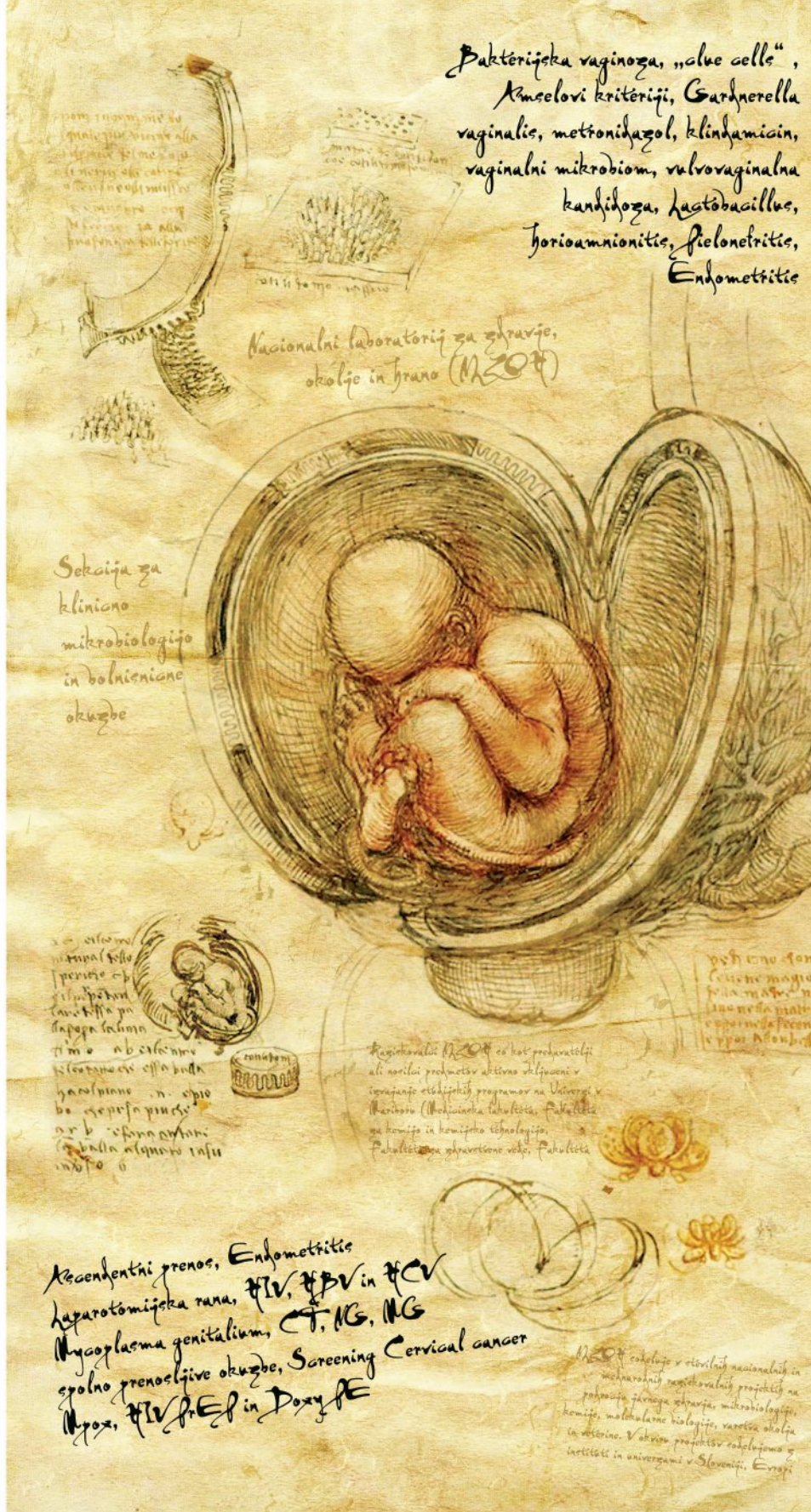


15. BANIČEVI DNEVI

Sodobni izzivi in napredki pri obvladovanju okužb v ginekologiji, porodništvu in spolno prenosljivih okužb



15. BANIČEVI DNEVI

Sodobni izzivi in napredki pri
obvladovanju okužb v ginekologiji,
porodništvu in spolno prenosljivih okužb

Maribor, 29. in 30. novembra 2024
Zbornik predavanj z recenzijo

15. BANIČEVI DNEVI

Sodobni izzivi in napredki pri obvladovanju okužb v ginekologiji, porodništvu in spolno prenosljivih okužb

Maribor, 29. in 30. novembra 2024

Zbornik predavanj z recenzijo

Organizatorja

Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD

Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano

Uredniški odbor

dr. Andrej Golle, dr. med., asist. dr. Valerija Tkalec, uni. dipl. mikr.

Strokovno znanstveni odbor

dr. Andrej Golle, dr. med., prim. Helena Ribič, dr. med., dr. Tjaša Žohar Čretnik, dr. med. (Nacionalni laboratorij za okolje zdravje in hrano); asist. dr. Tina Triglav, dr. med., doc. dr. Polona Maver Vodičar, dr. med., doc. dr. Anja Šterbenc, dr. med. (Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo); doc. dr. Andreja Trojner Bregar, dr. med., prof. dr. Mojca Matičič, dr. med. (Univerzitetni klinični center Ljubljana); prim. dr. Božena Kotnik Kevorkijan, dr. med. (Univerzitetni klinični center Maribor).

Organizacijski odbor

dr. Andrej Golle, dr. med., prim. Helena Ribič, dr. med., dr. Tjaša Žohar Čretnik, dr. med., Anja Bratanič mag. mikrobiol. (Nacionalni laboratorij za okolje zdravje in hrano); izr. prof. dr. Tadeja Matos, dr. med., doc. dr. Mateja Pirš, dr. med., doc. dr. Polona Maver Vodičar, dr. med., doc. dr. Anja Šterbenc dr. med. (Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo).

Recenzenti

asist. dr. Julija Germ, dr. med., asist. Andrej Kraševac Glaser, dr. med., doc. dr. Nina Gorišek Miksić, dr. med., doc. dr. Irena Grmek Košnik, dr. med., Andrej Rojnik, dr. med., prof. dr. Alojz Ihan, dr. med., doc. dr. Andrej Steyer, univ. dipl. mikr., doc. dr. Andreja Trojner Bregar, dr. med., Barbara Janžič, dr. med., doc. dr. Polona Maver Vodičar, dr. med., prim. dr. Božena Kotnik Kevorkijan, dr. med., izr. prof. dr. Tadeja Matos, dr. med., Jasna Dragičević dr. med., Nina Ničič dr. med., Barbara Robnik, dr. med., prof. dr. Eva Ružič – Sabljic, dr. med., prim. dr. Helena Ribič, dr. med., asist. Mateja Brecl Jakob, dr. med., Samo Jeverica, dr. med., Urška Kramar, dr. med, mag. Veronika Križan Hergouth, dr. med.

Lektorica za slovenski jezik

Bojana Maltarić

Izdala

Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD, Ljubljana, 2025

Prelom

HIPER DESIGN Uroš Zupančič s.p.

