći:
  1. umor
  2. opće loše osjećanje
  3. noćno znojenje
  4. zaduha
  5. kašalj → Izbjegava se raditi RTG pluća
- Trudnice koje boluju od TB imaju dvostruko veću vjerojatnost prijevremenog poroda i niske porođajne težine
- Veća vjerojatnost pobačaja

## Pacijentica 32 god. trudna 4 mjeseca

- 11. Mjesec 2017. javlja se liječniku radi temperature i kašlja  
-Ordiniran klavocin te nakon toga sumamed-kliničko poboljšanje
- Od 12.2017.-05. 2018. afebrilna, ali i dalje intenzivno kašlje
- Više posjeta raznim bolnicama tijekom 03.2018, 04.2018.-ordiniran RTG pluća koji nije napravila radi trudnoće
- 07.05. porod te već 12.05. febrilna-sumnja se na ostatke placente u maternici te se radi kiretaža, ubrzo ponovno febrilna
- 03.06. javlja u bolnicu kada je prvi puta rađen RTG-obostrana upala pluća-ordiniran antibiotik te hospitalizaciju odbija
- 08.06. kontrolni RTG u pogoršanju pa se upućuje pulmologu  
11.06. sumnja na TBC -šalju se sputumi M+++





Pacijentica žensko dojenče 1 mj.

13.06. Primljena u bolnicu radi kontakta s aktivnom TB (majka)

Uzeta 2 želučana aspirata i likvor

Lavati mikroskopski negativni, ali GX pozitivni (majka je 5 dana hospitalizirana), kultura pozitivni

Likvor negativan i mikroskopski i u kulturi

Quantiferon pozitivan

Kontrolni lavati želudca nakon 2 mjeseca terapije negativni

# Klinička slika tuberkuloze u djece

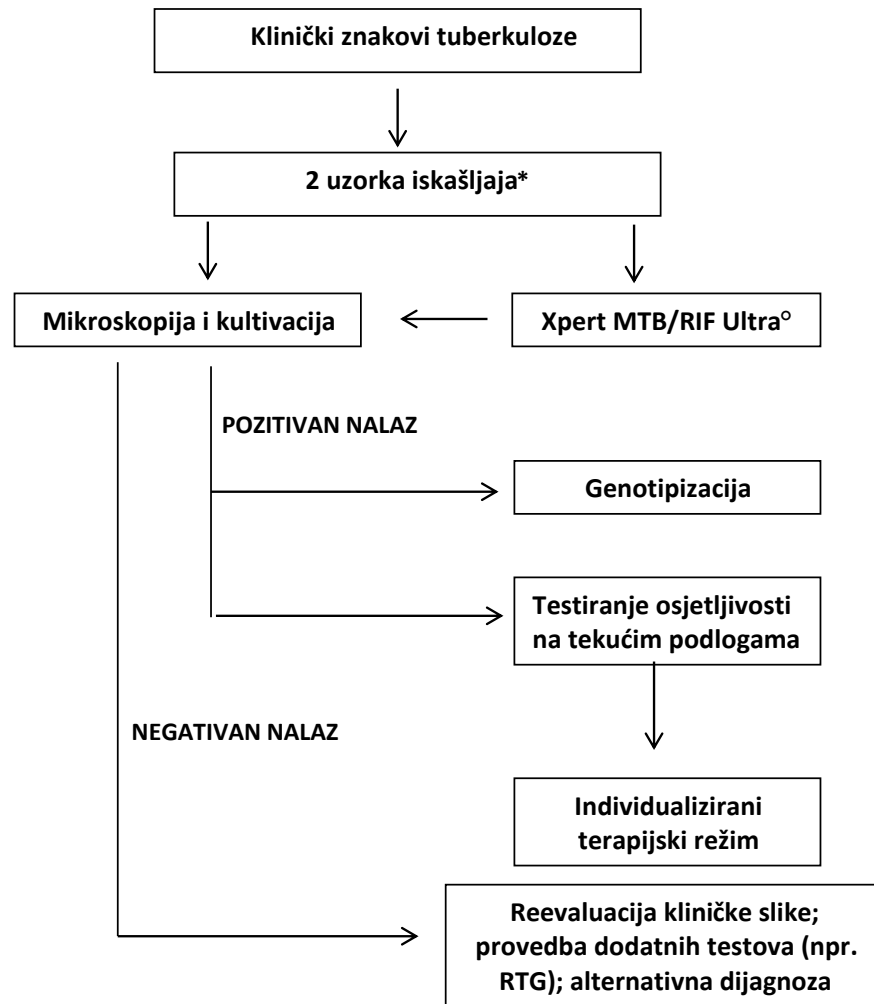
## Neonatalna TB

- vrućica, letargija, pneumonija, hepatosplenomegalija, nedobivanje na težini

### Na moguću tuberkulozu treba pomisliti u djece koja imaju:

1. neobjašnjiv gubitak na tjelesnoj masi ili nedobivanje na masi
  2. neobjašnjivu povišenu temperaturu, osobito ako traje dulje od dva tjedna
  3. kronični kašalj
  4. izloženost bolesniku s aktivnom tuberkulozom.
- tuberkuloza u djece većinom zahvaća pluća te je uglavnom riječ o paucibacilarnom obliku bolesti
  - u djece se obično ne nalaze jasne kavitacije, a plućna zahvaćenost često se prezentira povećanim intratorakalnim limfnim čvorovima

# Laboratorijska dijagnostika tuberkuloze



## KVALITETAN UZORAK

- s mjesta infekcije
- prije početka ATL
- u dovoljnoj količini (2-5 mL)
- 2 sputuma, 5 urina
- do slanja u laboratorij pohraniti u hladnjak

\*ako Xpert test nije dostupan poslati oba uzorka na klasičnu dijagnostiku

° Mogu se koristiti i drugi molekularni testovi podržani od strane SZO

# Laboratorijska dijagnostika

1. Mikroskopija: unutar 24 sata, pozitivna kad imamo  $>10^4$  bacila/mL uzorka

**OPREZ: pozitivan nalaz mikroskopije odnosi se na cijeli rod *Mycobacterium***



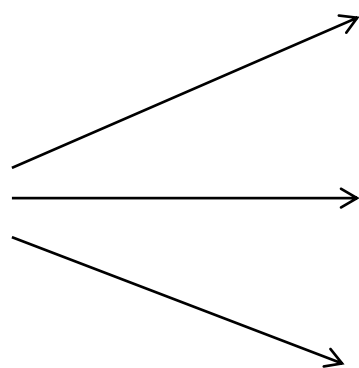
2. Kultivacija i testiranje osjetljivosti: tekuće podloge



3. Brzi dokaz infekcije: GeneXpert Ultra test



## Pozitivan Quantiferon

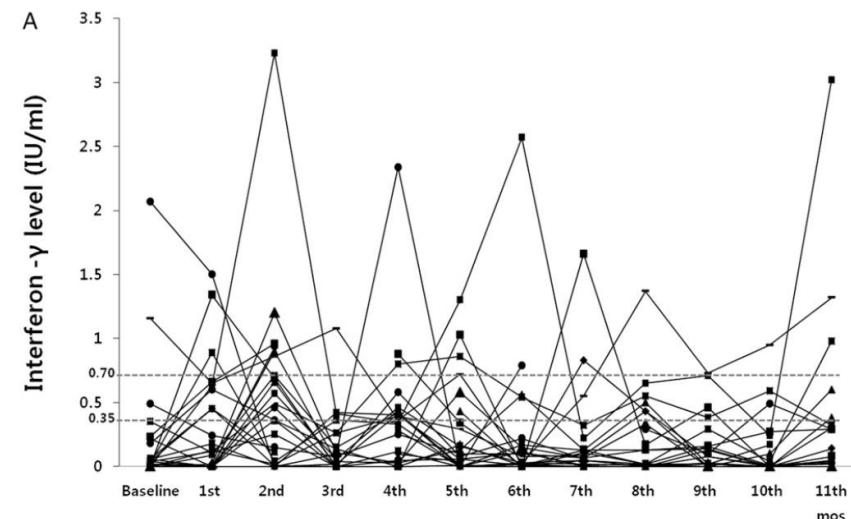


Aktivna TB (30% negativan)

Latentna TB (90% pozitivnih neće nikada razviti aktivnu bolest)

Fiziološka fluktuacija oko granične vrijednosti

Zadnje WHO preporuke, ožujak 2017:  
Preporuka **PROTIV** korištenja Quantiferonskog testa u dijagnostici aktivne bolesti!



## Liječenje tuberkuloze u trudnica

- Nekada se vjerovalo kako trudnoća može pridonijeti izlječenju od TB, radi pritiska te kolapsa kaverni
- neliječena tuberkuloza veći je rizik za majku i plod u odnosu na liječenje standardnim lijekovima prvog reda

Table 4. Treatment of Active Pulmonary<sup>a</sup> Tuberculosis in Pregnant and Postpartum Women

	Low-Burden Countries <sup>b</sup>
HIV-negative	Isoniazid 5 mg/kg/d × 9 mo
	Rifampin 10 mg/kg/d × 9 mo
	Ethambutol <sup>d</sup> × 2 mo
	Pyridoxine 25 mg/d × 9 mo
HIV-positive	Isoniazid 300 mg/d × 6 mo
	Rifampin 600 mg/d × 6 mo
	Ethambutol <sup>d</sup> × 2 mo
	Pyrazinamide <sup>e,f</sup> × 2 mo
	Pyridoxine 25 mg/d × 6 mo

→ Radi mogućnosti pojave periferne neuropatije izazvane isoniazidom

- Preporučuje se nastavak dojenja - do danas nisu opisani slučajevi prijenosa TB putem majčinog mlijeka
- Streptomycin ototoksičan

## Liječenje tuberkuloze u djece

OBLIK BOLESTI	TERAPIJA	NAPOMENA
Plućna i izvanplućna tuberkuloza (osim TBC-a središnjeg živčanog sustava)	H + R + Z 2 mjeseca zatim H + R 4 mjeseca PO	U slučaju težeg oblika bolesti inicijalnoj se kombinaciji dodaje E ili streptomycin/amikacin.
Tuberkuloza središnjeg živčanog sustava (SŽS)	H + R + Z + E ili streptomycin 2 mjeseca zatim H + R/7-10 mjeseci PO	Kortikosteroidi su sastavni dio liječenja – prednizon 2 mg/kg tijekom 4 – 6 tjedana (maks. doza iznosi 60 mg/dan).

LIJEK	DNEVNA DOZA (raspon)	MAKSIMALNA DNEVNA DOZA
Isoniazid (H)	10 (7 – 15) mg/kg PO	300 mg
Rifampicin (R)	15 (10 – 20) mg/kg PO	600 mg
Pirazinamid (Z)	35 (30 – 40) mg/kg PO	2 g
Etambutol (E)	20 (15 – 25) mg/kg PO	1 g

- Kortikosteroidi: tuberkulozni meningitis, tuberkulozni perikarditis, pleuritis, djeca s komplikacijama zbog opstrukcije dišnog puta uzrokovane uvećanim limfnim čvorovima.
- prednizon u dozi od 2 mg/kg tjelesne mase tijekom četiri tjedna nakon čega slijedi postupno smanjenje doze tijekom dva tjedna do potpunog ukidanja.
- Vitamin K, ukoliko majka uzima rif (ubrzava metabolizam vitamina K)

# Respiratorne mjere kontrole

- N95 i FFP2 respiratori jedini štite zdravstvene radnike od inhalacije infektivnog aerosola- samo ako su pravilno stavljeni!



- Kirurške maske ne štite od inhalacije aerosola! Sprječavaju širenje mikroorganizama od izvora zaraze.



Štite zdravstvenog radnika!

1 Choose a small or medium-sized face-piece that fits the face. Pull the head bands loose. The metallic strip should be uppermost. Pass the hand through the head bands.



2 Put on the mask. The head bands should be around the head and neck.



3 Press the metallic strip on both sides with the forefingers and middle fingers of both hands.



4 Seal Check:

**Positive pressure checking** – cover the mask lightly with both hands. Breathe with deliberation. Air should not leak out from the side of the mask.

**Negative pressure checking** – cover the mask lightly with both hands. Suck in air with deliberation. The mask should depress slightly inward.





# Vulvovaginalna kandidijaza u trudnoći- dijagnostika i terapijske mogućnosti

20. ožujka 2020.

Ljiljana Čičmak Smirnjak

HZJZ

Odsjek za mikologiju

# VVC- vulvovaginalna kandidijaza

- Patološko stanje koje se često prenosi spolnim putem (WHO)
- Kolonizacija/infekcija mukoze uzrokovana kandidom ili nekim drugim kvascem
- *Candida albicans*-dimorfni kvasac, komenzal sluznica i kože, izoliran u 85-90% svih pozitivnih kultura uzoraka genitalnog trakta žena
- Osjećaj nelagode, ometanje seksualne aktivnosti, radne učinkovitosti, afektivnih odnosa..
- Važan javnozdravstveni problem
- Fiziološki čimbenici: hormonalna predispozicija i antibiotska terapija (33%), imunosupresija, *diabetes mellitus*..
- Bihevioralni čimbenici; *seksualna aktivnost, uska odjeća, prehrana, geografsko područje, rasa...*

---

[BMC Womens Health](#). 2019 Mar 29;19(1):48. doi: 10.1186/s12905-019-0748-8.

[Clin Microbiol Rev](#). 1996 Jul; 9(3): 335–348. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. [Fidel, Jr is. P.L](#) and [J.D Sobel](#)

# VVC- vulvovaginalna kandidijaza

- 25% zdravih žena je asimptomatski kolonizirano
- >70% žena reproduktivne dobi

18-25 g	13,6%
<b>26-40 g</b>	<b>49,4%</b>
41-55g	22,3%
>55 g	14,4%

oko 43,6% \***rekurtna VVC** ; ≤3 epizode/godina (65,4%),  
; >3 epizode/godina (34,6%)

---

\* [BMC Womens Health](#). 2019 Mar 29;19(1):48. doi: 10.1186/s12905-019-0748-8.

## Tablica 1. Klasifikacija VVC

Tip VVC	klasifikacija	uzrok
Sporadična	Primarna Sekundarna	Idiopatska Trudnoća, antibiotska terapija
Rekurentna	Primarna Sekundarna	Idiopatska DM, hormonska nadomjesna terapija, AIDS, imunosupresivna ili kortikosteroidna terapija

## Tablica 2. Patogeneza RVVC

tip RVVC	uzrok	mehanizam prijenosa	opaska
reinfekcija	GI trakt spolni prijenos	iz rektuma od spolnog partnera	ponavljajuće reinfekcije istim ili različitim sojem
relapsi trajne asimptomatske kolonizacije	virulentni mikroorganizam  faktori domaćina	antimikrobna rezistencija  dimorfizam, fenotipska promjena sekretorni produkti  sposobnost imunološkog odgovora neimuni faktori	non- <i>albicans</i> vrste koje je teško eradimirati  hidrolaze, <i>heat shock</i> proteini  lokalni, sistemski i humoralni odgovor bakterijska flora, spolni hormoni (trudnoća, nadomjesna terapija), aviditet tkiva/receptori

# Vaginalna imunologija

- Lokalni vaginalni imunitet ima važnu protektivnu anti-kandida ulogu u sprječavanju invazije i lokalne bolesti uz toleriranje autohtone oportunističke flore i razvijanju protektivnog imuniteta koji sprječava prerastanje i održava niski stupanj kolonizacije (pH, sadržaj glukoze, estrogen)
- Epitelne stanice, dendritične stanice, makrofazi, T limfociti (g/d TCR1, CD4, CD8), antigen-prezentirajuće vaginalne Langerhansove stanice, limfociti B, IgA i IgG
- ↑ nivo estradiola i progesterona pojačava imunološke funkcije uterusa, a suprimira vaginalne (↓ izlučivanje IgA i IgG te broja T limfocita, oslabljena kemotaksija makrofaga)
- Ako se lokalni uvjeti promijene dolazi do preraštanja fiziološke flore
- Imunološki uvjeti (antigen-specifična sistemska supresija) ; smanjen nivo anti-kandida IgA i IgG , nedostatak funkcije T-stanica i makrofaga u održavanju niske razine kolonizacije

# Komplikacije VVC u trudnoći

- Za trudnice: kvaliteta života, lokalna infekcija/invazija, postpartalna sepsa..
- Za novorođenče: **prijevremeni porod**, infekcija kože, sluznice, invazivna kandidijaza, produljena hospitalizacija (bolničke infekcije), sepsa, meningitis, smrt
- Prijevremeni porod u koloniziranih trudnica:
  1. trimest 63% kolonizacije - 10% prijevremenih poroda
  2. trimest 37% kolonizacije - 18% prijevremeni porod

# Screening program kandidijaze u trudnoći

- Cilj; reducirati broj prijevremenih poroda
- Idealni „*time-point*“?
- 15-19 tjedan; kontrola i liječenje asimptomatske kandidijaze smanjuje spontani prijevremeni porod za 46% (Kiss i sur.)
- retestirati i retreatirati VVC 24.-27. tjedna trudnoće (48% rekolonizacija)
- Zaključak: *sprječavanje prijevremenog poroda kod žena s asimptomatskom kandidijazom izvediv je i opravdan*

---

[Arch Gynecol Obstet](#). 2017; 295(4): 891–895. [BMC Pregnancy Childbirth](#). 2011; 11: 18.

[Christine L Roberts](#), Treatment of vaginal candidiasis for the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis (2015)



# Dijagnostika

- Samopostavljena dijagnoza 27,1% \*
- 72,9% - dijagnoza prema kliničkoj slici
  - 71,7% je **mikrobiološki potvrđeno**  
(direktni mikroskopski preparat, kultura, molekularna dijagnostika)
- Direktna mikroskopija; brza, jeftina, orijentaciona metoda koja se može primijeniti u ginekološkoj ordinaciji
- Kultura ± atb 3-5 dana
- Molekularna dg. nije u širokoj rutinskoj upotrebi
- *Rapid* dijagnostika; imunokromatografski test (ICT)

---

\*prema simptomima; *crvenilo, žarenje, pečenje, pojačani i bijeli iscjedak..*

[BMC Womens Health](#). 2019 Mar 29;19(1):48. doi: 10.1186/s12905-019-0748-8.

[J Clin Microbiol](#). 2009 Dec;47(12):3821-5. doi: 10.1128/JCM.01168-09. Epub 2009 Sep 30.

# ICT dijagnostika

- IgM usmjeren na  $\beta$ -1,2-mananpirazonilske epitope staničnog zida kvasnica
- 205 žena (130 simptomatska VVC, 75 asimptomatska kolonizacija)
- 2 paralelna brisa vagine;
- ICT NPV 98,6% PPV 96,6%
- Brz, primjenjiv u rutini sa visokom O i S



DMP	kultura	ICT	
61%	100%	96,6%	Osjetljivost
100%	82%	98,6%	Specifičnost

# HZJZ- ginekološki uzorci

- 2337 uzoraka (1.1.2014.-31.12.2019.)
- 1492 izolata (63.84%): 1250 (84%) *C. albicans*
  - ; 117 (8%) *C. glabrata*
  - ; 34 (4,5%) *C. kefyr*
  - ; 33 (3,5%) *C. krusei*
- Test osjetljivosti; flukonazol (R 35%)
  - ; ketokonazol (R 2%)
  - ; klotrimazol (R2%)
  - ; mikonazol (R 4%)
  - fentikonazol

# Terapija

## trudnice

- Topikalni azoli (klotrimazol a 200mg 2x tjedno ili klotrimazol vaginalete a 500mg 1x tjedno)
- 150mg Fluconazole\* p. os 1 jednokratno
- Teže infekcije: topikalni azoli 5-7dana ± 150mg Fluconazole\* p. os 1x svaki 3. dan/3 doze
- *C. glabrata*; borna kiselina u kapsulama  
; Nystatin vaginaleta a 100 000 J/14dana  
; 5-FC 17% krema ± 3% AMB/14dana
- RVVC: 10-14 dana topikalni azoli, po potrebi oralni Fluconazole\*

---

\*Fluconazole oralno nije preporučljiv u trudnoći zbog utjecaja na prijevremeni porod (150mg) i malformacije ploda (>150mg)

## Novorođenčad

- AmB deoxycholate, 1 mg/kg/dan- diseminirana kandidijaza (preporuka!)
- Fluconazole, 12 mg/kg/dan i.v ili oralno (preporuka!)
- Lipidna formula AmB, 3–5 mg/kg/ (oprez)
- Ehinokandini (samo kao terapija spasa)

Za meningitis;

- AMB deoxycholate 1mg/kg/dan i.v.
- Liposomalni AMB 5mg/kg/dan ± Flucitozin 25mg/kg 4x dan (ako nema početnog odgovora na AMB, česti štetni učinci!)

*Step down* terapija; Fluconazole, 12 mg/kg/dan

Profilaksa: >10% mogućnosti invazije, porođajna težina <1000g;

fluconazole 3-6mg/kg 2x dan/6 tjedana

Oralni nistatin 100 000J 3x dan/6 tjedana <1500g porođajna težina

Goveđi laktoferin 100mg/dan (slaba preporuka)



# LOMEXIN<sup>®</sup>

Ljiljana Čičmak Smirnjak, dr. med., HZZJ - Voditeljica odsjeka za mikološku dijagnostiku  
TORCH i druge infekcije u trudnica i djece, 20.03.2020., Zagreb



Jedinstveni lijek za liječenje vaginalne gljivične infekcije

## Lijekovi

### Imidazoli

- Klotrimazol, Mikonazol, Flukonazol (*Candida*)
- Metronidazol (*Trichomonas*)
- **Fentikonazol** (*Candida*)

### Ostalo

- Povidon (bakt. vaginoza, vaginitis)
- Mliječna kis. (bakt. vaginoza)
- Estrogeni

### Polieni (nistatinske kombinacije)

- Neomicin + Polimiksin B + Nistatin (*Candida*, *Trichomonas*, *Gardnerella*)
- Nifuratel + Nistatin (*Candida*, *Trichomonas*, *Gardnerella*)
- Oksitetraciklin + Nistatin (*Candida*, *Trichomonas*, bakt. vaginoza)

### Derivati nitrofurana

- Nifuratel (*Candida*)

## Medicinski proizvodi

- *Lactobacillus spp.* (bakt. vaginoza)
- Mliječna kis. (bakt. vaginoza, *Candida*)
- Aloe Vera (bakt. vaginoza, *Candida*)

## Dodaci prehrani

- *Lactobacillus spp.* (bakt. vaginoza)
- *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, Citrus paradisi, *Allium sativum* (*Candida*)

- **nekomplicirana vaginalna kandidijaza**
  - lokalna terapija azolima
  - izlječenje: 85 - 90 %
- **komplikirana vaginalna kandidijaza**
  - oralna ili produljena lokalna terapija azolima (> 7 dana)

### LOMEXIN 600 mg

- ✓ učinkovit i u komplikiranim slučajevima
- ✓ jednako efikasan kao oralna terapija





## Što je LOMEXIN® ?

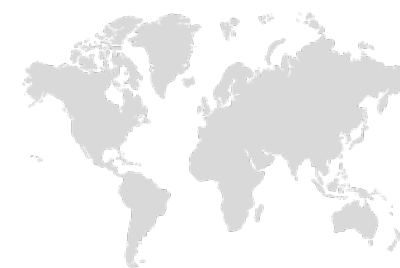
- fentikonazol - derivat imidazola
- Recordati (Italija) - sjedište Milano - kompanija osnovana 1926. godine - ukupno posluju u 100 zemalja

proizvodi: Rx, OTC, medicinski proizvodi, dodaci prehrani i kozmetika; ginekologija, dermatologija, mišićno-koštani sustav i analgezija, urologija, infektologija, kardiologija, kozmetika, gastroenterologija, alergologija, neurologija, pedijatrija, pulmologija, onkologija i imunosupresivi

- sintetiziran 1973. godine
- 1985. - dermatomikoze
- 1986. - ginekološke indikacije



- antimikotik širokog spektra s izrazitim fungicidnim djelovanjem
- brojna klinička iskustva i studije u svijetu



puno zaštićenih naziva u svijetu  
prisutan u 60 zemalja





- Copyright of original publisher. Printing and distribution strictly prohibited -



SUSCEPTIBILITY



### In Vitro Activity of Fenticonazole against *Candida* and Bacterial Vaginitis Isolates Determined by Mono- or Dual-Species Testing Assays

✉ Maurizio Sanguinetti,<sup>1,2</sup> Emilia Cantón,<sup>3</sup> Riccardo Torelli,<sup>4</sup> Fabio Turchetto,<sup>5</sup> Ana Espinel-Ingróff,<sup>6</sup> Brunella Posteraro<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze di Laboratorio e Infettivologiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome, Italy

<sup>2</sup>Istituto di Microbiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy

<sup>3</sup>Unidad de Microbiología Experimental, Grupo Multidisciplinar de Infección Ginec, Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital La Fe, Valencia, Spain

<sup>4</sup>Unità di Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Bologna, Italy

<sup>5</sup>ICD Medical Center, Richmond, Virginia, USA

<sup>6</sup>Dipartimento di Scienze Gastroenterologiche, Endocrinologiche e Metaboliche e Nefro-Urologiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome, Italy

<sup>7</sup>Istituto di Patologia Medica e Semeiotica Medica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy

**ABSTRACT** We determined the in vitro activity of fenticonazole against 318 vaginitis isolates of *Candida* and bacterial species and selected 28 isolates for time-kill studies. At concentrations equal to 4× MIC, fenticonazole reached the 99.9% killing endpoint by ~16 h for *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, and *Escherichia coli* and by ~17 h for *Candida albicans* and *Candida parapsilosis*; and at concentrations equal to 8× MIC, by ~19 and ~20 h for *Candida glabrata* and *Candida tropicalis*, respectively. At concentrations equal to 2× MIC, fenticonazole required ~20 h to reach the above endpoint against *C. albicans* in mixed culture with *S. aureus*, *S. agalactiae*, or *E. coli* versus ~17 h against *C. albicans* in pure culture. Supra-MICs are achievable in topically treated patients' vaginal surfaces.

**KEYWORDS** antimicrobial susceptibility testing, fenticonazole, targeted therapy, vaginal isolates

*Candida* vulvovaginitis (here referred to as vaginitis) is a common condition affecting up to 75% of women at least once in their lifetime (1). *Candida albicans* is the most frequent cause of this nonfatal, yet distressing disease (2), although species such as *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, and *Candida tropicalis* have recently been associated with vaginitis (3). Notably,azole-resistant *Candida* isolates may be responsible for recurring and refractory vaginal infections (4), which are debilitating conditions (5). Multiple factors are associated with symptomatic *Candida* infection, with symptoms likely determined by the yeast's overgrowth and penetration of vulvovaginal epithelial cells (1). While topical and oral antifungal azoles are equally effective (6), treatment of symptomatic *Candida* vaginitis with topical azoles may necessitate longer courses to eradicate the infection (7).

Despite occurring rarely (<5%), mixed vaginitis is due to the simultaneous presence of at least two vaginal pathogens (e.g., a bacterium and a *Candida* species) that require the use of dual (e.g., antibacterial and antifungal) therapy or possibly broad-spectrum monotherapy for complete eradication of concurrent symptoms (8). Although underestimated until recently (9), coinfecting Gram-positive and Gram-negative bacteria are important causes of aerobic vaginitis (10), with *Streptococcus* species (e.g., *Streptococcus agalactiae*), *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli* being the most prevalent pathogens identified in symptomatic women (11). Note that *S. aureus* is strongly attached to the hyphae of *C. albicans*, so it is less susceptible to antibacterial treatment (12).

Emilia Cantón, Riccardo Torelli, Fabio Turchetto, Ana Espinel-Ingróff, Brunella Posteraro 2019  
In vitro activity of fenticonazole against *Candida* and bacterial vaginitis isolates determined by mono- or dual species testing assays. Antimicrob Agents Chemother 63(2):018-19. doi:10.1128/AAC.01817-19

Copyright © 2019 American Society for Microbiology. 10.1128/AAC.01817-19  
Address correspondence to Maurizio Sanguinetti, maurizio.sanguinetti@uniroma2.it.  
Received 3 January 2019  
Returned for modification 25 February 2019  
Accepted 1 May 2019  
Accepted manuscript posted online 6 May 2019  
Published 24 June 2019

Downloaded from <http://aac.asm.org/> on August 5, 2019 by guest

- Brojne studije tijekom godina u svijetu
- Najnovija 7/2019 – potvrda djelotvornosti i na *C. parapsilosis*, *C. glabrata* i *C. tropicalis*

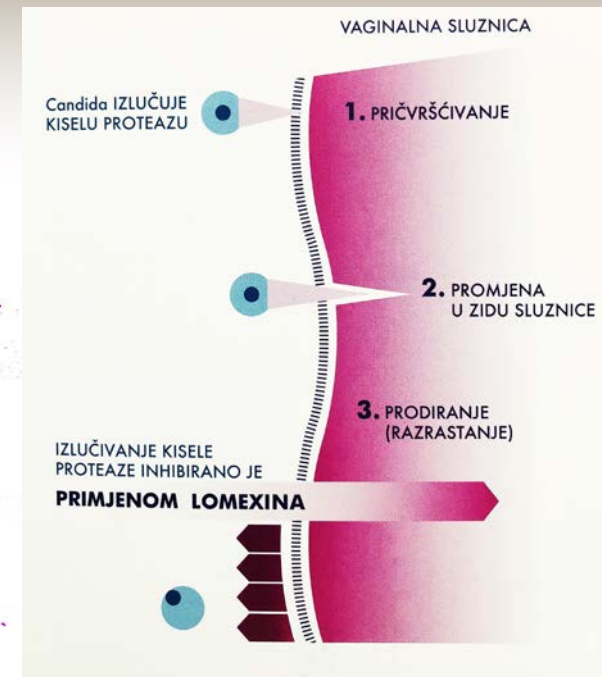






### Jedinstven mehanizam djelovanja

- 1.) blokiranje kisele proteaze (ona određuje stupanj patogenosti sojeva *Candide*)
- 2.) oštećenje citoplazmatske membrane
- 3.) blokiranje citokromatske oksidaze i peroksidaze (uništenje organela stanica patogena)





Produljeno djelovanje

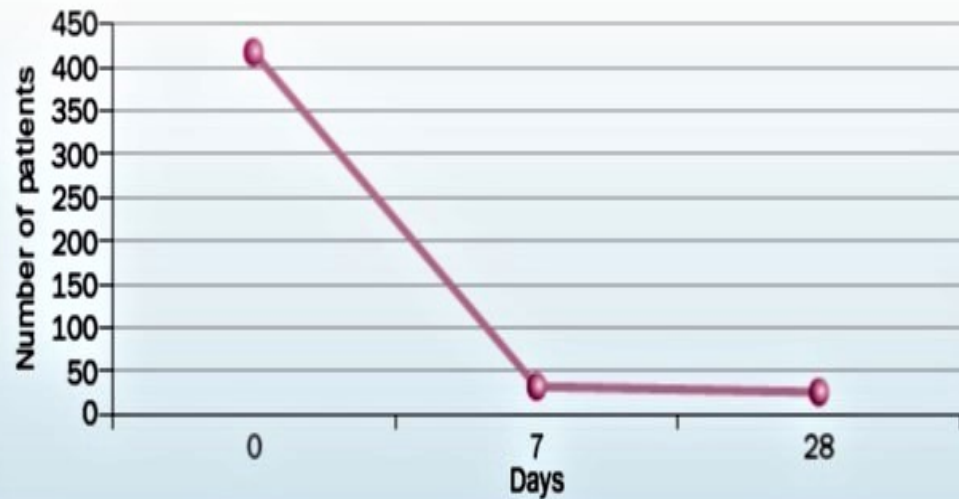
Smanjena pojava  
rezistencije

Značajno smanjeni recidivi  
bolesti





Reduction in number of patients with vaginal cultures positive for yeast and yeast blastospores after administration of a single 600 mg fentikonazole vaginal capsule



## Jednokratna doza 600 mg fentikonazola:

- **redukcija** broja pacijentica s pozitivnim brisevima na gljivice i njihove **spore**





Brzo djelovanje



brz nestanak simptoma  
(svrbež, peckanje i vaginalni  
iscjedak)

Figure 1

Percentage of patients with symptom (pruritus) improvement and healing after a single intravaginal fenticonazole nitrate capsule

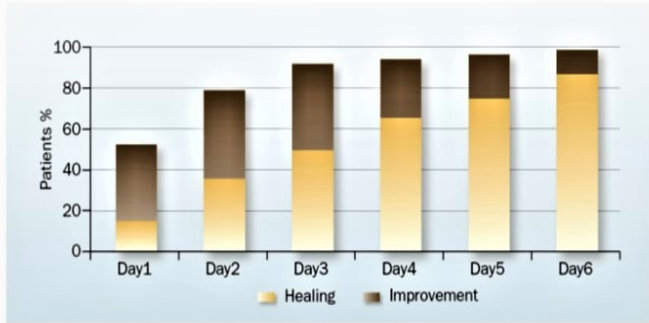


Figure 2

Percentage of patients with symptom (burning sensation) improvement and healing after a single intravaginal fenticonazole nitrate capsule

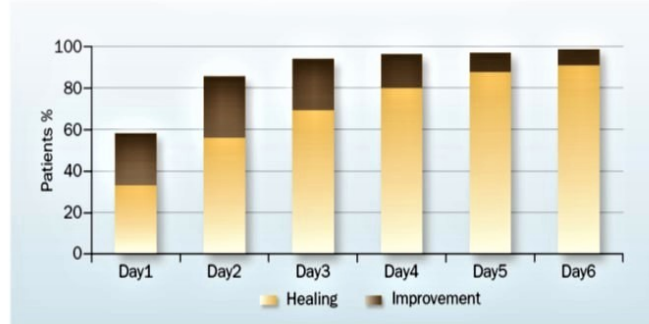
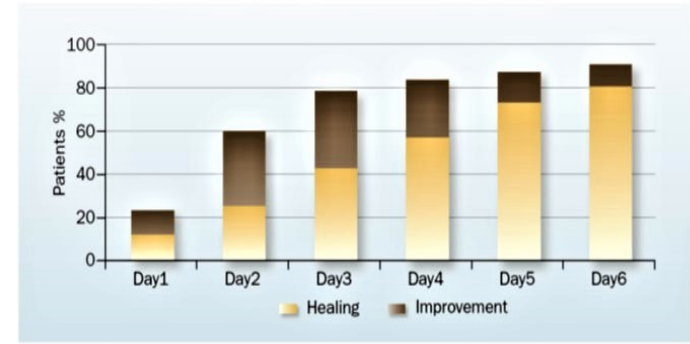


Figure 3

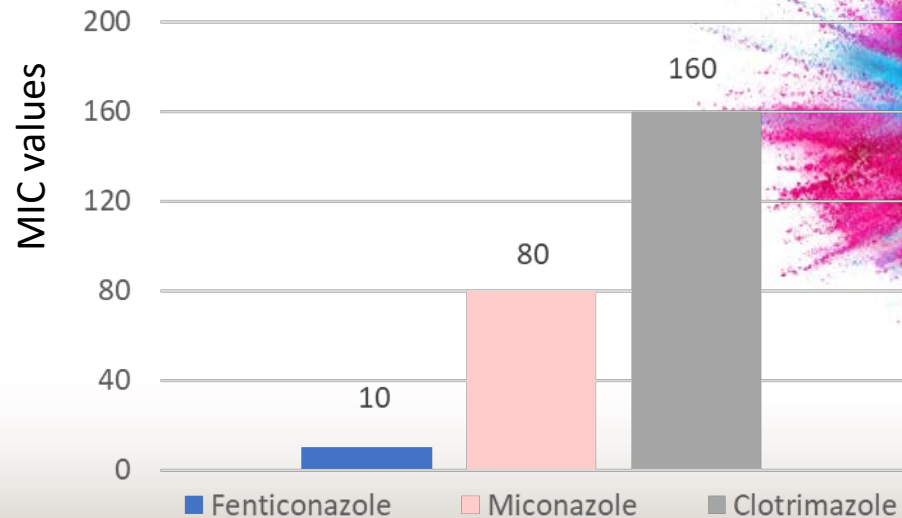
Percentage of patients with sign (vaginal discharge) improvement and healing after a single intravaginal fenticonazole nitrate capsule



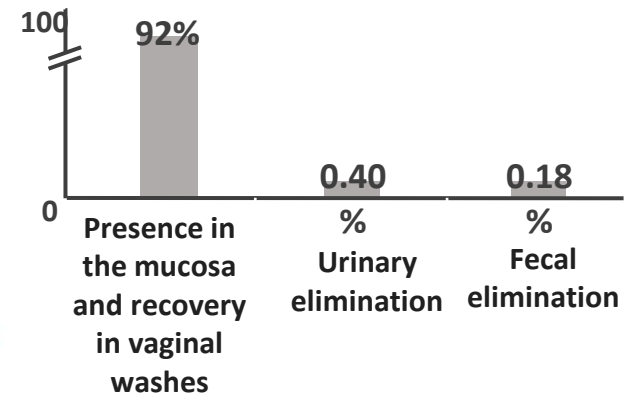
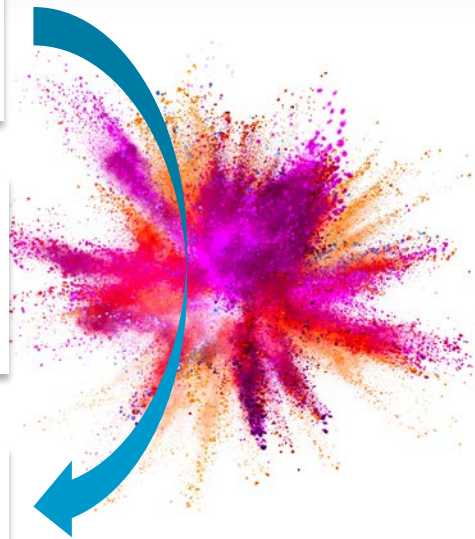
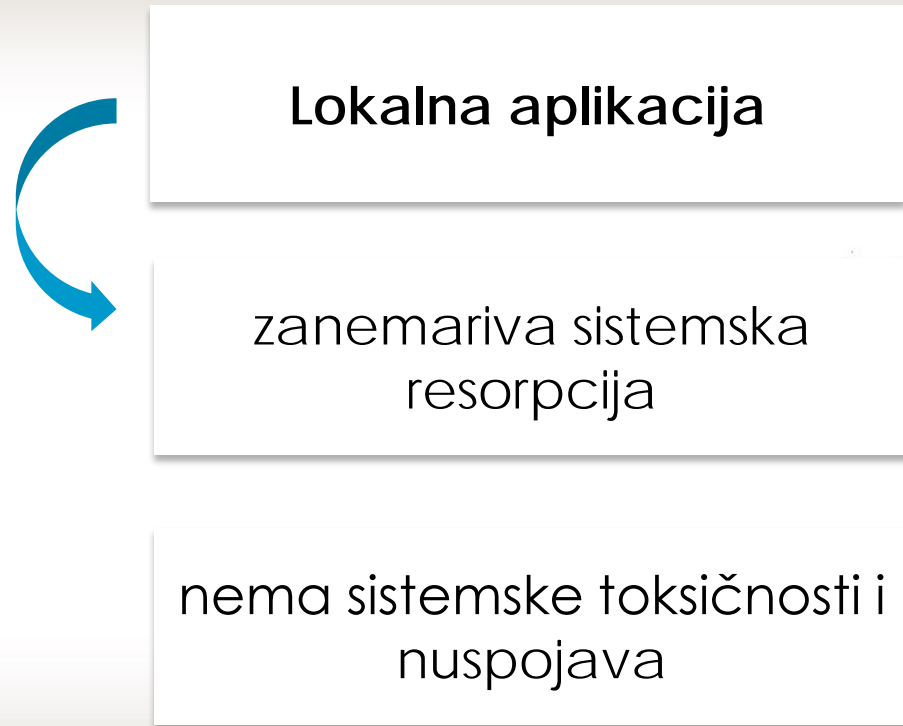


Gljivična infekcija rodnice =  
vaginalni pH ostaje normalan (4 - 4.5)

**Najbolje djelovanje** u usporedbi s  
mikonazolom i klotrimazolom pri **pH 4**



# Osobine





Intravaginalno apliciran fentikonazol **jednako je efektivan kao** oralno apliciran **flukonazol**

**Jednokratna doza 600 mg fentikonazola:**

- prije suzbija svrbež od flukonazola
- učinkovita kod **komplikiranih infekcija**

**Table 2**  
Clinical efficacy of oral fluconazole compared with intravaginal fenticonazole

	Fluconazole 150 mg+150 mg	Fenticonazole 600 mg+600 mg	Statistical significance
<b>Day 7</b>			
Responders	28 (70%)	29 (72.5%)	p=0.364
Improved	3 (7.5%)	3 (7.5%)	p=0.902
Non-responders	9 (22.5%)	8 (20%)	p=0.876
Average time to >50% reduction in pruritus (days)	4.5	2.3	p=0.047
<b>Day 30</b>			
No-Recurrence	37 (92.5%)	38 (95%)	p=0.866
Recurrence	3 (7.5%)	2 (5%)	p=0.876





### 3 tipa vulvo - vaginalnih infekcija:

#### 1. gljivične infekcije (kandidijaza)

- žene od 16 do 60 godina
  - trudnice - pod nadzorom liječnika (bez aplikatora)
  - žene starije od 60 godina - savjetovanje s liječnikom

2. infekcije s parazitom *Trichomonas vaginalis*

3. bakterijske vaginoze (*Gardnerella vaginalis*,  $\beta$ -hemolitički streptokoki, *Escherichia coli*, *Chlamydia trachomatis*, anaerobne bakterije - *Bacteroides* spp, *Mobiluncus* spp.)





## LOMEXIN® **krema 35 g** (20 mg/g fentikonazolnitrata)

- aplikator (5 g / 7 kom.)
- 1 ili 2 x dnevno / **3 dana**
- vulvitis - aplikacija kreme na vulvu
- mogu koristiti i muškarci

## LOMEXIN® **200 mg meka kapsula** za rodnicu

- 3 kom.
- 1 x dnevno / **3 dana**

## LOMEXIN® **600 mg meka kapsula** za rodnicu

- 1 kom.


Dobro  
podnošljiv

Učinkovit

Jednostavan za  
aplikaciju



# Vulvo – vaginalna kandidijaza



Čimbenici  
rizika

## Oštećenja rodnice

- mehanička oštećenja sluznice
- vlažna sredina **mokar kupaći kostim**
- okluzija

## Životne navike

- **oro-genitalni i ano-genitalni spolni odnosi**
- **higijenske navike**
- **uska odjeća**
- **hrana bogata šećerima**
- **sintetičko donje rublje**

## Bolesti i tjelesna stanja

- dijabetes
- trudnoća
- imunokompromitirani pacijenti
- stres
- genetske predispozicije
- avitaminoza
- pothranjenost
- nedostatak željeza

## Lijekovi

- antibiotici, kortikosteroidi, oralni kontraceptivi, spermicidi, kondomi
- uterini ulošci, imunosupresivi
- nadomjesci estrogena (postmenopauza)



Hvala !

Antibiotska profilaksa uroinfekcija u djece-postoji li alternativa

Iva Palčić, spec.pedijatar-nefrolog

Uroinfekcije su jedna od najčešćih bakterijskih infekcija u djece. U više od 80% slučajeva uzročnik je E coli, a slijede je Klebsiella pneumoniae, Proteus, Enterobacter i Enterococcus.

Najčešći rizični faktori za njihovo ponavljanje su vezikoureteralni refluks u male djece, te poremećaji funkcije mokraćnog mjehura i crijeva u veće djece.

Kako bi spriječili recidive uroinfekcija djeci se daje dugotrajna antibiotska profilaksa. Pri tome se često zaboravlja na štetne učinke antibiotika poput nuspojava u vidu mučnine, povraćanja, proljeva, alergijskih reakcija i gljivičnih infekcija, poremećaja crijevnog mikrobioma, do najvećeg problema današnjice, a to je razvoj rezistencije na antibiotike.

Zadnjih 20 ak godina se stoga intenzivno istražuju i proučavaju različite druge neantibiotske opcije u sprječavanju recidiviranja uroinfekcija. Tu su se najučinkovitijim pokazali probiotici koji potiču uspostavu zdrave crijevne mikroflore, kontroliraju rast E coli i njezino širenje prema izlaznom dijelu debelog crijeva, te proantocijanidin A iz brusnice koji blokirajući fimbrije bakterija sprječava njihovu adheziju za sluznicu mokraćnog sustava.

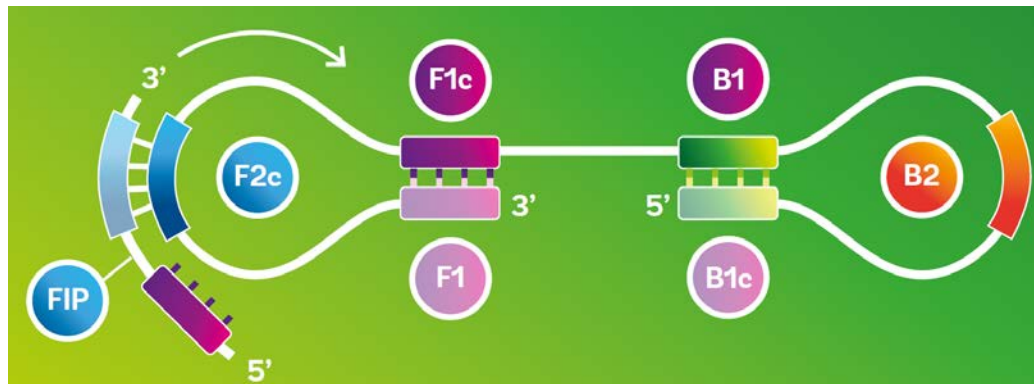
# A simple solution for targeted testing

**Dr Gary Keating**

Chief Technology Officer

---

# LAMP - Isothermal Molecular Diagnostics

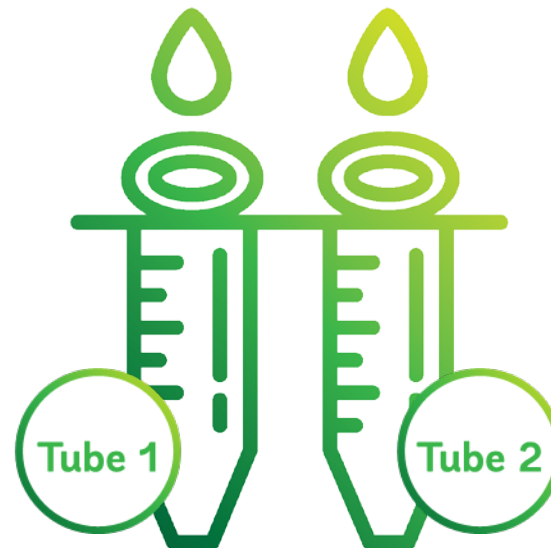


- No thermal cycling required
- Multiple primer binding sites → high specificity
- Rapid amplification reaction: 10-20 mins to positive result
- Highly processive enzyme tolerates impurities → crude samples
- Specific fluorescent probes allow multiplexing
- Sensitivity comparable to PCR in head-to-head studies

# Freeze-Dried Reagents

## Tube 1: Stable freeze-dried reagents

- Contains complete reaction mix
- Direct reconstitution with sample
- No need for frozen storage



## Tube 2: Extraction Control

- To validate results
- To confirm absence of inhibition

hg Meningococcus

hg Group B Streptococcus

hg C.difficile

hg Mycoplasma pneumoniae

hg Meningococcus  
*Direct CSF*

hg Pneumo/Meningo  
*Combo*

hg Flu A/B  
*Combo*

hg RSV A/B  
*Combo*

hg CT/NG  
*Combo*

hg Mycoplasma genitalium

hg HSV 1&2

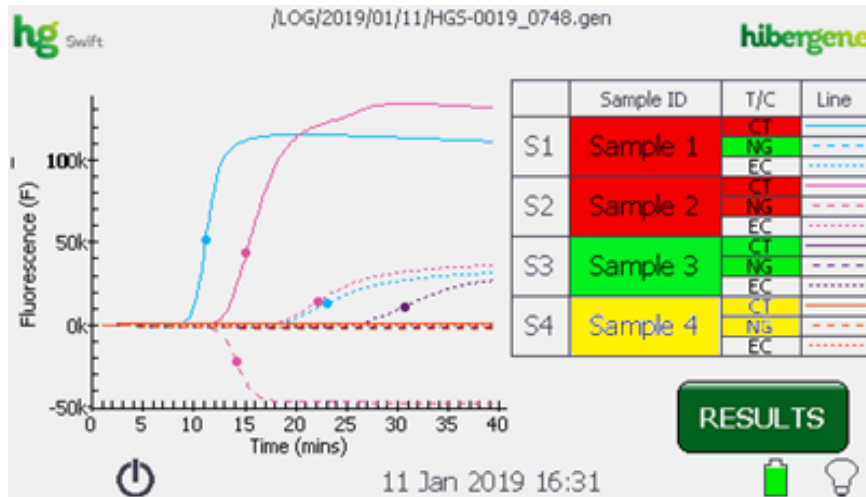
## HG Swift



- Small, robust and portable
- Up to 4 samples simultaneously
- Real-time monitoring
- Touchscreen interface
- Mains & Battery powered
- No Calibration & No Maintenance



# Intuitive Result-Calling Software



DATE/TIME: 11 Jan 2019, 14:53  
USER ID: SAMPLE RUN 1-4 HiberC

Sample ID	Assay	Status	Amp. Time
Sample 1	HG CT/NG	CT CT Pos	11.19
		NG NG Neg	
Sample 2	HG CT/NG	CT CT Pos	15.16
		NG NG Pos	
Sample 3	HG CT/NG	CT CT Neg	
		NG NG Neg	
Sample 4	HG CT/NG	CT Invalid	
		NG Invalid	

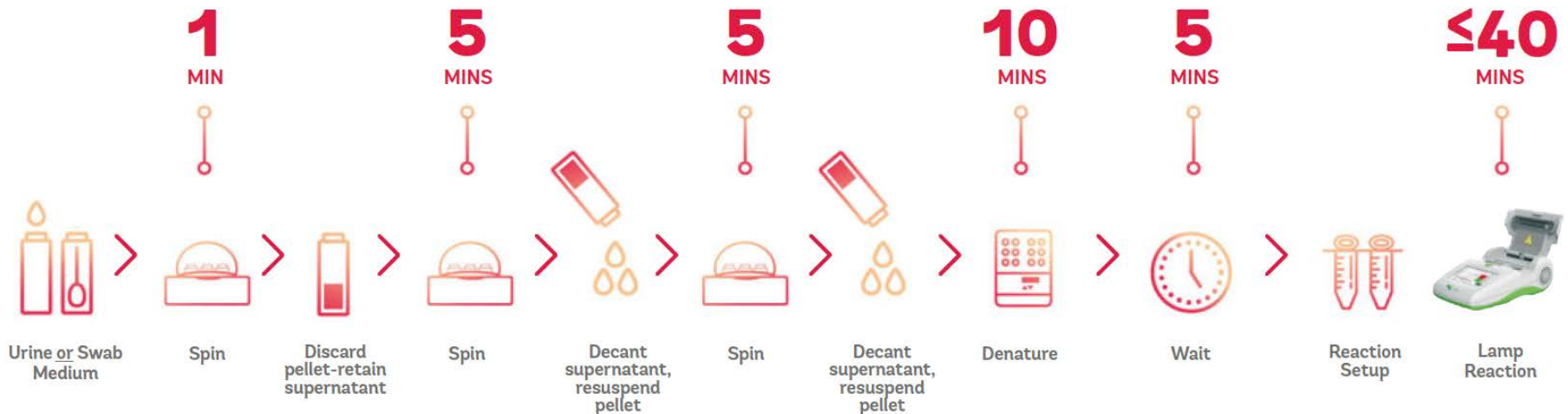
GRAPH PRINT SUMMARY EXPORT REPORT EXIT

## *Mycoplasma genitalium*



- Mgen is an STI with presentation similar to *Chlamydia trachomatis*
- Prevalence of 1-4% - up to 50% in high risk populations
- Mgen is very difficult to culture – NAAT is the only viable diagnostic option
- HiberGene tests allow for detection of CT, NG and Mgen from a single swab/urine

# Extraction-Free Test Protocol



## Validated Specimen Types

- First void urine
- Vaginal swabs
  - 3ml VCM Transport Medium + Sigma swab
  - 3ml Copan UTM + flocced swab
  - 3ml Puritan UniTranz + PurFlock swab

## Assay Performance

Limit of Detection (LOD)	
Urine	0.27 CFU/ml (0.20 – 0.69 CFU/ml)
Vaginal Swab	0.31 CFU/ml (0.27 – 0.44 CFU/ml)

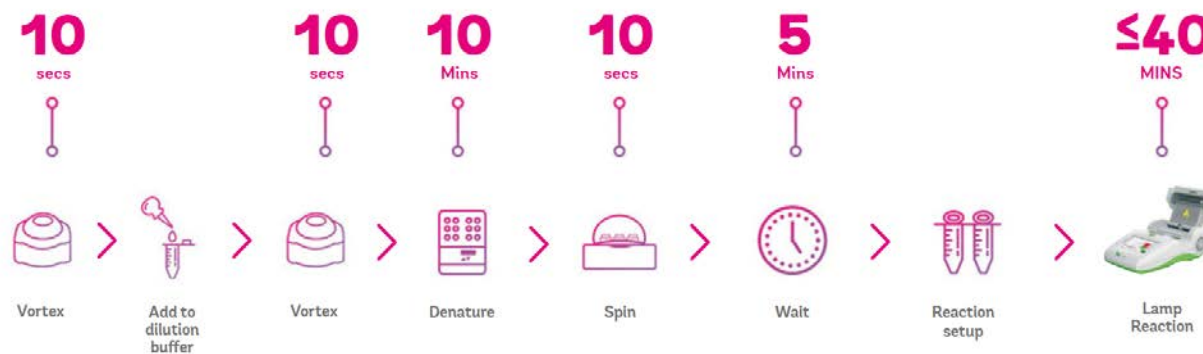
- 0% cross-reactivity with panel of organisms including *M hominis*, *Trichomonas vaginalis* & *Ureaplasma urealyticum*
- Confirmed detection of multiple *M genitalium* strains: G37, M30 & TW48
- 30 Test Kit: 12 months expiry – 28 days open kit stability

Initial Clinical Data		
Urine	96.7%	Relative Sensitivity
	100%	Relative Specificity
Vaginal Swab	96.7%	Relative Sensitivity
	100%	Relative Specific

## Other STI Tests

- Detect and differentiate CT & NG
- Same sample type and protocol as Mgen

- Detect and differentiate HSV 1 & 2
- Lesion swabs in transport medium
- 100% sensitivity & specificity vs PCR

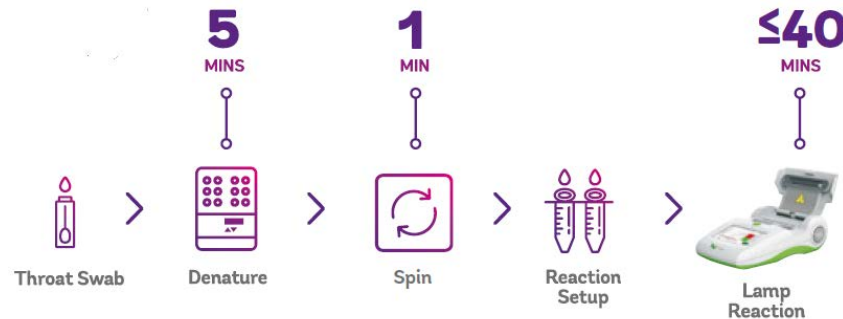


## Bacterial Meningitis Tests

**hg** Meningococcus

**hg** Meningococcus  
*Direct CSF*

- Direct detection from throat swab and CSF
- Simple protocol
- Specific detection for children < 5 yrs with swab
- Multi-site UK study vs invasive samples ongoing

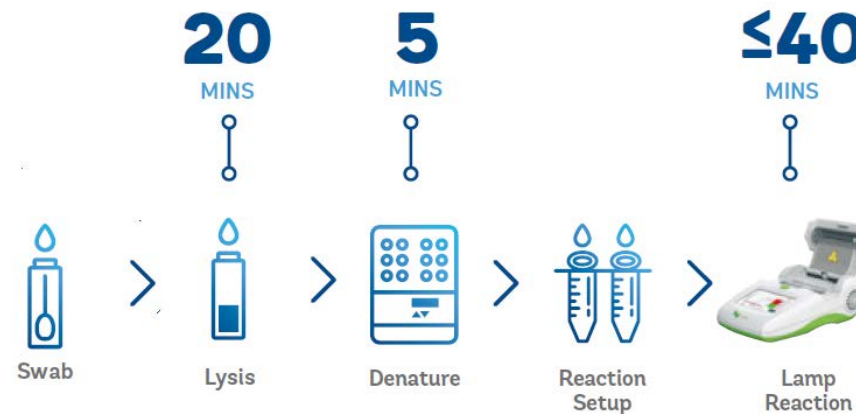


**hg** Pneumo/Meningo  
*Combo*

- Multiplex testing for Pneumococcus & Meningococcus – covers 90% of cases
- Direct from CSF – no extraction

## Group B Streptococcus

- Validated with combined rectovaginal swabs for intrapartum testing
- Also compatible with blood/CSF for neonatal testing



- 100% detection of clinical isolates in German GBS centre, Aachen<sup>1</sup>
- Study of 400 pregnant women<sup>2</sup>: Sensitivity >92% - Specificity >95%

<sup>1</sup> Paper submitted for publication

<sup>2</sup> Curry *et al.*, Clinical Microbiology & Infection, 2018

**Saving Time.  
Saving Life.**



# **POSEBNOSTI HPV INFEKCIJA U TRUDNOĆI I DJEČJOJ DOBI**

**Mihael Skerlev, Suzana Ljubojević Hadžavdić**

**Klinika za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra  
Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu**



# VERTIKALNI PRIJENOS HPV

- Rizik od prenošenja virusa na dijete se smatra *vrlo niski!*
  - Prijenos HPV u trudnica bez kliničkih znakova HPV infekcije: **1-18%**.
  - Prijenos HPV u trudnica s kliničkim znakovim HPV infekcije: **5-72%**.



MA Nobbenhuis, TJ Helmerhorst, van den AJ Brule, L Rozendaal, PD Bezemer, FJ Voorhorst, CJ Meijer. High risk human papillomavirus clearance in pregnant women: trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up postpartum. *Br J Cancer*. 2002 Jul 1;87(1):75-80;

# ANOGENITALNE BRADAVICE I TRUDNOĆA



**DA liječiti!!!!**

# LIJEČENJE ANOGENITALNIH BRADAVICA U TRUDNOĆI

- krioterapija
- ekskohleacija
- elektrokoaguacija
- kirurški
- trikloroocтена kiselina



- *Upotreba podofilina, podofilatoksina, 5-fluorouracila, sinekatehina(?), imikvimoda(?) tijekom trudnoće nije preporučljivo (teratotoksično??!).*

# LIJEČENJE ANOGENITALNIH BRADAVICA U TRUDNOĆI

- *Carski rez je indiciran kod trudnica:*
  - *gdje postoji opstrukcija vaginalnog kanala šiljastim kondilomima*
  - *ako bi vaginalni porod zbog brojnih kondiloma uzrokovao jako krvarenje!*



Centers for Disease Control and Prevention, Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2018





# HPV CJEPIVO I PERINATALNA HPV-INFEKCIJA

**prof. dr. sc. Jasmina Vraneš, prim. dr. med.**

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,  
Nastavni zavod za javno zdravstvo “Dr. Andrija Štampar”

[jasmina.vranes@stampar.hr](mailto:jasmina.vranes@stampar.hr)

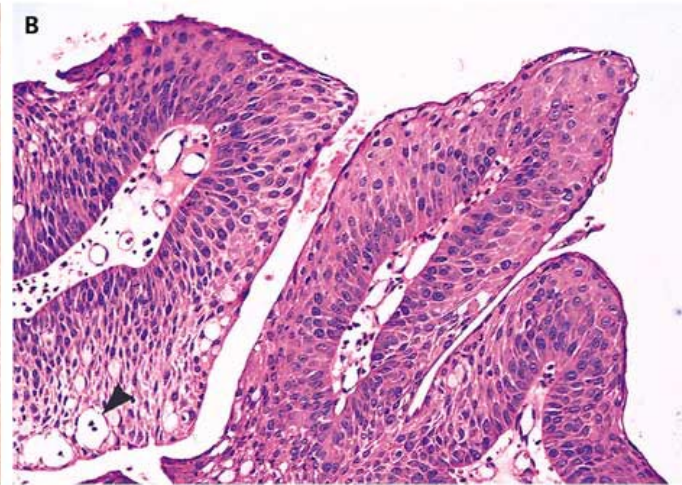
[jasmina.vranes@mef.hr](mailto:jasmina.vranes@mef.hr)



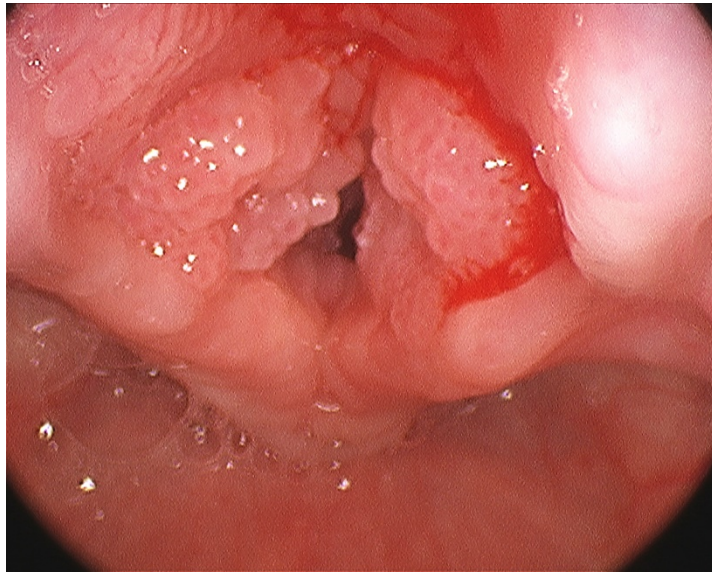
# HPV infekcija

- Niskorizični genotipovi i visokorizični genotipovi
- HPV tipovi izdvojeni u bolesnika s bradavičastom epidermodisplazijom (5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36, 46, 47 i 50)
- Kožni genotipovi (najvažniji 1-4, 10, 26-29, 37, 38, 41, 48 i 49)
- Sluznični ili anogenitalni genotipovi (najvažniji 6, 11, 13, 16, 18, 30-35, 39,40, 42-45, i 51-69)

# Djeca i adolescenti: najčešće benigne proliferativne promjene i nespolni prijenos



# Od svih kliničkih manifestacija u djece najproblematičnija RRP i ano-genitalni kondilomi



**FIGURE 2:** Case 2. Multiple papules converging in skin-colored plaques in the perianal region, prior to treatment

# Najčešće detektirani HPV genotipovi 6 i 11

- Prihvaćeno je da se novorođenče može zaraziti pri porodu
- Detekcija HPV-a u usnoj šupljini novorođenčadi varira od 4-87%
- Najviša vjerojatnost prijenosa tijekom poroda u HPV PCR-pozitivnih majki u kojih detektiran veliki broj kopija virusa
- Podudarnost genotipova u majke i djeteta od 57-69%, što govori za mogućnost postnatalnog prijenosa



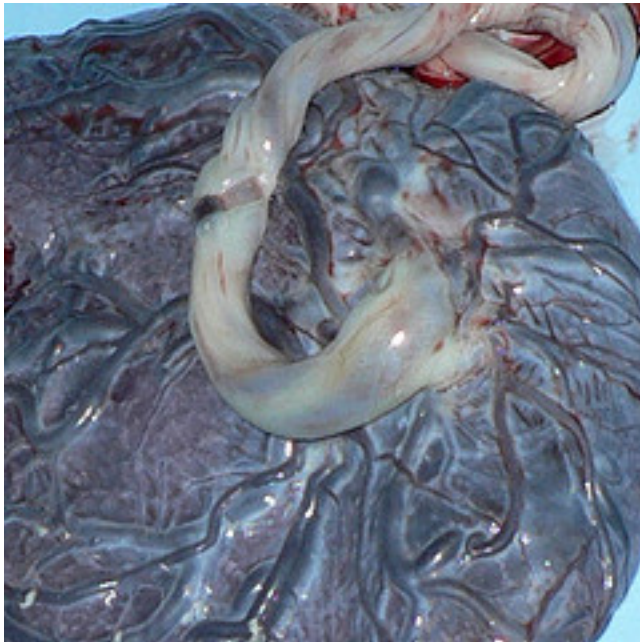
# Djeca: način prijenosa

- NESPOLNI PRIJENOS: izravni – autoinokulacija i heteroinokulacija (dokazano), te neizravni prijenos (moguće)
  - PRIJENOS OD MAJKE: perinatalni prijenos (dokazano), neizravni prijenos - kontaminirane površine kod poroda (moguće), te *in utero* (dvojbeno!)
- Perinatalni prijenos? Nema jednoznačnih zaključaka s kojom učestalošću perinatalna infekcija rezultira klinički vidljivom lezijom?
- SPOLNI PRIJENOS - Seksualno zlostavljanje

# Prenatalni prijenos

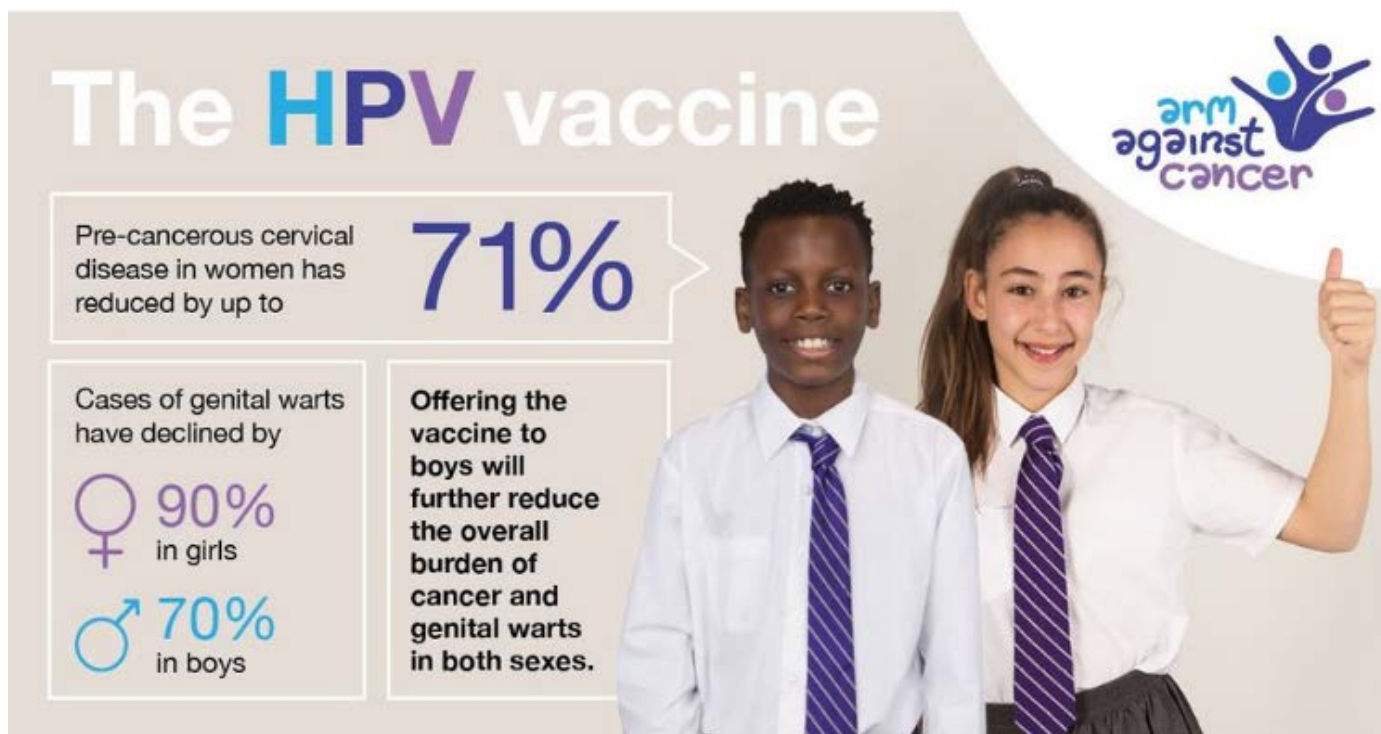
- HPV DNK je detektirana u:
  - amnijskoj tekućini,
  - plodnim ovojima,
  - placenti,
  - krvi iz pupkovine,
  - obriscima prikupljenim od djece porođene sekcijom,
  - u tkivima pobačenih fetusa!

## *In utero* prijenos i efekt na reproduktivno zdravlje



- Hematogeno preko placente?
- Spermom kod začeća?
- Ascendentno?

# Četvero- ili devet-valentno cjepivo: uključeni i najčešći niskorizični HPV genotipovi 6 i 11



**The HPV vaccine**

Pre-cancerous cervical disease in women has reduced by up to **71%**

Cases of genital warts have declined by

- ♀ **90%** in girls
- ♂ **70%** in boys

**Offering the vaccine to boys will further reduce the overall burden of cancer and genital warts in both sexes.**

arm against cancer



# Zaključak

- Cijepljenje oba spola protiv HPV infekcije može reducirati prevalenciju ove infekcije i eliminirati njezine implikacije na reproduktivno zdravlje i fertilitet,
- Upotreba cjepiva koja štite i od infekcije s najčešćim HPV genotipovima niskog rizika (6 i 11) rezultira dramatičnim smanjenjem prevalencije genitalnih bradavica u oba spola,
- Cijepljenje protiv HPV-a pokazalo je tako značajan učinak ne samo na snižavanje prevalencije premalignih lezija i incidencije karcinoma povezanih s infekcijom visokorizičnim genotipovima HPV-a, već i na snižavanje prevalencije HPV infekcije u djece - snižavajući mogućnost vertikalne transmisije virusa.

# Kronična hepatitis B virusna infekcija u trudnoći

Dr. sc. Ivan Kurelac dr med.

Klinika za infektivne bolesti “Dr Fran Mihaljević”  
Zagreb

# PREVALENCIJA HBV INFEKCIJE U HRVATSKOJ 0,7%

**25 000 NOSIOCA HBV VIRUSA**

OD TOGA 50% KANDIDATI ZA LIJEČENJE  
(KRONIČNI HEPATITIS)

7% anti HBc poz

>100 novih slučajeva HBV infekcije godišnje

Samo Anti HBs +  
znači cijepljenje  
Od 1999god 6.raz  
Od 2007 po porodu



dobrotvorni davatelji krvi 0,1%

**trudnice 0,2%;**

IVDU 3%

kod HIV bolesnika 5%

# Kronična HBV infekcija u trudnoći

## Rizik za majku

- Obično nema značajnijeg rizika

• Gestacijski diabetes OR 1,47, hemoragija, preuranjeni porod 16% - veći rizik u samo nekim studijama

## Rizik za dijete

- ne povećava smrtnost i nema teratogenog učinka
- **ALI ZNAČAJAN RIZIK TRANSMISIJE !!**
- Ako se to dogodi razvoj kronične bolesti i komplikacija u srednoj životnoj dobi

# ALI..... AKO JE PRISUTNA CIROZA POVEĆAN RIZIK I ZA MAJKU I DIJETE

## Rizik za majku

- Naročito kod dekompenzirane ciroze, kompenzirana može imati povoljan ishod
- MOGUĆ RAZVOJ DEKOMPENZACIJE U TOKU TRUDNOĆE
- UKUPNA SMRTNOST 1,8%
- Bil, PV, albumin, uzv/ ascites,trc
- **RIZIK DEKOMPENZACIJE AKO JE MELD SCORE PRIJE TRUDNOĆE BIO >10**

## Rizik za dijete povećan naročito kod dekompenzirane ciroze

Fertilitet u cirozi reduciran

- Redukcija u metabolizmu estrogena
- Pothranjenost
- Anovulacija/ amenoreja

# FETALNI ISHOD KOD TRUDNICA S CIROZOM

Živorodeni 60-75%

Pobačaj 20%

Prijevremeni porod <37 tj 20-45%

Niska porođajna težina 15-66%

Mrtvorodenost 1-4%

Prediktor ishoda ALBI score >2,7 ( 80% osjetljiv. za predvidjeti povoljan ishod)

# Novootkrivena HBV infekcija u trudnoći – kada započeti liječenje

HBV DNA >2000 IU (>10.000kopija), ALT povišen,

- Aktivna bolesti, terapija započinje odmah bez obzira na dob trudnoće
- Fibroscan nije relevantan niti odobren u trudnoći

ALT normalan, HBV DNA <2000 IU

- Antivirusno liječenje nije indicirano, praćenje svaka 3 mjeseca

# PONOVITI HBV DNA U 24/28 TJEDNU TRUDNOĆE

HBV DNA >200.000 IU (>1.000.000kopija),

- VISOKA OPASNOST ZA PRIJENOS HBV INEKCIJE NA DIJETE I UNATOČ CIJEPLJENJU I HBIG
- MOGUĆNOST TRANSPLACENTARNOG PRIJENOSA

INDICIRNA PROFILAKSA TENOFOVIROM

- DO PORODA + 4/12 TJEDANA NAKON (?)



# Prijenos HBV virusa s majke na dijete

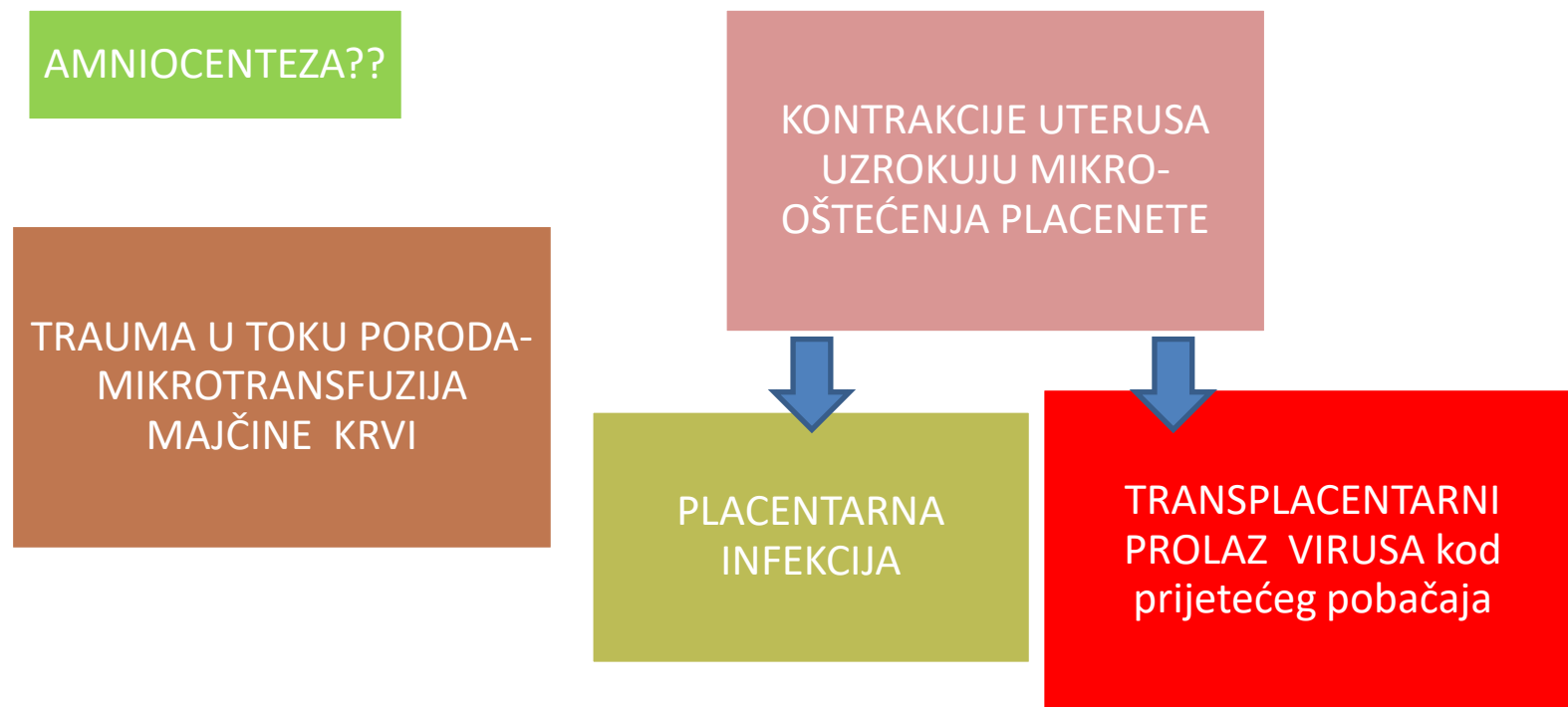
- Najčešće u toku samog poroda,
- Rijetko prije toga, transplacentarno
  
- **GLAVNI UZROK KRONIČNE HBV INFEKCIJE U CIJELOKUPNOJ SVJETSKOJ POPULACIJI**
- **U 90% SLUČAJEVA DJECA OSTAJU KRONIČNI NOSITELJI**
  
- **POTPUNO PREVENTABILNA**

# Prijenos HBV virusa s majke na dijete

## Najčešće u toku samog poroda

**GLAVNI UZROK KRONIČNE HBV INFEKCIJE U CIJELOKUPNOJ SVJETSKOJ POPULACIJI  
U 90% SLUČAJEVA DJECA OSTAJU KRONIČNI NOSITELJI**

TRANSPLACENTARNA HBV TRANSMISIJA( ANTEPARTUM) JE RIJETKA (3,7%)  
obično kod visokae viremije majke



# Lijek za HBV infekciju koje mogu dobiti trudnice s visokom viremijom – **Tenofovir disoproksil fumarat** doziranje 1x1 tbl bolničko povjerenstvo

TDF, LdT	LAM, ETV, ADV
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ FDA category B: animal studies have failed to demonstrate risk to fetus; no adequate or well controlled studies.</li><li>▪ Guidelines : <b>TDF preferred</b>; LdT can be used to prevent mother-to-child transmission in final trimester</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ FDA category C: effects on the fetus in animal studies, no studies in humans. Potential benefits may outweigh risks</li><li>▪ Guidelines: LAM can be used to prevent mother-to-child transmission (final trimester)</li></ul>

- ✓ EASL: **TDF only**
- ✓ AASLD: LMV, LdT, and **TDF (preferred)**

LdT: telbivudine; LAM: lamivudine; ETV: entecavir

# 3 GLAVNE MJERE ZA GLOBALNU ERADIKACIJU KRONIČNE HBV INFEKCIJE

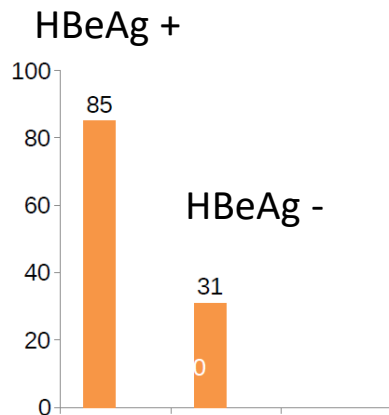
HBV cjepivo unutar 12 sati od poroda ( + 1, 6  
mj)

HBIG unutar 12 sati od poroda

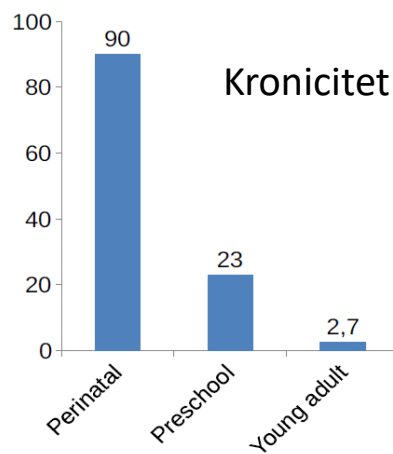
Tenofovir profilaksa u toku trudnoće kod majke ( 24 tj  
trudnoće i kasnije ako >1 mil kopija HBV DNA)

# REDUKCIJA PRIJENOSA HBV PRIMJENOM HBV CIJEPIVA I HBIg - samo 4,3% inficiranih

## HBV Transmission rates before vaccination

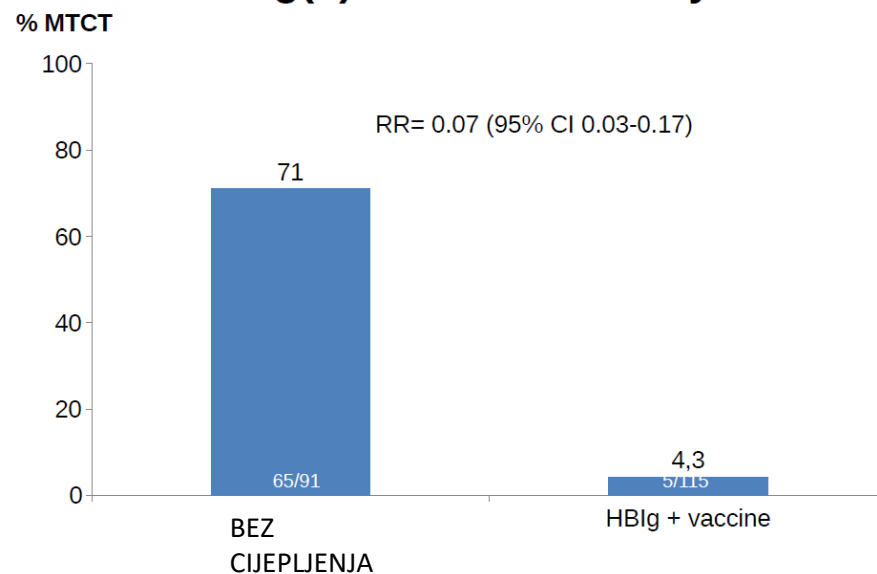


Beasley, Am J Epidemiol 1977;105(2):94-98



Chang, Sem Fetal Neonatal Med (2007) 12, 160e167

## HBIg + vaccine vs PLB for MTCT in HBeAg(+) CHB: meta analysis



# AKUTNA JETRENA BOLEST KOD TRUDNICE

- VIRUSNI HEPATITIS
- **HAV**
- **HEV**
- HBV? ( CIJEPLJENA POPULACIJA <32 GOD)
- HCV?
- NEINFJEKTIVNI UZROCI



# ANTENATALNA SKRB I PERINATALNI ISHOD TRUDNOĆA KOMPLICIRANIH TORCH INFEKCIJOM

---

Prof.dr.sc.Vesna Elvedi-Gašparović

Dr.sc. Petrana Beljan

*Klinika za ženske bolesti i porođaje KBC Zagreb,  
Petrova*

# CILJ ANTENATALNE SKRBI

---

**Osigurati porođaj zdravog djeteta s  
minimalnim rizikom za majku**

OCJENA KVALITETE ZDRAVSTVENE SKRBI ŽENA:

% trudnica koje kontroliraju trudnoću od 1 tromjesečja



# INFEKCIJE U TRUDNOĆI 0,5-2,5%

1

## IN UTERO:

- ascendentno,
- transplacentarno

2

## INTRA PARTUM:

- genitalni trakt

3

## POST PARTUM:

- majka, ostali

4

## ”VERTIKALNI PRIJENOS”

- jedinstveni put prijenosa s majke na fetus



# KONGENITALNA TOKSOPLAZMOZA

---

- Što je infekcija stečena ranije u trudnoći, manja je mogućnost infekcije fetusa, ali je bolest teža
- Što je infekcija stečena kasnije, infekcija fetusa je češća, ali je bolest blaža

subklinička infekcija (75-90%)  
POTPUNO BEZ SIMPTOMA U DALJNJEM ŽIVOTU

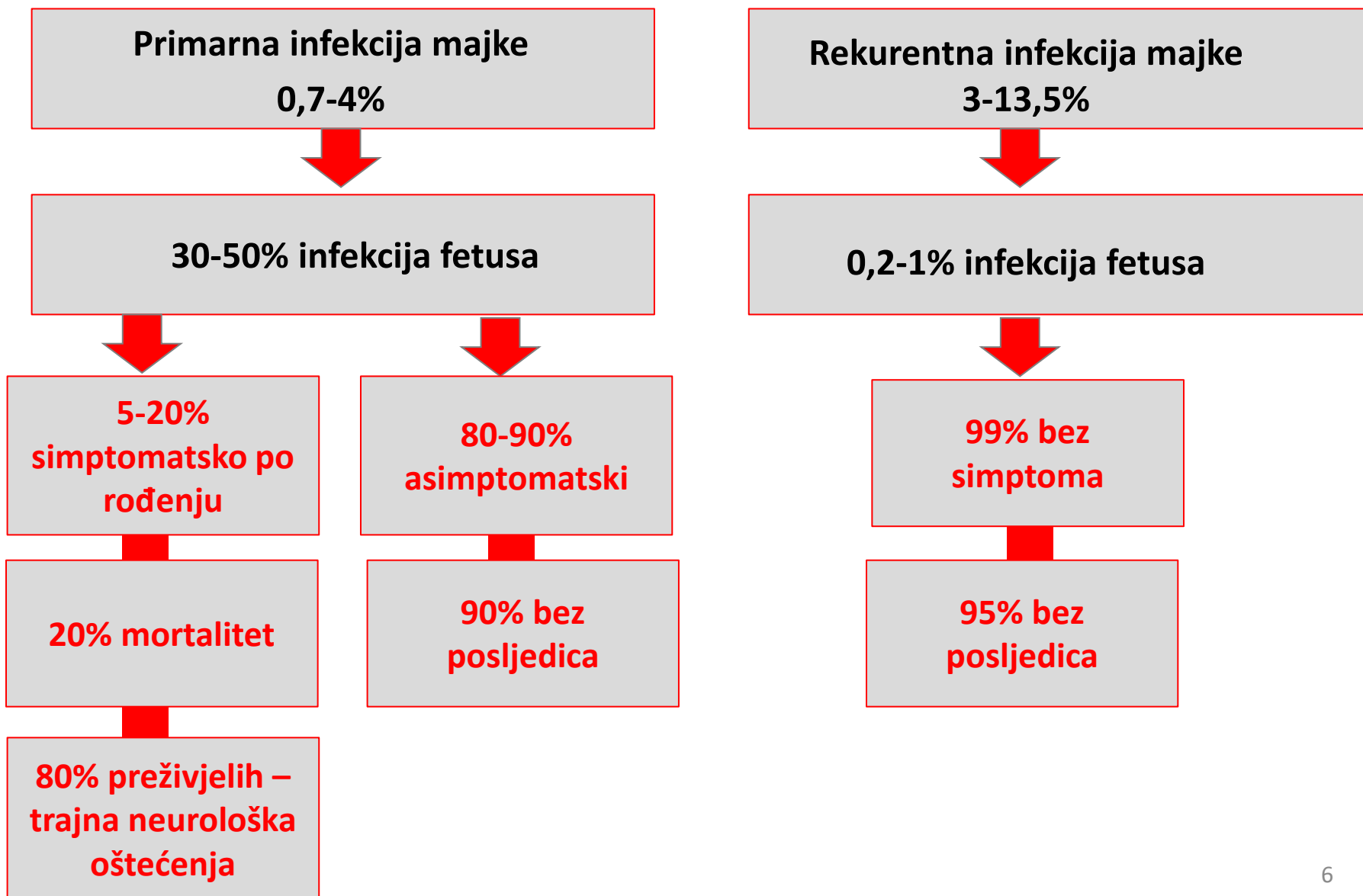
# KONGENITALNA TOKSOPLAZMOZA

- Korioretinitis
- Hidrocefalus
- Intrakranijske kalcifikacije

**SIMPTOMATSKA  
BOLEST**



# CMV INFEKCIJA U TRUDNOĆI



# UZV BILJEZI CMV INFEKCIJE

---

- Periventrikularne kalcifikacije
- Cerebralna ventrikulomegalija
- mikrocefalija
- Hiperehoga crijeva fetusa
- Hepatosplenomegalija
- Polimikrogirija
- Cerebelarna hipoplasija
- Periventrikularne ciste

- Uvećana cisterna magna
- IUGR
- Odstupanje u količini plodne vode
- Ascites
- Hidrops fetusa
- Placentomegalija

# RUBELA U TRUDNOĆI

---

## KONGENITALNA RUBELA INFEKCIJA

- Spontani pobačaj
- Intrauterina smrt ploda
- IUGR
- Asimptomatska

## KONGENITALNI RUBELA SINDROM

- Oštećenje sluha
- Srčane greške
- Katarakta
- Glaukom
- Retinopatija

# VARIČELA U TRUDNOĆI

90% trudnica je imuno  
Primarna infekcija u trudnoći

## MAJKA:

rijetka (2% u općoj populaciji >20 godina)

- izrazito teška klinička slika
- pneumonija (češća u trudnica koje puše)
- infekcija u terminu porođaja-  
novorođenačka varičela!