URL: imi.si/15-banicevi-dnevi/

CIP – Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

616.91/.98:616.1/.2(082)(0.034.2)

BANIČEVI dnevi (15 ; Maribor ; 2025)

15. Baničevi dnevi [Elektronski vir] : sodobni izzivi in napredki pri obvladovanju okužb v ginekologiji, porodništvu in spolno prenosljivih okužb : Maribor, 29. in 30. novembra 2024 : zbornik predavanj z recenzijo / [uredniški odbor Andrej Golle, Valerija Tkalec]. – E-zbornik. – Ljubljana : Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD, 2025

Način dostopa (URL): <https://imi.si/15-banicevi-dnevi/>

ISBN 978-961-7092-79-0 (PDF)
COBISS.SI-ID 239400195

VSEBINA

Predgovor.....	7
Metode za diagnostiko okužb in bolezenskih sprememb nožnice.....	9
Bakterijska vaginoza: več vprašanj kot odgovorov – pogled ginekologa	22
Primerjava metod kultivacije in novejša spoznanja o bakteriji <i>Gardnerella vaginalis</i>	33
Empirično zdravljenje bakterijske vaginoze in občutljivost bakterije <i>Gardnerella vaginalis</i> za antibiotike	47
Vulvovaginalna kandidoza: pomanjkljivost imunskega odziva ali neuravnotežena mikrobn sestava?	58
Nujna stanja v porodništvu, povezana z okužbami	69
Okužbe v poporodnem obdobju.....	79
Testiranje nosečnic na okužbo z virusom HIV.....	89
Presejalno testiranje nosečnic na okužbi s HBV in HCV: kdaj, kako, zakaj?	100
Asimptomatska bakteriurija v nosečnosti.....	115
Resejanje nosečnic na okužbo s <i>Toxoplasma gondii</i>	124
Ugotavljanje nosilstva streptokoka skupine B v nosečnosti.....	136
Vloga molekularnih metod pri presejalnem testiranju na <i>Streptococcus agalactiae</i>	142
Priložnost, ki jo ponujajo samoodvzemi: ugotavljanje spolno prenosljivih okužb in nosilstva streptokokov skupine B.	153
Oslovski kašelj – diagnostika in epidemiološka situacija v Sloveniji ..	163
Cepljenje nosečnic ob epidemioloških dogajanjih: oslovski kašelj, COVID-19, gripa.....	174
Nove možnosti preprečevanja okužbe z RSV pri novorojencih: imunoprofilaksa in kemoprofilaksa nosečnic in novorojencev.....	188

Okužba nosečnic s parvovirusom B19 – pot do diagnoze in spremljanja	198
Listerioza pri nosečnicah in novorojencih	208
Bakterijski povzročitelji okužb krvi pri novorojenčkih v Sloveniji med letoma 2014–2023	219
Spolno prenosljive okužbe v Sloveniji: rezultati epidemiološkega spremljanja	234
Spolno prenosljive okužbe včeraj, danes, jutri: Globalni in lokalni izziv, ki mu ni videti konca	243
HIV PrEP in uvedba Doxy PEP: da ali ne.....	260
Preprečevanje okužbe s HIV in spremljanje bolnikov.....	269
Testiranje v skupnosti: Odziv na HIV in Expand.....	283
Odpornost proti antibiotikom pri <i>Neisseria gonorrhoeae</i> – pomen spremljanja in nadzora	293
<i>Mycoplasma genitalium</i> in odpornost proti antibiotikom.....	303
Zdravljenje odpornih sevov spolno prenosljivih bakterij v ambulantni SPO: <i>Mycoplasma genitalium</i> in <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	319
Mikrobiološka diagnostika izpuščajev pri virusnih okužbah v anogenitalnem predelu.....	337
2023 global inventory of commercial molecular tests for human papillomaviruses (HPV).....	338
Mpox in prenos s spolnim stikom.....	358
Šigelozna kot spolno prenosljiva okužba?	368
Vloga molekularnih metod pri diagnostiki sifilisa.....	380
Hepatitis A kot spolno prenosljiva okužba	391
Pregled preiskav na povzročitelje spolno prenosljivih okužb in okužb rodil v laboratorijih Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano.....	403

PREDGOVOR

Tokratno dvodnevno strokovno srečanje Sekcije za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe nadaljuje niz strokovnih srečanj, poimenovanih po prof. dr. Stanku Baniču – prvaku slovenske medicinske mikrobiologije, neutrudnem raziskovalcu in odličnem učitelju številnih generacij mikrobiologov in zdravnikov.

Letošnje srečanje smo posvetili sodobnim izzivom in napredku pri obvladovanju okužb v ginekologiji, porodništvu ter pri spolno prenosljivih okužbah. Prvi dan je bil namenjen predvsem okužbam pri nosečnicah in novorojenčkih. Predstavili smo nove diagnostične pristope, presejalne strategije ter pomen cepljenja in imunoprofilakse za zaščito najbolj ranljivih skupin. Obravnavali smo tudi okužbe, ki spremljajo porod in poporodno obdobje, ter nove možnosti samoodzema vzorcev v presejalnih programih.

Drugi dan je bil posvečen spolno prenosljivim okužbam, katerih epidemiološko breme ostaja visoko – tako v Sloveniji kot po svetu. Razpravljali smo o novih in obstoječih izzivih pri obvladovanju okužb, kot so HIV, gonoreja, sifilis, okužbe z *Mycoplasma genitalium* in virusom hepatitisa A. Posebno pozornost smo namenili odpornosti bakterijskih povzročiteljev proti antibiotikom, uvedbi novih preventivnih ukrepov, kot sta PrEP in DoxyPEP, ter vlogi mikrobiološke diagnostike pri razpoznavanju virusnih izpuščajev v anogenitalnem predelu. Srečanje smo sklenili z razpravo o dostopnosti do diagnostike spolno prenosljivih okužb.

Organizatorji 15. Baničevih dnevov verjamemo, da bo vsebina srečanja spodbudila razmislek, izmenjavo izkušenj in poglobljeno razpravo. Vsem bralcem, ki se srečujejo z diagnostiko in obravnavo okužb v ginekologiji, porodništvu in na področju spolno prenosljivih bolezni, bo zbornik lahko služil kot uporaben vir znanja.

V svojem imenu in v imenu organizatorjev – Sekcije za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe Slovenskega zdravniškega društva ter Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano – se iskreno zahvaljujem vsem avtorjem prispevkov za vloženi trud, recenzentom za natančno in strokovno delo, ter vsem sodelavcem NLZOH, ki so s svojim predanim delom in prostovoljstvom pripomogli k uspešni izvedbi programa. Posebno zahvalo namenjam tudi ga. Juditi Merjasec z Inštituta za klinično mikrobiologijo in imunologijo, ki nam je bila pri organizaciji v veliko pomoč. Zahvala gre tudi sponzorjem, ki so omogočili izvedbo srečanja in izdajo zbornika.

Andrej Golle

METODE ZA DIAGNOSTIKO OKUŽB IN BOLEZENSKIH SPREMEMB NOŽNICE

LABORATORY DIAGNOSIS OF VAGINAL INFECTIONS AND ABNORMAL VAGINAL DISCHARGE

- 1 Oddelek za medicinsko mikrobiologijo, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Mej vrti 5, 8000 Novo mesto
- 2 Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, 1000 Ljubljana
- 3 Oddelek za mikrobiološke analize živil, vod in drugih vzorcev okolja, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Mej vrti 5, 8000 Novo mesto
- 4 Zdravstveni dom Novo mesto, Kandijska cesta 4, 8000 Novo mesto

KORESPONDENCA: petra.vovko@nlzoh.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: izcedek iz nožnice, bakterijska vaginoza, aerobni vaginitis, kandida, spolno prenosljive okužbe

Izhodišča: Natančnost mikrobioloških diagnostičnih postopkov za bakterijsko vaginozo (BV), kandidni vulvovaginitis (CV) in aerobni vaginitis (AV), ki so trenutno v uporabi v Sloveniji, še ni bila ovrednotena. Da bi odpravili to vrzel, smo jih ovrednotili v študiji primerov in kontrol.

Metode: V raziskavo so bile vključene ženske, ki so obiskale ginekološko ambulanto na primarni ravni. Pridobili smo brise nožnic 74 žensk s spremenjenim izcedkom iz nožnice in 64 zdravih žensk. Vzorce smo preiskali za BV, CV in AV z gojitvijo, ki se trenutno uporablja v Sloveniji, ter referenčnimi metodami, opredeljenimi v strokovnih smernicah. Protokol študije je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko.

Rezultati: Rezultati kažejo, da je polkvantitativna gojitev za diagnostiko ob sumu na BV, CV in AV dosledno premalo specifična in občutljiva pri ženskah s težavami. Imela je tudi visoko stopnjo lažno pozitivnih izvidov v skupini zdravih žensk. Bakterij, povezanih z AV, pri ženskah s spremenjenim izcedkom ne osamimo pogosteje kot pri zdravih.

Zaključek: Za diagnostiko pri ženskah s spremenjenim izcedkom iz nožnice se ne moremo zanašati samo na gojitev. Za pravilno diagnozo in posledično izbiro ustrezne terapije je nujen natančnejši pristop. Ena možnost je vključitev mikroskopskih tehnik, druga možnost so sodobne molekularne metode. Razvijanje novih metod je pomembno, saj za te zelo pogoste težave žensk še nimamo dobre diagnostike.

ABSTRACT

KEY WORDS: vaginal discharge, bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, candida, sexually transmitted infections

Background: The accuracy of the microbiological diagnostic methods employed in Slovenia for the detection of bacterial vaginosis (BV), vulvovaginal candidiasis (CV), and aerobic vaginitis (AV) has not to been evaluated. To address this gap, a case-control study was undertaken.

Methods: The study included women visiting gynecologists in the primary healthcare settings. Vaginal swabs were collected from 74 women with altered vaginal discharge and 64 healthy women. The samples were analyzed for BV, CV, and AV using the culture-based methods currently used in Slovenia, as well as the reference methods specified in the relevant guidelines. The study protocol was approved by the National Medical Ethics Committee of Slovenia.

Results: The results indicate that the current semi-quantitative bacterial culture methods used for the diagnosis of BV, CV, and AV in Slovenia consistently lack specificity and sensitivity among women with vaginal complaints. These methods also exhibited a high rate of false positivity in the group of healthy women. Furthermore, the isolation of bacteria associated with aerobic vaginitis was less frequent in women with altered vaginal discharge compared to healthy women.

Conclusion: The isolation of facultatively pathogenic bacteria alone is insufficient for establishing a diagnosis. A more precise approach is necessary for accurate diagnosis and subsequent selection of appropriate therapy. One option is the inclusion of microscopic techniques, and another is the use of modern molecular methods. The development of new diagnostic methods is important, as we still lack accurate diagnostics for these highly prevalent women's health issues.

Med najpogostejšimi razlogi za obisk ginekološke ambulate je spremenjen izcedek iz nožnice, ki so mu pridruženi še drugi simptomi, kot so srbenje, pekoč občutek ali bolečine v nožnici ter disparevnija. Največkrat so vzroki za te težave bolezenske spremembe v nožnični mikrobioti (disbioza) in različne okužbe nožnice, od katerih se najpogosteje pojavljajo bakterijska vaginoza (BV), kandidni vulvovaginitis (CV) in aerobni vaginitis (AV).

BV ne uvrščamo med prave vaginitise ali okužbe. Gre za ekološko motnjo nožnične mikrobiote (disbiozo), pri kateri v nožnici ne prevladuje več zaščitna populacija laktobacilov, ampak se močno poveča populacija anaerobnih bakterij. Značilni anaerobni bakteriji pri BV sta *Gardnerella vaginalis* in *Atopobium vaginae*. Ti dve bakterijski vrsti sta lahko v majhnih količinah prisotni tudi v zdravi nožnici. Kadar zaradi različnih razlogov ravni laktobacilov upadejo, se lahko količine teh anaerobnih bakterij izredno povečajo, in takrat govorimo o BV. Čeprav je mikrobiota nožnice porušena, se simptomi pojavijo le pri približno 60 % žensk. Glavni simptom je redek, sivkast, negnojen izcedek z neprijetnim vonjem po ribah. Izloček se lepi na stene nožnice, ki ni pordela in vneta. Teh sprememb običajno ne spremljajo bolečine, disparevnija ali pekoč občutek. Pri BV opazimo zvišanje pH-vrednosti nožnice nad 4,5, ki pa ni zanesljiv znak. Na BV brez izraženih simptomov je treba biti pozoren tudi zato, ker je morda povezana s povečanim tveganjem za prezgodnji porod in spontani splav pri nosečnicah (1–4).

Aerobni vaginitis (AV) je drugačna motnja v mikrobioti nožice, ki povzroči spremembo izcedka. V nasprotju z BV je za AV značilno tudi vnetje. Več kot polovica žensk ima zelenkasto rumen, redek in obilen izcedek z vonjem po gnitju. V izcedku je značilna povečana vrednost levkocitov, nožnica je pordela. Ženske z AV običajno ne navajajo srbenja, temveč pekoč občutek in disparevnijo. Vaginalni pH pri AV je običajno višji od 4,5. V mikrobioti je opaziti zmanjšanje populacije bakterijske vrste *Lactobacillus crispatus*, ki je prevladujoča vrsta v zdravi nožnici in ima ključno vlogo pri ohranjanju zdravja nožnice. Povečajo se količine fakultativno anaerobnih bakterij. V študijah ugotavljajo AV pri 5–24 % žensk s simptomi v nožnici in pri 8–11 % nosečnic (5–7).