## FETUS:

8- 20 tj trudnoće- kongenitalni varičela sindrom

- ožiljci na koži,
- hipoplazija ekstremiteta,
- oštećenja CNS-a i oka,
- iznenadna smrt novorođenčeta (mortalitet 30%)

MEHANIZAM INFEKCIJE NEPOZNAT

(maternalna viremija-infekcija posteljice-infekcija fetusa?)

# KONGENITALNA VARIČELA

Kliničke karakteristike kongenitalnog varičela sindroma:

- ožiljci na koži,
- atrofija očnog živca,
- katarakta,
- korioretinitis,
- mentalna retardacija,
- hipoplazija i atrofija ekstremiteta,
- mikrocefalija,
- hidrocefalus,
- stenoza crijeva,
- SGA
- epilepsija





# PARVO B19 U TRUDNOĆI

---

- 35-53% trudnica IgG AT poz
- Akutna B19 infekcija u trudnoći: 3,3-3,8%
- 10% spontanog pobačaja <20tj trudnoće  
<1% u drugoj polovici trudnoće
- Virus nije teratogen

# KONGENITALNA INFEKCIJA

---

- Parvo B19 citotoksičan za fetalne E
- teška fetalna anemija
- hidrops
- trombocitopenija
- zatajivanje srca (Hb<2g/dl)
- generalizirani edemi
- fetalna smrt

# HERPES SIMPLEX VIRUS U TRUDNOĆI

---

- HSV 1: 30-50% novih genitalnih infekcija!!
- Najveći rizik: primarna genitalna infekcija majke u vrijeme porođaja
- Opasnost subkliničkih infekcija!  
(cerviks, vulva, perineum)

# Klinički aspekti rane neonatalne sepsse i meningitisa

Emilja Juretić

*Klinika za ženske bolesti i porode  
KBC Zagreb  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*

Bakterijske infekcije u novorođenčadi  
(prvenstveno sepsa i meningitis) uzrokuju  
**znatni morbiditet i mortalitet.**



Trajne neurološke posljedice  
rezultat su

- **upale središnjeg živčanog sustava,**
- **septičnoga šoka i**
- **hipoksemije.**

Incidencija je rane novorođenačke seapse niska, oko 1 ‰.

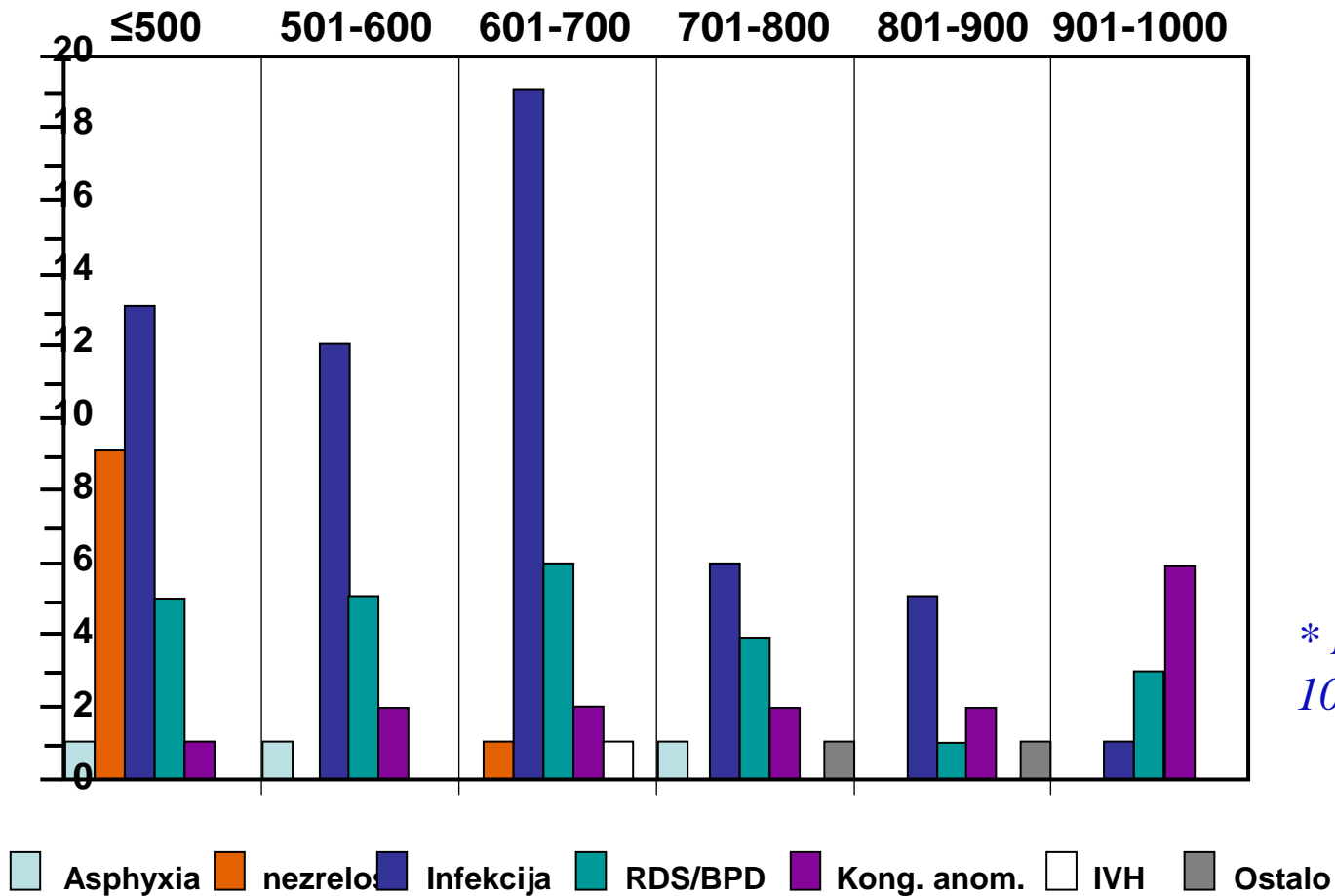
Višestruko je veća (**20-100 x**) u novorođenađadi vrlo niske i ekstremno niske rodne mase.

Čak jedna četvrtina do jedne trećine septične novorođenađadi razvije meningitis.

Infekcija je uzrok smrti >10% novorođenađadi u jedinicama intenzivnog liječenja.

# Mortalitet u novorođenčadi < 1000 g

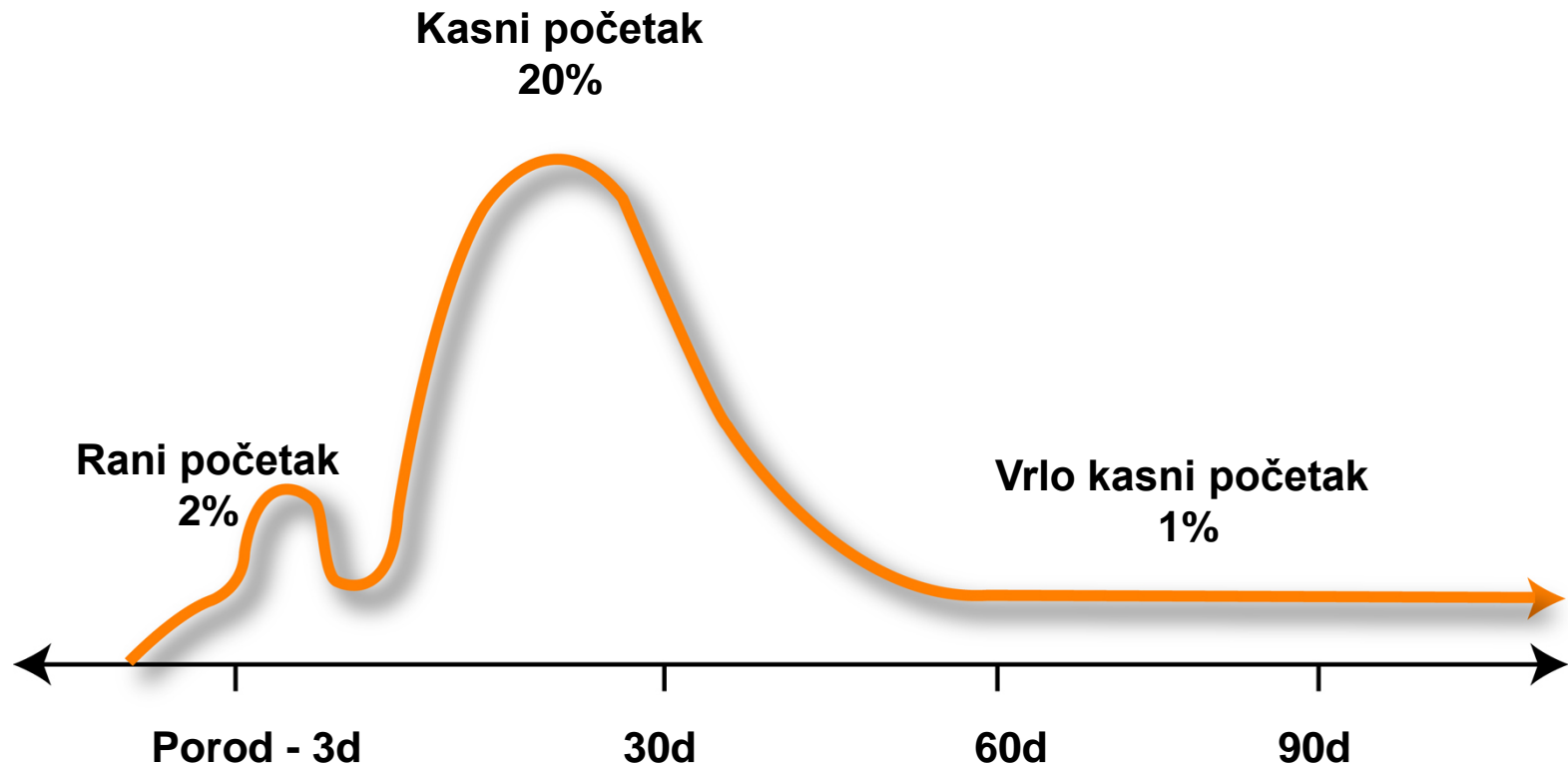
*Uzroci mortaliteta prema težinskim skupinama*



*\* Barton et al. Pediatrics  
103: 446, 1999*

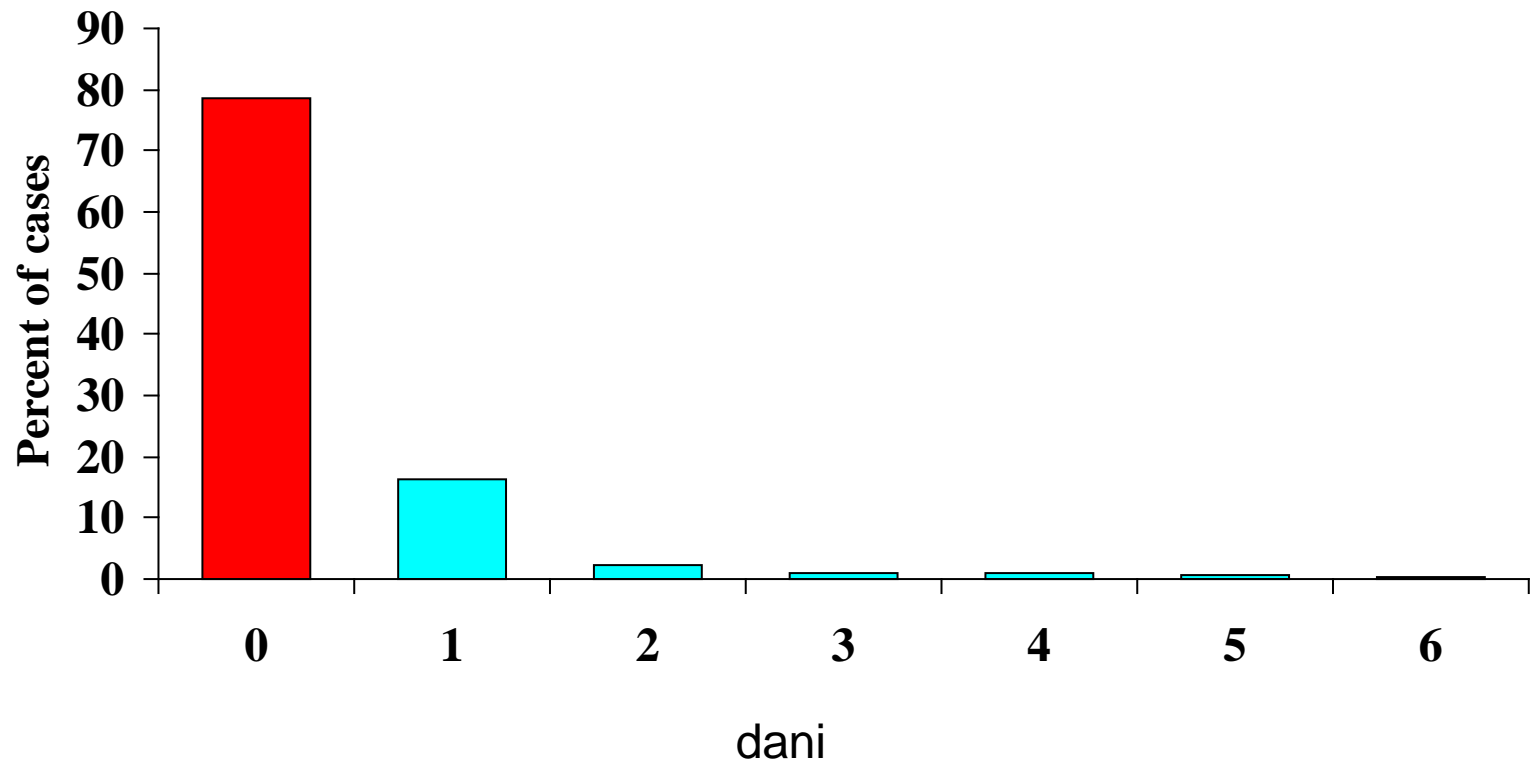
# Podjela neonatalnih infekcija prema vremenu javljanja od rođenja

Rane infekcije: 0-3 dana u bolnici, 0-7 dana izvan bolnice





# Učestalost rane neonatalne infekcije po danima u 1. tjednu



# Neonatalna sepsa

<b>Karakteristike</b>	<b>vrlo ranog početka</b>	<b>ranog početka</b>	<b>kasnog početka</b>
vrijeme nastanka	< 12 sati	> 24 sata a < 3 dana	7 – 30 dana
majčini rizični faktori	skoro uvijek prisutni	često prisutni	rijetko prisutni
<b>izvor organizama</b>	majčin genitalni trakt	majčin genitalni trakt	okolina i majka
klinička slika	<b>fulminantna, multisistem.</b>	širi spektar do asimpt.bakter.	multisistem. do fokalne
Smrtnost ovisi o gestaciji	10 – 40 %	5 – 15 %	5 %

Infekcija je uvijek prisutna u diferencijalnoj dijagnozi simptomatskog novorođenčeta.

Dijagnostička obrada na sepsu radi se 30-200 puta češće nego što je incidencija infekcije zbog

**kliničkih simptoma** koji imaju drugi uzrok i

zbog **rizičnih čimbenika** za infekciju u majke.

## Liječenje se antibioticima započinje vrlo često

(u 5-15 % sve novorođenčadi). Razlog je:

- nespecifična klinička slika i
- mogući fulminantni razvoj bolesti.

## Nepotrebno davanje antibiotika znači

- dulju hospitalizaciju i veće troškove
- nepotrebne procedure i testiranja
- odvajanje novorođenčeta od majke
- mogućnost razvoja rezistencije bakterija na antibiotike
- **disbiozu u novorođenčeta** (promijenjena nepatogena flora i imunološki odgovor na antigene u **kasnijem** razvoju)

Najčešći dijagnostički postupci u novorođenačkim odjelima imaju za cilj **isključiti infekciju**.

- identificirati rizične čimbenike
- učiniti detaljan klinički pregled
- ordinirati dijagnostičku obradu
- ordinirati terapiju

# Rizični čimbenici perinatalne infekcije – majčini:

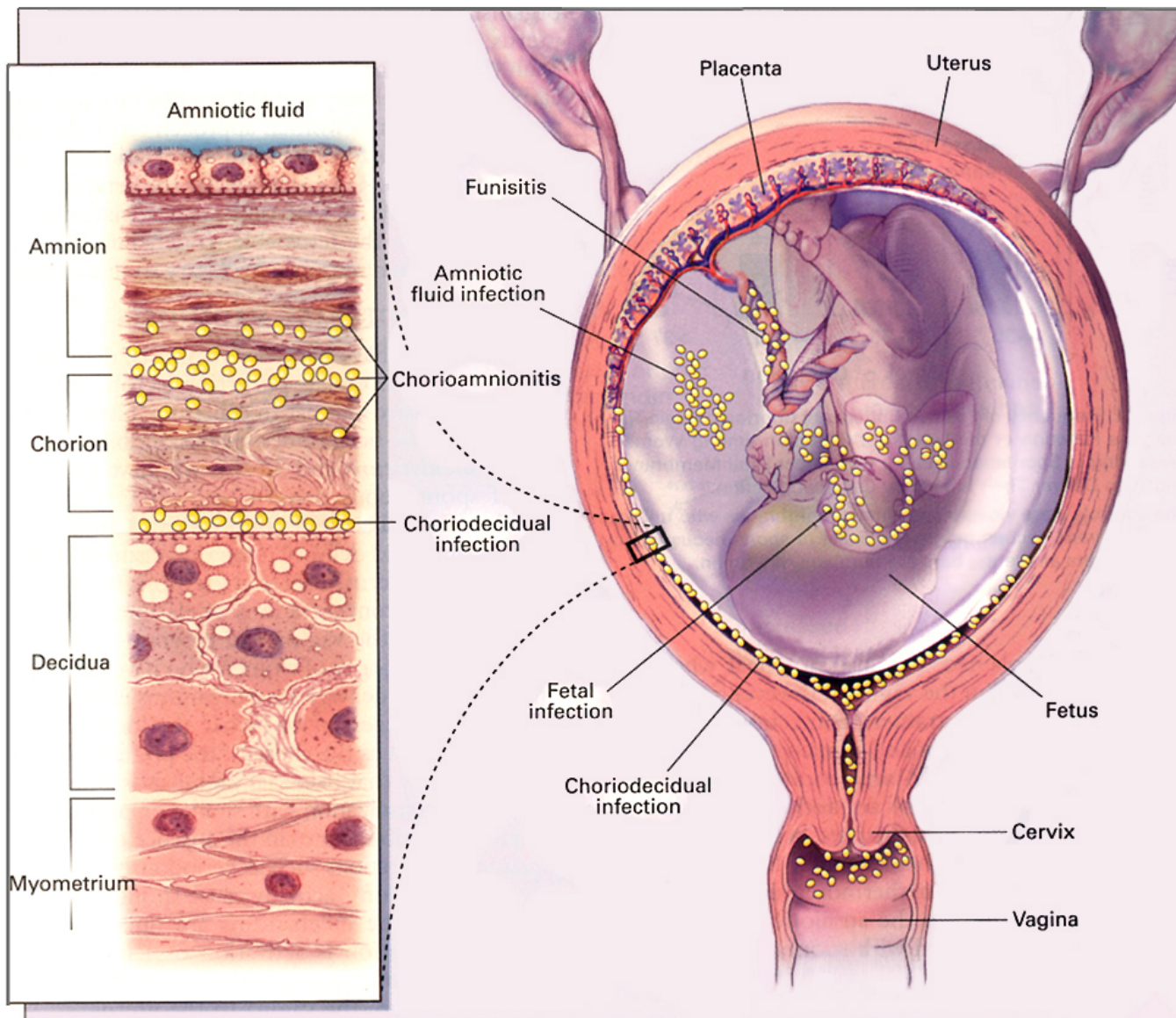
- prijevremeni porod
- prijevremeno prsnuće plodovih ovoja
- prolongirano prsnuće ( > 18 – 24 sata)
- povišena temperatura majke ( > 38 °C)
- intraamnijska infekcija
- kolonizacija  $\beta$ HSB
- $\beta$ HSB u urinokulturi
- prethodno dijete s ranom sepsom uzrokovanom  $\beta$ HSB
- peripartalne infekcije majke

- Rizik od sepse u **asimptomatske rizične** novorođenčadi je nizak (~1%), ali ipak 10 puta viši nego u nerizičnoj populaciji.
- **Samo opservacija nije dovoljna** da se isključi bakterijemija, čak i ako je provedena potpuna intrapartalna antibiotska profilaksa.

(Escobar, Ped. 2000.)

???

# Važnost korioamnionitisa u nastanku rane novorođenačke sepsse





# Klinička slika infekcije u novorođenčadi je nespecifična:

respiratorni distres, apneja, bradikardija,  
hipotonus, slaba perfuzija, šok,  
abdominalna distenzija, povraćanje,  
iritabilnost, konvulzije,  
hipotermija, povišena temperatura,  
rana žutica, petehije i purpura....

(Simptomi perzistiraju dulje od 12 sati, neovisno o terapiji.)

Infekcije se manifestiraju općim znacima kao sustavni inflamatorni odgovor novorođenčeta na prisutnost mikroorganizama i njihovih toksina.

- otkrivanje patogena preko staničnih receptora (najvažniji su TLR) koji prepoznaju molekulske oblike vezane uz patogen ili oštećenje
- aktivacija sekundarnih glasnika
- transkripcija gena za
  - citokine
  - kemokine
  - proteine komplementa
  - faktore koagulacije

# Neonatalni septični šok je stanje najveće hitnosti:

toksini bakterija,  
vazoaktivni citokini, proteolitički enzimi,  
slobodni radikali kisika,  
diseminirana intravaskularna koagulacija,  
trombocitopenija, neutropenija, hipotenzija,  
intersticijski edem,  
poremećena perfuzija tkiva i hipoksija  
*dovode do*

**multiorganskog zatajenja i smrti.**

## PREVENCIJA BOLESTI PRAVILNOM PREHRANOM OD NAJRANIJE DOBI

Zrinjka Mišak

Posljednjih nekoliko desetljeća porasla je učestalost nezaraznih, kroničnih bolesti. Etiologija ovih bolesti je multifaktorijalna, posljedica interakcije okolišnih i genetskih čimbenika. Budući da se u tom razdoblju genetski potencijal nije mogao značajnije promijeniti, pretpostavljeno je da bitnu ulogu imaju okolišni čimbenici koji djeluju već od samog začeća tijekom prenatalnog razdoblja i dalje tijekom ranog djetinjstva. Jedan od tih okolišnih čimbenika svakako je i prehrana. Sve je više dokaza da prehrana u ranoj dobi djeteta, ali i prehrana majke u trudnoći, ima utjecaj na djetetovo zdravlje ne samo tijekom djetinjstva nego i u odrasloj dobi. Bolesti koje se najčešće povezuju s tim učinkom su alergijske bolesti, pretilost, kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest tip II te celijakija.

Europsko društvo za alergiju i kliničku imunologiju (EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology) objavilo je 2014. godine još uvijek važeće preporuke primarne prevencije alergije na hranu. Prema njima se preporuča isključivo dojenje tijekom prvih 4 do 6 mjeseci života i nastavak dojenja tijekom dohrane, što je najbolji oblik prehrane za svu zdravu djecu, uključujući i dojenčad s pozitivnom atopijskom predispozicijom. Djeci s pozitivnom atopijskom predispozicijom, koja nisu na prehrani majčinim mlijekom, tijekom prva 4 mjeseca života preporučuje se hranjenje dojenačkim formulama na bazi hidroliziranih bjelančevina (ekstenzivnih ili parcijalnih hidrolizata s dokumentiranom preventivnom učinkovitošću), a nakon 4 mjeseca savjetuje se davati standardne dojenačke pripravke. Uporaba dojenačkih pripravaka na bazi soje i mlijeko drugih sisavaca (ovaca, koza, kobilu, deva..) ne sprječava alergiju i ne preporučuje se u prehrani zdrave dojenčadi. Odgađanje početka dohrane nakon 6. mjeseca ne sprječava alergiju i nije opravdano ni u zdrave dojenčadi, a ni u djece s atopijskom predispozicijom. Odgođeno uvođenje alergenijskih namirnica (kravljice mlijeko, jaja, riba, pšenica, jezgričavo voće, kikiriki,...) u prehranu dojenčeta ne sprječava alergiju pa se ne preporučuje bez obzira postoji li ili ne atopijska predispozicija.

Što se tiče celijakije, prema dosadašnjim spoznajama, na temelju velikih prospektivnih randomiziranih studija, pokazano je da vrijeme uvođenja glutena u dohranu kao ni količina uvedenog glutena ne utječu na razvoj celijakije u dječjoj dobi. Nadalje, isključivo dojenje, duljina isključivog dojenja i dojenje tijekom uvođenja glutena u dohranu ne smanjuju rizik od razvoja celijakije. Drugim riječima, način provođenja dojenačke prehrane (dojenje, vrijeme uvođenja glutena) ne utječe na razvoj celijakije u djetinjstvu i zato ne može poslužiti u svrhu prevencije.

Pretilost, koja je u današnje vrijeme poprimila pandemijske razmjere, kronična je metabolička bolest koja i izravno i neizravno utječe na duljinu života i zdravlje pojedinca te na morbiditet i mortalitet populacije. Stoga je primarna prevencija pretilosti u dječjoj dobi od izuzetne važnosti i treba ju, prema nekim autorima, započeti već i prije začeća. Postnatalno, osiguravanje odgovarajuće prehrane, odnosno promoviranje i podrška dojenju daje djeci najbolji start u životu i prevenira bolesti i kod majke i kod djeteta. Dosadašnja istraživanja su pokazala da dojenje smanjuje rizik za pretilost u djetinjstvu. Nakon dojenačke dobi, temelj primarne prevencije pretilosti jest usvajanje i pridržavanje prehrambenih navika

kojima se osiguravaju energijske potrebe prema razvojnoj dobi. Roditelji i djeca, u skladu s njihovom dobi, trebaju biti educirana o kvalitetnom izboru i načinu pripreme namirnica, o redovitosti, broju, veličini i sadržaju obroka te o važnosti provođenja svakodnevne 60-minutne tjelesne aktivnosti.

Zaključno, pravilna prehrana od začeca, pa čak i ranije, vrsta i količina hrane koju unose majka i dijete nakon rođenja omogućuju razvoj i razvoj djeteta u skladu sa zadanim genetskim potencijalom. Neodgovarajuća prehrana u najranijim razdobljima života može biti podloga za razvoj veće sklonosti kroničnim bolestima kasnije u životu.

# Oktenidinski antiseptici u neonatologiji

prof.dr.sc. Ruža Grizelj

Zavod za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu

Referent centar Ministarstva zdravstva za pedijatrijsku i neonatalnu intezivnu medicinu

Klinika za pedijatriju - KBC Zagreb

Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu

- Novorođenčad, ELBWI (RM<1000 g)
  - Nozokomijalne infekcije
    - Nezrelost imunološkog sustava
    - Produljena hospitalizacija
    - Učestale invazivne intervencije

# ekspozicija

## **HORIZONTALNI prijenos**

bolesnik-bolesnik

osoblje-bolesnik

kontaminirane tekućine

## **VERTIKALNI prijenos**

prenatalna antibiotska th.

kolonizacija majke

vaginalni porod

# kolonizacija

u prvim tjednima života kolonizirano je:

>50% nedonoščadi RM <1000 g

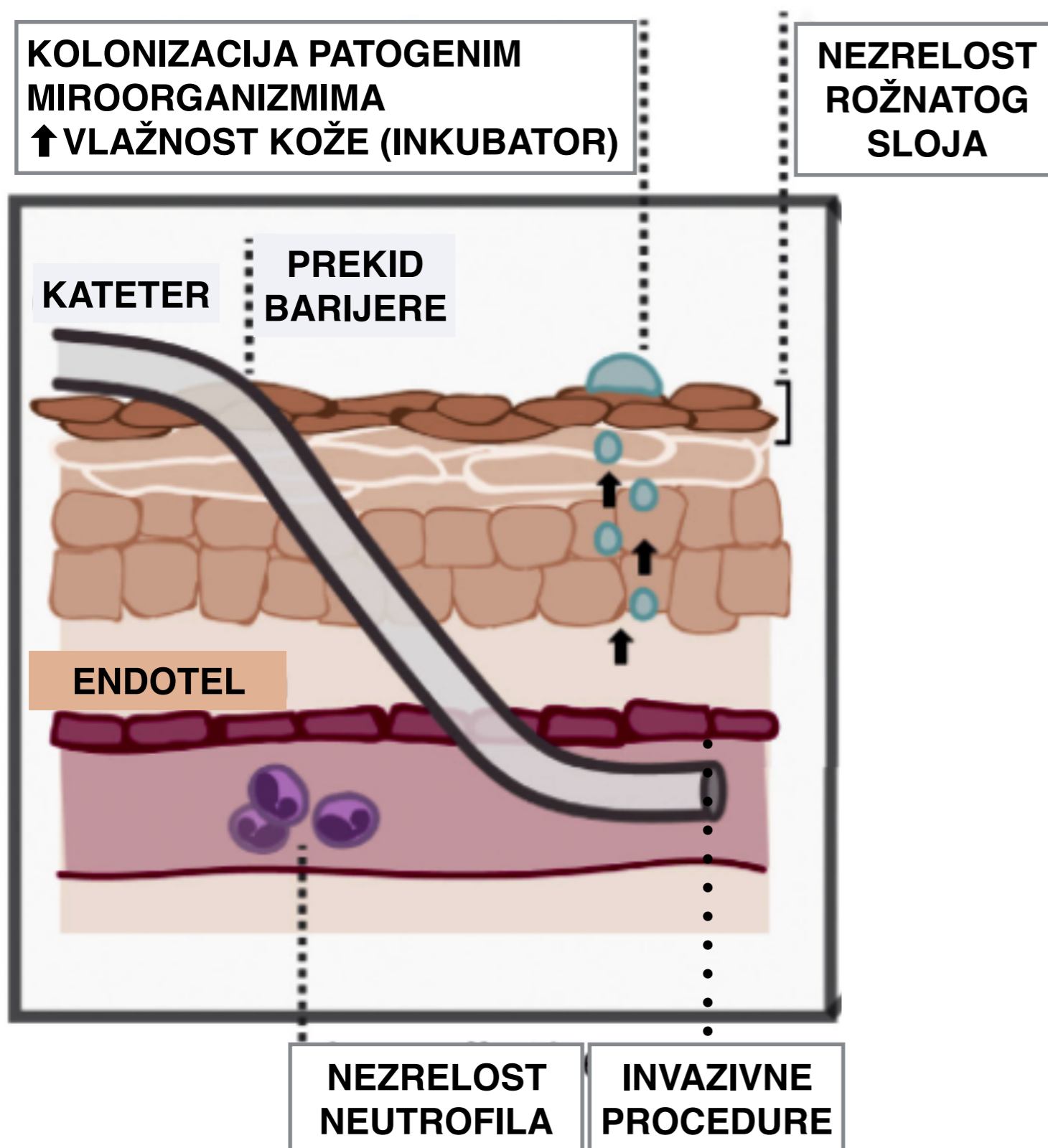
25-50% RM <1500 g

5-10% terminske novorođenčadi

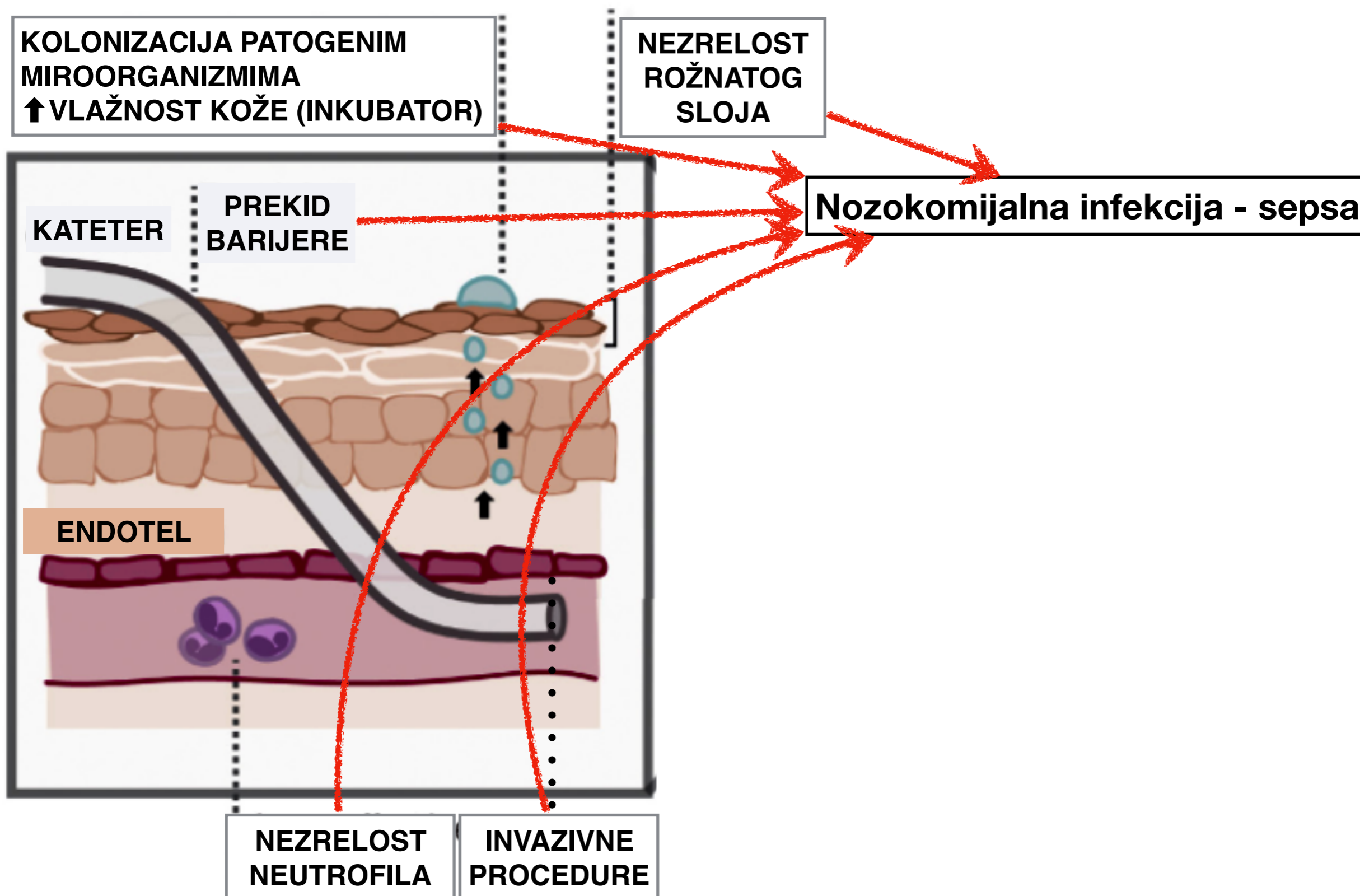
invazivna infekcija nastaje u oko 25% koloniziranih bolesnika



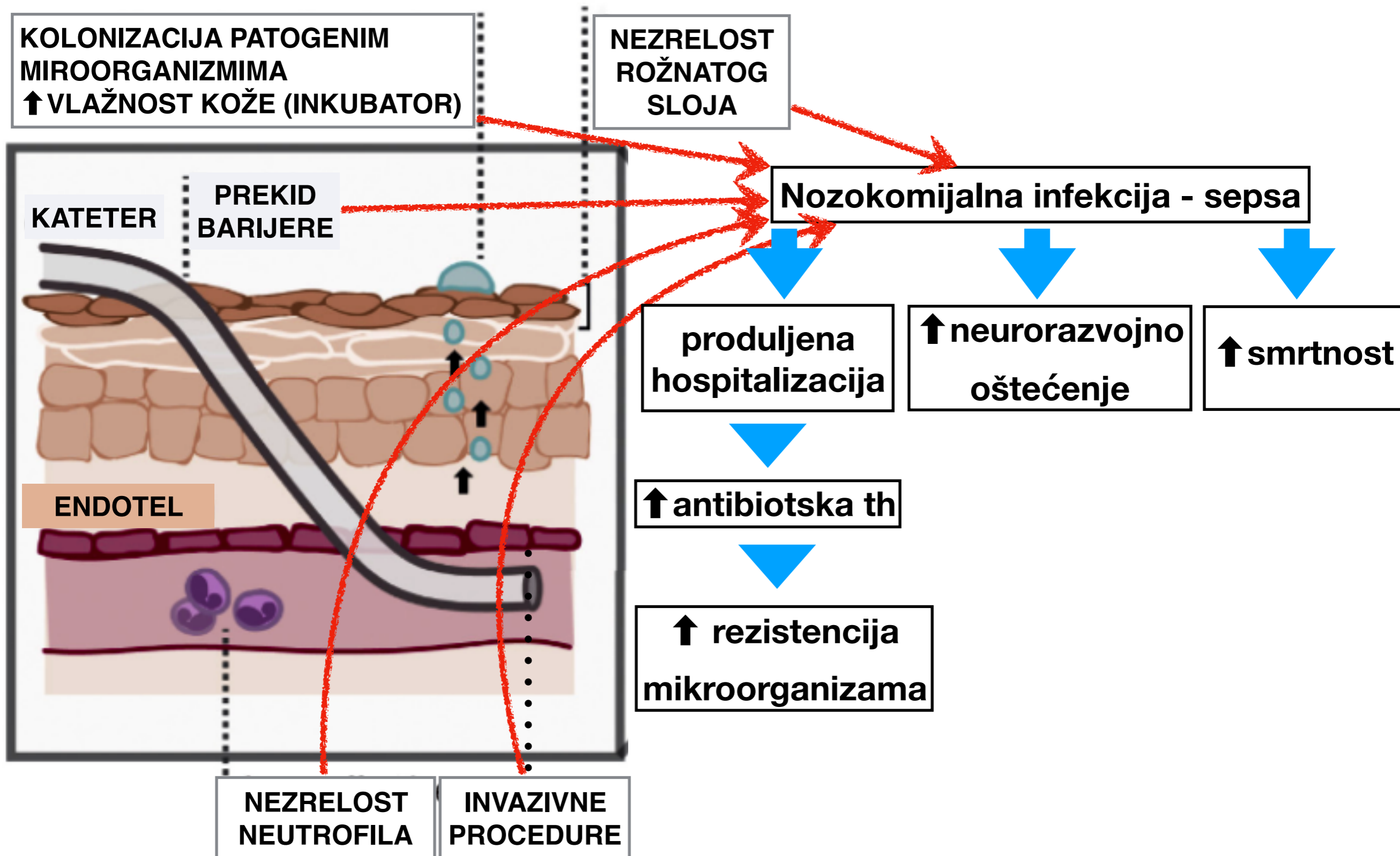
# rizični čimbenici za invazivnu infekciju



# rizični čimbenici za invazivnu infekciju



# rizični čimbenici za invazivnu infekciju



- IDEALNI ANTISEPTIK
- široki spektar baktericidnog i fungicidnog djelovanja, brzo i produljeno djelovanje, bez izazivanja mikrobiološke rezistencije, iritacije kože/sluznica i bez sistemne toksičnosti
- **sprječavanje infekcije je temelj dobre neonatalne skrbi**

- antiseptici - dekolonizacija kože - osnovna prevencija sepse u NICU
- preporuke za novorođenčad ne postoje

Rizici primjene u novorođenčadi/  
nedonoščadi:

Antiseptik	Oštećenje kože	Apsorpcija
<b>Klorheksidin</b>	Iritacija	Neruotoksičnost? Inhibicija glutation-peroksidaze, superoksid dismutaze i katalaze
<b>Povidon-jod</b>	opekline nekroza	Hipotireoza
<b>Alkohol</b>		Intoksikacija alkoholom



Lashkari HP, et al. Aqueous 2% chlorhexidine-induced chemical burns in an extremely premature infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012

# Oktenidin HCl

- etablirani antiseptik - koža, sluznice i rane
- nespecifično djelovanje, interakcija sa staničnom membranom mikroorganizma
  - ne izaziva rezistenciju
  - ne apsorbira se - nema toksičkog djelovanja
  - produljeno antimikrobno djelovanje
- alternativa starijim preparatima (klorheksidin, polividon-jod, triklosan)
- dekolonizacijski koncept
- indikacija: Eradikacija neželjene kolonizacije potencijalnim patogenima (MRSA, VRSA)
- smanjuju rizik kolonizacije i transmisije patogena - rizik infekcije

# Oktenidin HCl

- široki antimikrobni spektar: Gram+, Gram-, gljive, virusi (HepB, HSV)
  - Actinomyces, Streptococcus spp., Chlamydia, Mycoplasma, S. aureus (MRSA, VRSA), E.coli, K. pneumoniae, P. mirabilis, P. aeruginosa, S. epidermidis, E. faecalis, VRE, L. monocytogenes
- MIC = MIC antibiotika i antimikotika
- prednost pred antibioticima: nema rezistencije, sistemske toksičnosti, visoke lokalne koncentracije
- prednost pred ostalim antisepticima
  - antimikrobna aktivnost in vitro - 3-10 puta veća od klorheksidina
  - oktenidin > klorheksidin > povidon-jod

Antimikrobna minimalna inhibitorna koncentracija (MIC<sub>24</sub>) octenidina (µg/ml)

	S. aureus	MRSA	E. coli	P. aeruginosa	VRE	C.albicans
<b>Oktenidin</b>	2	1	2	2	4	1
<b>Klorheksidin</b>	8	2	8	32	16	4
<b>Povidon-jod</b>	512	256	1024	1024	1024	256

# OCTENISAN<sup>®</sup> LOSION ZA PRANJE

Aqua, Cocamidopropylamine, Oxide, PEG-7 Glyceryl Cocoate, Glycerin, Hydroxyethylcellulose, Lactic Acid, Octenidine HCl, Allantoin

- visoka efikasnost: MSSA, MRSA
- nema resorpcije
- ne oštećuje kožu nedonoščadi  
GD<27 tj.<sup>1</sup>
- dekontaminacija novorođenčadi  
koloniziranih s MRSA, MSSA
  - dugoročna učinkovitost 50-60%
  - smanjuje rizik infekcije i širenja
- octenidin: preporučeni kožni  
antiseptik za VLBWI u Njemačkoj<sup>2</sup>