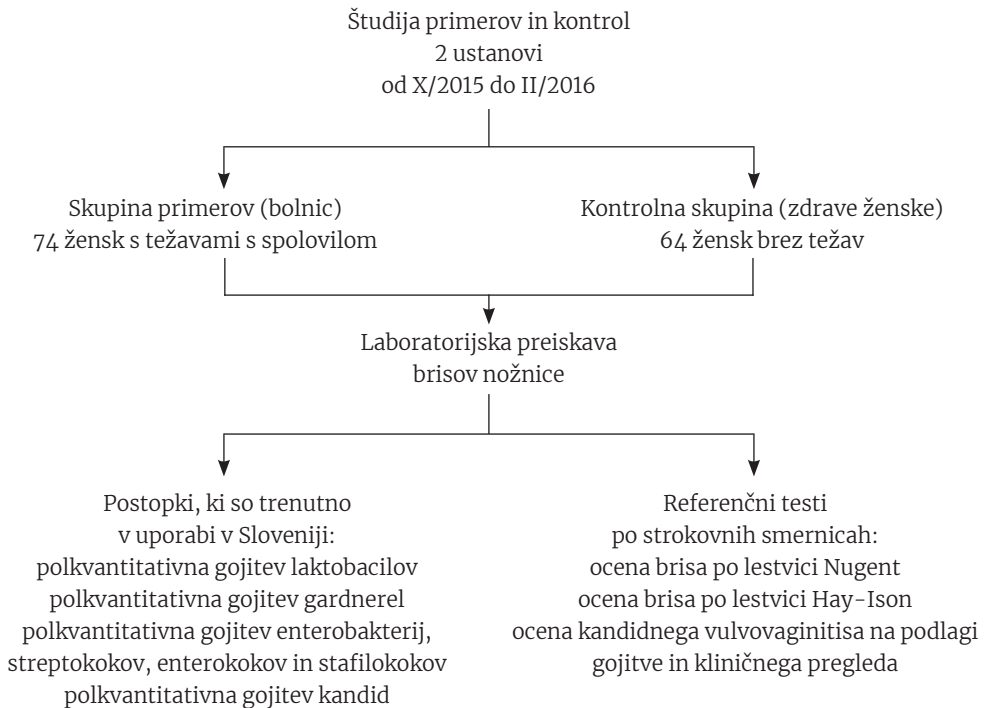
Izcedek iz nožnice je lahko spremenjen tudi pri kandidnem vulvovaginitisu, trihomonozi, pa tudi pri okužbah s klamidijo, gonokokom in virusom herpesa simpleksa 2 (8). Redkeje je spremenjen izcedek iz nožnice posledica mehanskih, kemičnih, alergijskih ali drugih nevnetnih vzrokov.

Klinični znaki se pri naštetih vzrokih za spremembe izcedka prekrivajo, kar otežuje diagnostiko in izbiro terapije. Poleg kliničnega pregleda je za določitev vzroka nujna tudi mikrobiološka diagnostika, katere metodologija se po svetu razlikuje. V Sloveniji se v večini laboratorijev za dokaz BV, AV in CV izvaja gojitev, v nekaterih pa se gojitev za dokaz BV dopolni še z oceno gramskega razmaza po Nugentu, vendar gojitev za diagnostiko disbioz ni v skladu s strokovnimi smernicami.

Natančnost mikrobioloških diagnostičnih postopkov za BV, CV in AV, ki so trenutno v uporabi v Sloveniji, še ni bila ovrednotena, zato smo jo vrednotili na podlagi referenčnih testov, opredeljenih v strokovnih smernicah. Ker so povzročitelji oziroma značilne vrste bakterij in gliv pri obravnavanih stanjih v majhnih količinah prisotne v zdravi, normalni mikrobioti pri ženskah brez simptomov, smo izvedli študijo primerov s kontrolami, ki omogoča, da v ovrednotenje metod vključimo tudi zdrave ženske.

METODE

V skupino primerov (bolnic) smo vključili ženske, ki so obiskale izbrano ginekologinjo na primarni ravni zdravstva zaradi težav v predelu spolovila v obdobju od oktobra 2015 do februarja 2016 (Slika 1). V raziskavi je sodelovalo šest ginekologinj Zdravstvenega doma Novo mesto in Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Populacija preiskovank je že bila opisana (9). Na kratko, v skupino bolnic smo vključili ženske, ki so imele enega ali več naslednjih simptomov: nenormalen izcedek (po subjektivni oceni ženske), neprijeten vonj, pekoč občutek, srbenje in disparevnija. V skupino zdravih kontrolnih preiskovank smo vključili ženske, ki so v istem obdobju obiskale izbrano ginekološko ambulantno zaradi rednega ginekološkega pregleda in niso navedle težav v predelu spolovila. Tako smo pridobili brise nožnice 74 žensk s težavami s spolovilom in 64 kontrolnih preiskovank brez težav. Skupini preiskovank se nista razlikovali po starosti, pogostnosti osnovnih bolezni, alergijah, dolgotrajnem jemanju zdravil in vrsti uporabljene kontracepcije (9).



Slika 1. Pregled zasnove študije.

Postopek odvzema vzorcev je že bil opisan (9). Brise nožnice preiskovank smo v Nacionalnem laboratoriju za zdravje, okolje in hrano (Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Novo mesto) preiskali za povzročitelje BV, CV, AV s polkvantitativno gojitvijo. Na gojišča, navedena v Preglednici 1, smo odmerili po 50 µl kužnine.

Preglednica 1. Nacepljena gojišča in pogoji inkubacije za osamitev mikroorganizmov, povezanih z bakterijsko vaginozo, kandidnim vulvovaginitisom in aerobnim vaginitisom.

Gojišče	Namen gojitve	Atmosfera	Temperatura	Trajanje inkubacije
Columbia agar (bioMerieux, Francija)	anaerobi, mikroorganizmi pri BV	anaerobno	36 °C	48 h
Gardnerela agar	gardnerеле	obogateno s CO ₂	36 °C	48 h
MRS agar (VWR, ZDA)	laktobacili	obogateno s CO ₂	36 °C	48 h

Rogosa agar (Sigma, ZDA)	laktobacili	obogateno s CO ₂	36 °C	48 h
Candida Chrom agar (bioMerieux)	kandide	aerobno	36 °C	48 h
Krvni agar (BBL, ZDA)	mikroorganizmi pri AV	aerobno	36 °C	48 h
Čokoladni agar (bioMerieux)	mikroorganizmi pri AV, Neisseria gonorrhoeae	obogateno s CO ₂	36 °C	48 h
Uriselect agar (Biorad, ZDA)	mikroorganizmi pri AV	aerobno	36 °C	48 h
Granada agar (bioMerieux)	Streptococcus agalactiae	anaerobno	36 °C	48 h

Po inkubaciji smo v vzorcu določili količino posameznih mikrobnih vrst, ki smo jih identificirali s sistemom Vitek 2 (bioMerieux).

Z gojitvijo smo diagnozo BV potrdili preiskovankam, pri katerih smo zaznali obsežno (2+) ali zelo obsežno (3+) rast gardnerel. Kot BV-negativne smo šteli vse preiskovanke, pri katerih gardnerel nismo osamili ali je bila rast šibka (1+).

Z gojitvijo smo diagnozo CV potrdili preiskovankam, pri katerih smo zaznali obsežno (2+) ali zelo obsežno (3+) rast kandid. Vzorce brez rasti ali s šibko rastjo (1+) smo opredelili kot negativne za CV.

Z gojitvijo smo diagnozo AV potrdili, če smo v vzorcu odkrili obsežno (2+) ali zelo obsežno (3+) rast bakterijskih vrst, ki so v literaturi omenjene kot povzročiteljice AV (10), in sicer: *Escherichia coli* in ostale enterobakterije, *Streptococcus agalactiae* in ostali streptokoki, enterokoki in stafilokoki.

Brise smo testirali še z referenčnimi testi, opredeljenimi s strokovnimi smernicami (9). Referenčni test za BV je bilo točkovanje mikroskopskega preparata iz brisa po lestvici Nugent, po kateri so ocene 0–3 skladne z normalno (zdravo) mikrobioto, ocene 4–6 vmesni rezultat, ocene 7–10 pa skladne z BV. Referenčni test za CV smo povzeli po evropskih smernicah, kar pomeni, da smo diagnozo CV potrdili, če je klinični pregled pokazal sum na kandidni vulvovaginitis in smo iz vzorca osamili kandide na gojiščih z rastjo 2+ ali 3+. Zlati standard za AV je bilo točkovanje mikroskopskega preparata iz brisa po lestvici Hay-Ison, po kateri je z AV skladna ocena 4.

Brise nožnice preiskovank smo s CE IVD PCR-testoma preiskali tudi na prisotnost povzročiteljev spolno prenosljivih okužb (SPO) *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* in *Trichomonas vaginalis* (9).

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (0120-232/2015-2 KME 107/08/15).

REZULTATI

V Preglednici 2 je prikazano ujemanje med zlatim standardom, tj. oceno brisov nožnice po Nugentovi lestvici, in osamitvijo gardnerel na gojiščih. Pri 6 (17 %) bolnicah brez BV na podlagi referenčnega testa in 4 zdravih ženskah je osamitev gardnerel dala lažno pozitiven rezultat.

Preglednica 2. Ujemanje osamitve gardnerel na gojišču z referenčnim testom ocene brisa po lestvici Nugent pri bolnicah in zdravih kontrolnih preiskovankah.

Skupina preiskovank	Ocena brisa po Nugentovi lestvici	Osamitev gardnerel na gojišču		
		Brez rasti	Rast 1+	Rast 2+ ali 3+
Bolnice, n	negativno za BV (ocena 0–3)	30	0	6
	vmesna BV (ocena 4–6)	10	0	5
	pozitivno za BV (ocena 7–10)	4	0	19
Zdrave ženske, n	negativno za BV (ocena 0–3)	46	1	4
	vmesna BV (ocena 4–6)	3	0	3
	pozitivno za BV (ocena 7–10)	4	0	3

BV – bakterijska vaginoza

V Preglednici 3 je prikazano ujemanje osamitve kandid na gojišču z referenčnim testom, ki je kombinacija kliničnega suma in rasti 2+ ali 3+ na gojiščih. Pri 11 bolnicah brez CV (20 %) na podlagi referenčnega testa in 11 zdravih ženskah je upoštevanje zgolj osamitve kandid dalo lažno pozitiven rezultat.

Preglednica 3. Ujemanje osamitve kandid na gojišču z referenčnim testom, ki je kombinacija kliničnega suma in rasti 2+ ali 3+ na gojiščih, pri bolnicah in zdravih kontrolnih preiskovankah.

Skupina preiskovank	Referenčni test za CV	Osamitev kandid na gojišču		
		Brez rasti	Rast 1+	Rast 2+ ali 3+
Bolnice, n	negativno za CV	41	4	11
	pozitivno za CV	0	0	18
Zdrave ženske, n	negativno za CV	49	4	11
	pozitivno za CV	0	0	0

CV – kandidni vulvovaginitis

Rezultati ocenjevanja razmazov po lestvici Hay-Ison so bili na voljo za 45 bolnic in 46 zdravih kontrolnih preiskovank. Pri bolnicah in zdravih preiskovankah smo največkrat ugotovili stanje, ki po lestvici Hay-Ison ustreza normalnemu stanju (stopnja 1). Pri 16 bolnicah in 7 zdravih preiskovankah smo našli značilnosti BV (stopnja 3), pri 3 bolnicah in 2 zdravih preiskovankah pa značilnosti AV (stopnja 4). V Preglednici 4 je prikazano ujemanje osamitve z AV povezanih bakterij z referenčnim testom ocene brisa po lestvici Hay-Ison, v Preglednici 5 pa pogostnosti osamitve teh bakterij.

Preglednica 4. Ujemanje osamitve bakterij na gojišču z referenčnim testom ocene brisa po lestvici Hay-Ison pri bolnicah in zdravih kontrolnih preiskovankah.

Skupina preiskovank	Ocena brisa po lestvici Hay-Ison	Osamitev povzročiteljev AV na gojišču*		
		Brez rasti	Rast 1+	Rast 2+ ali 3+
Bolnice, n	negativno za AV (ocena 0–3)	15	5	22
	pozitivno za AV (ocena 4)	0	0	3
Zdrave ženske, n	negativno za BV (ocena 0–3)	19	8	17
	pozitivno za AV (ocena 4)	1	0	1

*največja obsežnost rasti kateregakoli izmed izolatov enterobakterij, streptokokov, enterokokov in stafilokokov v mešanih kulturah,

AV – aerobni vaginitis

Preglednica 5. Pogostnost osamitve z aerobnim vaginitisom povezanih bakterij z rastjo 2+ ali 3+ na gojiščih pri preiskovankah.

Mikroorganizem	Bolnice		Zdrave ženske	
	n	%	n	%
<i>Escherichia coli</i>	1	1	3	5
Ostale enterobakterije	0	0	1	2
Vse enterobakterije	1	1	4	6
Stafilokoki	5	7	9	14
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5	7	4	6
Ostali streptokoki	11	15	4	6
Vsi streptokoki	15	20	8	13
Enterokoki	12	16	11	17

Rezultati kažejo visoko pogostnost osamitve bakterij pri bolnicah brez AV na podlagi referenčnega testa. Vrsto *E. coli*, enterobakterije, stafilokoke in enterokoke z rastjo 2+ ali 3+ smo z večjo pogostnostjo dokazali pri zdravih ženskih kot pri bolnicah.

SPO, ki smo jih odkrili pri preiskovankah, so prikazane v Preglednici 6. Petina bolnic je imela SPO. Najpogostejša odkrita povzročitelja sta bila *Mycoplasma hominis* in *Chlamydia trachomatis*.

Preglednica 6. Odkrite spolno prenosljive okužbe pri preiskovankah.

Povzročitelji	Bolnice	Zdrave ženske
	n (%)	n (%)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	5 (6,8)	1 (1,6)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	2 (2,7)	0 (0)
<i>Mycoplasma hominis</i>	8 (10,8)	4 (6,3)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0 (0)	0 (0)
Nič od naštetega	59 (79,7)	59 (92,2)

V končno vrednotenje natančnosti polkvantitativne gojitve smo vključili 87 preiskovank, za katere je bil na razpolago rezultat točkovanja brisa po lestvici Hay-Ison in niso imele SPO.

Preglednica 8. Ujemanje izvidov pri bolnicah in zdravih kontrolnih preiskovankah (izključene so preiskovanke z dokazano spolno prenosljivo okužbo). S sivo podlago so označeni izvidi, ki se ujemajo, z belo podlago tisti, ki se ne ujemajo.

Skupina preiskovank	Izvid na podlagi referenčnega testa	Izvid na podlagi polkvantitativne gojitve						
		negativno	BV	CV	AV	BV+AV	BV+CV+AV	CV+AV
Bolnice, n	negativno	7	4		6		2	1
	BV		7			1	1	1
	CV						1	4
	AV				3			
	BV+CV						3	1
Zdrave ženske, n	negativno	20	4		8	1		4
	BV	1	1		1		1	2
	AV	1						1

BV – bakterijska vaginoza, CV – kandidni vulvovaginitis, AV – aerobni vaginitis

Ugotavljamo slabo ujemanje rezultatov polkvantitativne gojitve in referenčnih testov, ki je v glavnem posledica lažno pozitivnih zaključkov polkvantitativne gojitve za BV, CV in AV.