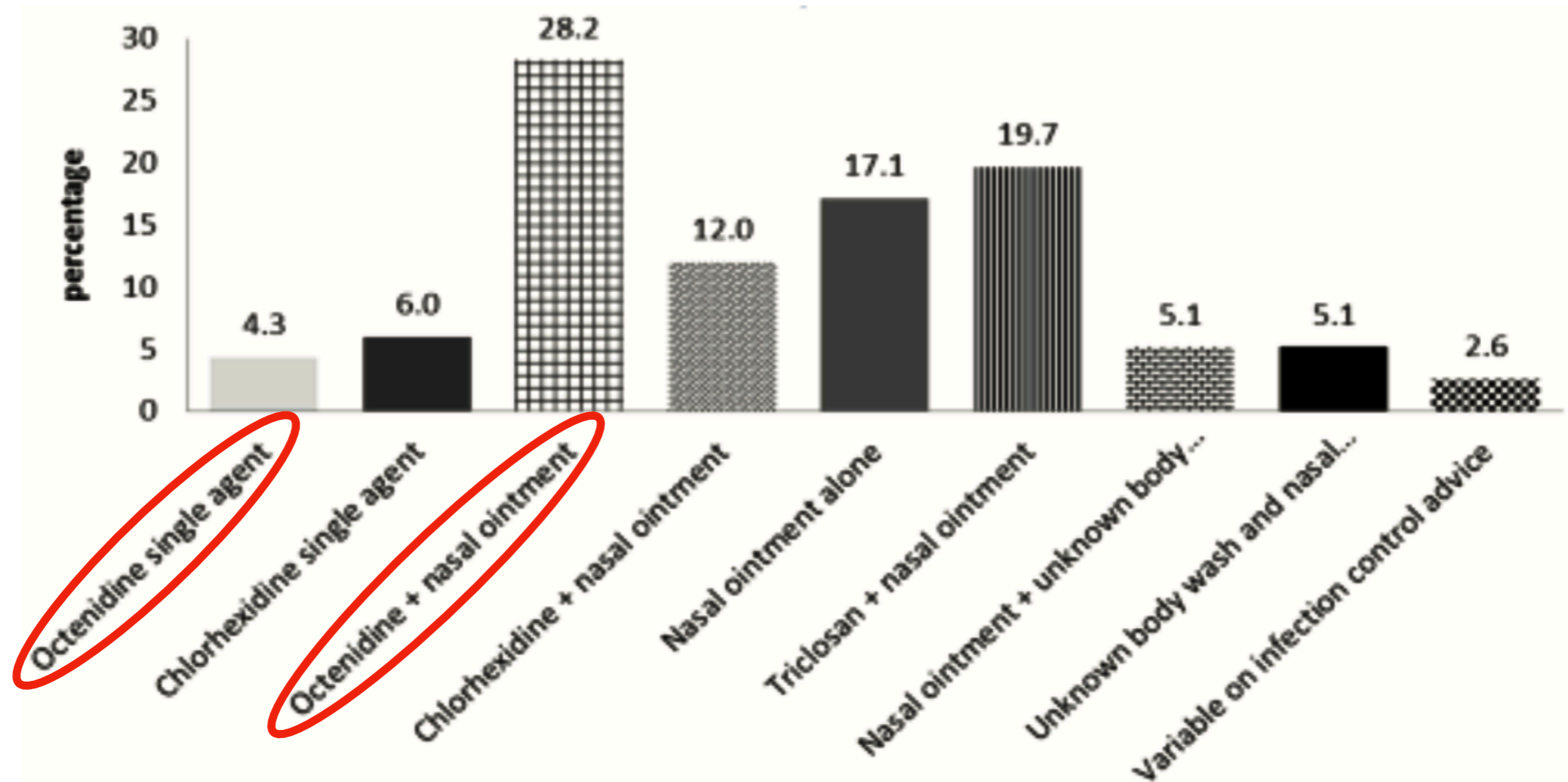
<sup>1</sup>Buhrer C, et al. *J Hosp Infect*, 2002

<sup>2</sup>Simon A, et al. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz



# Nacionalno istraživanje - Velika Britanija

## 198 NICU (87%)



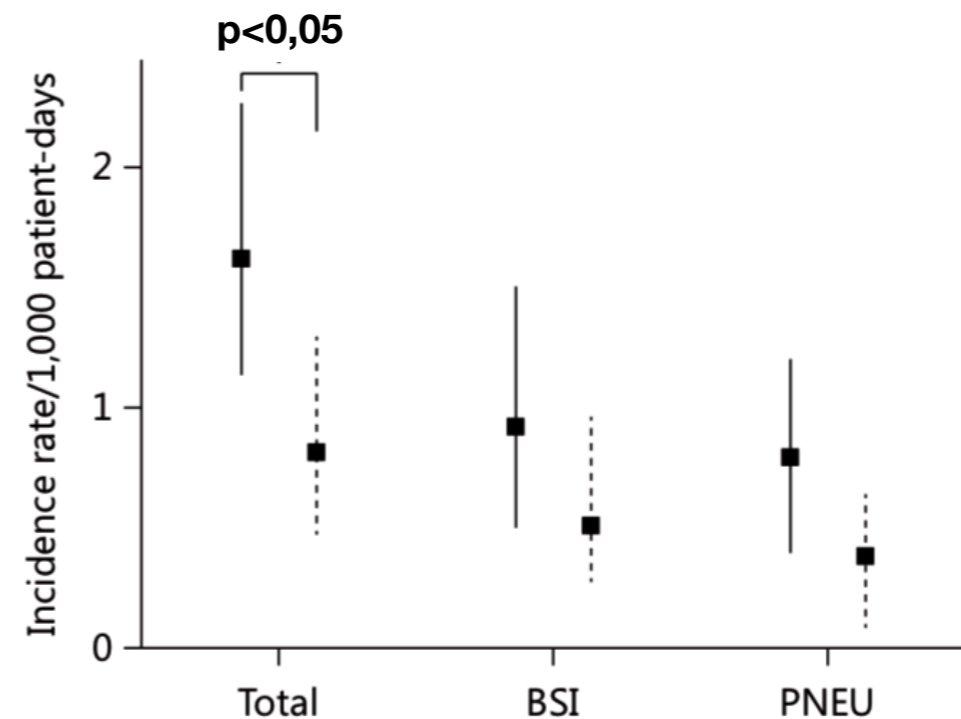
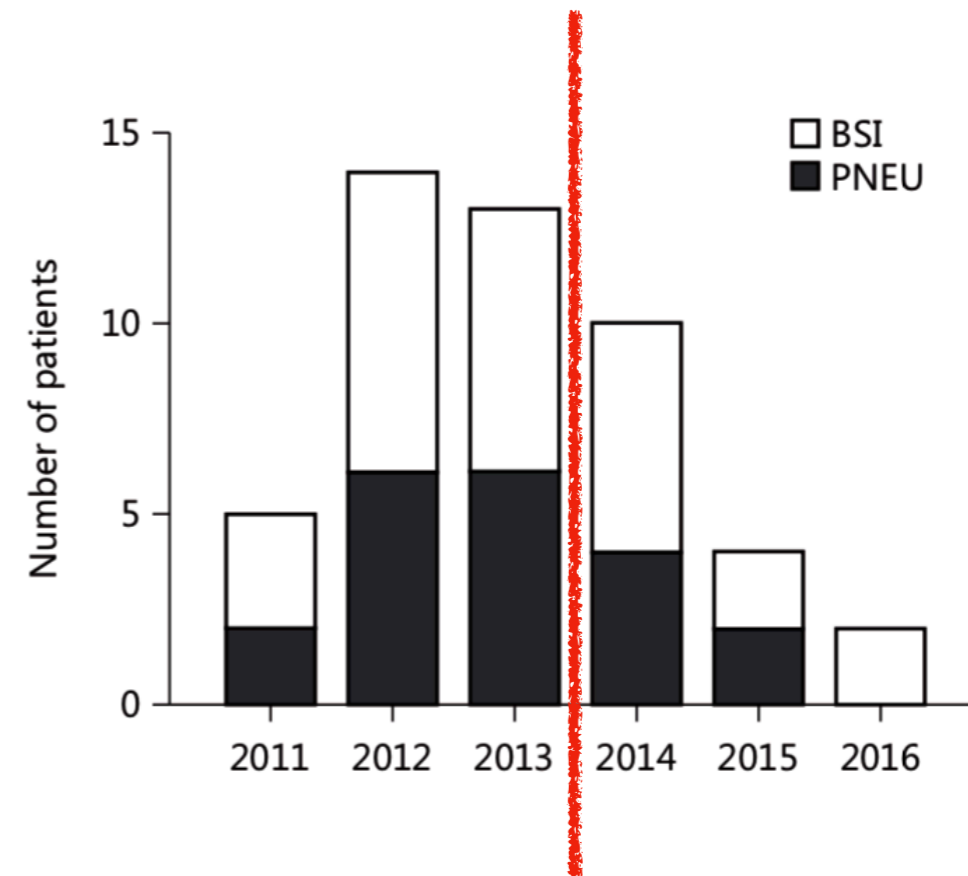
Types of treatment used for MRSA decolonisation. A combination of nasal ointment (Mupirocin or Naseptin) and bodywash (Octenidine, Triclosan or Chlorhexidine) is the most common combination for decolonisation.

Francis S et al. Infection control in United Kingdom neonatal units: variance in practice and the need for an evidence base. *J infect prev*, 2012

- MRSA - UK
- dekolonizacijski protokol za MRSA koloniziranu novorođenčad (GD 23-42 tj.)
- kupanje octenisanom 1x dnevno + mupirocin intranazalno 3x/dan - tijekom 5 dana
- dekolonizacija SVIH bolesnika do otpusta iz bolnice

	4 godine prije uvođenja protokola	2 godine nakon uvođenja protokola
MRSA kolonizacija	46	4
MRSA bakterijemija	4	0

- MSSA
- značajan morbiditet i mortalitet VLBWI
- dekolonizacija MSSA koloniziranih VLBWI (medijan RM  $981 \pm 292$  g) u 1. tjednu života
- 50% redukcija incidencije MSSA infekcija/1000 dana
- bez nuspojava i bez rezistencije na mupirocin (oktenidin+mupirocin)



- **NHS - National Health Service of the UK**
- St George's Healthcare, MRSA Protocol, Infection Control Policy, 2010
- Ashford and St. Peter's Hospitals, NICU Clinical Guideline, MRSA on Neonatal Unit, 2016
- Homerton University Hospital, Policy for the Control of MRSA, 2016
- Wales. Neonatal Guidelines, Chapter 6: Infection v2017.12
- Great Ormond Street Clinical Guideline: Control and Management of MRSA, 2015
- Portsmouth Hospitals NHS Trust. MRSA & MSSA Management Policy, 2019
- University Hospital Southampton, NHS Foundation Trust, MRSA Policy (Adults, Paediatrics & Neonates), 2019

# Smjernice za detekciju/dekolonizaciju/eradikaciju MRSA/MSSA pozitivnih bolesnika

- nadzorne kulture prilikom primitka i potom 1x/tjedno
- MRSA: nos, aksila, prepone, perineum, rub vlasišta i pupkovina
- MRSA +
  - IZOLACIJA
  - DEKONTAMINACIJSKI PROTOKOL
  - Mupirocin - 3x/dan u svaku nosnicu - 5 dana
  - Octenisan - pranje 1x/dan - 5 dana
    - prebrisati nerazrjeđenim Octenisanom cijelo tijelo i glavu i ostaviti da djeluje 1 minutu
    - posebna pozornost na aksile, prepone i perigenitalnu i perianalnu regiju i vrat
    - iza svakog pranja - čista odjeća, posteljina...
  - ponviti nadzorne kulture nakon 48 sati
    - pozitivne - ponoviti dekontaminaciju



# *Osipne bolesti dječje dobi*

Branko Miše

Klinika za infektivne bolesti “Dr.Fran Mihaljević”



# Osip

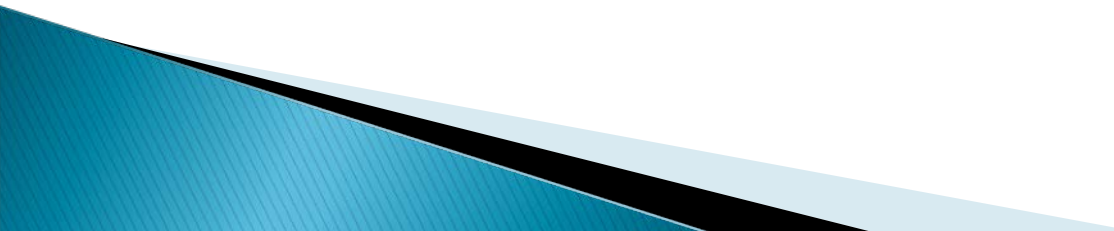
- ▶ relativno čest - naročito u djece
- ▶ uzroci i mehanizmi nastanka različiti
  
- ▶ čest razlog osipu - infekcije
- ▶ tzv. vrućica s osipom = infekcijski osip



# Osip

- ▶ **naglo** nastaje, po većoj površini kože
- ▶ ograničene promjene **nisu osipi**
  
- ▶ promjene na koži – *egzantem*
- ▶ promjene na sluznicama - *enantem*

# Osip

- ▶ neki osipi lako prepoznatljivi
  - ▶ prema **morfologiji** lezija
    - ▶ makulopapulozni
    - ▶ eritematozni
    - ▶ vezikulobulozni
    - ▶ petehijalni
- 

# Osip

- ▶ **morfologija** osipa
- ▶ **evolucija** i vremenski slijed pojavljivanja
- ▶ **distribucija** osipa
- ▶ pridruženi drugi znaci bolesti
  
- ▶ ponekad i postaviti dijagnozu

# Bolesnik s febrilnim osipom

- ▶ prepoznavanje **težine bolesi**
  - septična bolest
  - bakterijska bolest
  - virusna bolest
  - imunološki uzrokovana bolest
- ▶ potreba **izolacije** bolesnika
- ▶ potreba **profilakse** izloženih osoba

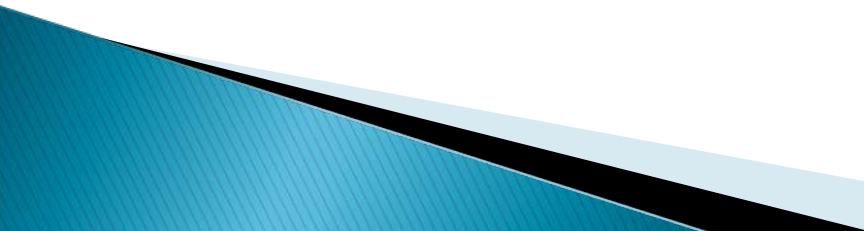
# Septična bolest s petehijama

- ▶ **petehijalni osip**, purpura
- ▶ makulo(papule) nejasnih granica
- ▶ osip „**razbacan**” – embolije bakterijama
- ▶ identične promjene na organima
- ▶ **broj** promjena – količina bakterija u krvi
- ▶ evolucija osipa – razvoj prema nekrozi
- ▶ zaustavljanje osipa liječenjem

# Petehijalni osip

- ▶ najčešće
  - ▶ u **virusnoj** bolesti
  - ▶ zbog **naprezanja**
  - ▶ **streptokoknoj** angini
- ▶ ponekad i neinfektivnim bolestima
  - ▶ vaskulitisi
  - ▶ trombocitopenije

# Bakterijska bolelost s osipom

- ▶ uglavnom **eritematozni** osip
  - ▶ često i crvenilo sluznica - **mukokutani sindrom**
  - ▶ crvenilo kože - brojni uzroci
  - ▶ infektivni uzroci nisu tako brojni
- 

# Bakterijska boleost s eritemom

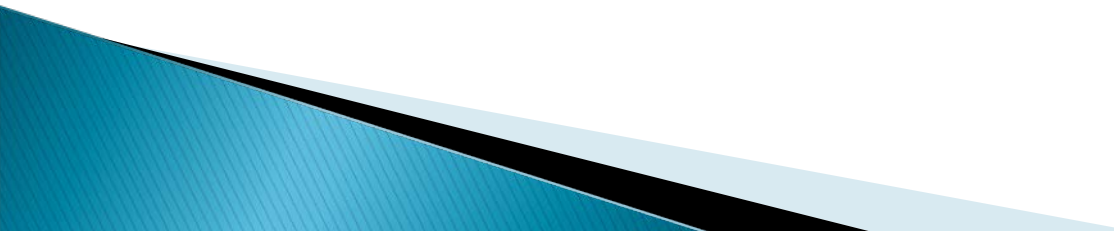
- ▶ *BHS grupe A*
- ▶ *Staphylococcus aureus*
  
- ▶ šarlah
- ▶ TSS
- ▶ SSSS



# Virusni osipi

- ▶ makulopapulozni i vezikulobulozni osipi
- ▶ makulopapulozni osipi – najčešći
  - ▶ velik broj uzročnika
  - ▶ u imunokompetentnih blaže bolesti
- ▶ vezikulo(bulo)zni osipi
  - ▶ VZV i HSV

# Makulopapulozni virusni osipi

- ▶ enteroviroze
  - ▶ egzantema subitum
  - ▶ infekcijski eritem
  - ▶ nespecifični osipi u virusnih “neosipnih” bolestima
  - ▶ nekada česte ospice i rubeola - danas rijetke
- 

# Vezikulozni virusni osipi

- ▶ vezikule - mjehurići do **5 mm**
- ▶ > 5 mm – bule
  
- ▶ ne tako velik broj bolesti
- ▶ no česte bolesti s velikim brojem oboljelih

# Vezikulozni virusni osipi

- ▶ virusne bolesti
  - ▶ vodene kozice - herpes zoster
  - ▶ herpes simplex
- ▶ **pustula** - zamućena vezikula
- ▶ obično nastaje iz vezikule kao oblik razvojnog stadija

**TORCH i druge infekcije u trudnica i djece:  
epidemiologija, klinička slika, dijagnostika, terapija i prevencija**

## **Klinički aspekti i liječenje pneumokokne infekcije u trudnica i djece**

**Doc. dr. sc. prim. Rok Čivljak**

**Dr. Eva Huljev**

**Klinika za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević”  
Zavod za akutne respiratorne infekcije**





Oko 450 000 djece u svijetu umire godišnje od pneumokoknih bolesti<sup>1</sup>

Porast rezistencije bakterija na antimikrobne lijekove doprinosi sve težem liječenju pneumokokne bolesti

Prevenција postaje okosnica borbe protiv pneumokokne bolesti u djece

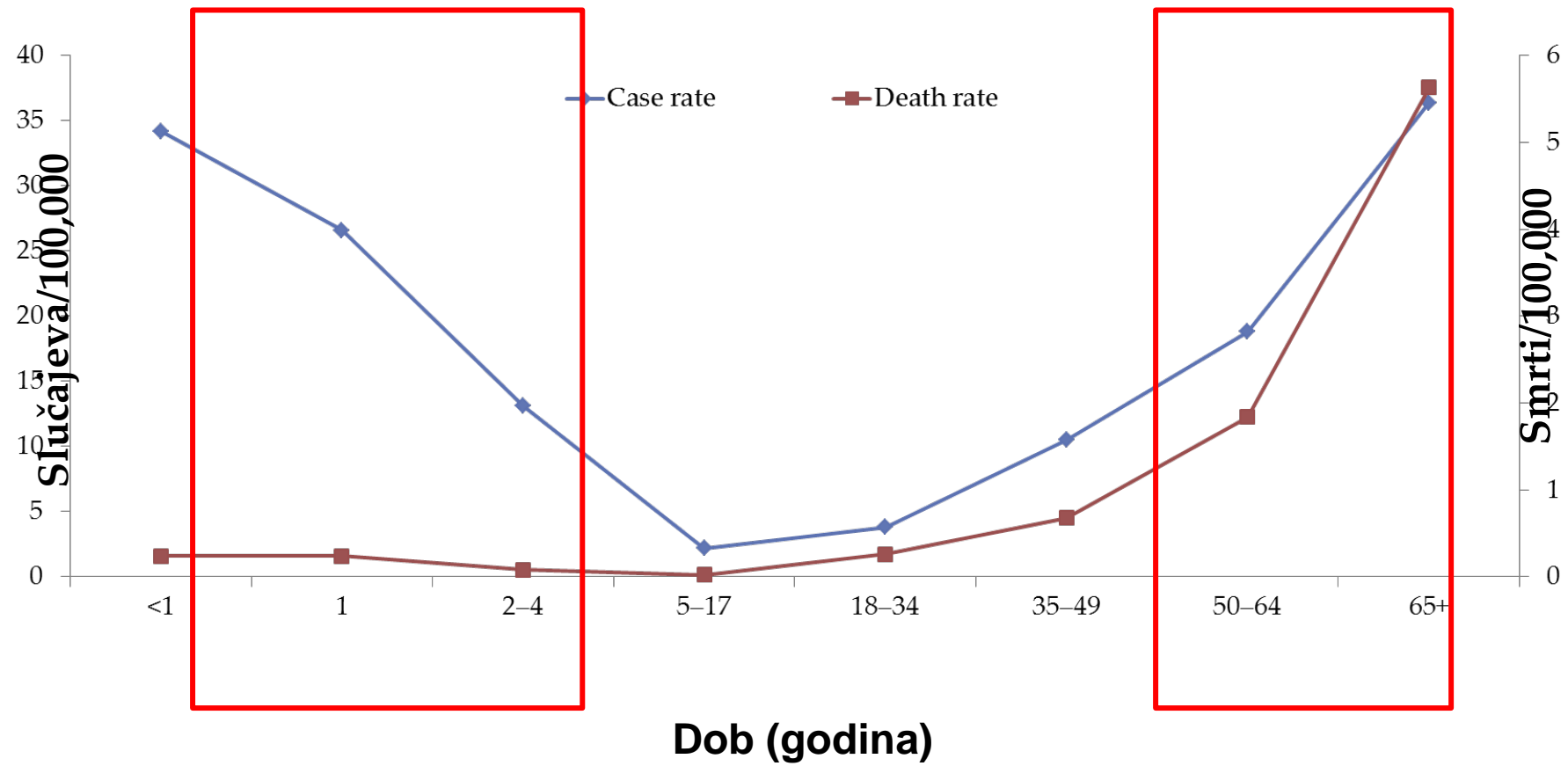
Uvođenjem pneumokoknog cjepiva u obvezni kalendar cijepljenja djece smanjio se morbiditet i mortalitet u cijepljene djece, ali ne i dojenčadi u dobi <3 mjeseca

Cijepljenje trudnica pneumokoknim cjepivom može biti dobar put u sprečavanju pneumokokne bolesti u prvim mjesecima života dok djeca ne razviju imunost koju induciraju cjepiva primijenjena tijekom prve godine života

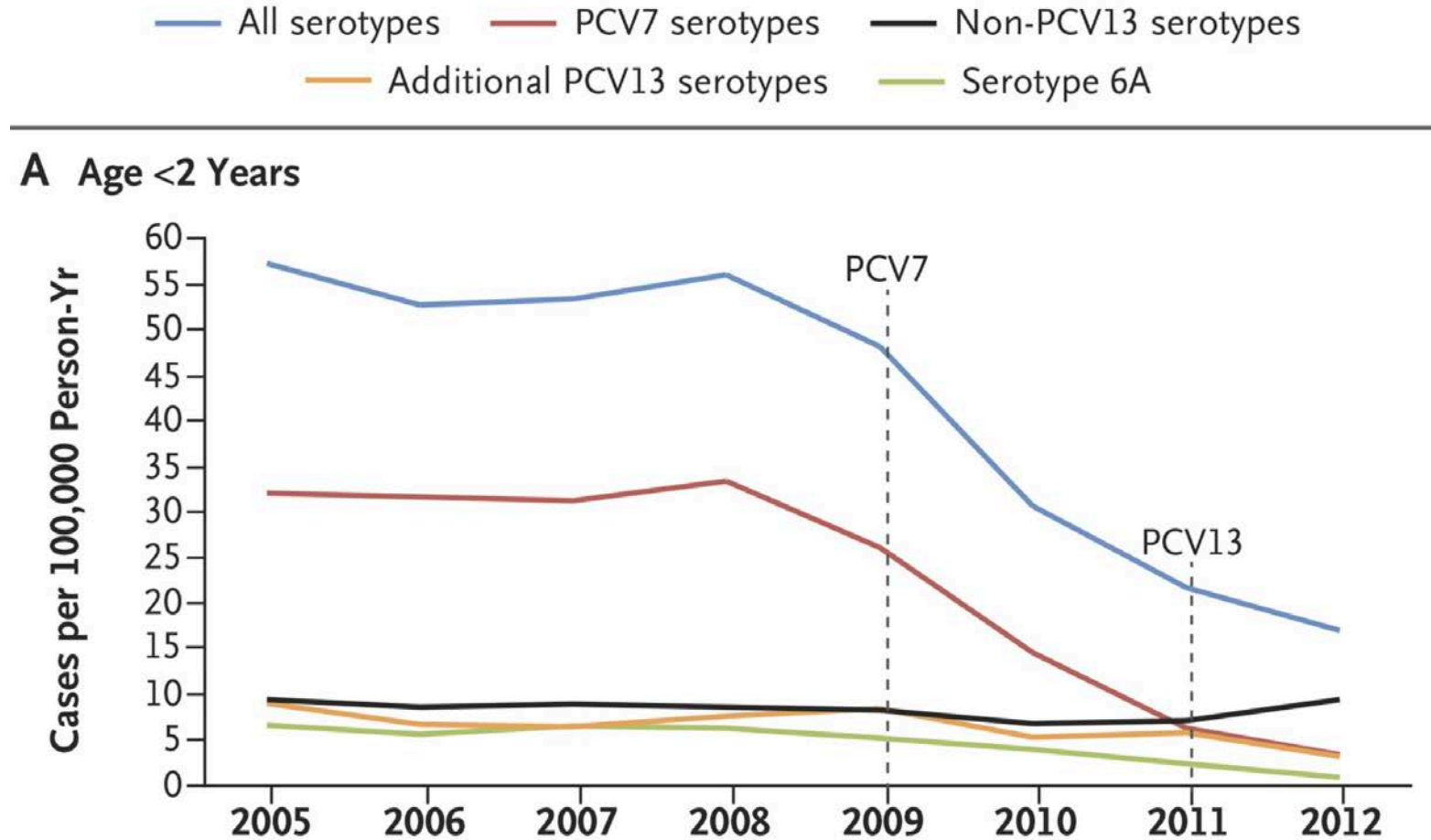
<sup>1</sup>WHO 2012.

# Incidencija invazivne pneumokokne bolesti ovisno o dobi

## Incidencija i smrtnost (USA, 2010.)



## Changes in the incidence of invasive pneumococcal disease, according to age and serotype



PCV7 was introduced in 2009, and PCV13 in 2011. Additional PCV13 serotypes are PCV13 serotypes not included in PCV7.

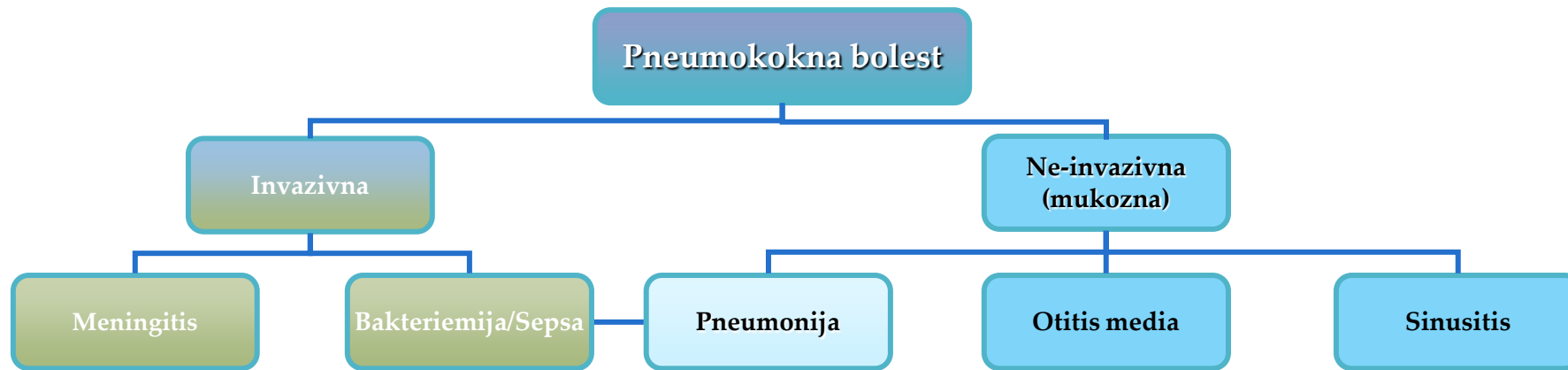


**TABLE 1**

Reduction of vaccine-preventable disease burden in Croatia.

Disease	Average annual incidence		Reduction of incidence (%)
	Five-year period prior to/at the time of vaccine introduction	Recent five-year period (2007–2011)	
Diphtheria	1 133	0	100
Tetanus	186	4	98
Pertussis	7 393	95	99
Poliomyelitis	219	0	100
Measles	15 183	14	>99
Rubella	11 248	8	>99
Mumps	8 569	53	99
Tuberculosis	13 785	862	94
Hepatitis B (acute) (1996-1998 / 2009-2011)	224	98	56
Invasive Hib disease (meningitis and sepsis) (1999–2001 / 2009–2011)	18	1	94

# Klinički oblici pneumokokne bolesti



- Pneumokokna bolest: invazivna i neinvazivna (mukozna)<sup>1</sup>
- Neinvazivni oblici mogu postati invazivni (npr. pneumonija popraćena s bakterijemijom)<sup>2</sup>

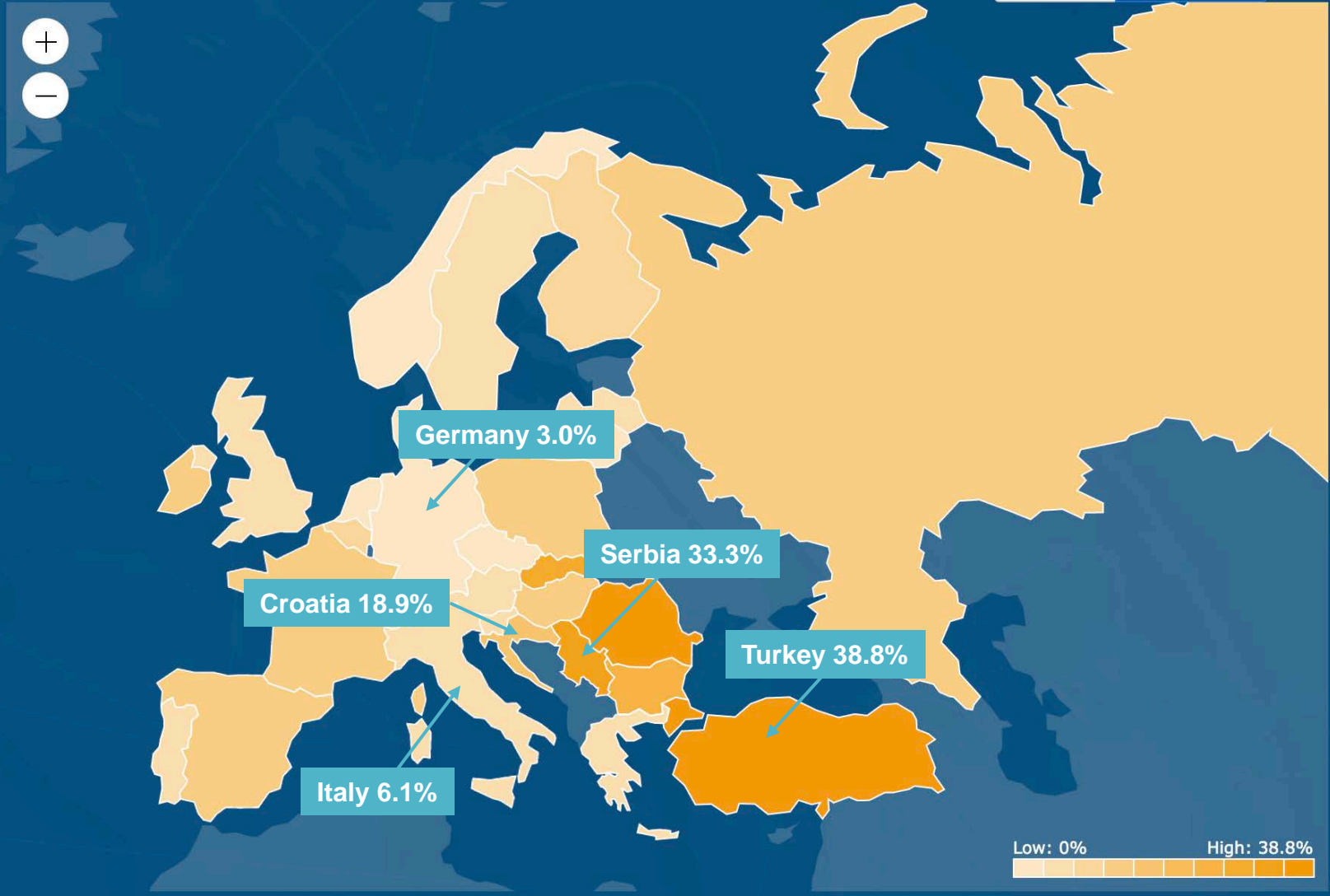
Pneumokokna pneumonija: **invazivna** (25%) : **neinvazivna** (75%)

1. WHO. Acute Respiratory Infections (Update September 2009).  
2. CDC. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 11th ed. 2009;217-230.

# All Years

*Streptococcus pneumoniae* Resistance to Amoxy/clav

All Years Trend Years 



 Show Contributing Data



# All Years

*Streptococcus pneumoniae* Resistance to Ceftriaxone

All Years Trend Years 



Show Contributing Data

# 10 FACTS ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

The pipeline for new tools to combat drug resistance is almost dry

Existing antibiotics are losing their effect. There is insufficient investment in developing new antimicrobials and insufficient research into new diagnostics to detect resistant microorganisms; and new vaccines for preventing and controlling infections. If this trend continues, the arsenal of tools to combat resistant microorganism will soon be depleted.

# Čimbenici rizika za IPB

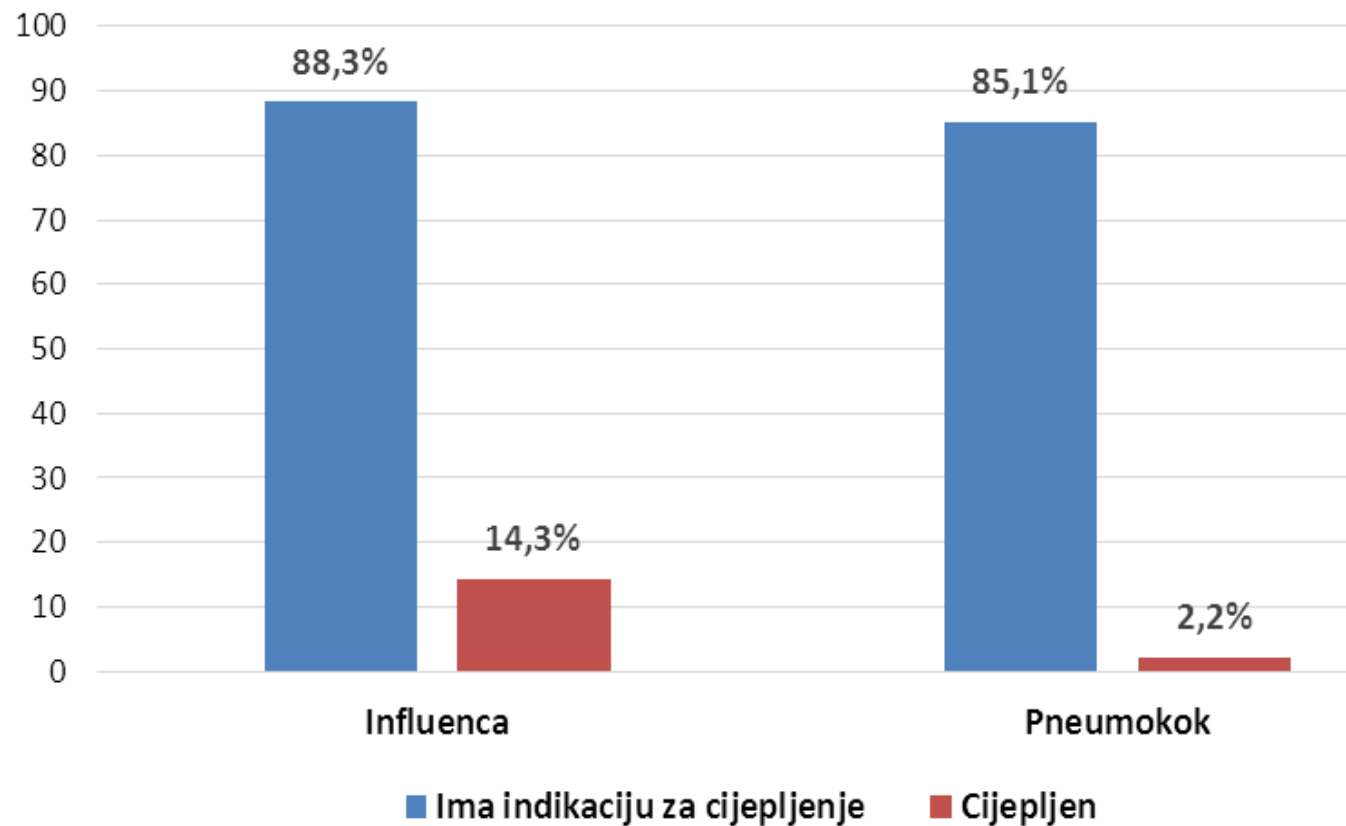
Dob <sup>1</sup>	Čimbenici domaćina		Okolišni čimbenici <sup>3,4</sup>	Socijalni čimbenici <sup>2,3</sup>
	Rizični <sup>2,3,5-7</sup>	Visokorizični <sup>2,3,5-7</sup>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 2 godine</li> <li>• ≥ 65 godina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kronična bolest pluća*</li> <li>• Kronična bolest srca</li> <li>• Dijabetes</li> <li>• Funkcionalna i anatomska asplenija</li> <li>• Kronična bolest jetre</li> <li>• Kronična bolest bubrega</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV infekcija</li> <li>• Nefrotski sindrom</li> <li>• Rak (solidni i hematološki)</li> <li>• Transplantacija</li> <li>• Autoimune bolesti</li> <li>• Imunosupresivna terapija i KS</li> <li>• Imunodeficijencija</li> <li>• Curenje cerebrospinalne tekućine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prethodna virusna respiratorna infekcija (gripa)</li> <li>• Štićenici domova (starački dom)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pušenje</li> <li>• Alkoholizam</li> </ul>

\*Including chronic obstructive pulmonary disease, emphysema and asthma.

HIV, human immunodeficiency virus; IPD, invasive pneumococcal disease.

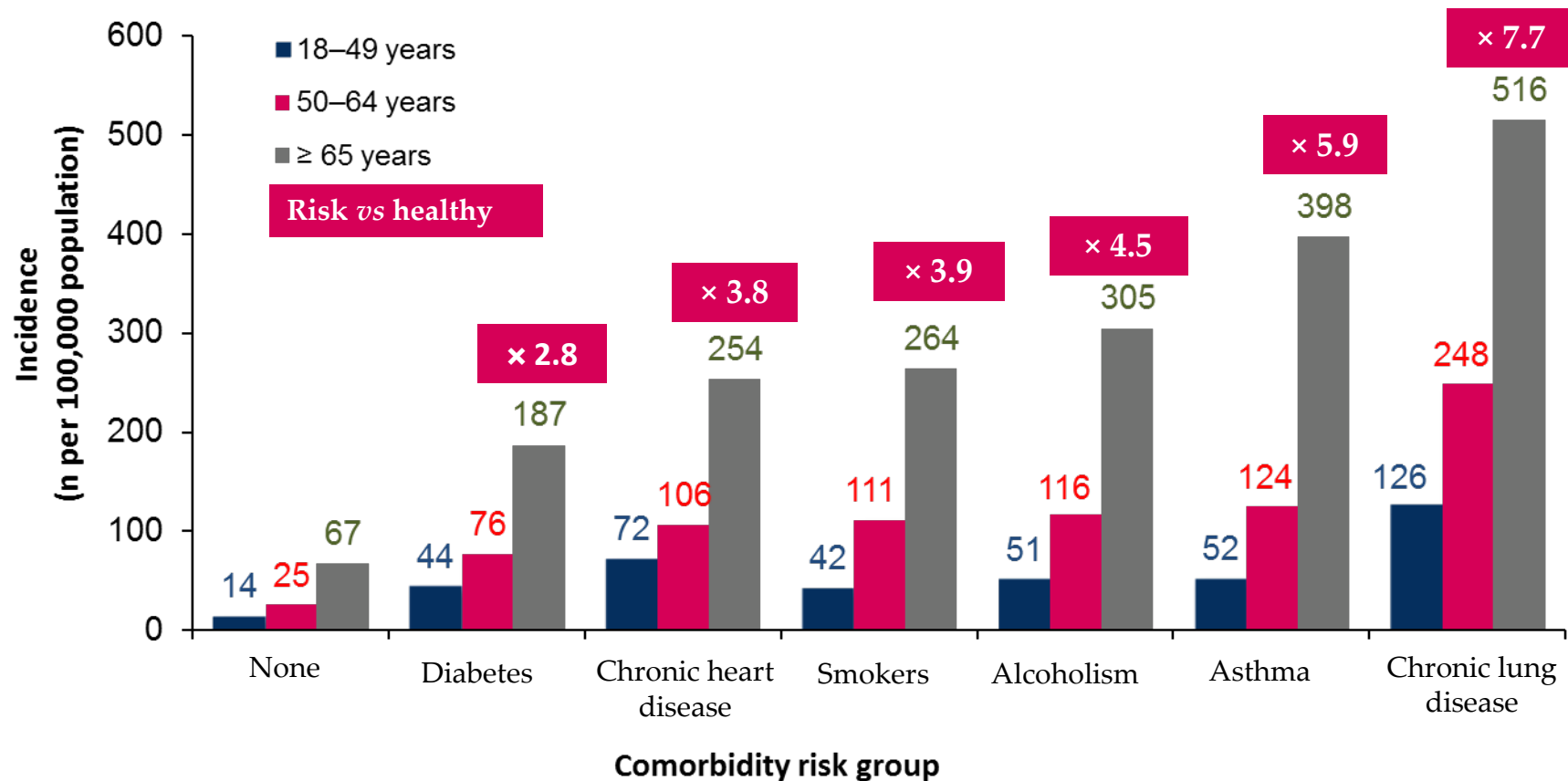
1. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu12.pdf>. Accessed March 2015. 2. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;59:1102–6. 3. Musher DM. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edn, 2010:2623–42. 4. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: [http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/provider/provider\\_pneumococcal.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/provider/provider_pneumococcal.htm). Accessed March 2015. 5. van Hoek AJ, et al. J Infect 2012;65:17–24. 6. Klemets P, et al. BMC Infect Dis 2008;8:96. 7. Castiglia P, Advances in Therapy 2014. DOI 10.1007/s12325-014-0157-1

# Procijepljenost protiv gripe i pneumokoka u bolesnika sa sindromom SARI



# NAJČEŠĆA STANJA KOJA POVEĆAVAJU RIZIK PNEUMOKOKNE PNEUMONIJE<sup>1</sup>

\*Persons aged 18–49 years, 50–64 years and ≥ 65 years contributed a total of 49.3 million, 30.6 million and 11.7 million person-years of observation, respectively.  
Figure adapted from: 1. Shea et al. Open Forum Infect Dis. Published online May 8, 2014. doi:10.1093/ofid/ofu024.



Data from a retrospective cohort study from three large, longitudinal, US healthcare databases of medical and outpatient pharmacy claims from 2007 to 2010\*



## Comparison of properties of the pneumococcal polysaccharide and conjugate vaccines

	Polysaccharide vaccine	Conjugate polysaccharide vaccine
Stimulates antibodies in infants and toddlers	No	Yes
Stimulates antibodies in healthy adults	Yes	Yes
Stimulates antibodies in immunocompromised adults	+/-	+/-
Antibodies are long-lasting	+/-	+/-
Primes immunologically for enhanced responses	No	Possibly
Stimulates mucosal immunity, resulting in decreased colonization	No	Yes
Exhibits herd effect (secondary protection of unvaccinated individuals)	No	Yes
Use is associated with replacement strains	No	Yes



## Preporuke za cijepljenje odraslih osoba protiv pneumokoka

Prema Programu 2, **polisaharidno pneumokokno cjepivo** je preporučeno i besplatno za sve osobe **starije od dvije godine** sa sljedećim medicinskim indikacijama:

- ❖ funkcionalna ili anatomska asplenija
- ❖ imunokompromitirane osobe (zbog osnovne bolesti ili terapije koju osoba prima)
- ❖ imunokompetentne osobe s kroničnim bolestima srca, pluća, bubrega, jetre, dijabetesom melitusom, alkoholizmom, kohlearnim implantatima i stanjima koja dovode do izloženosti cerebrospinalnog likvora infekciji/istjecanja cerebrospinalnog likvora



## Preporuke za cijepljenje odraslih osoba protiv pneumokoka

**Konjugirano pneumokokno cjepivo** je preporučeno i besplatno za cijepljenje svih osoba **od dva mjeseca starosti** nadalje sa sljedećim medicinskim indikacijama:

- ❖ funkcionalna ili anatomska asplenija
- ❖ imunokompromitirane osoba (zbog osnovne bolesti ili terapije koju osoba prima)
- ❖ imunokompetentne osobe s kohlearnim implantatima i stanjima koja dovode do izloženosti cerebrospinalnog likvora (CSL) infekciji/istjecanja CSL-a

Cijepljenje zdravih osoba >65 godina protiv pneumokoka nije predviđeno Programom 2.

# PRIKAZ PREPORUKA ZA CIJEPLJENJE ODRASLIH OSOBA PROTIV PNEUMOKOKNE BOLESTI

	Bolest	Konjugirano pneumokokno cjepivo	Polisaharidno pneumokokno cjepivo	Druga doza polisaharidnog pneumokoknog cjepiva
<u>Imunokompetentne osobe</u>	Alkoholizam		X	
	Kronična srčana bolest		X	
	Kronična plućna bolest		X	
	Kronična bolest jetre		X	
	Dijabetes melitus		X	
	Kohlearni implantat	X	X	
	Izloženost SCL infekciji/istjecanje CSL-a	X	X	
<u>Osobe s funkcionalnom ili anatomskom asplenijom</u>	<u>Kongenitalna ili stečena asplenija</u>	X	X	X
	Bolest srpastih stanica/druge hemoglobinopatije	X	X	X
<u>Imunokompromitirane osobe</u>	Kronično zatajenje bubrega	X	X	X
	Prirođene ili stečene imunodeficijencije	X	X	X
	Generalizirane maligne bolesti	X	X	X
	HIV infekcija	X	X	X
	<u>Mb Hodgkin</u>	X	X	X
	<u>Jatrogena imunosupresija</u>	X	X	X
	Leukemija	X	X	X
	<u>Multipli mijelom</u>	X	X	X
	<u>Nefrotski sindrom</u>	X	X	X
Transplantacija solidnog organa	X	X	X	



## Pravila za primjenu polisaharidnog pneumokoknog cjepiva kod odraslih osoba

- ❖ Docjepljuju samo imunokompromitirani i osobe s funkcionalnom/anatomskom asplenijom
- ❖ Prema većini važećih smjernica, takve osobe se samo jednom docjepljuju pet godina nakon prvog cijepljenja, tj. više se ne docjepljuju svakih pet godina
- ❖ Ako je prva doza polisaharidnog cjepiva primijenjena nakon 65. rođendana, ne docjepljuje se drugom dozom nakon pet godina, neovisno o indikaciji za cijepljenje



## Pravila za primjenu **konjugiranog pneumokoknog cjeviva** kod odraslih osoba

- ❖ Zbog bolje imunogenosti konjugiranog cjeviva u odnosu na polisaharidno, važeće smjernice uključuju davanje jedne doze konjugiranog pneumokoknog cjeviva svim imunokompromitiranim osobama, osobama s asplenijom, osobama s kohlearnim implantatima odnosno stanjima koja dovode do izloženosti cerebrospinalnog likvora (CSL) infekciji/istjecanja CSL-a\*
- ❖ Pri tome potrebno je držati se slijedećih pravila:
  - I. *Ako osoba nije primila niti jednu dozu pneumokoknog cjeviva, preporučuje se prvo primijeniti konjugirano, a nakon **>2 mjeseca** može primiti prvu (ili jedinu) dozu polisaharidnog pneumokoknog cjeviva*
  - II. *Ako je osoba već primila polisaharidno cjevivo, razmak do primjene konjugiranog cjeviva treba biti **>1 godine***
- ❖ Ako je osobi potrebna druga doza polisaharidnog cjeviva, ona se može dati minimalno **2 mjeseca** nakon primjene konjugiranog cjeviva i **5 godina** od primjene prve doze polisaharidnog cjeviva

\*Indikacije za primjenu konjugiranog cjeviva uže od indikacija za polisaharidno cjevivo.

# ZAKLJUČAK

- ❖ Respiratorne infekcije i dalje su vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta
- ❖ Cijepljenje protiv uzročnika respiratornih infekcija nudi učinkovitu prevenciju od ARI
- ❖ Brojna cjepiva (difterija, pertusis, ospice, influenza, pneumokok,...) pokazala su visoku stopu eradikacije respiratornih patogena iz populacije
- ❖ Konjugirano pneumokokno cjepivo pokazalo se sigurnim i učinkovitim u prevenciji pneumokokne bolesti u djece i odraslih



# **Rano prepoznavanje i postupak s bolesnikom s invazivnom meningokoknom bolešću**

Dr. sc. Vladimir Krajinović, dr. med.

Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju

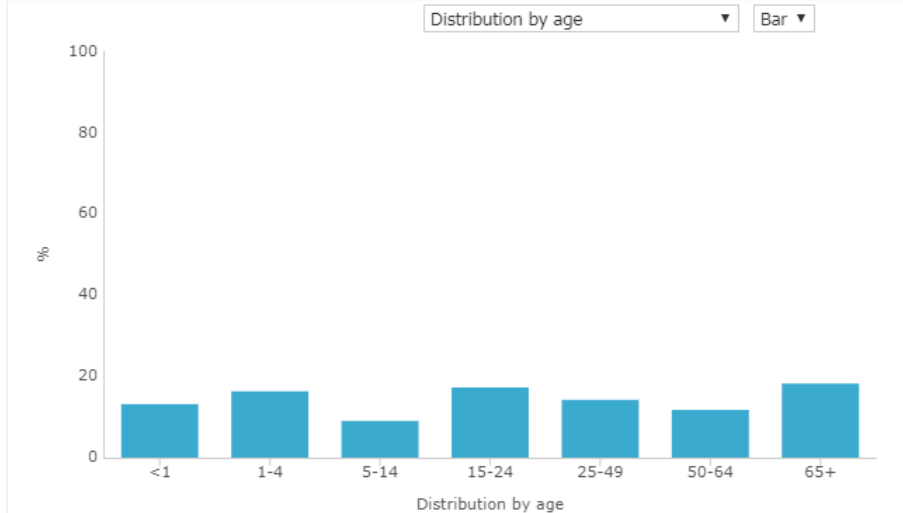
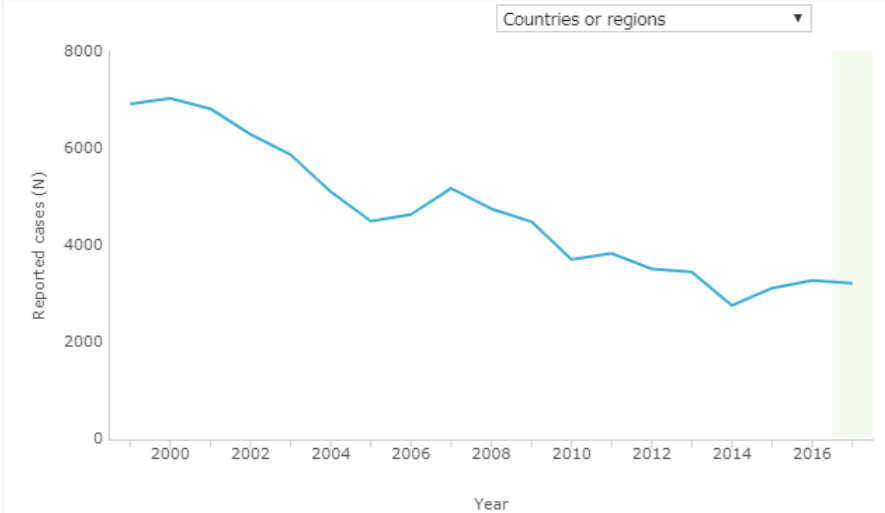
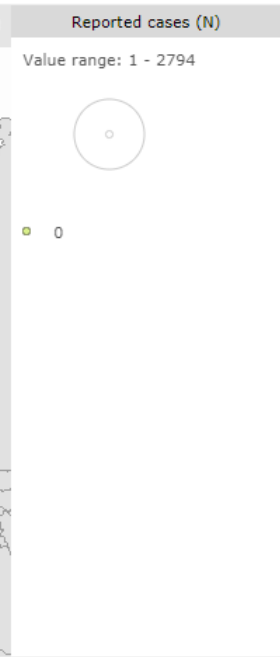
Klinika za infektivne bolesti, Zagreb



← → Invasive meningococcal disease ▾ Confirmed cases ▾ Reported cases ▾ 2017 ▾



Region	Reported cases (N)
EU/EEA	3221
Austria	20
Belgium	96
Bulgaria	7
Croatia	37
Cyprus	4
Czech Republic	67
Denmark	39
Estonia	4
Finland	16
France	545
Germany	281
Greece	42
Hungary	39
Iceland	3
Ireland	71
Italy	197
Latvia	7
Lithuania	68



■ EU/EEA

# INVAZIVNA MENINGOKOKNA BOLEST

- Sepsa (30%)
  - Meningitis (70%)
  - Sepsa i meningitis (10%)\*
- 
- Kliničarima često predstavlja dijagnostički problem, a teški oblici bolesti i terapijski izazov
  - Pravovremeno postavljanje dijagnoze i započinjanje terapije značajno utječe na ishod

\*Wolf RE, Birbara CA. Meningococcal infections at an army training center. Am J Med. 1968

# PREPREKE RANOM POSTAVLJANJU DIJAGNOZE

## – Roditelji

- nedovoljno upoznati sa simptomima

## – Liječnici

- imaju skromno kliničko iskustvo
- usredotočeni samo na osip
- početni simptomi su nespecifični i bolest se lako može zamijeniti s drugim, ne tako opasnim bolestima npr. gripa ili enteroviroza ili streptokokna angina

# INVAZIVNA MENINGOKOKNA BOLEST

## SEPSA

- Vrućica
  - Visoka
  - Zimice, tresavice
- Slabost
- Mučnina
- Povraćanje
- Bolovi u mišićima
  - Mišići nogu
  - Dijete odbija stati na noge\*

\*Inkelis SH, O'Leary D, Wang VJ et al. Pediatrics 2002.

## MENINGITIS

- **Vrućica**
  - **Pozitivni meningealni znaci**
  - **Poremećaj svijesti**
  - Glavobolja
  - Smetnje koncentracije
  - Povraćanje
  - Fotofobija
  - Pospanost
  - Konvulzije (20%)
  - Osip (>50%)
- } 27%\*

\*Heckenberg SG, et al. Medicine (Baltimore). 2008.

# OSIP

- javlja relativno kasno u tijeku bolesti, ali uvijek unutar prvih 24 sata bolesti
- Oko 25% bolesnika nema osip\*
- U početku
  - može biti nespecifičan i tako nas zavarati ili biti diskretan i ostati nezamijećen
  - makulozan ili makulopapulozan i blijediti na pritisak
- Petehije su obično nepravilnih rubova
- Ekhimoze i nekroze su znak razvoja DIK-a

\*Thompson MJ, Ninis N, Perera R et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet 2006; 367: 397–403.

# RANO PREPOZNAVANJE (DOB)

## <1 godine

- Promjene boje kože
- Hladne ruke i stopala
- Teško disanje
- **Osip (42%)**
- Ispupčena fontanela (11-30%)
- Konvulzije
- Pospanost
- Inapetencija
- Povraćanje ili proljev
- Hipotermija ili hipertermija

## 1-4 godine

- Promjene boje kože
- Hladne ruke i stopala
- Bol u nogama
- **Osip (81%)**
- Zakočenost šije
- Smetenost
- Fotofobija
- Vrućica (94%)
- Povraćanje (82%)

## 5-15 godina

- Promjene boje kože
- Hladne ruke i stopala
- Bol u nogama
- **Hemoragični osip (81%)**
- Zakočenost šije
- Glavobolja, fotofobija
- Vrućica
- Povraćanje

# PREGLED SLIJEDA SIMPTOMA

## Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents

*\*Matthew J Thompson, \*Nelly Ninis, Rafael Perera, Richard Mayon-White, Claire Phillips, Linda Bailey, Anthony Hamden, David Mant, Michael Levin*

\*vrijeme  
pojavljivanja osipa  
se povećava s dobi  
djeteta

Lancet 2006; 367: 397-403  
Published Online  
January 11, 2006  
DOI:10.1016/S0140-6736(06)67932-4  
See Comment page 371  
\*Joint first authors  
Department of Primary Health  
Care, Old Road Campus,  
University of Oxford, Oxford,  
UK (M J Thompson MScB,  
R Perera DPhil,  
R Mayon-White FRCP,  
A Hamden FRCPG,  
Prof D Mant FRCPG); and  
Department of Paediatrics,  
Faculty of Medicine, Imperial  
College, Norfolk Place, London,  
UK (N Ninis MRCP, C Phillips BSc,  
L Bailey BSc, M Levin FRCP)  
Correspondence to:  
Dr Matthew J Thompson,  
Department of Primary Health  
Care, Old Road Campus,  
University of Oxford, Oxford, UK

Opći simptomi

Simptomi  
povezani sa  
sepsom

Osip

Simptomi  
zahvaćanja  
SŽS-a

Vrućica  
Glavobolja  
Inapetencija  
Mučnina  
Povraćanje

Prvih 6-12 sati

Bolovi u nogama  
Hladne okrajine  
Promjena boje kože  
Žeđ  
Promjene disanje

Medijan 6-12 sati

Osip\* Krvarenja po  
koži  
sluznicama

4. - 26 sata  
Medijan 13 sati

Pozitivni MS  
Fotofobija  
Poremećaj svijesti  
Konvulzije

>24 sata

# LABORATORIJSKI NALAZI

- Prvi dan bolesti
  - često ne ukazuju na bakterijsku bolest, pa se nalaze niske vrijednosti C-reaktivnog proteina
  - leukociti mogu biti normalni, ali i povišeni ili sniženi (i tako nas učvrstiti u zabludi da se radi o streptokoknoj infekciji ili virusnoj bolesti)
- Od drugog dana
  - Odgovaraju nalazima kao i kod drugih sepsi
  - U teškim oblicima: hipoglikemija, pokazatelji DIK-a, nalazi multiorganske disfunkcije



# LIJEČENJE

## ANTIMIKROBNO

- Rana primjena antibiotika
- Odmah nakon uzimanja hemokulture
- Unutar 30 minuta od sumnje na dijagnozu
- Ceftriakson ili cefotaksim iv ili im
- Alternativa: penicilin iv ili im (rezistencija je iznimno rijetka)
- Trajanje liječenja: 7 dana

## SUPORTIVNO

1. Postaviti venski put
2. Izvaditi lab. nalaze + hemokulturu

Najteži oblici

u JIL

ABC

- Nadoknada tekućine
  - Odmah
  - 20 ml/kg tijekom 5-20 min
  - kristaloidi
- Vazoaktivni lijekovi putem CVK
  - Ako šok perzistira nakon 30-50 ml/kg tt
  - noradrenalin
  - ev. dobutamin kod smanjene kontraktilnosti miokarda
- Vazoaktivni lijekovi putem CVK
  - Noradrenalin
  - ev. dobutamin kod smanjene kontraktilnosti miokarda
- Liječenja DIK-a
  - Trombociti
  - SSP



## Klinička slika i liječenje meningokokne bolesti

*Srdan ROGLIĆ, mr. sc., dr. med., specijalist  
infektologije*

*Branko MIŠE, mr. sc., dr. med., specijalist  
infektologije*

*Goran TEŠOVIĆ, prof. dr. sc., dr. med.,  
specijalist pedijatrijske infektologije*

Zavod za infektivne bolesti djece  
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran  
Mihaljević", Zagreb

Pregledni rad

*Neisseria meningitidis* uzrokuje široki spektar infekcija od asimptomatskog kliničkog do fulminantne sepse. Bitno je rano prepoznati i liječiti invazivne oblike bolesti kako bi se smanjio mortalitet i komplikacije. Kao rani dijagnostički pokazatelj invazivne bolesti navode se simptomi i znakovi sepse (bolovi u nogama, hladne okrajine, promjena boje kože). Osip se javlja kasnije i u početku ne mora biti hemoragičan. Odsutan je u značajnog broja bolesnika, pogotovo s meningitisom. Brzo započinjanje antimikrobnog i suportivnog liječenja ključno je za ishod. Antibiotici izbora su penicilin, ceftriakson ili cefotaksim. Odlučne suportivne mjere su izdašna nadoknada tekućine u šoku te mjere snižavanja intrakranijskog tlaka u meningitisu.

<https://hrcak.srce.hr/133461>

**TOMISLAV MEŠTROVIĆ**

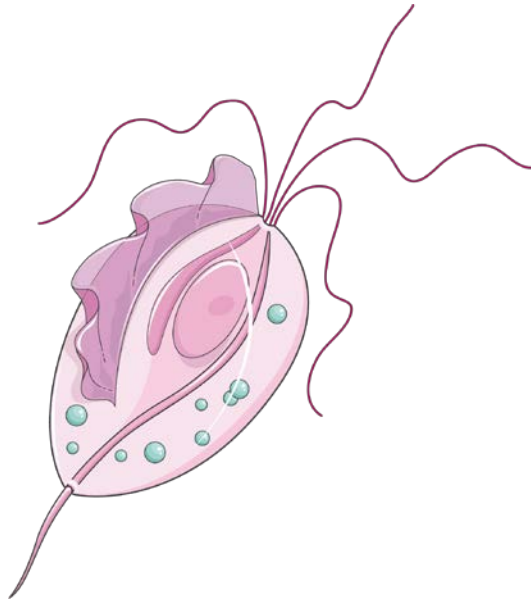
Infekcija parazitom *Trichomonas vaginalis* – implikacije na trudnoću i njezin ishod

**TORCH i druge infekcije u trudnica i djece: epidemiologija, klinička slika, dijagnostika, terapija i prevencija**

Stručni simpozij

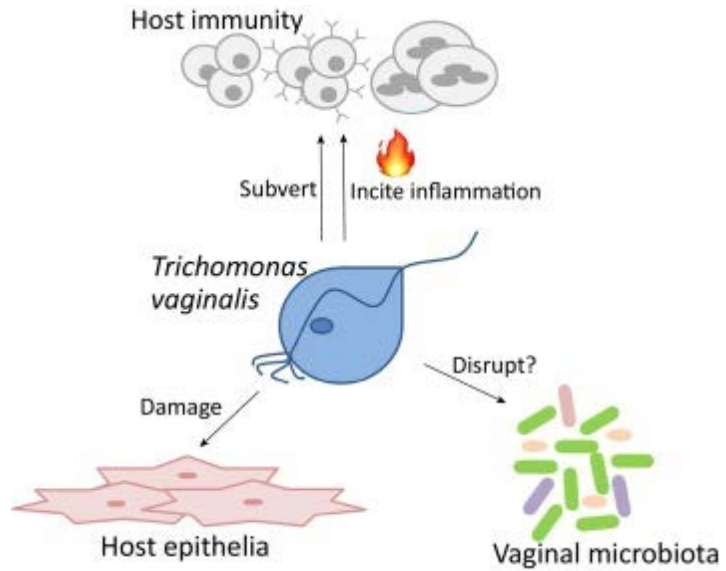
Zagreb, 20. ožujka 2020. g.

## O uzročniku bolesti



- *Trichomonas vaginalis* → jednostanični protozoarni parazit → opisao Alfred Donné 1836. godine u genitalnim sekretima žena i muškaraca
- **Glavne značajke:** veliki genom, korištenje hidrogenosoma umjesto mitohondrija, mješavina eukariotskih i prokariotskih enzima, domaćin virusima i mikoplazmama koje doprinose razvoju bolesti
- **Promjena paradigme:** od komenzala do patogena

# Morfologija i životni ciklus



*T. vaginalis* resides in the female lower genital tract

OR

it resides in the male urethra and prostate.

The parasite does not appear to have a cyst form and does not survive well in the external environment.



## Diagnostic Stage

- 1 Trophozoite in vaginal and prostatic secretions and urine.



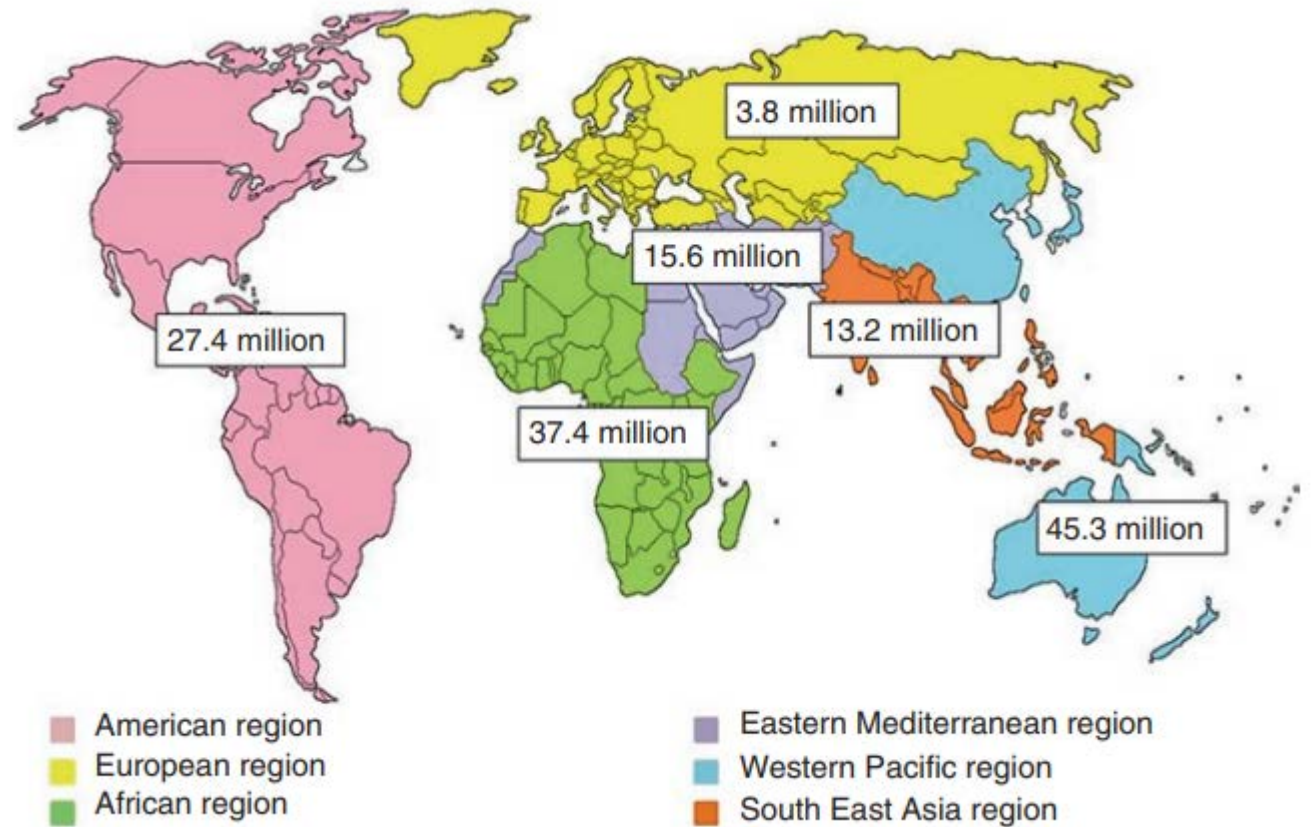
- 2 Trophozoite multiplies by longitudinal binary fission



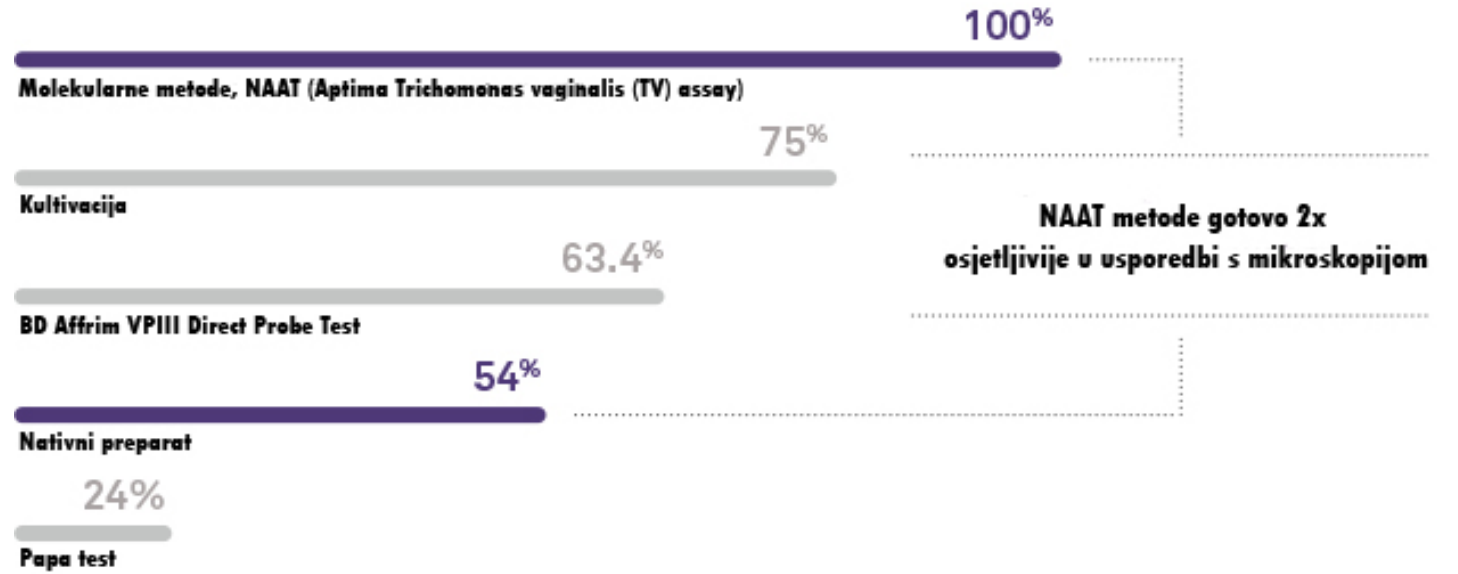
## Infective Stage

- 3 Trophozoite in vagina or orifice of urethra

# Rasprostranjenost infekcije



# Metode dijagnostike



# Liječenje trihomonijaze



Preporučeni režim	Alternativni režim
<p><b>Metronidazol</b> (2 g oralno jednokratno)</p> <p><b>ILI</b></p> <p><b>Tinidazol</b> (2 g oralno jednokratno)</p>	<p><b>Metronidazol</b> (2 x 500 mg /dan oralno tijekom 7 dana)</p>



# Trihomonijaza u trudnoći



- Istraživanja u 80-tima dovela u vezu trihomonoze u trudnica s neželjenim ishodima trudnoće → prijevremeni porod, niska porođajna težina i prijevremeno pucanje plodovih ovoja
- *Trichomonas vaginalis* smanjuje čvrstoću i značajno utječe na elasticitet korioamnionske membrane → dokazano u studijama *in vitro*
- Određenu ulogu ima i upalni odgovor organizma (neutrofili, IL-1 beta, IL-8, alfa-defenzini) te interakcija s vaginalnom mikroflorom
- Pitanje o učestalosti neželjenih ishoda trudnoće i točnog mehanizma koji do njih dovodi ostalo otvoreno

# Trihomonijaza u trudnoći

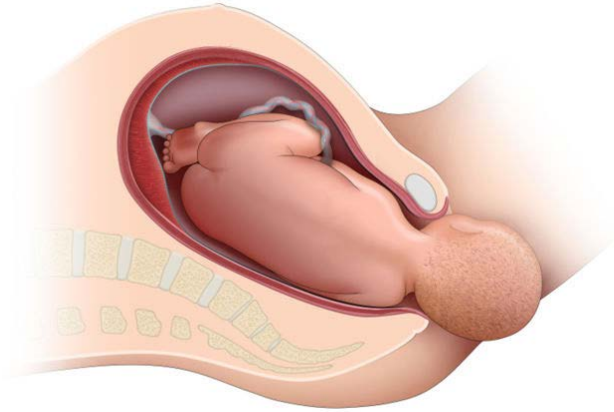
REVIEW

## *Trichomonas vaginalis* as a Cause of Perinatal Morbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis

Bronwyn J. Silver, MPH,\*† Rebecca J. Guy, PhD,† John M. Kaldor, PhD,†  
Muhammad S. Jamil, MPH,† and Alice R. Rumbold, PhD‡

- **2014. godine** objavljena prva sveobuhvatna **meta-analiza** odnosa između infekcije s *T. vaginalis* i perinatalnog pobola
- Kod inficiranih žena dokazan je:
  - 42% veći rizik za preuranjeni porod
  - 41% veći rizik za prijevremeno pucanje plodovih ovoja
  - 51% veći rizik za smanjenu tjelesnu težinu novorođenčeta

# Infekcija novorođenčeta



- **Prvi slučaj novorođenačke infekcije** opisan je 1942. godine (*Trussel RE. Am J Obstet Gynecol. 1942; 44: 292*); do danas znatan broj publikacija
- Do prijenosa uzročnika dolazi putem vulvovaginalne kontaminacije tijekom samog poroda ili ingestijom majčinog sekreta
- U slučaju ingestije parazit prolazi kroz probavni sustav, izlazi za stolicom i posljedično kontaminira rodnicu
- **Simptomi i znakovi novorođenačke trihomonijaze:** vrućica, iritabilnost, bjelkasti iscjedak iz rodnice, infekcija mokraćnog trakta i respiratorni distres

# Infekcija novorođenčeta

Case Reports > Georgian Med News, (297), 41-46 Dec 2019

## [CLINICAL CASE OF TRICHOMONAS VAGINALIS INVASION OF THE PREGNANT WOMAN AND HER NEWBORN GIRL]

[Article in Russian]

G Mavrov <sup>1</sup>, T Osinska <sup>1</sup>, P Fedorych <sup>2</sup>, L Hrechanska <sup>2</sup>

Affiliations

### Affiliations

- 1 State Institution "Institute of Dermatology and Venereology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine.
- 2 Ukrainian Military Medical Academy, Kiev, Ukraine.

PMID: 32011293

## Abstract

Objective - study of the features of Trichomonas vaginalis invasion in pregnant women and newborns. The cultures of Trichomonas isolated from a pregnant woman, her newborn girl, as well as amniotic fluid were examined. The ultrastructure of the cells was studied using a TEM-125K microscope equipped with a SAI-01A system (SELM), using a DX 2 CCD camera and the KAPPA software package. The verification of STI pathogens was carried out by PCR, in particular, Trichomonas tenax and Pentatrichomonas hominis were identified by experimental original primers that were developed using real-time PCR (PCR-RT). The invasion of Trichomonas vaginalis of the genital tract of a newborn girl, amniotic fluid and amniotic membrane is characterized clinically and instrumentally. We proved the possibility of Trichomonas vaginalis invasion of newborn children not only during the passage of the child through the infected birth canal, but also due to a defect in the fetal membranes with the development of chorioamnionitis, followed by infection of the amniotic fluid and possible infection of the fetus.

# Neonatalna pneumonija

Case Reports

> Acta Microbiol Immunol Hung, 49 (1), 15-9 2002

## Neonatal Pneumonia Caused by *Trichomonas Vaginalis*

K Szarka<sup>1</sup>, P Temesvári, A Kerekes, A Tege, A Repkény

Am. J. Trop. Med. Hyg., 78(1), 2008, pp. 17-19  
Copyright © 2008 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

### Neonatal Respiratory Tract Involvement by *Trichomonas vaginalis*: A Case Report and Review of the Literature

J. Elliot Carter\* and Kenneth C. Whithaus  
*University of South Alabama Department of Pathology, Mobile, Alabama*

## Abstract

The authors present two cases of newborn babies infected by *Trichomonas vaginalis* (hereafter referred to as *T. vaginalis*) and suffering from severe congenital breathing difficulties and needing artificial respiration. Microscopic examination of the tracheal discharge revealed characteristically moving, flagellated, pear-shaped unicellular organisms. Cultures on CPLM medium proved the presence of *T. vaginalis*. During pregnancy the mothers' clinical status was negative and both of them mentioned leukorrhoea of changing intensity. They were regularly involved in antenatal care. The infection caused by *T. vaginalis* could be detected in the two mothers later by culture procedures.

**Abstract.** Only occasional cases of *Trichomonas* spp. infection have been reported in neonates, and these usually represent vaginal infections with *Trichomonas vaginalis* acquired during passage down the birth canal. We report the case of a 2-week-old girl who was brought by her mother to the Children's Emergency Clinic at our institution for symptoms of lethargy and poor appetite. The neonate was subsequently diagnosed with herpetic encephalitis and developed increasing respiratory difficulty, requiring intubation. Routine viral culture of a nasopharyngeal wash showed no viral organisms, but trichomonads were abundant microscopically on the viral culture medium. Molecular studies identified the organism as *T. vaginalis*. The significance of this organism as a neonatal respiratory pathogen and its contribution to neonatal respiratory distress are discussed.

# Mentalna retardacija



ELSEVIER

Annals of Epidemiology

Volume 19, Issue 12, December 2009, Pages 891-899



## Trichomoniasis in Pregnancy and Mental Retardation in Children

Joshua R. Mann<sup>a</sup>, Suzanne McDermott<sup>a</sup>, Timothy L. Barnes<sup>b</sup>, James Hardin<sup>b</sup>, Haikun Bao<sup>b</sup>, Li Zhou<sup>b</sup>

<sup>a</sup> School of Medicine, University of South Carolina, Columbia

<sup>b</sup> Arnold School of Public Health, University of South Carolina, Columbia

**PURPOSE:** Trichomoniasis is a highly prevalent sexually transmitted infection and is associated with premature rupture of membranes, preterm birth, and low birth weight. This study examines the association between maternal trichomoniasis and intellectual disability (ID) in children.

**METHODS:** This study utilized linked maternal, infant, and child records for 134,596 Medicaid-insured singleton births in South Carolina from 1996 through 2002. Data were obtained from Medicaid billing records, birth certificates, and administrative data from the South Carolina Department of Education (DOE) and the Department of Disabilities and Special Needs (DDSN). Pregnancies during which women were diagnosed with urinary tract infection, chlamydia, gonorrhea, or vulvovaginal candidiasis were excluded, as were children diagnosed with a known cause of mental retardation. Odds of diagnosed ID in children were modeled using population averaged generalized estimating equation models.

**RESULTS:** Controlling for potential confounders, women with trichomoniasis were significantly more likely to have a child with ID (hazard ratio [HR] = 1.28; 95% confidence interval [CI], 1.12–1.46). The association was stronger for moderate to severe ID documented by the school system or DDSN (HR = 1.84; 95% CI, 1.35–2.51). Second-trimester trichomoniasis was associated with more than a three-fold increase in the odds a child was identified as trainable mentally handicapped or profoundly mentally handicapped in the public school system, or was receiving ID services from DDSN. There was not a significant difference in the risk of ID in children of women with treated versus untreated trichomoniasis.

**CONCLUSION:** Maternal trichomoniasis may be a preventable risk factor for ID.  
*Ann Epidemiol 2009;19:891–899. © 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.*

**KEY WORDS:** Mental Retardation, Trichomonas Vaginalis, Pregnancy, Cohort Study.

# Dijagnostika u trudnoći

BRIEF COMMUNICATION

*Korean J Parasitol* Vol. 54, No. 2: 191-195, April 2016  
<http://dx.doi.org/10.3347/kjp.2016.54.2.191>

## Optimization of *Trichomonas vaginalis* Diagnosis during Pregnancy at a University Hospital, Argentina

Pamela Testardini<sup>1,2</sup>, María Lucía Gallo Vaulet<sup>2</sup>, Andrea Carolina Entrocassi<sup>2</sup>, Claudia Menghi<sup>2</sup>, Martha Cora Eliseht<sup>4</sup>, Claudia Gatta<sup>3</sup>, Mirta Losada<sup>1</sup>, María Sol Touzón<sup>1</sup>, Ana Corominas<sup>2</sup>, Carlos Vay<sup>1</sup>, Silvio Tatti<sup>1</sup>, Angela Famiglietti<sup>1</sup>, Marcelo Rodríguez Fernepin<sup>2</sup>, Beatriz Perazzi<sup>1\*</sup>

BRIEF COMMUNICATION

*Korean J Parasitol*, Vol. 48, No. 1: 61-65, March 2010 DOI: 10.3347/kjp.2010.48.1.61

## Prevalence and Comparison of Diagnostic Methods for *Trichomonas vaginalis* Infection in Pregnant Women in Argentina

Beatriz E. Perazzi<sup>1\*</sup>, Claudia I. Menghi<sup>2</sup>, Enrique F. Coppolillo<sup>3</sup>, Claudia Gatta<sup>3</sup>, Martha Cora Eliseht<sup>4</sup>, Ramón A. de Torres<sup>4</sup>, Carlos A. Vay<sup>1</sup> and Angela M. R. Famiglietti<sup>1</sup>

**Table 1.** Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and area under the ROC curve of the different diagnostic methods for *T. vaginalis* in pregnant patients

Method	Sensitivity		Specificity		Positive predictive value		Negative predictive value		Area under curve ROC	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)
Wet mount with saline <sup>a</sup> and prolonged Giemsa <sup>b</sup>	45.8	(26.2-66.8)	100	(99.0-100)	100	(71.5-100)	96.5	(94.0-98.1)	0.73±0.07	(0.60-0.86)
Wet mount with SAF/methylene blue	50.0	(29.7-70.4)	100	(99.0-100)	100	(73.5-100)	96.8	(94.3-98.3)	0.75±0.07	(0.62-0.88)
Culture	75.0	(53.3-90.2)	100	(99.0-100)	100	(81.5-100)	98.4	(96.5-99.4)	0.88±0.06	(0.77-0.98)
PCR	83.3	(62.6-95.3)	100	(99.0-100)	100	(83.2-100)	98.9	(97.2-99.7)	0.92±0.05	(0.82-1.00)

ROC, receiver operating characteristic; CI, confidence interval; SAF, sodium acetate-acetic acid-formalin.

<sup>a</sup>physiological saline solution.

<sup>b</sup>May-Grunwald Giemsa.

# Liječenje u trudnoći

REVIEW

## *Trichomonas vaginalis* as a Cause of Perinatal Morbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis

Bronwyn J. Silver, MPH,\*† Rebecca J. Guy, PhD,† John M. Kaldor, PhD,†  
Muhammad S. Jamil, MPH,† and Alice R. Rumbold, PhD‡

- **Primjena metronidazola u trudnoći sigurna** → velika mađarska case-control studija iz 1998. na 47 963 žene
- Multicentrična randomizirana studija iz 2001. godine na asimptomatskim ženama liječenim metronidazolom → povećan rizik prijevremenih poroda u usporedbi sa skupinom tretiranom placebom
- Posljedica: **probir** asimptomatskih žena u trudnoći **ne preporučuje rutinski**, samo u endemskim ili rizičnim populacijama
- **Liječenje metronidazolom** u trudnoći preporučuje se samo u **simptomatskim slučajevima ili nakon 37. tjedna trudnoće**, a tinidazolom zasad uopće ne → liječenjem moguće spriječiti infekciju novorođenčeta



# Liječenje u trudnoći

Gülmezoglu AM, Azhar M



Cochrane Database Syst Rev. 2011 May 11;(5):CD000220. doi: 10.1002/14651858.CD000220.pub2.

## Interventions for trichomoniasis in pregnancy.

Gülmezoglu AM<sup>1</sup>, Azhar M.

⊕ Author information

### Abstract

**BACKGROUND:** Vaginitis due to *Trichomonas vaginalis* is one of the most common of sexually transmitted diseases. Trichomoniasis affects women during pregnancy as well but it is not clearly established whether it causes preterm birth and other pregnancy complications.

**OBJECTIVES:** The objective of this review was to assess the effects of various treatments for trichomoniasis during pregnancy.

**SEARCH STRATEGY:** We searched the Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register (14 January 2011).

**SELECTION CRITERIA:** Randomized trials comparing anti-trichomonas agents during pregnancy. Trials including symptomatic or asymptomatic women with trichomoniasis were eligible.

**DATA COLLECTION AND ANALYSIS:** Two review authors assessed eligibility and trial quality.

**MAIN RESULTS:** We included two trials with 842 pregnant women. In both trials around 90% of women were cleared of trichomonas in the vagina after treatment. In the US trial, women with asymptomatic trichomoniasis between 16 and 23 weeks were treated with metronidazole on two occasions at least two weeks apart. The trial was stopped before reaching its target recruitment because metronidazole was not effective in reducing preterm birth and there was a likelihood of harm (risk ratio 1.78; 95% confidence interval 1.19 to 2.66). The South African trial recruited women later in pregnancy and did not have the design and power to address adverse clinical outcomes. We excluded two recent studies, identified for the current update, because they did not address the primary question.

**AUTHORS' CONCLUSIONS:** Metronidazole, given as a single dose, is likely to provide parasitological cure for trichomoniasis, but it is not known whether this treatment will have any effect on pregnancy outcomes. The cure rate could probably be higher if more partners used the treatment.