Ti rezultati kažejo, da je polkvantitativna gojitev za diagnostiko ob sumu na BV, CV in AV manj zanesljiva diagnostična metoda, čeprav je v Sloveniji razširjena. To sovпада z ugotovitvami, ki segajo že v zgodnje obdobje znanstvenega odkrivanja vzrokov za disbioze in vaginitise, ko smo spoznali, da povzročitelj ni vedno ena vrsta bakterij kot pri okužbah sterilnih tkiv. Ko sta Gardner in Dukes poskušala izzvati kolonizacijo z uvedbo čistih kultur *G. vaginalis* v nožnico, sta bila uspešna samo pri 1 od 13 prostovoljk, istočasno pa sta bila uspešna pri 11 od 15 žensk, ki sta jih inokulirala z izcedkom nožnice žensk z vaginitisom (11).

Objavljene študije kažejo, da je gojitev za diagnostiko bolezenskih sprememb nožnice razširjena, vendar daje zelo malo informacij o vzroku bolezenske spremembe nožnice (12–14) anaerobic, and atypical bacteria. Since genital tract infections can be complicated, early and accurate identification of causal pathogens is vital. OBJECTIVES: The purpose of this study was i. Vrednost gojitve je sporna tako za dokazovanje BV kot tudi CV in AV. Naše vrednotenje polkvantitativne gojitve za diagnostiko teh treh stanj kaže, da je dosledno premalo specifična in občutljiva v skupini bolnic. Imela je tudi visoko stopnjo lažno pozitivnih izvidov v skupini zdravih žensk.

Naši rezultati pri diagnostiki BV se ujemajo z ugotovitvami drugih raziskovalcev (15, 16). Pri gojitvi si lahko pomagamo s kvantifikacijo oziroma določanjem števila gardnerel, ki ga primerjamo s številom ostalih osamljenih bakterij. Tudi to ni zanesljiva metoda, saj na gojiščih pogosto težko osamimo pravo število laktobacilov, ker so nekatere vrste, kot je *Lactobacillus iners*, prehransko zahtevne in se ne razmnožujejo na običajnih gojiščih.

Ugotovitve pri vrednotenju gojitve kandid za dokaz CV so bile podobne. Visoka stopnja lažno pozitivnih rezultatov v skupini zdravih žensk kaže, kako pomembno je, da se pozitiven izvid mikrobiološkega laboratorija interpretira v luči kliničnih znakov in simptomov. Za postavitev pravilne diagnoze CV sta tako klinični pregled kot laboratorijski izvid sama po sebi nezanesljiva, točna pa sta v kombinaciji.

Presenetljivo je, da bakterij, povezanih z AV, pri ženskah s spremenjenim izcedkom ne osamimo pogosteje kot pri zdravih ženskah. To pomeni, da so lahko rezultati gojitve lažno pozitivni in imajo za posledico napačno zdravljenje. Laboratoriji morajo biti pri poročanju izolatov, osamljenih iz brisov nožnice žensk z izcedkom, previdni. Tudi drugi raziskovalci so mnenja, da osamitev fakultativno patogenih

bakterij (npr. *E. coli*, *S. agalactiae*, *Pseudomonas* spp.) sama po sebi ne zadostuje za postavitev diagnoze AV. Izjema so specifični patogeni organizmi in povzročitelji SPO (13) vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis.

Za diagnostiko pri ženskah s spremenjenim izcedkom iz nožnice se ne moremo zanašati samo na gojitev. Za pravilno diagnozo in posledično izbiro ustrezne terapije je nujen natančnejši pristop. Ena možnost je vključitev mikroskopskih tehnik. Za diagnostiko BV bi bilo rezultate gojitve primerno uporabiti za interpretacijo samo, če jo kombiniramo z oceno razmaza po lestvici Nugent, kar že počnejo v nekaterih diagnostičnih laboratorijih. Ocenjevanje razmazov izcedka iz nožnice po lestvici Nugent se je v naši raziskavi izkazalo kot dobro diagnostično orodje za BV. Slabost tega pristopa so rezultati, ki so ovrednoteni kot vmesni, tj. ko v razmazih opazujemo podobne količine laktobacilov in anaerobnih morfotipov. Metoda štetja ni tako natančna, da bi v teh primerih lahko ugotovili, kateri morfotip prevladuje. Poleg tega lahko vmesni rezultat po lestvici Nugent povzroči tudi odsotnost laktobacilov zaradi drugih bolezni, predvsem AV in trihomonoze.

Druga možnost so sodobne molekularne metode, s katerimi lahko opredelimo stanje mikrobiote in posledično z veliko natančnostjo ločimo BV, CV in AV. Za rutinsko uporabo je primerna kvantitativna multipleksna verižna reakcija s polimerazo, ki omogoča hkratno določanje koncentracij širšega nabora mikrobov, ki so pomembni pri BV, CV in AV. Ker določimo količine pomembnih skupin v mikrobioti nožnice, dobimo predstav o tem, ali je združba nožnice zdrava ali porušena. V primeru neravnovesja združbe mikrobov pa lahko opredelimo, ali je vzrok težav BV, CV ali AV, in natančneje usmerimo zdravljenje.

Zaključimo lahko, da je pomembno še nadaljnje vrednotenje metod za diagnostiko vzrokov spremenjenega izcedka iz nožnice, še pomembneje pa je razvijanje novih metod, saj za te zelo pogoste težave žensk še nimamo dobre diagnostike.

1. 1. Van De Wijgert JHHM, Borgdorff H, Verhelst R, Crucitti T, Francis S, Verstraelen H, et al. The vaginal microbiota: What have we learned after a decade of molecular characterization? *PLoS One*. 2014;9(8).
2. 2. France M, Alizadeh M, Brown S, Ma B, Ravel J. Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota. *Nat Microbiol*. 2022;7(3):367–78.
3. 3. Zhu B, Tao Z, Edupuganti L, Serrano MG, Buck GA. Roles of the Microbiota of the Female Reproductive Tract in Gynecological and Reproductive Health. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2022;86(4).
4. 4. Novak Ž, Fabjan-Vodušek V, Steblovník L, Kavšek G, Hrašovec A, Štucin-Gantar I, et al. Zelo prezgodnji porod: presejalni testi za napovedovanje tveganja. *Med Razgl*. 2008;47:367–78.
5. 5. Donders GGGG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Salembier G, Spitz B. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG*. 2002;109(1):34–43.
6. 6. Fan A, Yue Y, Geng N, Zhang H, Wang Y, Xue F. Aerobic vaginitis and mixed infections: comparison of clinical and laboratory findings. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(2):329–35.
7. 7. Vieira-Baptista P, Tavares S, Lima-Silva J, Beires J, Donders G. Prevalence and epidemiology of aerobic vaginitis and bacterial vaginosis in Portuguese women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;206:e119–20.
8. 8. Sherrard J, Donders G, White D, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. *Int J STD AIDS*. 2011;22(8):421–9.
9. 9. Vovko P, Fabjan Vodusek V, Sodec B, Retelj M, Bučar M, Kostanjšek J, et al. Pogostnost in vzroki okužb in bolezenskih sprememb nožnice pri ženskah v Sloveniji: pomen celovitih laboratorijskih preiskav. *Slov Med J*. 2024;93(5–6):149–59.
10. 10. Tansarli GS, Kostaras EK, Athanasiou S, Falagas ME. Prevalence and treatment of aerobic vaginitis among non-pregnant women: evaluation of the evidence for an underestimated clinical entity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(8):977–84.
11. 11. Gardner HL, Dukes CD. New etiologic agent in nonspecific bacterial vaginitis. *Science* (80-). 1954;120(3125):853.
12. 12. Schmidt K, Cybulski Z, Roszak A, Grabiec A, Talaga Z, Urbański B, et al. Combination of microbiological culture and multiplex PCR increases the range of vaginal microorganisms identified in cervical cancer patients at high risk for bacterial vaginosis and vaginitis. *Ginek Pol*. 2015;86(5):328–34.
13. 13. Frobenius W, Bogdan C. Diagnostic value of vaginal discharge, wet mount and vaginal pH – An update on the basics of gynecologic infectiology. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(4):355–66.
14. 14. Nenadić D, Pavlović MD. Vrednost bakterijske kulture vaginalnog brisa u dijagnozi vaginalne infekcije. *Vojnosanit Pregl*. 2015;72(6):523–8.
15. 15. Vahidnia A, Tuin H, Blikendaal H, Spaargaren J. Association of sexually transmitted infections, *Candida* species, gram-positive flora and perianal flora with bacterial vaginosis. *New Microbiol*. 2015;38(4):559–63.
16. 16. Vieira-Baptista P, Silva AR, Costa M, Figueiredo R, Saldanha C, Sousa C. Diagnosis of bacterial vaginosis: Clinical or microscopic? A cross-sectional study. *Int J Gynecol Obstet*. 2022;156(3):552–9.

BAKTERIJSKA VAGINOZA: VEČ VPRAŠANJ KOT ODGOVOROV – POGLED GINEKOLOGA

BACTERIAL VAGINOSIS: MORE QUESTIONS THAN ANSWERS - A GYNECOLOGIST'S PERSPECTIVE

¹ Ginekološka klinika Ljubljana, Klinični oddelek za perinatologijo, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: vesna.fabjan@kclj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bakterijska vaginoza, diagnostika, pelvična vnetna bolezen, prezgodnji porod, zdravljenje

Bakterijska vaginoza (BV) je pogosta vaginalna okužba, ki nastane zaradi neravnovesja bakterij v nožnici, najpogosteje pri ženskah v reproduktivnem obdobju. Simptom je povečana količina vaginalnega izcedka z neprijetnim vonjem »po ribah« in sivo-belkaste barve. BV lahko poveča tveganje za okužbe s spolno prenosljivimi boleznimi, pelvično vnetno bolezen, ter zaplete med nosečnostjo. Klinična diagnostika BV temelji na Amselovih kriterijih, ki vključujejo merjenje vaginalnega pH, prisotnost »clue celic«, homogen izcedek in neprijeten vonj. Diagnoza je težavna zaradi kompleksnosti vaginalnega mikrobioma. Bolezen se zdravi z antibiotiki, kot sta metronidazol in klindamicin, ki sta učinkovita pri anaerobnih organizmih. Za spolne partnerje zdravljenje ni potrebno. V nosečnosti je povezanost med BV in prezgodnjim porodom dobro raziskana. Zdravljenje BV pri nosečnicah s simptomi je priporočljivo, vendar je presejanje celotne populacije nosečnic stroškovno neupravičeno. Pred ginekološkimi operacijami se priporočajo antibiotiki za zmanjšanje tveganja okužb. Za preprečevanje BV se svetuje izogibanje dišečim milom, omejevanje števila spolnih partnerjev in uporaba kondomov. Uporaba probiotikov lahko prav tako pripomore k ohranjanju zdrave vaginalne mikrobiote.

ABSTRACT

KEY WORDS: bacterial vaginosis, diagnosis, pelvic inflammatory disease, premature birth, treatment

Bacterial vaginosis (BV) is a common vaginal infection caused by an imbalance of bacteria in the vagina, primarily affecting women of reproductive age. Symptoms include an increased amount of vaginal discharge with a fishy odor and grayish-white color. BV can increase the risk of sexually transmitted infections, pelvic inflammatory disease, and complications during pregnancy. Diagnosis of BV is based on Amsel's criteria, which include measuring vaginal pH, the presence of „clue cells,“ homogeneous discharge, and an unpleasant odor. Clinical diagnosis can be challenging due to the complexity of the vaginal microbiome. Treatment involves antibiotics such as metronidazole and clindamycin, which are effective against anaerobic organisms. Treatment of sexual partners is not necessary. In pregnancy, there is a well-researched connection between BV and preterm birth. Treating BV in symptomatic pregnant women is recommended; however, routine screening of all pregnant women for BV is cost-ineffective. Antibiotics are advised to reduce the risk of infections prior to gynecological surgeries. To prevent BV, it is recommended to avoid scented soaps, limit the number of sexual partners, and use condoms. The use of probiotics may also help maintain a healthy vaginal flora.

UVOD

Bakterijska vaginoza (BV) je pogosta vaginalna okužba, ki jo povzroča neravnovesje bakterij (porušenje vaginalne mikrobiote, VMB) v nožnici. BV je najpogostejša vaginalna okužba pri ženskah v reproduktivnem obdobju. Približno 10–30 % žensk v tej starostni skupini ima BV, pri čemer je prevalenca višja pri ženskah z več spolnimi partnerji in pri tistih, ki ne uporabljajo kondomov. Bolezen je pogostejša tudi pri ženskah, ki kot kontracepcijo uporabljajo maternične vložke (IUD) (1–3).

Za bakterijsko vaginozo je značilna zmanjšana količina laktobacilov ter naraščanje mešane anaerobne in mikroaerofilne bakterijske mikrobiote, ki jo med drugim sestavljajo *Gardnerella vaginalis* in bakterije rodov *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma*, *Atopobium* (1, 3–5). Posledično se povečajo količine proteolitičnih karboksilaznih encimov, ki vaginalne proteine razgrajujejo v amine. Ti dvignejo vaginalni pH v alkalno območje, ob tem nastane tipičen neprijeten vonj »po ribah« in se ustvarijo razmere za adherenco *G. vaginalis* na epitelne celice (6). Njeno kvantitativno povečanje v VMB je pomembno za prehod v BV (2, 6). Besedni izraz »vaginoza« ponazarja stanje, pri katerem ni vseh znakov vnetnega procesa, zato nima oznake

»vaginitis« (5). Najpogostejši simptom BV je povečana količina vaginalnega izcedka, ki ima neprijeten vonj (»po ribah«) in je sivo-belkast (3). Nožnica ni izrazito vnetno spremenjena in le redko se pojavi srbečica (samo pri 17 %) (3,7). Drugi možni simptomi so še disparevnija, tiščanje v spodnjem delu trebuha in dizurija. Čeprav ni spolno prenosljiva bolezen (SPB), lahko poveča tveganje za okužbe s SPB (npr. HIV), za razvoj pelvične vnetne bolezni (PID) ter povzroči okužbe po ginekoloških operacijah in zaplete med nosečnostjo. BV je povezana z večjim tveganjem za horioamnionitis, nezadostnostjo materničnega vratu, s prezgodnjim porodom in poporodnimi okužbami. Zdravljenje BV med nosečnostjo je pomembno za omejitev teh tveganj. BV lahko vpliva tudi na plodnost. Okužba lahko povzroči pelvično vnetno bolezen (PID), ki lahko poškoduje jajcevode in poveča tveganje za neplodnost. Povezana je tudi z večjim tveganjem za zunajmaternično nosečnost (5, 7, 8).