# Terapija neonatalne infekcije

REVIEW

## *Trichomonas vaginalis* as a Cause of Perinatal Morbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis

Bronwyn J. Silver, MPH,\*† Rebecca J. Guy, PhD,† John M. Kaldor, PhD,†  
Muhammad S. Jamil, MPH,† and Alice R. Rumbold, PhD‡

- **Neonatalna trihomonijaza** ovisi o razini majčinih estrogena → liječenje se ostavlja za 6-8 tjedan života novorođenčeta
- Simptomatski slučajevi ili nakon 8. tjedna života → metronidazol u jednokratnoj dozi 50 mg/kg ili u dnevnoj dozi 10-30 mg/kg dnevno tijekom 5-8 dana
- **Djeca prije puberteta:** metronidazol u jednokratnoj dozi od 40 mg/kg ili 15-20 mg/kg podijeljeno u tri dnevne doze kroz 7 dana
- U dojilja se prekid dojenja za vrijeme liječenja i 12-24 sati nakon posljednje doze (tinidazol: 3 dana nakon posljednje doze)

# Cijepljenje kao budućnost?



- Dosad opisana **tri kandidata** za cjepivo protiv *Trichomonas vaginalis* bez relevantnih dokaza o njihovoj učinkovitosti
- **Glavne prepreke u razvoju:**
  - površinska heterogenost parazita
  - neadekvatni životinjski modeli
  - nepotpuno poznavanje uloge pojedinih proteina i imunološkog odgovora domaćina
- Ohrabrujući podatak postojanje komercijalnog cjelostaničnog cjepiva za *Trichomonas foetus* (uzročnik neplodnosti, pobačaja i infekcija maternice kod krava) → razvoj prvenstveno potaknut ekonomskim čimbenicima

# Zaključci

- Trihomonijaza (parazitoza uzrokovana protozomom *Trichomonas vaginalis*) se smatra najčešćom neviralnou spolno-prenosivom infekcijom na svijetu
- Zaražene žene imaju povećan rizik za preuranjeni porod, prijevremeno pucanje plodovih ovoja te smanjenu tjelesnu težinu novorođenčeta
- U trudnoći moguće infekcija novorođenčeta i novorođenačka pneumonija
- Nužna dodatna istraživanja za potpuno razumijevanje negativnog utjecaja na reproduktivno zdravlje žene te prevenciju komplikacija u trudnoći
- Do razvoja cjepiva prevencija infekcije te rana dijagnostika i adekvatno liječenje i dalje su glavni način borbe protiv ove infekcije



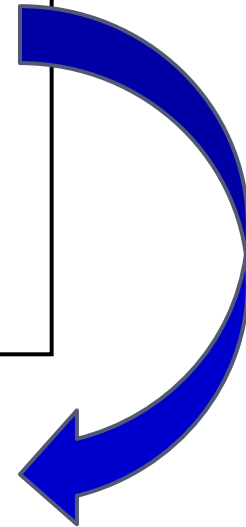
# Emergentne i zapostavljene virusne zoonoze i trudnoća

**Tatjana Vilibić-Čavlek**

Hrvatski zavod za javno zdravstvo;  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

# TORCH infekcije

- ▶ **T** *Toxoplasma gondii*
- ▶ **O**stali uzročnici
- ▶ **R**ubela virus
- ▶ **C**itomegalovirus
- ▶ **H**erpes simplex virusi (tip 1 i 2)



- Virusi: parvovirus B19, varicella-zoster virus, coxsackie virusi, HIV, HBV, HCV, **HEV, virus limfocitnog koriomeningitisa, Zika virus, dengue virus, chikungunya virus, West Nile virus**
- Bakterije: *L. monocytogenes*, *T. pallidum*, beta hemolitički streptokoki grupe B, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, genitalna tuberkuloza
- Paraziti: *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. falciparum*

# Emerging Infections and Pregnancy

Denise J. Jamieson,\* Regan N. Theiler,† and Sonja A. Rasmussen\*

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 12, No. 11, November 2006



## Arboviruses and pregnancy: maternal, fetal, and neonatal effects

*Caroline Charlier, Marie-Claude Beaudoin, Thérèse Couderc, Olivier Lortholary, Marc Lecuit*

## Arboviral infections: the importance of obtaining greater attention on the severe threat in the maternal and the concept's health

Rev. Bras. Saúde Mater. Infant., Recife, 19 (2): 271-272, abr. / jun., 2019



International Society of Travel Medicine  
Promoting healthy travel worldwide

Journal of Travel Medicine, 2019, 1–13

doi: 10.1093/jtm/taz077

Review

Review

### Dengue, Zika and chikungunya during pregnancy: pre- and post-travel advice and clinical management

Manon Vouga, MD-PhD<sup>1,†</sup>, Yen-Chi Chiu, MSc<sup>1,†</sup>, Léo Pomar, MSc<sup>1</sup>, Sara V. de Meyer, MSc<sup>1</sup>, Sophie Masméjan, MD<sup>1</sup>, Prof. Blaise Genton MD, PhD<sup>2</sup>, Didier Musso, MD<sup>3</sup>, Prof. David Baud, MD, PhD<sup>1</sup>, Milos Stojanov, PhD<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Materno-fetal and Obstetrics Research Unit, Department Woman-Mother-Child, Lausanne University Hospital (CHUV), Lausanne, Switzerland, <sup>2</sup>Travel Medicine, Lausanne University Hospital (CHUV), Lausanne, Switzerland, and <sup>3</sup>Aix Marseille University, IRD, AP-HM, SSA, VITROME, IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France

	Geographical area	Main vectors	Maternal risk	Antenatal consequences of mother-to-child transmission	Perinatal consequences of mother-to-child transmission
Dengue virus (DENV)	Tropical and subtropical areas worldwide	Mosquito ( <i>Aedes</i> spp)	Documented risk of severe infection; increased risk of haemorrhagic fever/shock syndrome compared with non-pregnant women of reproductive age (odds ratio 3-38, 95% CI 2-10-5-42) <sup>11,23-26</sup>	Transmission documented; increased fetal losses in the first half of pregnancy (data from multiple cohorts, substantiated by a meta-analysis) <sup>27-29</sup>	Documented, incidence unknown; severe neonatal infection with sepsis-like symptoms and acute respiratory distress reported in case reports <sup>30,31</sup>
Japanese encephalitis virus (JEV)	Asia, Australia	Mosquito ( <i>Culex</i> spp)	No data	Transmission documented and severe; incidence unknown; fetal losses documented only in maternal infections occurring <22 weeks of gestation <sup>32</sup>	No data
Kyasanur Forest disease virus (KFDV), Alkhurma haemorrhagic fever virus (AHFV)	Asia (Middle East, India, southeast, and western Asia)	Tick ( <i>Haemophysalis</i> spp)	No data	No data	No data
Murray Valley encephalitis virus (MVEV)	Australia, Papua New Guinea	Mosquito ( <i>Culex</i> spp)	No data	No data	No data
Powassan virus	North America	Tick ( <i>Ixodes</i> spp)	No data	No data	No data
Saint Louis encephalitis virus (SLEV)	America (North and Central)	Mosquito ( <i>Culex</i> spp)	No data	No data	No data
Tick-borne encephalitis virus (TBEV)	Northern Europe and northern Asia (in a belt extending from eastern Europe to Japan)	Tick ( <i>Ixodes</i> spp)	No data	No data	No data
West Nile virus (WNV; also known as Kunjin virus in Oceania)	Worldwide, most prevalent in America and Africa, low prevalence in Europe	Mosquito ( <i>Culex</i> spp)	No data	Transmission documented; extremely rare; one case of congenital chorioretinitis and encephalitis after maternal infection at 27 weeks of gestation; <sup>33</sup> no significant increase in fetal losses or adverse long-term neurological outcome in US cohort studies <sup>34-36</sup>	Uncertain; two cases with encephalitis that developed 6-10 days after birth (maternal symptoms 21-6 days before delivery, no documentation of viral infection at birth); <sup>35</sup> one case with transient rash at birth and positive IgM 1 month later (maternal symptoms at birth) <sup>35</sup>
Yellow fever virus (YFV)	Sub-Saharan Africa, South America	Mosquito ( <i>Aedes</i> spp or <i>Haemagogus</i> spp)	No data	Transmission documented; extremely rare; two cases of fatal and maternal infection at 4-5 months of pregnancy with lesions compatible with yellow fever virus in the fetuses <sup>37</sup>	Documented, probably extremely rare; one report of fatal neonatal infection (maternal symptoms onset 3 days before delivery) <sup>38</sup>
Zika virus (ZIKV)	South Pacific area, Latin America, Caribbean, USA (Florida and Puerto Rico)	Mosquito ( <i>Aedes</i> spp)	..	Transmission documented; incidence of 1-13% brain abnormalities at birth; <sup>39,40</sup> teratogenic according to multiple case reports and case series; <sup>41</sup> severe microcephaly and other brain lesions; <sup>39,42,43</sup> retinal lesions; <sup>44</sup> prematurity or fetal losses; <sup>45</sup> organogenesis and weight usually preserved; <sup>46</sup> and impaired postnatal neurological development with poor cranial growth, irritability, pyramidal or extrapyramidal symptoms, and epilepsy <sup>46</sup>	Documented; probably extremely rare; two French Polynesian case reports of possible perinatal transmission (one asymptomatic, one with mild rash) <sup>47</sup>

Miscarriages refer to fetal losses before 28 weeks of gestation. Stillbirths refer to fetal losses at 28 weeks of gestation or later.

**Table 2: Classification, maternal risk, and consequences of mother-to-child transmission of major Flaviviridae viruses**



	Geographical area	Main vectors	Maternal risk	Antenatal consequences of mother-to-child transmission	Perinatal consequences of mother-to-child transmission
Barmah Forest disease virus (BFDV)	Australia	Mosquito ( <i>Culex</i> spp)	No data	No data	No data
Chikungunya virus (CHIKV)	America (tropical areas), Africa, Asia, Australia, Indian Ocean	Mosquito ( <i>Aedes</i> spp)	No increased risk of severe maternal infection	Transmission documented, low incidence; miscarriages documented in three (2%) of 678 participants in one study and no increase in number of stillbirths, prematurity, or malformation <sup>8</sup>	Documented; transmission rate of 28–49% <sup>8,12</sup> with severe neonatal infection (encephalopathy) in 53% of newborns in one study; <sup>8</sup> severe neonatal infection with encephalopathy shown in four studies <sup>8,13-15</sup>
Eastern equine encephalitis virus (EEEV)	America (North, Central, and South)	Mosquito ( <i>Culiseta</i> spp)	No data	No data	No data
Mayaro virus (MAYV)	South America	Mosquito ( <i>Aedes</i> spp)	No data	No data	No data
O’Nyong-nyong virus (ONNV)	Central Africa	Mosquito ( <i>Anopheles</i> spp)	No data	Transmission uncertain; two miscarriages reported, but link to infection unknown (fetuses untested) <sup>16</sup>	No data
Ross River virus (RRV)	Australia, Pacific area	Mosquito ( <i>Aedes</i> spp and <i>Culex</i> spp)	No data	Transmission documented; 3% asymptomatic transmission in a case series <sup>17</sup>	No data
Sindbis virus (SINV)	Africa, Asia, Australia, Europe (Norway, Sweden, and Finland)	Mosquito ( <i>Aedes</i> spp, <i>Culex</i> spp, and <i>Culiseta</i> spp)	No data	Transmission uncertain; two stillbirths reported, including one following overt maternal infection at 32 weeks of gestation (fetuses untested) <sup>18</sup>	No data
Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV)	America (Central and South)	Mosquito ( <i>Culex</i> spp)	No data	Transmission documented, incidence unknown; virus documented in the brains of ten aborted fetuses; <sup>19</sup> developmental brain lesions in infants born from mothers infected at 13–36 weeks of gestation <sup>20</sup>	No data
Western equine encephalitis virus (WEEV)	America (North, Central, and South)	Mosquito ( <i>Aedes</i> spp and <i>Culex</i> spp)	No data	No data	Documented, incidence unknown; three cases with severe encephalitis, one of which was fatal <sup>21,22</sup>

Miscarriages refer to fetal losses before 28 weeks of gestation. Stillbirths refer to fetal losses at 28 weeks of gestation or later.

**Table 1: Classification, maternal risk, and consequences of mother-to-child transmission of major alphaviruses**

	Geographical area	Main vectors	Maternal risk	Antenatal consequences of mother-to-child transmission	Perinatal consequences of mother-to-child transmission
Crimean-Congo haemorrhagic fever virus (CCHFV)	Europe (southeast and eastern), Africa, Middle East, countries south of the 50th parallel	Midge ( <i>Culicoides</i> spp); tick (>30 species involved)	Documented increased risk of severe infection: increased mortality (34% <sup>48</sup> )	Transmission documented, incidence unknown; four miscarriages at 4–19 weeks of gestation (fetuses untested); <sup>48</sup> stillbirths with maternal death <sup>48,49</sup>	Documented, incidence unknown; one case of documented fatal neonatal infection <sup>50</sup>
La Crosse virus (LACV)	North America (mid-western and eastern)	Mosquito ( <i>Aedes</i> spp)	No data	Transmission documented, incidence unknown; one asymptomatic mother-to-child transmission documented serologically in cord serum, after a maternal infection at 21 weeks of gestation <sup>51</sup>	No data
Oropouche virus (OROV)	America (Central and South)	Midge ( <i>Culicoides</i> spp)	No data	No data	No data
Rift Valley fever virus (RVFV)	Africa, Middle East, Asia	Mosquito ( <i>Aedes</i> spp, <i>Culex</i> spp, and <i>Anopheles</i> spp)	No data	Transmission documented; increased risk of miscarriage in a cross-sectional study comparing miscarriages in pregnant patients with documented Rift Valley fever virus (15 [54%] of 28 participants) vs pregnant women with documented chikungunya virus infection (12 [12%] of 103) <sup>52</sup>	Documented, incidence unknown; two symptomatic cases (infants born to mothers who were symptomatic 4–6 days before delivery; symptoms were present at birth or 4 days after delivery [one with rash and organomegaly, and one with disseminated fatal infection]) <sup>53,54</sup>
Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV)	Asia (eastern China, Japan, and Korea)	Not completely elucidated; evidenced in ticks ( <i>Haemaphysalis</i> spp)	No data	No data	No data
Tahyna virus (TAHV)	Europe, Africa, Asia	Mosquito ( <i>Culex</i> spp)	No data	No data	No data
Toscana virus (TOSCV)	Europe	Sandfly ( <i>Phlebotomus</i> spp)	No data	No data	No data
Colorado tick fever virus (CTFV)	North America	Tick ( <i>Dermacentor</i> spp)	No data	Transmission uncertain; two miscarriages after maternal infections (fetuses not tested) <sup>55</sup>	Uncertain; one possible case (fever and leucopenia in a neonate delivered 6 days after maternal infection onset) <sup>55</sup>
Chandipura virus (CHPV)	Asia	Sandfly ( <i>Sergentomyia</i> spp)	No data	No data	No data

Miscarriages refer to fetal losses before 28 weeks of gestation. Stillbirths refer to fetal losses at 28 weeks of gestation or later.

**Table 3: Classification, maternal risk, and consequences of mother-to-child transmission of major Bunyaviridae, Reoviridae, and Rhabdoviridae arboviruses**

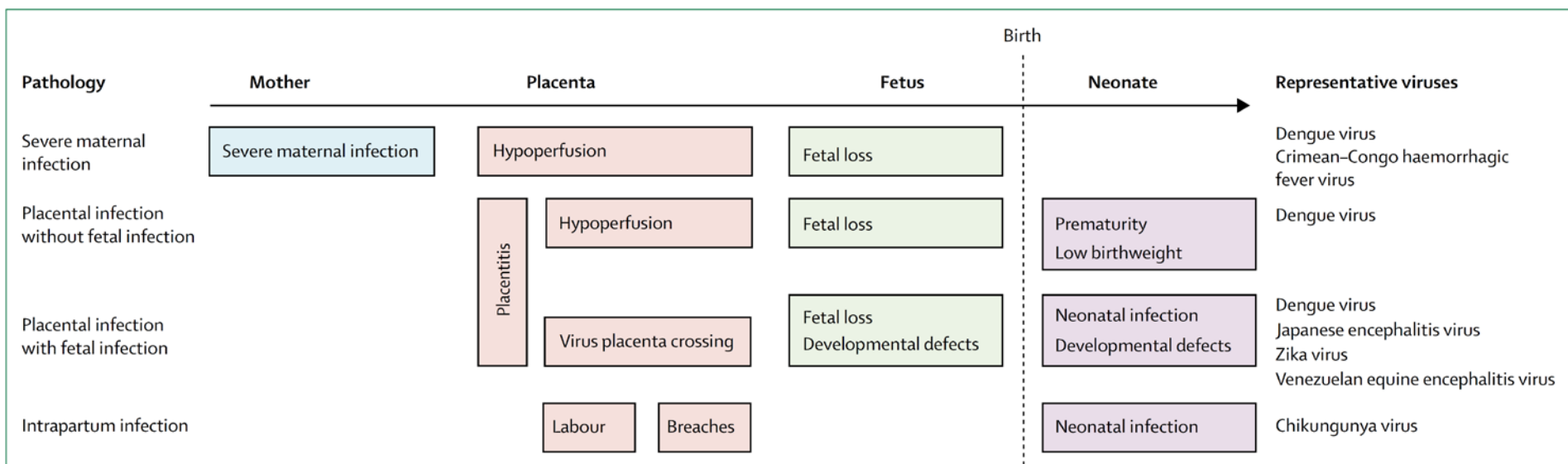


Figure 2: Patterns of pathophysiological events associated with adverse fetal or neonatal outcomes



# Is Zika Virus an Emerging TORCH Agent? An Invited Commentary

Mohammad Zare Mehrjardi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, Shohada Tajrish Hospital, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. <sup>2</sup>Section of Fetal Imaging, Division of Clinical Research, Climax Radiology Education Foundation, Tehran, Iran.

Virology: Research and Treatment  
Volume 8: 1–3  
© The Author(s) 2017  
Reprints and permissions:  
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1178122X17708993



Clinical Microbiology  
Reviews



## Emerging Role of Zika Virus in Adverse Fetal and Neonatal Outcomes

Alice Panchaud,<sup>a,b,c</sup> Miloš Stojanov,<sup>d,e</sup> Anne Ammerdorffer,<sup>d,e</sup> Manon Vouga,<sup>d,e</sup> David Baud<sup>d,e</sup>

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

BRIEF REPORT

### Zika Virus Associated with Microcephaly

Jernej Mlakar, M.D., Misa Korva, Ph.D., Nataša Tul, M.D., Ph.D.,  
Mara Popović, M.D., Ph.D., Mateja Poljšak-Prijatelj, Ph.D., Jerica Mraz, M.Sc.,  
Marko Kolenc, M.Sc., Katarina Resman Rus, M.Sc., Tina Vesnaver Vipotnik, M.D.,  
Vesna Fabjan Vodušek, M.D., Alenka Vizjak, Ph.D., Jože Pižem, M.D., Ph.D.,  
Miroslav Petrovec, M.D., Ph.D., and Tatjana Avšič Županc, Ph.D.

Table

Clinical findings comprising a unique pattern of congenital anomalies in infants with the congenital Zika virus infection – congenital Zika syndrome

Clinical feature	Findings in infants with confirmed congenital Zika infection	Differential diagnoses	Findings potentially unique to infants with congenital Zika virus (ZIKV) infection
Cranial morphology	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fetal brain disruption sequence (FBDS)               <ul style="list-style-type: none"> <li>Severe microcephaly</li> <li>Overlapping cranial sutures</li> <li>Prominent occipital bone</li> <li>Redundant scalp skin</li> <li>Neurologic impairment</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Congenital cytomegalovirus infection</li> <li>Possibly other congenital infections</li> <li>Gene mutations in <i>JAM3</i>, <i>NDE1</i>, and <i>ANKLE2</i></li> </ul>	FBDS phenotype not unique to congenital ZIKV infection but rarely reported prior to 2015 when local transmission of ZIKV confirmed in Brazil
Brain anomalies	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cerebral cortex thinning</li> <li>Abnormal gyral patterns</li> <li>Increased fluid spaces (ventriculomegaly or extra-axial)</li> <li>Subcortical calcifications</li> <li>Corpus callosum anomalies</li> <li>Decreased white matter</li> <li>Cerebellar (vermis) hypoplasia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Congenital cytomegalovirus infection</li> <li>Possibly other congenital infections</li> <li>Genetic syndromes, in particular Aicardi-Goutieres syndrome and pseudo-TORCH syndrome</li> <li>Gene mutations in <i>JAM3</i>, <i>NDE1</i>, and <i>ANKLE2</i></li> </ul>	Subcortical location of calcifications in congenital ZIKV infection unique among other congenital infections and genetic syndromes
Ocular anomalies	<ul style="list-style-type: none"> <li>Structural anomalies (microphthalmia, coloboma)</li> <li>Cataracts</li> <li>Posterior anomalies               <ul style="list-style-type: none"> <li>Chorioretinal atrophy</li> <li>Focal pigmentary mottling</li> <li>Optic nerve hypoplasia/atrophy</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Congenital infections</li> </ul>	Chorioretinal atrophy and focal pigmentary mottling, both affecting the macula, unique among other congenital infections
Congenital contractures	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unilateral or bilateral clubfoot</li> <li>Arthrogryposis multiplex congenita</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Congenital infections (rubella, varicella, coxsackie B only)</li> </ul>	Contractures not previously reported with the FBDS phenotype
Neurologic sequelae	<ul style="list-style-type: none"> <li>Motor disabilities</li> <li>Cognitive disabilities</li> <li>Hypertonia/spasticity</li> <li>Hypotonia</li> <li>Irritability/excessive crying</li> <li>Tremors and extrapyramidal symptoms</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Congenital cytomegalovirus infections</li> <li>Other congenital infections</li> </ul>	Early pyramidal and extrapyramidal symptoms unusual among other congenital infections
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Swallowing dysfunction</li> <li>Vision impairment</li> <li>Hearing impairment</li> <li>Epilepsy</li> </ul>		



## HHS Public Access

Author manuscript

*JAMA Pediatr.* Author manuscript; available in PMC 2018 March 01.

Published in final edited form as:

*JAMA Pediatr.* 2017 March 01; 171(3): 288–295. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.3982.

### Congenital Zika Syndrome: Characterizing the Pattern of Anomalies for Pediatric Healthcare Providers

Cynthia A. Moore, MD, PhD<sup>1</sup>, J. Erin Staples, MD, PhD<sup>2</sup>, William B. Dobyns, MD<sup>3</sup>, André Pessoa, MD<sup>4</sup>, Camila V. Ventura, MD<sup>5,6,7</sup>, Eduardo Borges da Fonseca, MD, PhD<sup>8,9</sup>, Erlane Marques Ribeiro, MD, PhD<sup>4,10</sup>, Liana O. Ventura, MD<sup>5,6</sup>, Norberto Nogueira Neto, MD<sup>8</sup>, J. Fernando Arena, MD, PhD<sup>11</sup>, and Sonja A. Rasmussen, MD, MS<sup>12</sup>

# Maternal and Fetal Outcomes in Pregnant Women with Acute Hepatitis E Virus Infection

Sharda Patra, MS; Ashish Kumar, MD, DM; Shubha Sagar Trivedi, MS; Manju Puri, MS; and Shiv Kumar Sarin, MD, DM

Infection with HEV not only causes more severe liver disease in pregnant women but also appears to contribute to worse obstetric and fetal outcomes compared with other forms of viral hepatitis.

**Table 2. Maternal Mortality and Medical Complications\***

Variable	HEV-Infected Women (n = 132), n/n (%)	Non-HEV-Infected Women (n = 88), n/n (%)	Relative Risk (95% CI)	P Value
<b>Maternal mortality rate</b>				
Overall	54/132 (41)	6/88 (7)	6.0 (2.7–13.3)	<0.001
Patients with fulminant hepatic failure	54/73 (74)	6/18 (33)	2.2 (1.1–4.3)	0.001
Second trimester	18/27 (66)	0/7 (0)	–	0.002
Third trimester	36/46 (78)	6/11 (54)	1.4 (0.8–2.5)	0.11
Patients without fulminant hepatic failure	0/59 (0)	0/70 (0)	–	1.00
<b>Medical complications</b>				
Coagulation defect†	104/132 (79)	32/88 (36)	2.2 (1.6–2.9)	<0.001
Nasal or gastrointestinal hemorrhage	25/132 (19)	4/88 (4)	4.2 (1.5–11.6)	0.002
Leukocyte count $\geq 11 \times 10^9$ cells/L	86/132 (65)	31/88 (35)	1.8 (1.4–2.5)	<0.001
Serum creatinine concentration $\geq 34 \mu\text{mol/L}$ ( $\geq 2 \text{ mg/dL}$ )	39/132 (30)	4/88 (4)	6.5 (2.4–17.5)	<0.001
Ascites	33/132 (25)	5/88 (6)	4.4 (1.8–10.8)	<0.001
Clinical signs of increased intracranial tension	27/132 (20)	1/88 (1)	18.0 (2.5–130.1)	<0.001
<b>Intrauterine fetal deaths</b>				
Overall	77/132 (58)	27/88 (31)	1.9 (1.3–2.7)	<0.001
Second trimester	33/44 (75)	10/17 (59)	1.3 (0.8–2.0)	0.21
Third trimester	44/88 (50)	17/71 (24)	2.1 (1.3–3.3)	0.001
<b>Fetal outcomes†</b>				
Preterm delivery	95/105 (90)	61/81 (75)	1.2 (1.0–1.4)	0.005
Poor fetal outcome	83/105 (79)	41/81 (51)	1.6 (1.2–2.0)	<0.001
Second trimester	33/33 (100)	14/15 (93)	–	0.68
Third trimester	50/72 (69)	27/66 (41)	1.7 (1.2–2.4)	0.001
Spontaneous abortions	8/105 (8)	4/81 (3)	1.5 (0.5–4.9)	0.68
Stillbirths	57/105 (54)	25/81 (1)	1.8 (1.2–2.5)	0.026
Neonatal deaths	18/105 (17)	12/81 (15)	1.2 (0.6–2.3)	1.00
Live births (in hospital)	22/105 (21)	40/81 (49)	0.4 (0.3–0.6)	<0.001
Second trimester	0/33 (0)	1/15 (7)	–	0.68
Third trimester	22/72 (31)	39/66 (59)	0.5 (0.3–0.8)	0.001

# Symptomatic Dengue during Pregnancy and Congenital Neurologic Malformations

Enny S. Paixão, Maria Glória Teixeira,  
Maria da Conceição N. Costa,  
Mauricio L. Barreto, Laura C. Rodrigues

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 24, No. 9, September 2018

Dengue virus infection during pregnancy increased the risk for any neurologic congenital anomaly in the infant by roughly 50% and for other congenital malformations of brain 4-fold. Our results show an association between dengue during pregnancy and congenital anomalies of the brain, suggesting that flaviviruses other than Zika virus are associated with such malformations.

**Table.** Association between congenital anomalies and symptomatic dengue virus infection during pregnancy, Brazil, 2006–2012

Congenital anomaly	Odds ratio (95% CI)
Neurologic congenital anomalies	1.5 (0.9–2.2)
Anencephaly	1.9 (0.8–4.4)
Encephalocele	1.4 (0.3–6.9)
Microcephaly	1.7 (0.3–8.3)
Congenital hydrocephalus	1.6 (0.8–3.2)
Other congenital malformations of brain	4.5 (1.7–11.3)
Spina bifida	0.8
Other congenital malformations of spinal cord	5.4
Other congenital malformations of nervous system	Not available



RESEARCH ARTICLE

# Mother-to-child transmission of Chikungunya virus: A systematic review and meta-analysis

Despina Contopoulos-Ioannidis<sup>1\*</sup>, Shoshana Newman-Lindsay<sup>2</sup>, Camille Chow<sup>3</sup>, A. Desiree LaBeaud<sup>1</sup>

## Author summary

Chikungunya virus (CHIKV) is an emerging arboviral infection with a global distribution and can cause infections of the fetus and newborn after maternal CHIKV-infections during gestation. In this systematic review, we evaluated the risk for mother-to-child transmission (MTCT), antepartum fetal deaths (APFD) and symptomatic neonatal disease from maternal CHIKV-infections during gestation. Whenever meaningful, we also synthesized the data by random-effect-model (REM) meta-analysis. We also recorded the list of clinical manifestations of neonatal infections after maternal infections during gestation. Overall, published cohorts with pertinent data to estimate the impact to the fetuses and newborns of maternal CHIKV-infections were sparse compared to the number of recently reported CHIKV-infection outbreaks worldwide. Most cohorts reported data only on symptomatic neonatal infections rather than on all (symptomatic and asymptomatic) neonatal infections. By extrapolation also of these data, the pooled MTCT-risk was at least 15.5% (206/1331), (12.6% by REMs). Symptomatic disease occurred almost exclusively with maternal infections around the time of delivery. Overall, the pooled risk of symptomatic disease was 15.3% (203/1331), (11.9% by REMs); however, the risk of symptomatic disease from intrapartum maternal infections was 50.0% (23/46) vs 0% (0/712) from antepartum/peripartum maternal infections. The pooled APFDs-risk was low (1.7%); however, APFDs occurred with maternal infections in all trimesters. Infected newborns were either asymptomatic or presented during their first week of life, but not at the time of birth, with manifestations such as fever, irritability, rashes, hyperalgesia syndrome, diffuse limb edema, bullous dermatitis and occasionally also meningoencephalitis. Long-term neurodevelopmental delays occurred in 50% of symptomatic neonatal infections.

Table 1. Fetal/Neonatal Risks from CHIKV maternal infections during gestation (Estimates by simple pooling and by REM).

Endpoint	Events (studies)	Maternal Infections		Risk (%; 95% CIs)
MTCT-risk-overall	206 (8)	1331	Simple Pooling	15.48% (13.57%-17.53%)
			By REM	12.62% (4.47%-20.77%)
MTCT-among antepartum/ peripartum maternal infections	0 (2)	712	Simple Pooling	0.00% (0%-0.52%)
			By REM <sup>a</sup>	NA
MTCT-among intrapartum maternal infections	23 (3)	46	Simple Pooling	50.00% (34.90%-65.10%)
			By REM	50.34% (3.75%-96.93%)
APFD	20 (5)	1203	Simple Pooling	1.66% (1.02%-2.56%)
			By REM <sup>a</sup>	NA
APFD-CHIKV-confirmed	3 (5)	1203	Simple Pooling	0.25% (0.05%-0.73%)
			By REM <sup>a</sup>	NA
Symptomatic Neonatal Infections-overall	203 (8)	1331	Simple Pooling	15.25% (13.36%-17.30%)
			By REM	11.92% (3.89%-19.95%)
Symptomatic Neonatal Infections-among Intrapartum Maternal infections	23 (3)	46	Simple Pooling	50.00% (34.90%-65.10%)
			By REM	50.34% (3.75%-96.93%)
Symptomatic Neonatal Infections-among antepartum/ peripartum maternal infections	0 (3)	758	Simple Pooling	0.00% (0%-0.49%)
			By REM <sup>a</sup>	NA
Neonatal Deaths-among maternal Infections	5 (3)	832	Simple Pooling	0.60% (0.20%-1.40%)
			By REM <sup>a</sup>	NA
Neonatal Deaths-among neonatal Infections	5 (3)	182	Simple Pooling	2.75% (0.90%-6.29%)
			By REM <sup>a</sup>	NA
Combined Fetal/Neonatal Disease Impact, from maternal CHIKV infection during gestation (MTCT and APFD)	226 (8)	1331	Simple pooling	16.98% (15.00%-19.11%)

<sup>a</sup> For analyses with small number of events <5 in total or with <5 events for the majority of the included studies, we show only the data from simple pooling, as REM results are unreliable in those cases.

**Abbreviations:** APFD: Antepartum Fetal Deaths; CHIKV: chikungunya virus; CIs: confidence intervals; MTCT: mother to child transmission; NA: not applicable; REM: random effects model



# Birth Outcomes Following West Nile Virus Infection of Pregnant Women in the United States: 2003-2004

Daniel R. O'Leary, DVM<sup>a</sup>, Stephanie Kuhn, BA<sup>a</sup>, Krista L. Kniss, BS<sup>a</sup>, Alison F. Hinckley, PhD<sup>a</sup>, Sonja A. Rasmussen, MD, MS<sup>b</sup>, W. John Pape, BS<sup>c</sup>, Lon K. Kightlinger, MSPH, PhD<sup>d</sup>, Brady D. Beecham, BS<sup>a</sup>, Tracy K. Miller, MPH<sup>f</sup>, David F. Neitzel, MS<sup>g</sup>, Sarah R. Michaels, MSPH<sup>h</sup>, Grant L. Campbell, MD, PhD<sup>a</sup>, Robert S. Lanciotti, PhD<sup>a</sup>, Edward B. Hayes, MD<sup>a</sup>

*PEDIATRICS* Volume 117, Number 3, March 2006

**TABLE 1** Characteristics of Live-Born Infants of 71 WNV-Infected Pregnant Women

Measurement	N <sup>a</sup>	Mean (Range) or n (%) With Condition
Gestational age, wk	71	39 (26–43)
APGAR score 1 min	59	8 (1–9)
Apgar score at 5 min	59	9 (6–10)
Length, cm	61	50.2 (33.5–55.8)
Weight, kg	63	3.3 (0.8–4.8)
Head circumference, cm	58	34.2 (23.5–37)
Adverse outcome		
Low birth weight <sup>b</sup>	63	3 (4.8)
Preterm birth <sup>c</sup>	71	4 (5.6)
Major birth defect <sup>d</sup>	66	7 (10.6)
Aortic coarctation with bicuspid aortic valve	66	1 (1.5)
Cleft palate	66	1 (1.5)
Down syndrome	66	1 (1.5)
Lissencephaly	66	1 (1.5)
Microcephaly <sup>e</sup>	58	2 (3.4)
Polydactyly	66	1 (1.5)
Other <sup>f</sup>	66	7 (10.6)
Glycogen storage disease type 1	66	1 (1.5)
Neonatal death	66	2 (3.0)
Skin tags	66	1 (1.5)
Umbilical hernia	66	4 (6.1)

## Intrauterine West Nile Virus: Ocular and Systemic Findings

Samuel G. Alpert, MD,  
Jacqueline Ferguson, MD, and  
Léon-Paul Noël, MD



**Lymphocytic  
Choriomeningitis Virus:  
A New Addition to the  
TORCH Evaluation**

---

*Robert T. Bechtel, MD  
Karen A. Haught, MD  
Marilyn B. Mets, MD*

ARCH OPHTHALMOL/VOL 115, MAY 1997

EyeRounds.org

**Congenital Lymphocytic Choriomeningitis Virus  
(LCMV) infection: 1-week-old male with hydrocephalus  
and bilateral chorioretinitis**


Lucas J. A. Wendel MD, Lauren Jensen BA, and Susannah Q. Longmuir MD

**Microcephaly Caused by Lymphocytic  
Choriomeningitis Virus**

Maia Delaine, Anne-Sophie Weingertner,  
Antoine Nougairede, Quentin Lepiller,  
Samira Fafi-Kremer, Romain Favre, Rémi Charrel

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 23, No. 9, September 2017

---



# **Problem antimikrobne rezistencije uzročnika u novorođenačkoj i dječjoj dobi**

**Prof.dr.sc. Arjana Tambić Andrašević, dr.med., FESCMID**  
Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević”

# Rana novorođenačka sepsa

- Najčešći uzročnici
  - BHS-B
  - *Escherichia coli*
  - Koagulaza negativni stafilokoki
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Listeria monocitogenes*

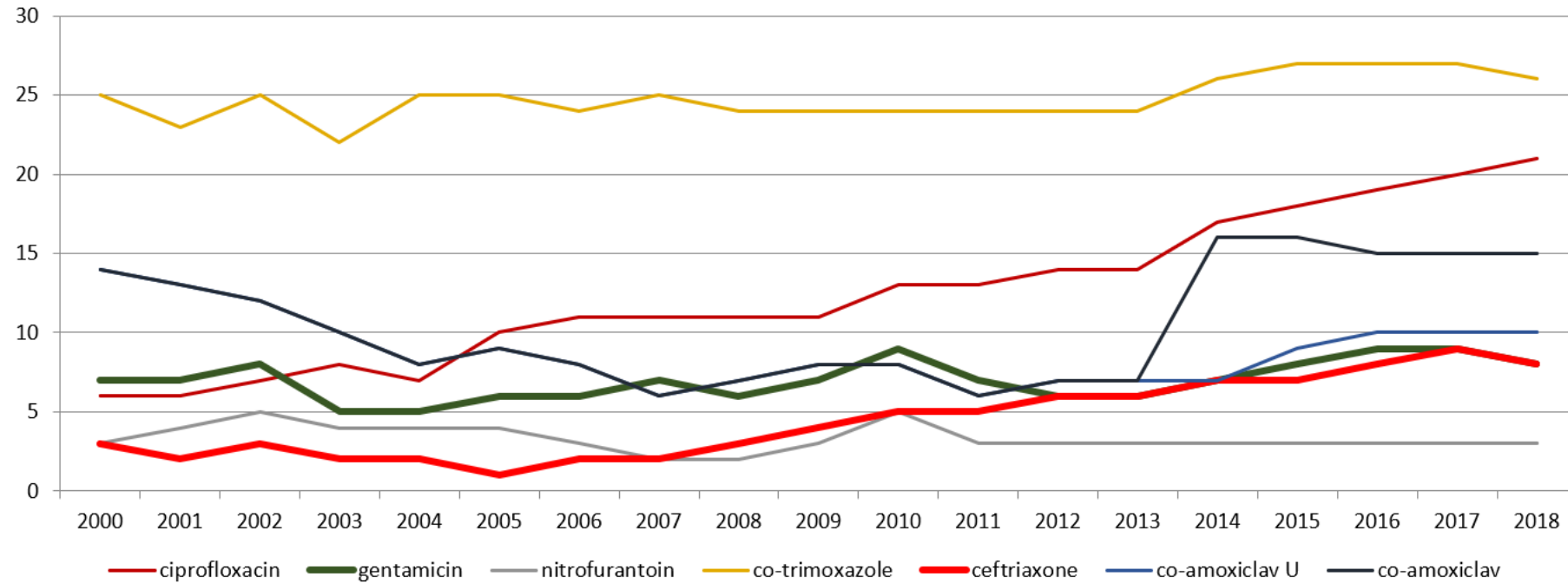
Universal antenatal screening for group B streptococcus may cause more harm than good. *BMJ* 2019; 364:l463

Terapija:

**Ampicilin + gentamicin**

## *Escherichia coli*

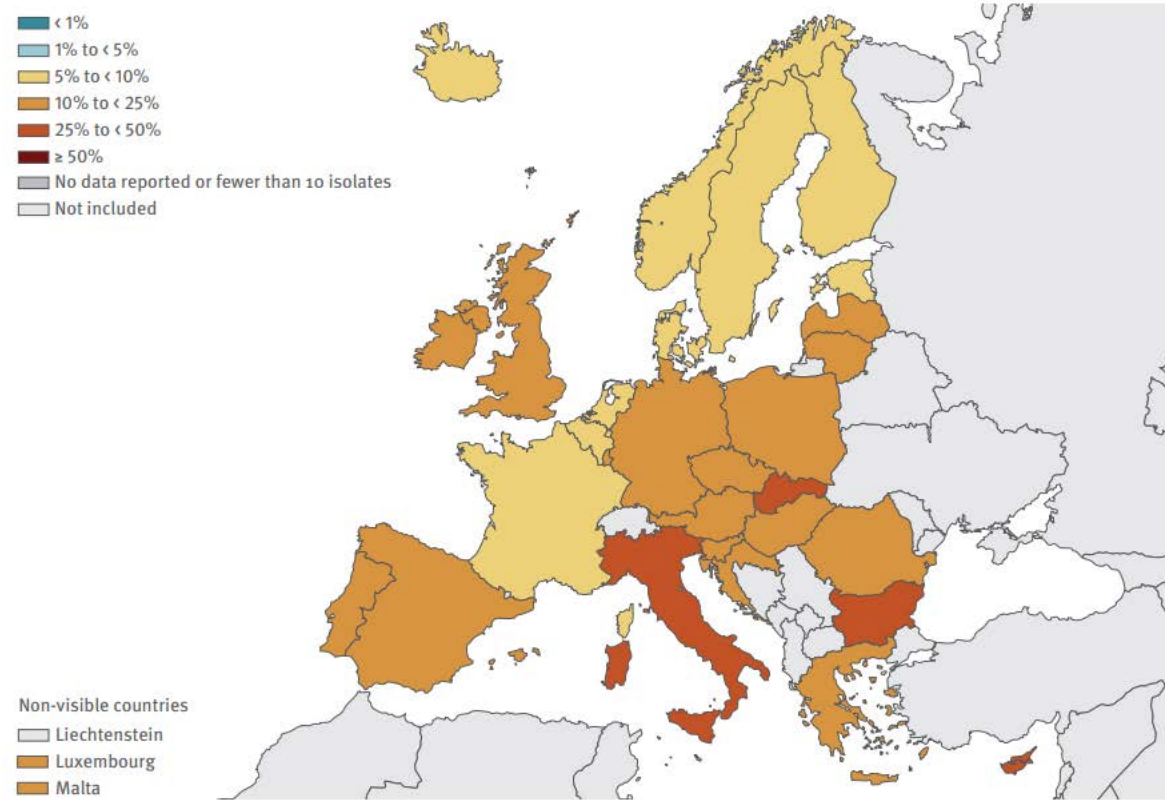
neosjetljivost (R+I) na antibiotike u RH / *non-susceptibility (R+I) to antibiotics in Croatia, 2000. - 2018.*



co-amoxiclav U = za nekomplikirane urinarne infekcije / for uncomplicated urinary tract infections

# ECDC EARS-Net Report 2018

**Figure 3.3.** *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2018



**Figure 3.5.** *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2018

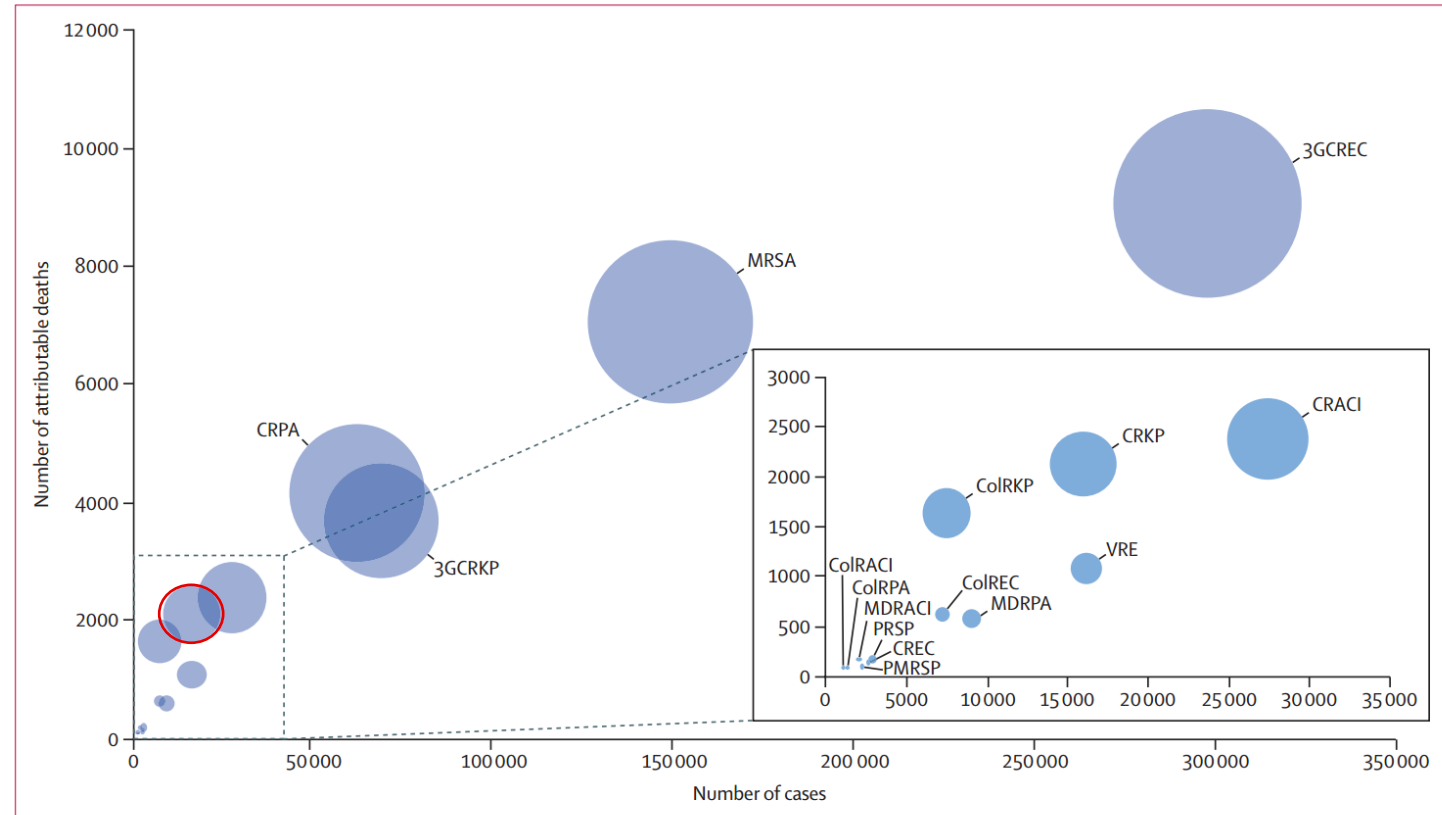


**Tablica 4. / Table 4.**

**Prikaz gram-negativnih invazivnih izolata u 2018.g. prema demografskim podacima pacijenata /  
Selected details on gram-negative invasive isolates from the reporting period 2018**

	<i>E.coli</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		<i>K.pneumoniae</i>		<i>P.aeruginosa</i>	
	n=1263			n=160		n=350		n=210	
	% tot	% FREC	% CeREC	% tot	% CRA	% tot	% CeRKP	% tot	% CRPA
<b>UZORAK SAMPLE</b>									
Krv / Blood	99	30	13	98	94	99	40	99	27
Likvor / CSF	<1	0	0	2	100	1	25	1	33
<b>SPOL GENDER</b>									
M	42	34	15	65	96	53	46	64	27
Ž / F	56	27	11	33	90	45	33	32	24
Nepoznato / Unknown	2	28	8	3	100	2	50	4	50
<b>DOB AGE</b>									
0-4	3	24	18	0	0	10	50	<1	100
5-19	<1	25	0	1	50	1	0	1	33
20-64	29	26	10	36	95	29	44	35	30
>65	66	32	14	62	96	59	37	60	24
Nepoznato / Unknown	1	43	21	1	0	1	33	3	33

The burden of carbapenem-resistant *K pneumoniae* increased the most (by 6.16 times) in terms of number of infections and number of deaths



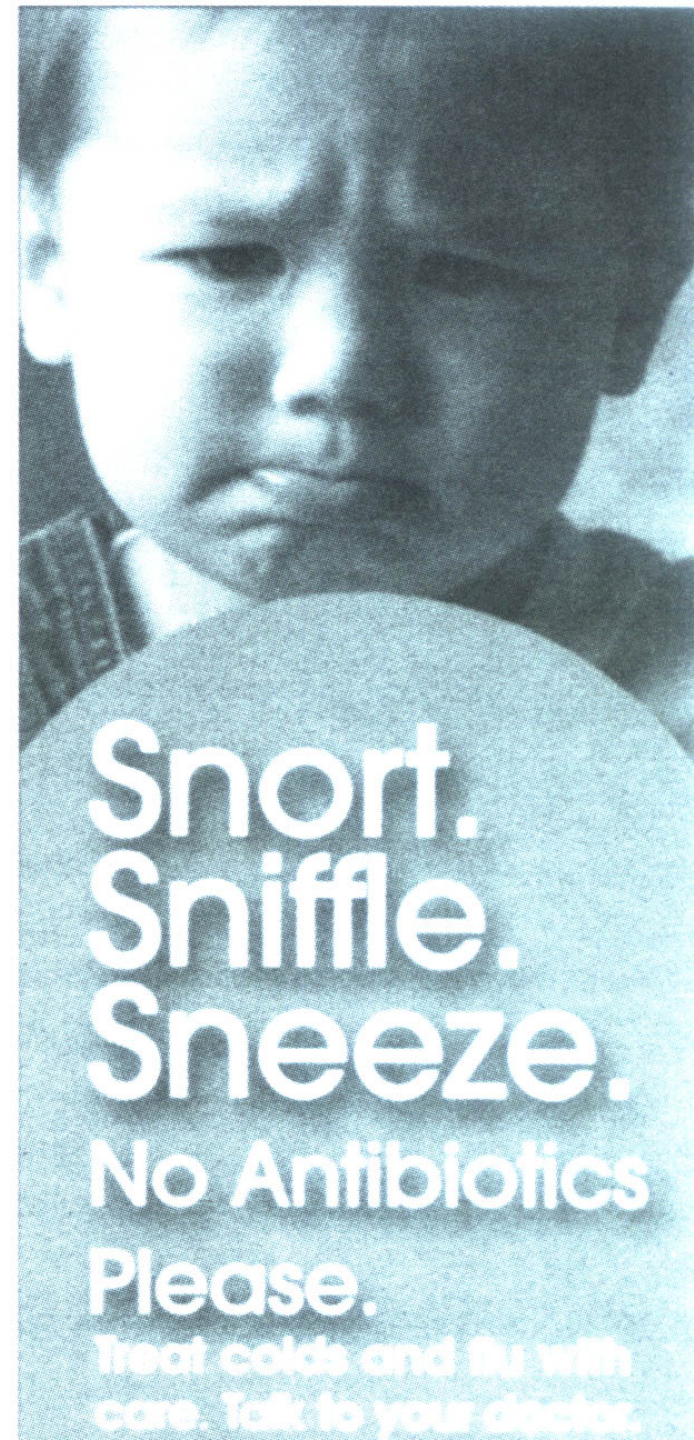
**Figure 1: Infections with antibiotic-resistant bacteria, EU and European Economic Area, 2015**

Diameter of bubbles represents the number of disability-adjusted life-years. ColRACI=colistin-resistant *Acinetobacter* spp. CRACI=carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. MDRACI=multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. VRE=vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. ColREC=colistin-resistant *Escherichia coli*. CREC=carbapenem-resistant *E coli*. 3GCREC=third-generation cephalosporin-resistant *E coli*. ColRKP=colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. CRKP=carbapenem-resistant *K pneumoniae*. 3GCRKP=third-generation cephalosporin-resistant *K pneumoniae*. ColRPA=colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. CRPA=carbapenem-resistant *P aeruginosa*. MDRPA=multidrug-resistant *P aeruginosa*. MRSA=meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. PRSP=penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. PMRSP=penicillin-resistant and macrolide-resistant *S pneumoniae*.



# Infekcije gornjih dišnih puteva

- Najčešći razlog posjete pedijatru
- 90% virusne etiologije
- **Najčešća indikacija za propisivanje antibiotika**



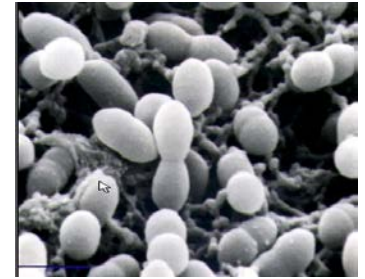
# SAMOOGRANIČAVAJUĆE INFEKCIJE DIŠNIH PUTEVA (adaptirano prema NICE Clinical guideline\*)

- Infekcije uha, gornjih dišnih puteva i bronha su najčešće **samoograničavajuće**, pretežno uzrokovane virusima i rijetko predstavljaju indikaciju za primjenu antibiotika
- Kliničke prezentacije i prosječno trajanje bolesti:
  - **grlobolja (1 tjedan)**
  - **akutna upala srednjeg uha (4 dana)**
  - **akutni rinosinuzitis (2½ tjedna)**
  - **prehlada (1½ tjedan)**
  - **akutni kašalj / akutni bronhitis (3 tjedna)**
- U gore navedenim indikacijama treba razmotriti sljedeće mogućnosti antibiotske terapije:
  - Antibiotik nepotreban
  - Primijeniti antibiotik odmah
  - Primijeniti antibiotik nakon nekoliko dana opservacije
  - Izdati recept s odgodom primjene (ako je pacijent susretljiv, recept mu daje sigurnost da u slučaju pogoršanja može brzo doći do antibiotika, a često antibiotik ne bude potreban zbog spontanog poboljšanja)

\* Respiratory tract infections (self-limiting): prescribing antibiotics. NICE Clinical guideline [CG69] Published date: July 2008 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg69>

## AKUTNA UPALA SREDNJEG UHA (adaptirano prema NICE guideline\*)

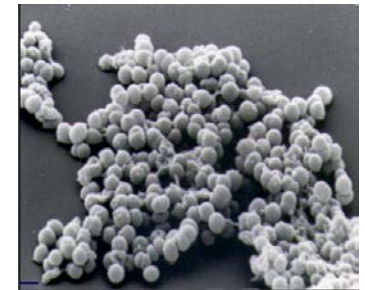
- Akutni *otitis media* (AOM) je samoograničavajuća infekcija srednjeg uha, koja se najčešće javlja u djece te se ovi naputci odnose na djecu i mlade ljude
- AOM uzrokuju virusi, bakterije, a često istovremeno mogu biti prisutni i virusi i bakterije
- Simptomi najčešće traju 3 dana (mogu i do tjedan dana) i prolaze spontano bez uporabe antibiotika
- Uporaba antibiotika ima slab učinak na pojavu komplikacija ili rekuriranje infekcije



*S.pneumoniae*



*H.influenzae*



*M. catarrhalis*

\* Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline Published: 28 March 2018 [www.nice.org.uk/guidance/ng91](http://www.nice.org.uk/guidance/ng91)

# Akutna upala srednjeg uha



Adaptirano prema NICE smjernicama (Ref.1)

—Akutni otitis media (AOM) je samoograničavajuća infekcija srednjeg uha, koja se najčešće javlja u djece te se ovi naputci odnose na djecu i mlade ljude  
—AOM uzrokuju virusi, bakterije, a često istovremeno mogu biti prisutni i virusi i bakterije  
—Simptomi najčešće traju 3 dana (mogu i do tjedan dana) i prolaze spontano bez uporabe antibiotika  
—Uporaba antibiotika ima slab učinak na pojavu komplikacija ili ponavljajućih infekcija

## Kada primijeniti antibiotik odmah:

—Kod AOM s otorejom (perforacijom bubnjica)  
—Kod djece mlađe od 2 godine s obostranim otitisom  
—Ako je opće stanje jako loše i/ili prisutni znaci teške bolesti  
—Ako postoje ko-morbiditeti koji bi mogli otkasati pojavu komplikacija

## Kada primijeniti antibiotik nakon promatranja:

—Ako treći dan ne dolazi do spontanog poboljšanja  
—Ako u prva tri dana opserviranja dođe do naglog ili značajnog pogoršanja

## Kada uputiti u bolnicu:

Ako je AOM povezan sa: teškom sistemnom infekcijom, akutnim komplikacijama (mastoiditisom, meningitisom i drugim infekcijama središnjeg živčanog sustava)

## Prvi izbor antibiotika (za alternativu kod preosjetljivosti na penicilin vidi Ref.1.)

Antibiotik	Doziranje i trajanje terapije	
Amoksicilin*	60 mg/kg tjelesne težine amoksicilina podijeljeno u tri doze dnevno kroz 7 dana	
	do 7 kg**:	3×125mg dnevno kroz 7 dana
	8–14 kg**:	3×250mg dnevno kroz 7 dana
	15–29 kg**:	3×500mg dnevno kroz 7 dana
	30–40 kg**:	3×750mg ili 3×1000mg dnevno kroz 7 dana
Ako nakon 2 do 3 dana primjene amoksicilina nema poboljšanja		
Amoksicilin + klavulanska kiselina*	60 mg/kg tjelesne težine amoksicilinske komponente podijeljeno u tri doze dnevno kroz 7 dana	

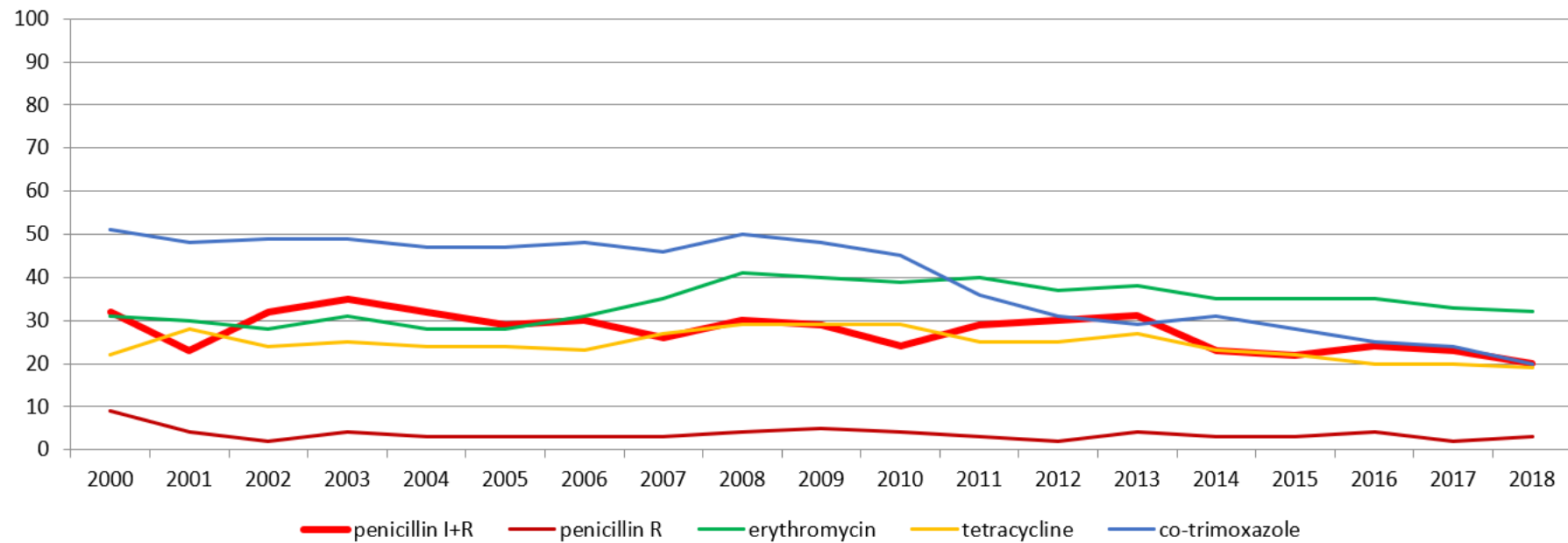
\* Prema podacima iz 2018.g. u Hrvatskoj doziranje amokscilina od 40mg/kg podijeljeno u tri doze dnevno pokriva 90%, a doziranje od 60mg/kg podijeljeno u tri doze dnevno 94% pneumokoka (Ref.2., 3.) – za Hrvatsku su predložene doze prilagođene višem doziranju

Alternativno, može se primjenjivati 90mg/kg amoksicilina podijeljeno u dvije doze dnevno (Ref.4.)

\*\* U izvornim NICE smjernicama djeca su grupirana po dobi kojoj odgovaraju određene lako mjerljive doze. Kako je u Hrvatskoj uobičajenije doziranje prema tjelesnoj težini, odgovorajuće doze su pripojene težinskim grupama

## *Streptococcus pneumoniae*

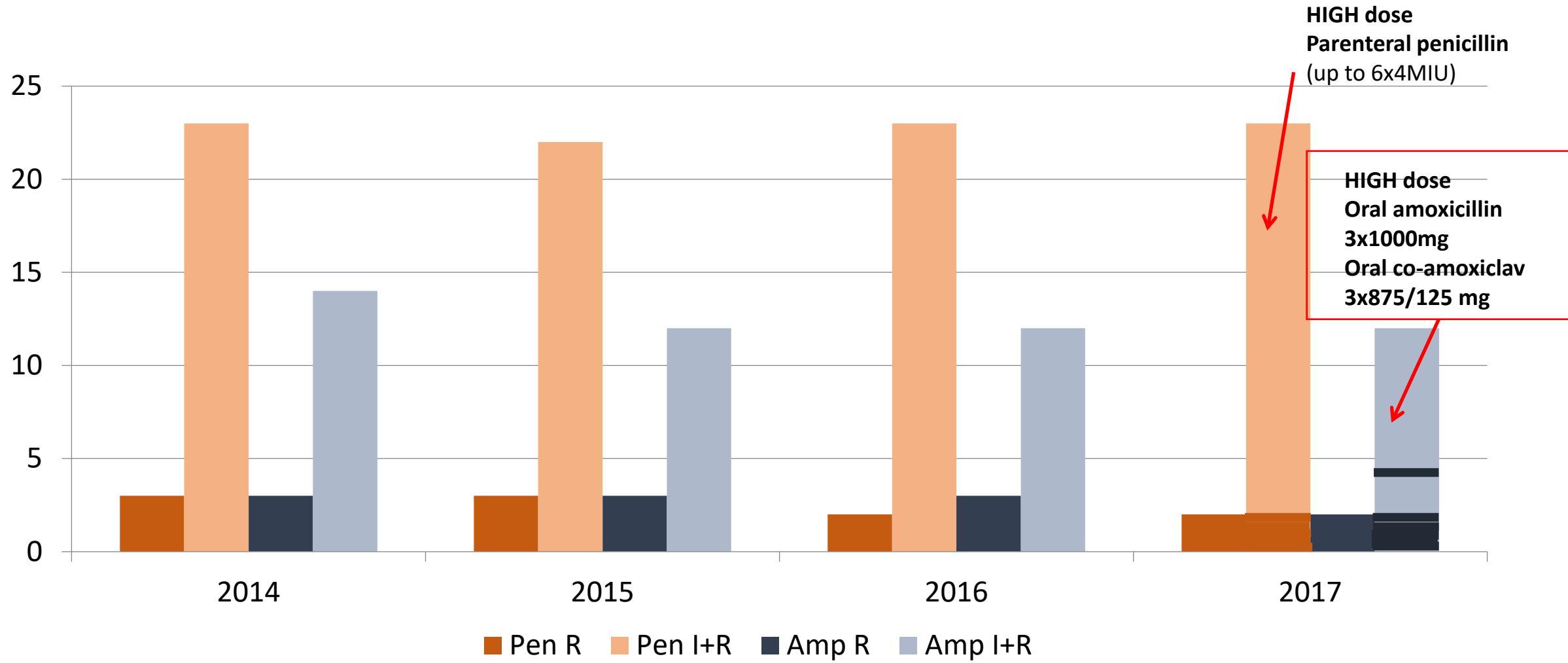
neosjetljivost (R+I) na antibiotike u RH / *non-susceptibility (R+I) to antibiotics in Croatia, 2000. - 2018.*



R = visoka rezistencija / *high level resistance*

I = intermedijarna rezistencija / *intermediate resistance*

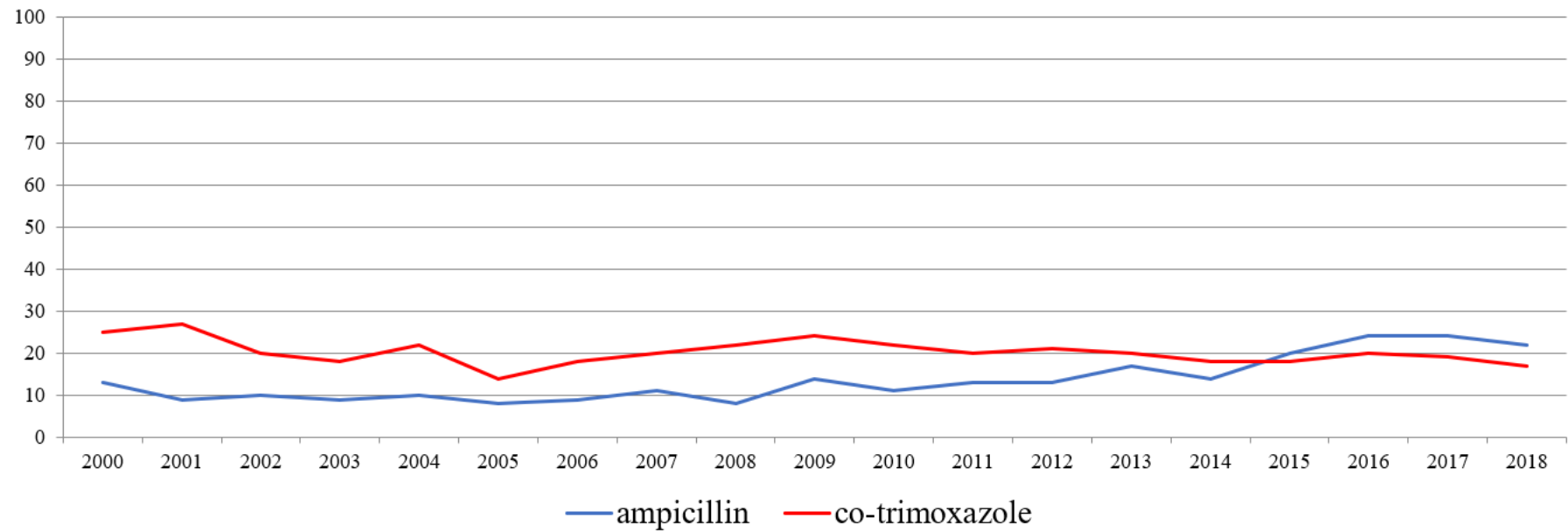
# *S.pneumoniae*: Non-susceptibility to penicillin and ampicillin



Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Kolegij za javno zdravstvo, Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH  
Croatian Academy of Medical Sciences, Public Health Collegium, Croatian Committee for Antibiotic Resistance Surveillance

## *Haemophilus influenzae*

neosjetljivost (R+I) na antibiotike u RH / *non-susceptibility (R+I) to antibiotics in Croatia, 2000. - 2018.*



# Haemophilus influenzae

## Expert Rules and Intrinsic Resistance Tables

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 10.0, valid from 2020-01-01

Penicillins <sup>1</sup>	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)			Notes
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU	
Benzylpenicillin	IE	IE			IE	IE		<p>Numbered notes relate to general comments and/or MIC breakpoints. Lettered notes relate to the disk diffusion method.</p> <p><b>1/A.</b> The benzylpenicillin 1 unit disk screen test shall be used to exclude beta-lactam resistance mechanisms. When the screen is negative (inhibition zone ≥12 mm) all penicillins for which clinical breakpoints are available, including those with "Note", can be reported susceptible without further testing, except for amoxicillin oral and amoxicillin-clavulanic acid oral, which if reported, should be reported "susceptible, increased exposure" (I). When the screen is positive (inhibition zone &lt;12 mm), <b>see flow chart below.</b></p> <p><b>2.</b> Beta-lactamase positive isolates can be reported resistant to ampicillin, amoxicillin and piperacillin without inhibitors. Tests based on a chromogenic cephalosporin can be used to detect the beta-lactamase.</p> <p><b>3.</b> For susceptibility testing purposes, the concentration of sulbactam is fixed at 4 mg/L.</p> <p><b>4/D.</b> Susceptibility can be inferred from amoxicillin-clavulanic acid.</p> <p><b>5.</b> For susceptibility testing purposes, the concentration of clavulanic acid is fixed at 2 mg/L.</p> <p><b>6.</b> For susceptibility testing purposes, the concentration of tazobactam is fixed at 4 mg/L.</p>
Benzylpenicillin (screen only) <sup>1</sup>	NA	NA		1 unit	12 <sup>A,B</sup>	Note <sup>A,B</sup>		
Ampicillin <sup>2</sup>	1	1		2	18 <sup>A,B</sup>	18 <sup>A,B</sup>		
Ampicillin-sulbactam	1 <sup>3,4</sup>	1 <sup>3,4</sup>		10-10	Note <sup>A,D</sup>	Note <sup>A,D</sup>		
Amoxicillin iv <sup>2</sup>	2	2			Note <sup>A,E</sup>	Note <sup>A,E</sup>		
Amoxicillin oral <sup>2</sup>	0.001	2			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
Amoxicillin-clavulanic acid iv	2 <sup>5</sup>	2 <sup>5</sup>		2-1	15 <sup>A,B</sup>	15 <sup>A,B</sup>		
Amoxicillin-clavulanic acid oral	0.001 <sup>5</sup>	2 <sup>5</sup>		2-1	50 <sup>A,B</sup>	15 <sup>A,B</sup>		
Piperacillin <sup>2</sup>	IE	IE			IE	IE		
Piperacillin-tazobactam	0.25 <sup>6</sup>	0.25 <sup>6</sup>		30-6	27 <sup>A,B</sup>	27 <sup>A,B</sup>	24-27 <sup>B,C</sup>	

Penicillins	Standard dose	High dose	Uncomplicated UTI	Special situations
Benzylpenicillin	0.6 g (1 MU) x 4 iv	1.2 g (2 MU) x 4-6 iv		<p><b>Meningitis caused by <i>S. pneumoniae</i>:</b> For a dose of 2.4 g (4 MU) x 6 iv, isolates with MIC ≤0.06 mg/L are susceptible.</p> <p><b>Pneumonia caused by <i>S. pneumoniae</i>: breakpoints are related to dosage:</b> For a dose of 1.2 g (2 MU) x 4 iv, isolates with MIC ≤0.5 mg/L are susceptible. For a dose of 2.4 (4 MU) g x 4 iv or 1.2 g (2 MU) x 6 iv, isolates with MIC ≤1 mg/L are susceptible. For a dose of 2.4 g (4 MU) x 6 iv, isolates with MIC ≤2 mg/L are susceptible.</p>
Ampicillin	2 g x 3 iv	2 g x 4 iv		Meningitis: 2 g x 6 iv
Ampicillin-sulbactam	(2 g ampicillin + 1 g sulbactam) x 3 iv	(2 g ampicillin + 1 g sulbactam) x 4 iv		
Amoxicillin iv	1 g x 3-4 iv	2 g x 6 iv		Meningitis: 2 g x 6 iv
Amoxicillin oral	0.5 g x 3 oral	0.75-1 g x 3 oral	0.5 g x 3 oral	<del><i>H. influenzae</i></del> - High dose only
Amoxicillin-clavulanic acid iv	(1 g amoxicillin + 0.2 g clavulanic acid) x 3-4 iv	(2 g amoxicillin + 0.2 g clavulanic acid) x 3 iv		
Amoxicillin-clavulanic acid oral	(0.5 g amoxicillin + 0.125 g clavulanic acid) x 3 oral	(0.875 g amoxicillin + 0.125 g clavulanic acid) x 3 oral	(0.5 g amoxicillin + 0.125 g clavulanic acid) x 3 oral	Amoxicillin-clavulanic acid has separate breakpoints for systemic infections and uncomplicated UTI. When amoxicillin-clavulanic acid is reported for uncomplicated UTI, the report must make clear that the susceptibility category is only valid for uncomplicated UTI. <del><i>H. influenzae</i></del> - High dose only



Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju

SIMPOZIJ:

„Torch i druge infekcije u trudnica i djece: epidemiologija,  
klinička slika, dijagnostika, terapija i prevencija”

# Prevencija infekcija u trudnica i novorođenčadi cijepljenjem

Darko Richter

Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

Zagreb, Hotel Dubrovnik, 17. 9. 2021.

# Indikacije i kontraindikacije cijepljenja u trudnoći

## Živa cjepiva

### ➤ Trudnoća i dojenje

## Mrtva cjepiva

- **Trudnoća: ne HPV** (nedostatni brojevi)
  - ostala mrtva cjepiva: dopuštena prema indikaciji
  - **preporučeno: Tdap ≥28-36. tj.,**
  - **bilo kada: inaktivirana influenza (IIV)**

Posljednji slučaj novorođenačkog tetanusa u RH – 1989.

Cijepljenje protiv T uvedeno 1955. – te godine 180 slučajeva tetanusa, od kojih 11 novorođenačkih

Milat M, Mulić R. Epidemiološke karakteristike tetanusa u Hrvatskoj. Liječ Vjesn 2016;138:188–194

# COVID-19 in Pregnant Women and Their Newborn Infants

## **Pandemija**

- Španjolska gripa 1918
- H1N1 2009
- COVID-19

## **Smrtnost trudnica**

- 50%
- 5% (udio trudnica u općoj populaciji: 1%)
- 1,6% (smrtnost žena iste dobi: 0,1%)

# Characteristics and Outcomes of Women With COVID-19 Giving Birth at US Academic Centers During the COVID-19 Pandemic

- **Studija američkih sveučilišnih opstetričkih klinika (03/20-02/21)**

- 869.079 trudnica 2.2% s COVID-19
- S.C. 32% : 32%
- **Preuranjeni porod 16,4% : 11,5%**
- **Mehanička ventilacija 1,5% : 0,1%**
- **Intrahospitalna smrtnost 0,1% : 0,01%**

## Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy — SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29–October 14,

- Stopa nedonošenosti 12,9% (očekivano 10,2%)
- Stopa PCR + 2,6% (uglavnom kod peripartalne infekcije majke)

# Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women with and without COVID-19 Infection (The INTERCOVID Multinational Cohort Study)

Ispitanici	RR
706 trudnica s COVID-19	• <b>Smrt</b> <b>22,26</b> (11 vs. 1)
• 1424 trudnica bez COVID-19	
• 59% simptomatski COVID-19	• Sve ostalo: <b>1,02 – 6,07</b>
• 12,9% novorođenčadi PCR + u prvih 48 h	• Vag.krvarenje 1,02
• PCR + uz S.C. (RR 2,15)	• Preuranj.porod 1,59
• Dojenje bez utjecaja na PCR novorođenčeta	• <b>Neonat.morb.</b> <b>2,66</b>
	• Premještaj na teži odj. 6,07

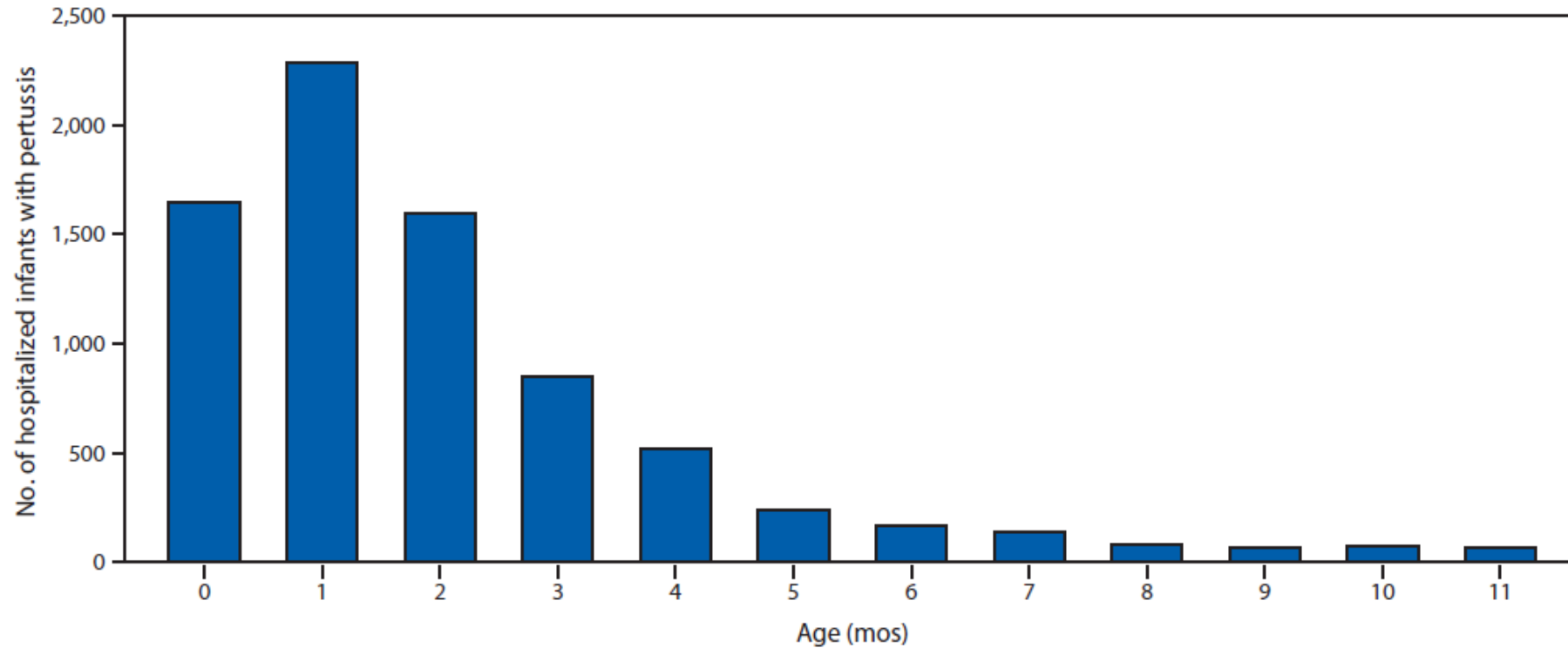
# Association of Maternal Influenza Vaccination During Pregnancy With Early Childhood Health Outcomes

- **28.255 children** with a mean duration of follow-up of **3.6 years**
- maternal influenza vaccination during pregnancy
- NO RISK OF:
- **immune-related health outcomes** (eg, asthma, infections)
- **non-immune-related outcomes** (eg, neoplasms, sensory impairment)
- **nonspecific health outcomes** (eg, emergency visits, hospitalizations).

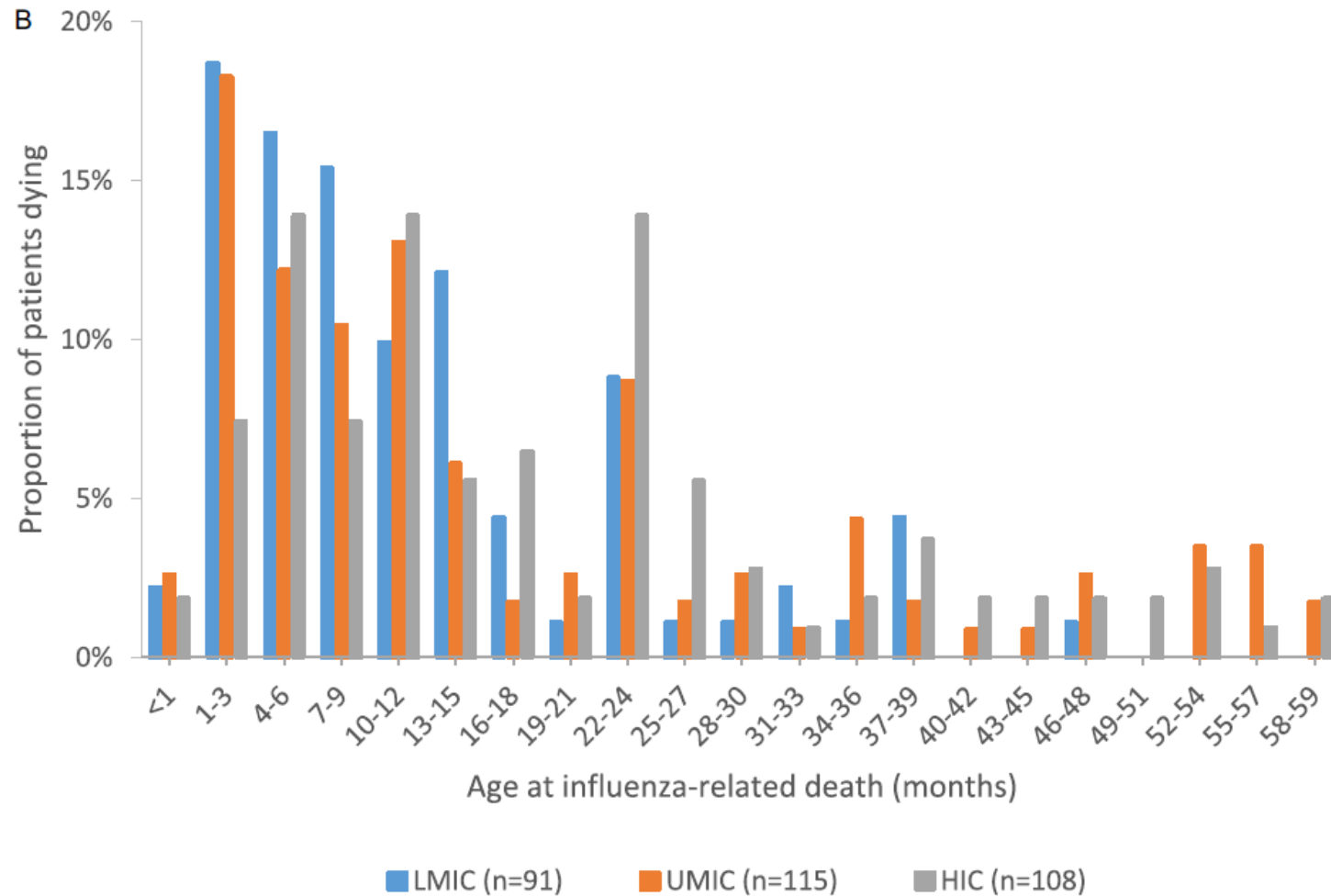


# Vital Signs: Burden and Prevention of Influenza and Pertussis Among **Pregnant Women** and Infants — United States

FIGURE 2. Number of infants with pertussis who were hospitalized, by age in months (N = 7,731) — National Notifiable Diseases Surveillance System, United States, 2010–2017



# Estimated impact of maternal vaccination on global paediatric influenza-related in-hospital mortality: A retrospective case series (1.1.1995.-31.3.2020.)

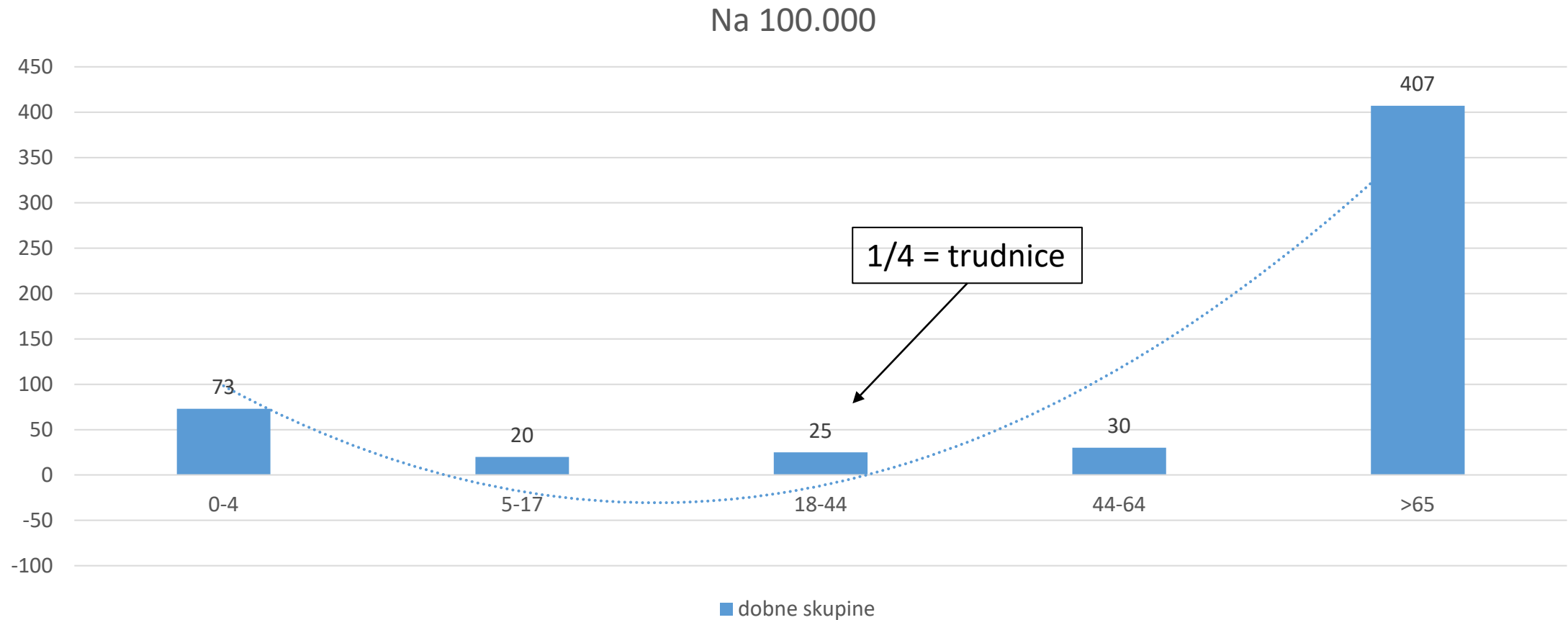


- **The ACIP has recommended IIV for every pregnant woman since 2004.**
- **Among pregnant women, the influenza vaccination coverage: 2015/16/17: 49.9% - 53.6% - 49.1% \***
  
- **The ACIP has recommended Tdap for every pregnancy since 2012.**
- **The Tdap coverage 2017-18: 54.4% \*\*.**

(\*) Ding H et al. Influenza vaccination coverage among pregnant women – United States, 2016–17 influenza season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017 66:101622

(\*\*) Kahn KE et al. Influenza and Tdap vaccination coverage among pregnant women – United States, April 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018 67:10559

# Stopa hospitalizacija po dobnim skupinama (SAD 2017-18)



Garten R, Blanton L, Elal AI i sur. Update: Influenza Activity in the United States During the 2017–18 Season and Composition of the 2018–19 Influenza Vaccine. MMWR 2018; 67:634–42.

# Gripa i trudna žena

## 2009 H1N1 gripa

- Hospitalizacije
- **RR: 6,8** (95% CI, 4,5-12,3)
  
- Letalitet RR: 1,9 (95% CI, 0.0–2.6) **NS**

## Sezonska gripa

- Hospitalizacije
- **RR: 2,44\*** (95% CI 1.22–4.87)
- 1.trim. **1,01** → 2.trim. **2,2** → 3.trim. **3,4**
- 2,9% svih odraslih hosp. zbog gripe
- 23,5% svih hosp. žena gener.dobi
- Letalitet RR: 1,04\* - 2,4
- **NS\***: pneumonia, intenzivna, umj.ventilacija

Phadke VK, Omer SB. **Maternal vaccination for the prevention of influenza: current status and hopes for the future.** *Expert Rev Vaccines* 2016;15: 1255–1280.

\* Mertz D, Geraci J, Winkup J, Gessner BD, Ortiz JR, Loeb M. **Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies.** *Vaccine*. 2017;35(4):521–528. doi:10.1016/j.vaccine.2016.12.012

# Gripa i čedo / novorođenče

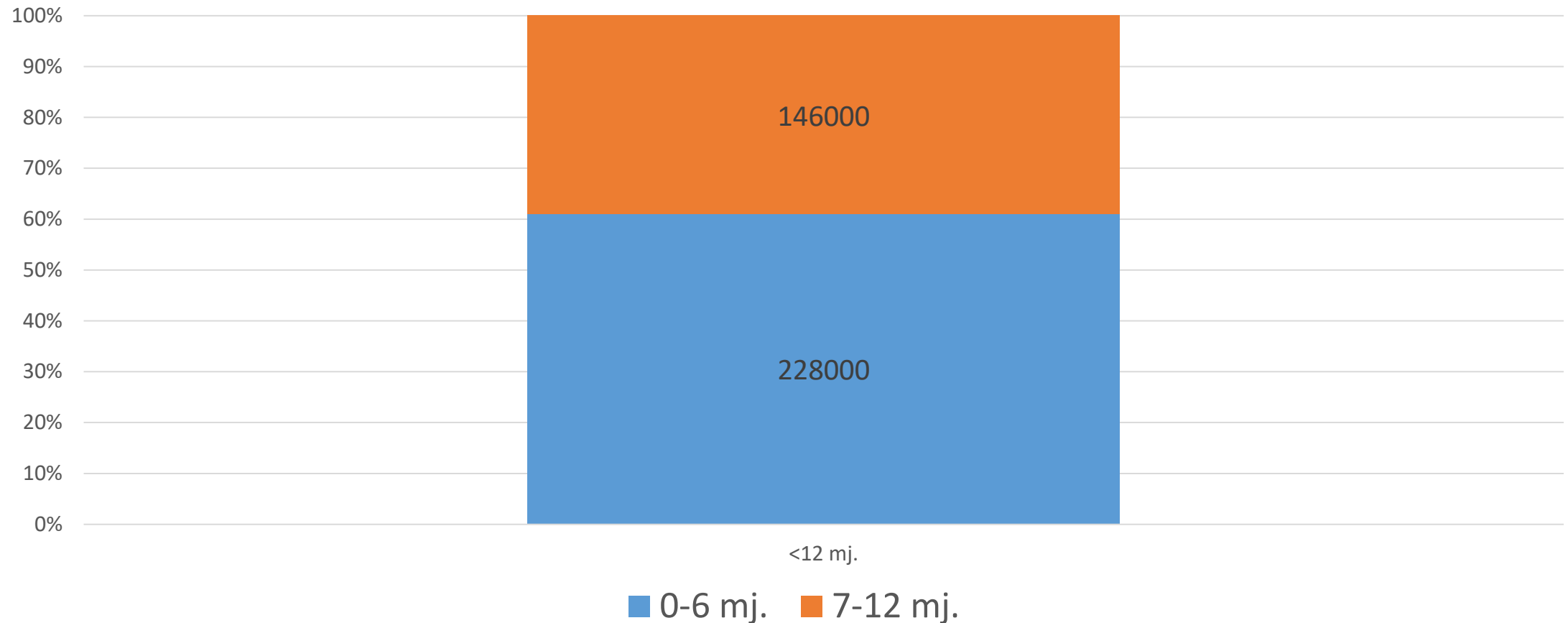
- Viša stopa mrtvorodenosti, nedonošenosti, niske PT, S.C.
- Indikretno: RR\* mrtvorodenosti kod trudnica cijepljenih u sezoni 2009-10 = **0,73**.

Phadke VK, Omer SB. **Maternal vaccination for the prevention of influenza: current status and hopes for the future.** *Expert Rev Vaccines* 2016;15: 1255–1280.

\*Bratton KN, Wardle MT, Orenstein WA, Omer SB. **Maternal influenza immunization and birth outcomes of stillbirth and spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis.** *Clinical infectious diseases* 2015; 60(5):e11–19.

# Gripa i dojenče 0-6 mj.

hospitalizacije zbog gripe u prvih 12 mj. života: 60% <6 mj.



# Indikacije za IIV

- Cijepiti majku u trudnoći – do kraja listopada, u bilo kojem trimesteru
  - I. **zbog nje same, uključujući i unutar mjesec dana do poroda, kada više nije moguća efikasna pasivna zaštita djeteta**
  - II. **zbog pasivne zaštite djeteta**
- Cijepiti dijete ako navrši 6 mj., a sezona još traje (2× u razmaku  $\geq 4$  tj.)
- Cijepiti drugu djecu i odrasle u kućanstvu

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/rr/pdfs/rr6803-H.pdf>



## Zaštitnost TIV za trudnice (2010-11, 2011-12)

- **44% prema influenci A i B**
- **jednaka kao u svih odraslih**

## Zaštitnost za dojenčad 0-6 mj. (2005-2014.)

- 245 386 trudnica – 10% cijepljeno u trudnoći
- 249 387 dojenčadi 0-6 mj.
- RR za lab. potvrđenu influencu: **0,30**
- RR za hospitalizaciju zbog lab. potvrđene influence: **0,19**

Metaanaliza: zaštitnost cijepljenja u trudnoći prema dokazanoj influenci i prema hospitalizacijama zbog influence u dobi 0-6 mj.

- VE prema lab. dokazanoj influenci: **48%**
- VE prema hospitalizacijama zbog influence: **72%**

# Zaštitnost IIV za laboratorijski potvrđenu influencu (2014-2017.)

## Prema influenci u trudne majke

- 31% (Nepal)
- 50% (Bangladeš)
- 70% (Mali)

## Prema influenci u dojenčeta 0-6 mj.

- 30% (Nepal)
- 63% (Bangladeš)

# Nepal – 3693 žena i 3646 živorođene djece

## 2011-12

**April 25, 2011 - October 15, 2012**

- A/H3N2 Perth, A/H1N1 California, B/Brisbane (V)
- **\*Antigenska podudarnost 82%, 95%, 100%**
- **\*Zastupljenost: 64%, 22%, 6% = 94%**
- **Zaštitnost u odnosu na majku: 9%**
- **Zaštitnost u odnosu na dijete: 16%**

## 2012-13

**October 16, 2012 - September 9, 2013**

- A/H3N2 Victoria, A/H1N1 California, B/Wisconsin (Y)
- **\*Antigenska podudarnost 100%, 99%, 100%**
- **\*Zastupljenost: 68%, 3%, 19% = 90%**
- **Zaštitnost u odnosu na majku: 36%**
- **Zaštitnost u odnosu na dijete: 60%**

Steinhoff MC, Katz J, Englund JA, et al. Year-round influenza immunisation during pregnancy in Nepal: a phase 4, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:981-9. doi:10.1016/S1473-3099(17)30252-9

\*Richter D. Gripa – mikrobiologija, imunologija i epidemiologija za liječnika koji razmišlja o cijepljenju. *Liječ Vjesn* 2018;140:321–327

# Nuspojave – bez značajne razlike prema placebo

## **Cijepljena skupina (m.1049/d.1033)**

- **Pobačaj 0,3%**
- **Mrtvorodeni 1,8%**
- **Prirodene nakaznosti 1,1%**
- **Smrt trudnice: 3 (0,3%)**
- **Smrt djeteta 0-6 mj.: 61 (5,9%)**

## **Placebo (m.1041/d.1030)**

- **Pobačaj 0,2%**
- **Mrtvorodeni 1,7%**
- **Prirodene nakaznosti 1,0%**
- **Smrt trudnice: 5 (0,5%)**
- **Smrt djeteta 0-6 mj.: 50 (4,8%)**

# Sigurnost –no safety concerns\*

- Tapia MD, Sow SO, Tamboura B, Teguate I, Pasetti MF, Kodio M, Onwuchekwa U, Tennant SM, Blackwelder WC, Coulibaly F, et al. **Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: A prospective, active controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial.** Lancet Infect Dis 2016; 16(9):1026-35; PMID:27261067; [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30054-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30054-8)
- Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, Weinberg A, Hugo A, Jones S, Adrian PV, van Niekerk N, Treurnicht F, Ortiz JR, et al. **Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants.** N Engl J Med 2014; 71(10):918-31; PMID:25184864; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401480>
- Nunes MC, Aqil AR, Omer SB, Madhi SA. **The effects of influenza vaccination during pregnancy on birth outcomes: A systematic review and meta-analysis.** Am J Perinatol 2016; 33(11):1104-14; PMID:27603545; <https://doi.org/10.1055/s-0036-1586101>
- Steinhoff MC, Katz J, Englund JA, Khatri SK, Shrestha L, Kuypers J, Stewart L, Mullany LC, Chu HY, LeClerq SC, et al. **Year-round influenza immunisation during pregnancy in Nepal: A phase 4, randomised, placebo-controlled trial.** Lancet Infect Dis 2017.

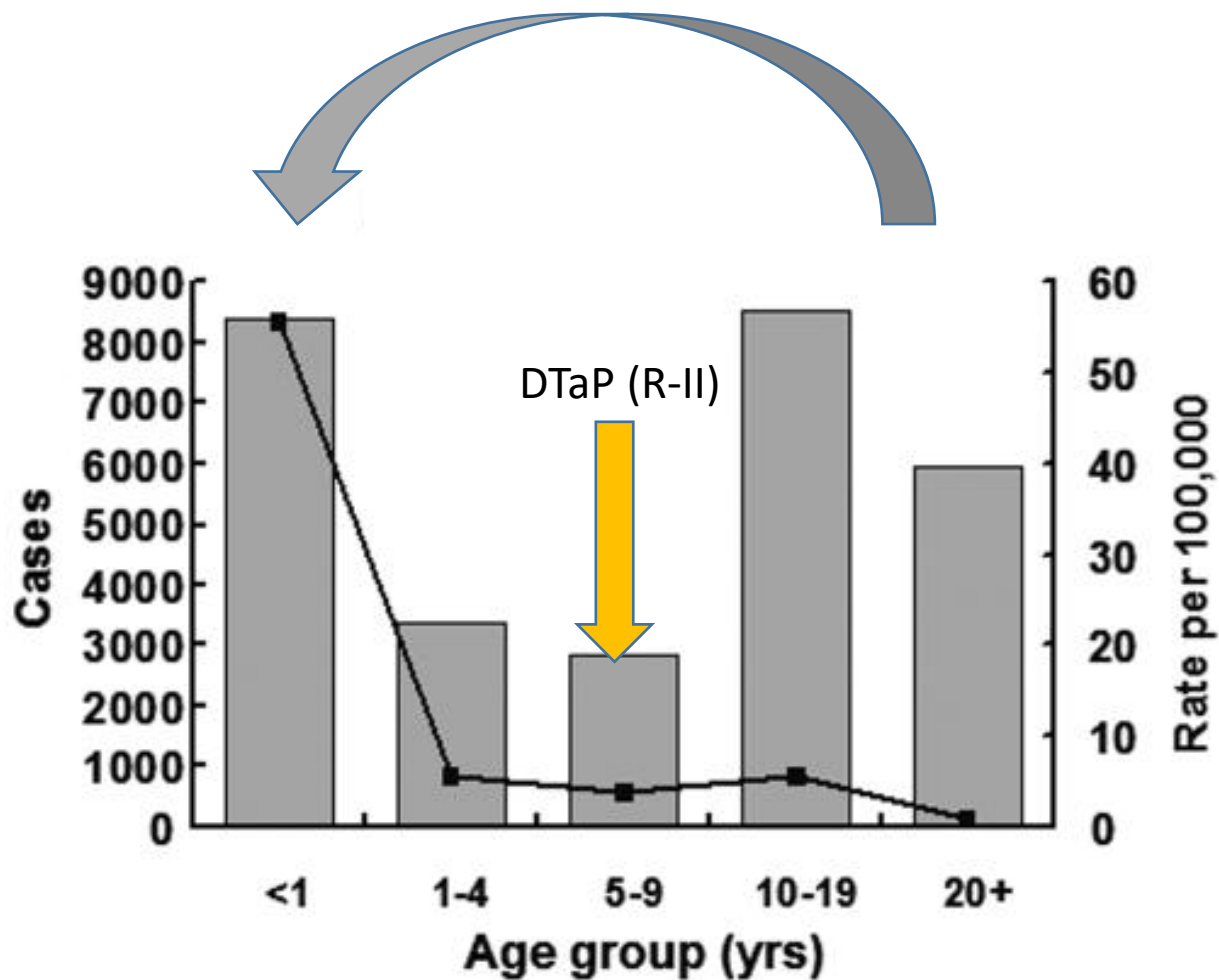
\* Marta C. Nunes & Shabir A. Madhi. **Influenza vaccination during pregnancy for prevention of influenza confirmed illness in the infants: A systematic review and meta-analysis,** *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2018;14:3, 758-766

# Sigurnost – 5-godišnje praćenje nakon 2009-10

- Od 104 249 živorođene djece, 31 295 (30%) su bili izloženi cijepljenju *in utero* sa pH1N1
- **Nije bilo statistički značajnih promjena u odnosu na necijepljene:**
- dišne infekcije, otitis media, druge zarazne bolesti
- neoplazme,
- oko i uho,
- korištenje hitne službe,
- složena kronična stanja
- **smrtnost.**

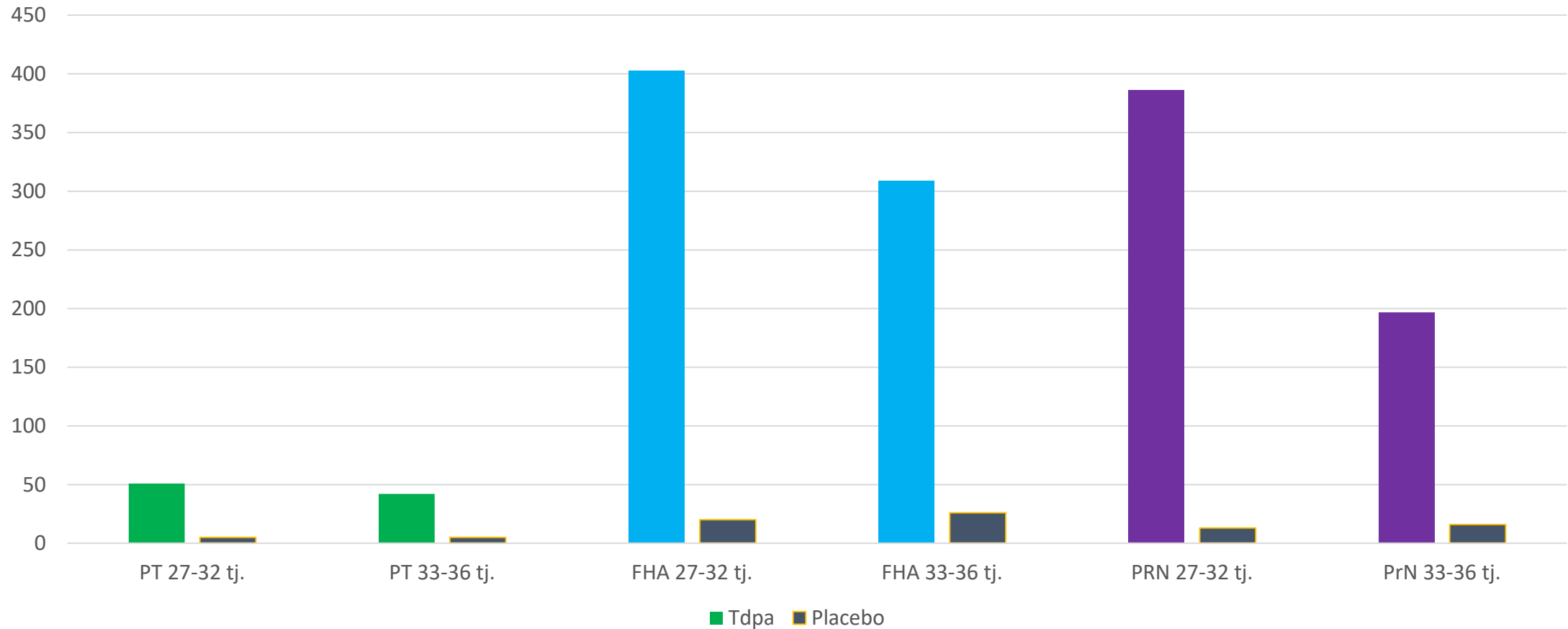


# Epidemiologija hripavca pod utjecajem cijepljenja



- **Preporuka ACIP Tdap u trudnoći od 2012.**
- **Sve** trudnice
- U **svakoj** trudnoći
- Optimalno između **27 - 36 tjedana gestacije**, ali i **bilo kada** u trudnoći
- Ako Tdap nije dat u trudnoći, treba ga dati majci odmah **postpartum** („**cocooning**“).

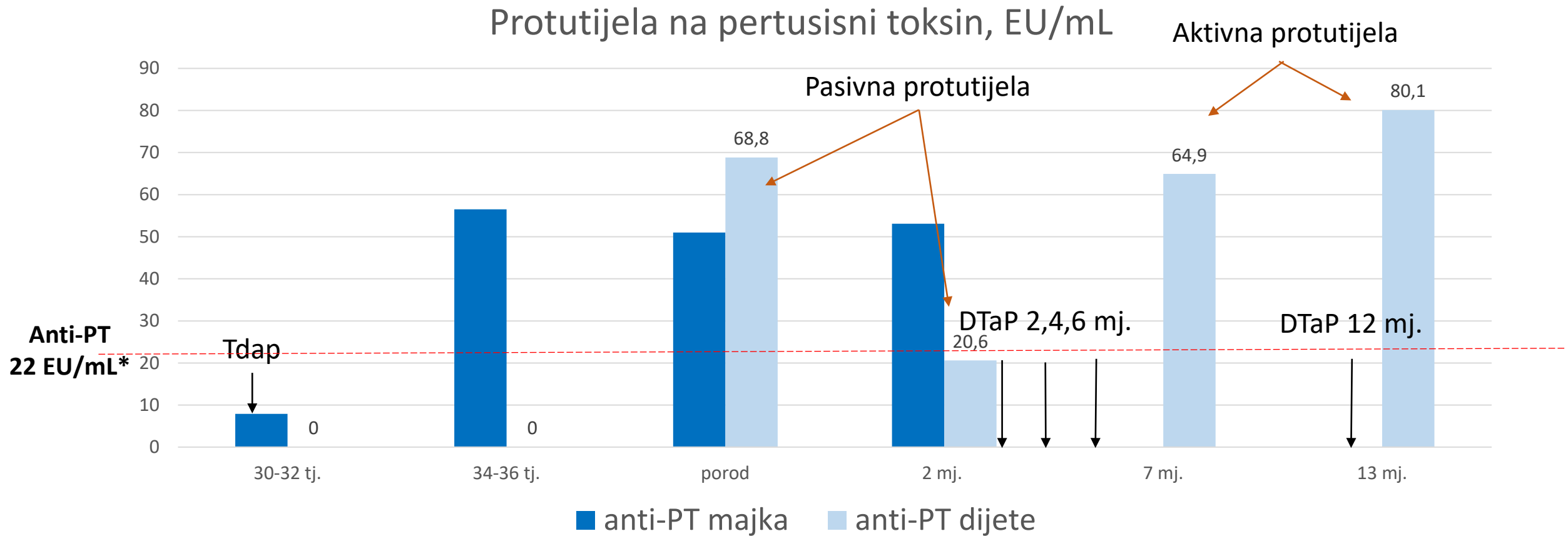
# Titrovi antipertutisnih protutijela (IU/mL) u umbilikalnoj krvi u zavisnosti od gestacijske dobi u kojoj je majka primila Tdap



Flor M. Munoz et al.

# Safety and Immunogenicity of Tetanus Diphtheria and Acellular Pertussis (Tdap) Immunization During Pregnancy in Mothers and Infants A Randomized Clinical Trial.

JAMA. 2014;311(17):1760-1769.



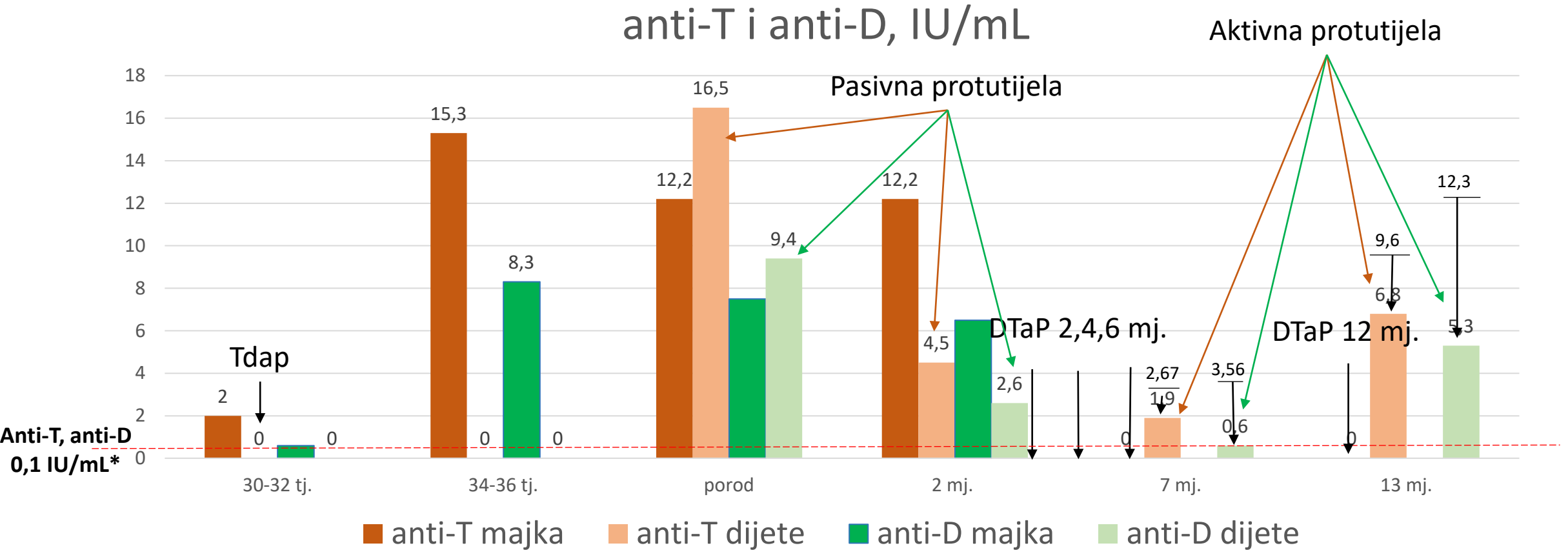
\* Hefele L, et al. Vaccination With DTPw-HepB-Hib in Laos • CID 2019;69 (15 December) • 2136-44

\* Prymula R, et al. Lancet 2009; 374: 1339-50

Flor M. Munoz et al.

# Safety and Immunogenicity of Tetanus Diphtheria and Acellular Pertussis (Tdap) Immunization During Pregnancy in Mothers and Infants. A Randomized Clinical Trial.

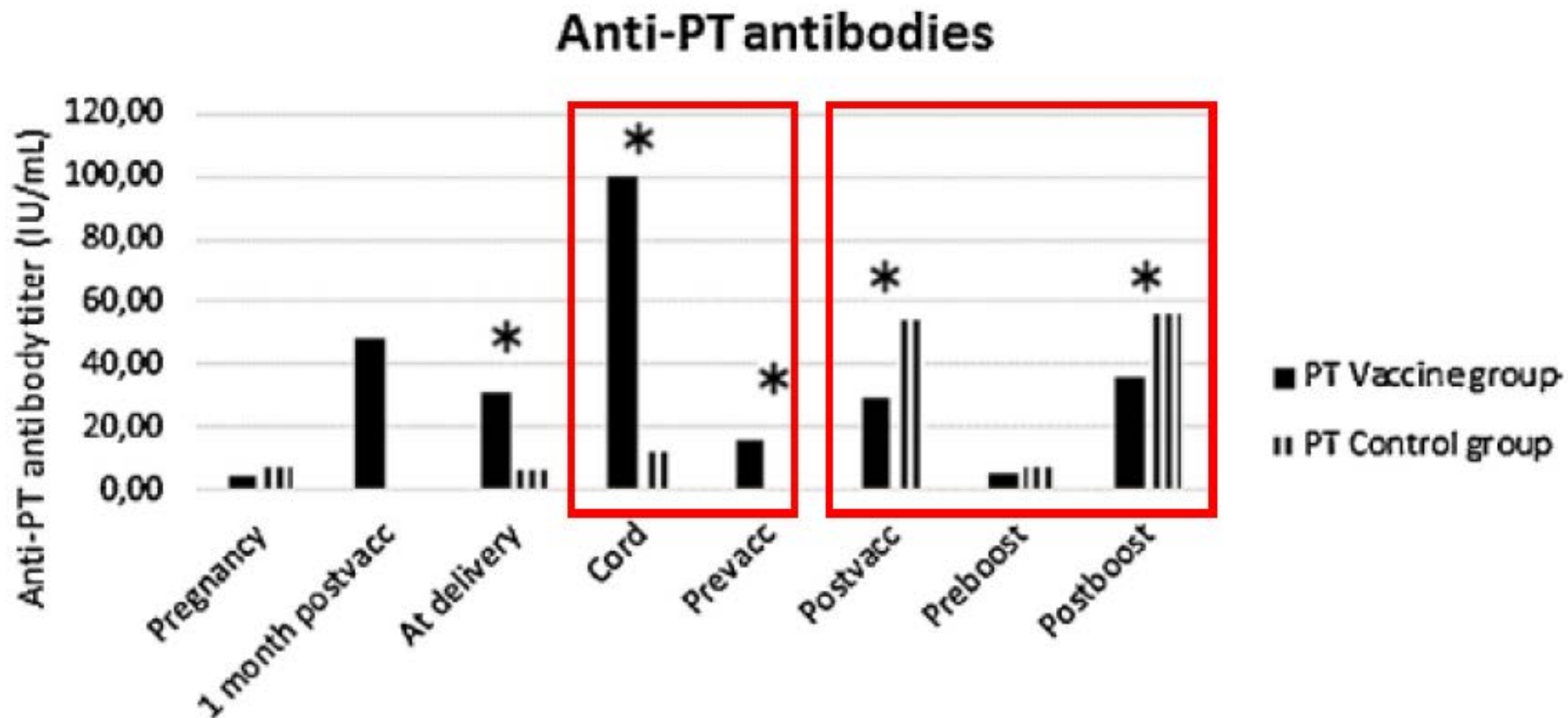
JAMA. 2014;311(17):1760-1769.



\* Hefele L, et al. Vaccination With DTPw-HepB-Hib in Laos • CID 2019;69 (15 December) • 2136-44

\* Prymula R, et al. Lancet 2009; 374: 1339-50

Shema cijepljenja DTaP: 3,5,11 mj.



Maertens et al. 2016; Voysey et al. 2017 – prema: Barug D. Maternal pertussis vaccination enables a delayed infant vaccination schedule. ESPID, Malmö, 2018.

# Nuspojave (1.079.034 poroda)

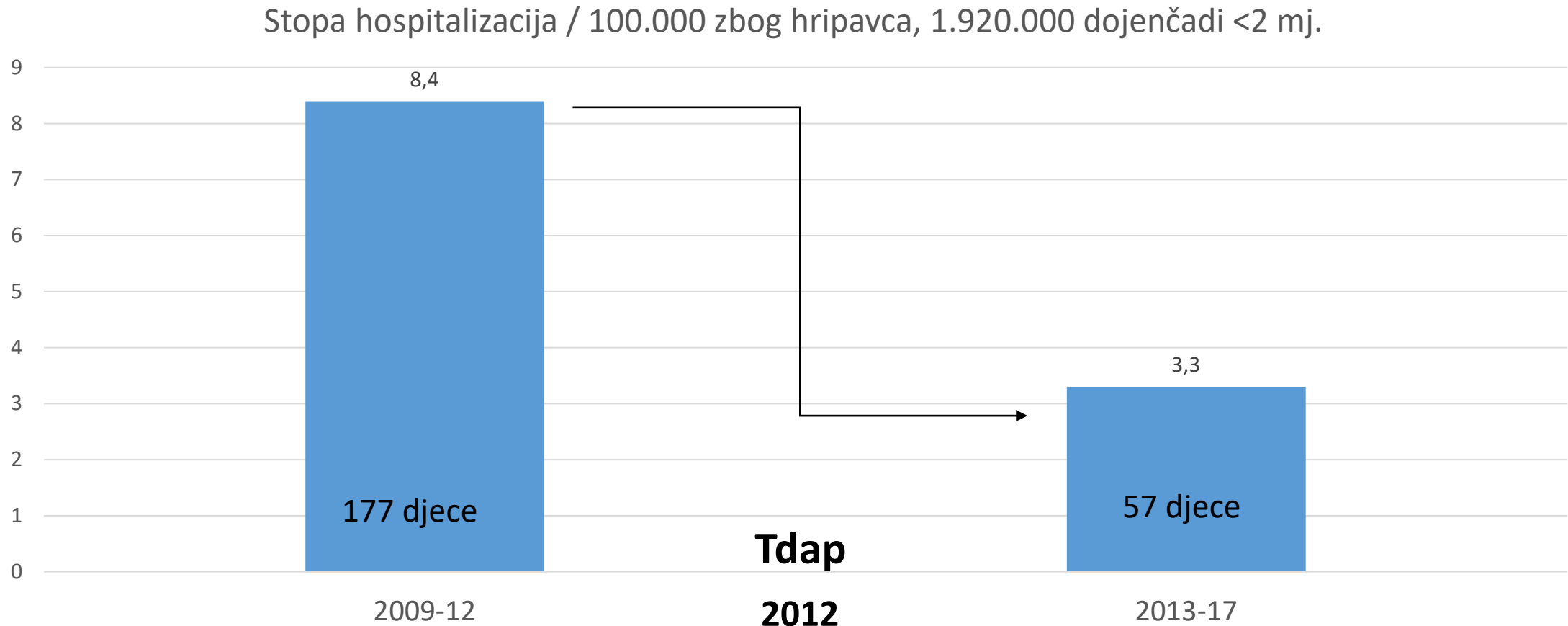
## Majka

- Small increased relative risks of:  
**chorioamnionitis** [RR=1.11, (95% CI: 1.07–1.15), overall risk=2.8%], and  
**postpartum hemorrhage** [RR=1.23 (95% DI: 1.18–1.28)-
- **1 anafilaksija** (postnatalni Tdap)
- **7 encefalopatija** – u toku poroda - prenatalni Tdap
- **5 encefalopatija** – postnatalni Tdap

## Novorođenče

- Tdap was **not associated with increased risk** of any adverse newborn outcome

Boulet SL et al. Trends in Infant Pertussis Hospitalizations in the United States, 2009-2017. JAMA. 2019;322(21):2134-2136.



CDCP. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women—ACIP, 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013;62(7):131-135.



**Održavanje ovog skupa pomogli su:**

A & B

Alkaloid

Altamedics

Biomax

Biomedica

Biosistemi grupa

Diahem

Ecolab

Hipp Croatia

Inel-medicinska tehnika

JGL

Kefo

Kemolab

Labena

Labomar

Mylan Hrvatska

Oktal pharma

Pfizer

Pharmas

Roche

Sanofi Pasteur

Xellia

Zahvaljujemo!



**ALKALOID**

*Health above all*

# Flukloksacilin Altamedics

flucloxacillinum

500 mg tvrde kapsule



**Izoksazolil penicilini\* prvi su izbor u liječenju  
infekcija kože i mekih tkiva<sup>1</sup>**

**\*Izoksazolil penicilini = kloksacilin, dikloksacilin,  
flukloksacilin**

1. 20<sup>th</sup> WHO Model List of Essential Medicines, March 2017 (amended August 2017); 11

**am**  
altamedics



# NEMA PREDAJE!

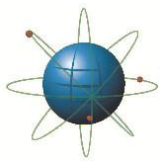
*Jedinstveni lijek  
za liječenje gljivičnih vaginalnih infekcija*



**LOMEXIN<sup>®</sup>**  
fentikonazolnitrat

**ECOLAB<sup>®</sup>**

**Everywhere It Matters.<sup>™</sup>**



EUROIMMUN  
a PerkinElmer company

Medizinische  
Labordiagnostika  
AG



## Serološki screening tijekom trudnoće: ToRCH

**T** *oxoplasma gondii*  
**o** *ther*  
**R** *ubela virus*  
**C** *ytomegalovirus*  
**H** *SV 1 i HSV 2*



Protutijela protiv	ELISA <sup>1</sup>	IFT	Imunoblot <sup>2</sup>	Aviditet	CSF
Toxoplasma gondii	•	•		•	•
Rubella virus	•	•	•	•	•
Cytomegalovirus (CMV)	•	•		•	•
Herpes simplex virus (HSV-1 and HSV-2)	•	•	•		•
Chlamydia trachomatis	•	•	•		
Parvovirus B19	•		•		
Treponema pallidum	•	•	•		•
Varicella zoster virus (VZV)	•	•		•	•
ToRCH (multiparameter tests)		•	•		

<sup>1</sup> potpuno automatiziran na ELISA uređajima; <sup>2</sup> potpuno automatiziran na EUROBlot One uređaju

# octenisan®

Pružá sigurnost.  
Stvara povjerenje.



## octenisan® losion za pranje

- za tijelo i kosu
- pogodan za sve tipove kože
- sa alantoinom

## octenisan® md gel za nos

- dekontaminacija predvorja nosa
- vlaženje

# Istraživanje

**Bio-Kult®**  
Pro-Cyan®

## POZADINA:

### Koliko su česte infekcije mokraćnog sustava?

Infekcije mokraćnog sustava pogađaju **više od 50% žena** u različitim stadijima života, a učestalost je najviša kod mladih žena.



~ **25-30%** žena imat će najmanje jednu rekurentnu infekciju.

Sumnje na infekcije mokraćnog sustava razlog su za

**3% (10.2 milijuna)**

posjeta liječnicima obiteljske medicine u Engleskoj, što NHS (Nacionalna zdravstvena služba Velike Britanije) košta oko **316 milijuna funti** samo u vrijednosti potrošenog vremena liječnika obiteljske medicine.

Infekcije mokraćnog sustava godišnje pogađaju

**15% žena** prema podacima NHS

- Procjenjuje se da je 2013. godine u svijetu **92 milijuna** ljudi patilo od infekcija mokraćnog sustava.
- Globalna zahvaćenost tim oboljenjem raste, sa **16%-tnim povećanjem** u razdoblju od 1990. do 2013.

Prema podacima iz 2012. infekcije mokraćnog sustava značajan su uzrok smrtnosti među starijim stanovništvom u Engleskoj i Walesu, sa

**4,835 smrtnih slučajeva**



Infekcije mokraćnog sustava uzrok su **~14%** propisanih antibiotskih terapija.

Većina infekcija mokraćnog sustava uzrokovana je bakterijom *E. coli* (probiotički sojevi u Bio-Kult Pro-Cyanu odabrani su zbog njihove sposobnosti inhibicije tog patogena i ostalih patogenih bakterija koje uzrokuju infekcije mokraćnog sustava).

## STUDIJA:



## REZULTATI:

**19** ukupan broj infekcija mokraćnog sustava tijekom ispitivanja u placebo skupini:



**4** ukupan broj infekcija mokraćnog sustava tijekom ispitivanja u skupini koja je uzimala Bio-Kult Pro-Cyan:



**73% manje** ponavljajućih infekcija mokraćnog sustava u skupini koja je uzimala probiotik u usporedbi s placebo skupinom.

Dodatnih **96 dana bez infekcija mokraćnog sustava** u skupini koja je uzimala probiotik u usporedbi s placebo skupinom.

**14** slučajeva antibiotske terapije u placebo skupini:



**3** slučajeva antibiotske terapije u skupini koja je uzimala Bio-Kult Pro-Cyan:







 **VaxigripTetra<sup>®</sup>**

Suspencija za injekciju u napunjenoj štrcaljki, četverovalentno cjepivo protiv influence (fragmentirani virion, inaktivirano).

## Zauzmite čvrst stav u borbi protiv gripe s 4-valentnim cjepivom.

Za odrasle, trudnice i djecu stariju od 6 mjeseci te pasivnu zaštitu novorođenčadi od rođenja do 6 mjeseci starosti.

**Prevenција počinje s vama!**

**NOVA  
INDIKACIJA:**  
aktivna imunizacija  
trudnica

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)

HZJZ - HRVATSKI ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO  
SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE.

sanofi-aventis Croatia d.o.o. | Heinzelova 70 | 10000 Zagreb | Hrvatska  
Tel.: +385 1 60 03 400 | [www.sanofi.com](http://www.sanofi.com) | SAHR.SA.19.09.0297a (03/2020)

**SANOFI PASTEUR** 

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr).

**1. Naziv lijeka i sastav:** VaxigripTetra, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki, četverovalentno cjepivo protiv influence (fragmentirani virion, inaktivirano). Sljedeći sojevi virusa influence (inaktivirani, fragmentirani)\*: A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 – sličan soj (A/Brisbane/02/2018, IVR-190) 15 mikrograma HA\*\*, A/Kansas/14/2017 (H3N2) – sličan soj (A/Kansas/14/2017, NYMC X-327) 15 mikrograma HA\*\*, B/Colorado/06/2017 – sličan soj (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A) 15 mikrograma HA\*\*, B/Phuket/3073/2013 – sličan soj (B/Phuket/3073/2013, divlji tip) 15 mikrograma HA\*\* u jednoj dozi (0,5 ml), \*umnoženi na oplodnim kokošjim jajima od zdravih pilećih jata, \*\* hemaglutinin. Ovo cjepivo odgovara preporuci (sjeverna hemisfera) Svjetske Zdravstvene Organizacije (SZO) i preporuci EU za sezonu 2019./2020. **2. Terapijske indikacije:** VaxigripTetra je indiciran za prevenciju bolesti influence koju uzrokuju dva podtipa virusa influence A i dva tipa virusa influence B i koji su sadržani u cjepivu za: a) aktivnu imunizaciju odraslih, uključujući i trudnice, i djece starije od 6 mjeseci b) pasivnu zaštitu novorođenčadi od rođenja do 6 mjeseci starosti nakon cijepljenja trudnica **3. Doziranje i način primjene:** Doziranje: Na temelju kliničkog iskustva s trovalentnim cjepivom, preporučuje se godišnje docjepljivanje cjepivom protiv influence s obzirom na trajanje imuniteta koji pruža cjepivo i zato što se cirkulirajući sojevi virusa influence mogu promijeniti od godine do godine. Odrasli: jedna doza od 0,5 ml. Pedijatrijska populacija: Djeca u dobi od 6 mjeseci do 17 godina: jedna doza od 0,5 ml. Za djecu mlađu od 9 godina koja nisu prethodno cijepljena, druga doza od 0,5 ml mora se dati u razmaku od najmanje 4 tjedna. Novorođenčad mlađa od 6 mjeseci: sigurnost i djelotvornost primjene cjepiva VaxigripTetra (za aktivnu imunizaciju) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Pasivna zaštita: jedna doza od 0,5 ml primijenjena trudnicama može zaštititi novorođenčad od rođenja do 6 mjeseci starosti. Međutim, neće sva novorođenčad biti zaštićena Način primjene: Cjepivo se mora primijeniti intramuskularno ili supkutano. Preporučena mjesta za intramuskularnu primjenu su anterolateralna regija bedra (ili deltoidni mišić ako je mišićna masa primjerena) u djece u dobi od 6 mjeseci do 35 mjeseci ili deltoidni mišić u djece u dobi od 36 mjeseci i odraslih. **4. Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari ili na bilo koje sastojke koji mogu biti prisutni u tragovima kao što su jaja (ovalbumin i pileći proteini), neomicin, formaldehid i oktoksinol-9. Cijepljenje se treba odgoditi u slučaju umjerene ili ozbiljne bolesti praćene vrućicom ili akutne bolesti. **5. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Kao i kod svih cjepiva koja se injiciraju, potrebno je osigurati brzu dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora za slučaj anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva. VaxigripTetra ne smije se ni u kojem slučaju primijeniti intravaskularno. Kao i sva ostala cjepiva koja se primjenjuju intramuskularno, ovo cjepivo treba pažljivo primjenjivati u osoba s trombocitopenijom ili poremećajem zgrušavanja krvi jer prilikom intramuskularne primjene može doći do krvarenja. Sinkopa (nesvjestica) se može pojaviti nakon, ili čak prije, bilo kojeg cijepljenja kao psihogena reakcija na ubod igle. Potrebno je osigurati postojanje i provođenje procedura za sprječavanje ozljeda uzrokovanih nesvjesticom te za zbrinjavanje sinkopalnih reakcija. VaxigripTetra je predviđen za pružanje zaštite od onih sojeva virusa influence od kojih je cjepivo pripremljeno. Kao i kod ostalih cjepiva, cijepljenje cjepivom VaxigripTetra možda neće zaštititi sve cijepljene osobe. U pogledu pasivne zaštite, moguće je da neće sva novorođenčad mlađa od 6 mjeseci koju su rodile žene cijepljene tijekom trudnoće biti zaštićena. Kod bolesnika s endogenom ili jatrogenom imunosupresijom stvaranje antitijela može biti nedostatno. **6. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija:** Nisu provedena ispitivanja interakcija s cjepivom VaxigripTetra. Temeljem kliničkog iskustva s cjepivom Vaxigrip, cjepivo VaxigripTetra može se primijeniti istovremeno s drugim cjepivima. U slučaju istovremene primjene, cjepiva se moraju primijeniti na različita mjesta primjene koristeći odvojene štrcaljke. **7. Plodnost, trudnoća i dojenje:** Trudnoća: Trudnice su pod povećanim rizikom od komplikacija uzrokovanih influencom, uključujući prijevremene trudove i porođaj, hospitalizaciju prilikom poroda i smrt te bi trebale primiti cjepivo protiv influence. VaxigripTetra može se koristiti u svim stadijima trudnoće. Podaci o primjeni inaktiviranog cjepiva protiv influence ne ukazuju na bilo kakve štetne posljedice cijepljenja za majku i fetus. Dojenje: cjepivo VaxigripTetra se smije primijeniti za vrijeme dojenja. Plodnost: nema dostupnih podataka o plodnosti u ljudi. Jedno ispitivanje provedeno na životinjama nije upućivalo na štetne učinke cjepiva VaxigripTetra na plodnost u žena. **8. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima:** VaxigripTetra ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. **9. Nuspojave:** Najveći broj reakcija obično se pojavio unutar 3 dana nakon cijepljenja, a prolazile su spontano unutar 1 do 3 dana nakon pojavljivanja. Intenzitet tih reakcija je bio blag. Nuspojave su razvrstane prema učestalosti pojavljivanja sukladno sljedećem pravilu: Vrlo često ( $\geq 1/10$ ); Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

Odrasli i starije osobe:

Učestalost	U odraslih (od 18 do 60 godina)	U starijih osoba (više od 60 godina)
Vrlo često	glavobolja, mijalgija, malaksalost, bol na mjestu primjene	glavobolja, mijalgija, bol na mjestu primjene
Često	drhtanje, vrućica, eritem na mjestu primjene, otekline na mjestu primjene, otvrdnuće na mjestu primjene	malaksalost, drhtanje, eritem na mjestu primjene, otekline na mjestu primjene, otvrdnuće na mjestu primjene
Manje često	limfadenopatija, proljev, mučnina, umor, ekhimoza na mjestu primjene, svrbež na mjestu primjene, toplina na mjestu primjene	svrbež, omaglica, navale, vrućine, proljev, vrućica, umor ekhimoza na mjestu primjene, svrbež na mjestu primjene, toplina na mjestu primjene

Pedijatrijska populacija u dobi od 3 do 17 godina

Učestalost	Pedijatrijska populacija (od 3 do 8 godina)	Pedijatrijska populacija (od 9 do 17 godina)
Vrlo često	glavobolja, mijalgija, malaksalost, drhtanje, bol na mjestu primjene, otekline na mjestu primjene, eritem na mjestu primjene, otvrdnuće na mjestu primjene	glavobolja, mijalgija, malaksalost, bol na mjestu primjene, otekline na mjestu primjene
Često	vrućica, ekhimoza na mjestu primjene na mjestu primjene, otvrdnuće na mjestu primjene	drhtanje, vrućica, ekhimoza na mjestu primjene, eritem
Manje često	jadikovanje, nemir, omaglica, proljev, povraćanje, bolovi u gornjem dijelu trbuha, artralgijska, umor, toplina na mjestu primjene	trombocitopenija, proljev, svrbež na mjestu primjene

Pedijatrijska populacija u dobi od 6 do 35 mjeseci:

Učestalost	Pedijatrijska populacija (od 6 do 35 mjeseci)
Vrlo često	glavobolja <sup>(1)</sup> , povraćanje <sup>(2)</sup> , mijalgija <sup>(3)</sup> , razdražljivost <sup>(4)</sup> , gubitak apetita <sup>(4)</sup> , neuobičajeno plakanje <sup>(5)</sup> , malaksalost <sup>(3)</sup> , vrućica, omamljenost <sup>(6)</sup> , bol/osjetljivost na mjestu primjene, eritem na mjestu primjene
Često	drhtanje <sup>(1)</sup> , otvrdnuće na mjestu primjene, otekline na mjestu primjene, ekhimoza na mjestu primjene
Manje često	preosjetljivost, proljev

(1) prijavljeno u djece u dobi  $\geq 24$  mjeseca, (2) manje često u djece u dobi  $\geq 24$  mjeseca, (3) rijetko u djece u dobi  $< 24$  mjeseca, (4) rijetko u djece u dobi  $\geq 24$  mjeseca, (5) prijavljeno u djece u dobi  $< 24$  mjeseca

**10. Predoziranje:** Nije zabilježeno za VaxigripTetra. **11. Farmakodinamička svojstva:** Farmakoterapijska skupina: Cjepiva protiv influence, ATK oznaka: J07BB02. Mehanizam djelovanja: VaxigripTetra omogućuje aktivnu imunizaciju protiv četiri soja virusa influence (dva A podtipa i dva B tipa) koji su sadržani u cjepivu. VaxigripTetra potiče stvaranje humoralnih antitijela protiv hemaglutinina unutar 2 do 3 tjedna. Ta antitijela neutraliziraju virus influence. Specifične razine titra antitijela inhibicije hemaglutinacije (engl. hemagglutination-inhibition, IH) nakon cijepljenja inaktiviranim cjepivom protiv virusa influence nisu povezane sa zaštitom od influence, ali titar antitijela IH korišten je kao mjera aktivnosti cjepiva. U nekim ispitivanjima na ljudima, titar antitijela IH od  $\geq 1:40$  bio je povezan sa zaštitom od influence u do 50 % ispitanika. Budući da virusi influence kontinuirano evoluiraju, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) svake godine obnavlja izabrane sojeve virusa u cjepivu. Preporučuje se godišnje cijepljenje cjepivom protiv influence s obzirom na trajanje imuniteta i zato što se cirkulirajući sojevi virusa influence mijenjaju svake godine. **12. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallee, 69007 Lyon, Francuska. **13. Broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** HR-H-888872987. **14. Način i mjesto izdavanja lijeka:** Lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

Ovo je skraćeni Sažetak opisa svojstava lijeka te sukladno Pravilniku o načinu oglašavanja o lijekovima (Narodne Novine broj 43/15) molimo prije primjene cjepiva VaxigripTetra pročitati zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku.

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE.

sanofi-aventis Croatia d.o.o. | Heinzelova 70 | 10000 Zagreb | Hrvatska | [www.sanofi.com](http://www.sanofi.com)



*Pfizer*