DIAGNOZA BAKTERIJSKE VAGINOZE

Idealnega diagnostičnega testa za dokaz BV še ne poznamo. Za klinično diagnozo se uporabljajo t. i. Amselovi kriteriji (5,7,8). Izpolnjeni morajo biti 3 od 4:

- vaginalni pH višji od 4,5;
- prisotnost »clue celic« v nativnem brisu nožnice;
- homogen redek izcedek iz nožnice;
- neprijeten vonj »po ribah« ob dodatku alkalne raztopine (npr. 10-odstotni kalijev hidroksid).

»Clue celice« so vaginalne epitelijske celice, ki so prekrte z maso bakterij (6, 9). Kultivacija brisa vagine na različnih gojiščih se ni izkazala za najbolj ustrezno metodo – porastejo lahko bakterije, ki so lahko v manjšem deležu sicer del normalne vaginalne mikrobiote, kultivacija mikroaerofilov in anaerobov pa je težavna (9). BV bolj ustrezno ponazarja porušeno ravnovesje VMB kot zgolj prisotnost posameznega specifičnega povzročitelja (10). Najpogosteje uporabljena laboratorijska diagnostika je mikroskopski pregled direktnega razmaza brisa nožnice, obarvanega po Gramu, in semikvantitativna ocena prisotnosti različnih morfotipov bakterij. Za oceno najpogosteje uporabljamo Nugentov seštevek (9, 10). Ocenijo se kvantiteta laktobacilnih, gardnerelnih in mobilunkusnih morfotipov bakterij, ki se pretvori v vrednosti 0–4 za laktobacile in gardnereler ter 0–2 za mobilunkuse. Tako dobimo seštevek od 1 do 10 in VMB klasificiramo v eno od treh kategorij: normalna VMB (seštevek 0–3), intermediarna VMB (seštevek 4–6) in BV (seštevek 7–10) (9–11). Slabost te metode je subjektivnost, slabša ponovljivost, potrebne izkušnje in ustrezno znanje (9). Z modernejšimi molekularnimi metodami lahko dokažemo tudi relativno visok delež tistih, ki bi jih lahko naknadno uvrstili v skupino z BV, vendar pa so te

metode ginekologom v ambulantni navadno slabše dostopne. Prav tako na podlagi morfologije in barvanja po Gramu ne moremo opredeliti vrste bakterij VMB, in sicer tako vrste laktobacilov kot tudi vrste ostalih bakterij, ki so povezane z BV. Novejše molekularne diagnostične metode, zlasti kvantitativni PCR, so obetale napredek pri diagnozi. Potrdijo kvantitativno zmanjšanje laktobacilov ter sočasno povečano količino anaerobov in drugih patogenov, ki jih s kultivacijo in mikroskopiranjem težje dokažemo ali pa jih sploh ne moremo. V primerjavi z Nugentovim seštevkom so te metode bolj specifične, predvsem znotraj kategorije intermediarne VMB (30). Prav kvantifikacija posameznih patogenih vrst (zlasti *G. vaginalis* in *A. vaginae*) je pomembna pri interpretaciji rezultatov tovrstnih testov. Na ta način ločimo med BV (visoka koncentracija) in normalno VMB, kjer so te iste vrste prisotne v nizkih koncentracijah (12). Kompleksen sestav in biodinamika VMB onemogočata preprosto in jasno definicijo bolezni, posledično pa je kljub številnim molekularnim diagnostičnim metodam diagnoza pogosto težavna in do danes ni metode, ki bi predstavljala t. i. zlati standard (4, 13).

V Sloveniji ginekologi diagnozo BV največkrat postavijo na podlagi klinične slike in brisa na patogene bakterije v Stuartovem gojišču – klasične kulture. V raziskavi, ki je bila opravljena v okviru specialistične naloge, je 93 % anketiranih ginekologov navedlo, da BV zdravijo izkustveno na podlagi klinične slike, 79 % pa pri svojem delu dodatno uporablja bris na patogene bakterije. Novejših molekularnih metod diagnostike BV v Sloveniji zaenkrat še ni v razširjeni uporabi (14).

ZDRAVLJENJE BAKTERIJSKE VAGINOZE

BV zdravimo z antibiotiki, ki delujejo na anaerobne organizme. Najpogosteje uporabljena in preučevana sta metronidazol in klindamicin (15, 16). Študije primerljivosti različnih oblik zdravljenja BV so pokazale, da sta klindamicin in metronidazol primerljiva v učinkovitosti zdravljenja ne glede na način aplikacije (oralno ali vaginalno): v 55–88 % se po 5–7 dneh terapije BV pozdravi. Pri uporabi klindamicina je manj neželenih stranskih učinkov. Daljša monoterapija ali kombinacija obeh antibiotikov (metronidazol peroralno in klindamicin lokalno) se ne priporoča, saj ne poveča stopnje ozdravitve (17). Novejši preparat dekalinijev klorid (Fluomizin®) je antiinfekcijsko in antiseptično sredstvo, ki izkazuje hitro baktericidno delovanje. Običajno so na njegovo delovanje občutljivi vsi najpogostejši povzročitelji BV (18). Mesec dni po zdravljenju je potrebna kontrola za preverjanje uspešnosti zdravljenja (17). Zdravljenje spolnih partnerjev žensk z BV ni potrebno (5).

V isti slovenski raziskavi je le 23 % anketiranih ginekologov navedlo, da uspešnost zdravljenja preverijo s kontrolnim brisom (14).

BAKTERIJSKA VAGINOZA V NOSEČNOSTI

Observacijske raziskave so pokazale povezavo med BV v nosečnosti in povečano pojavnostjo spontanega splava, prezgodnjega poroda in endometritisa po porodu (19, 20). Najbolje je raziskana povezava med BV v nosečnosti in prezgodnjim porodom (PP) (16, 21–23). Kakšen je natančno mehanizem nastanka PP v povezavi z BV, še ni povsem jasno (23). Možna razlaga nastanka PP je bakterijska stimulacija tvorbe prostaglandinov ali prisotnost bakterijskih endotoksinov, ki se sproščajo v amnijsko tekočino, s posledično tvorbo citokinov, ki prispevajo h krajšanju materničnega vratu in/ali prezgodnjemu predčasnemu razpoku plodovih ovojev (PPROM) (24). Pri 50 % PP v povezavi z BV je bila diagnoza postavljena že v 1. trimesečju ali zgodaj v 2. trimesečju (11.–20. teden gestacije /t. g./), kar nakazuje, da je zgodnja diagnoza v nosečnosti povezana z večjo verjetnostjo za PP (22). Preučevali so številne dejavnike tveganja za nastanek BV v nosečnosti: nižji socialnoekonomski status, afroameriška etnična pripadnost (25), kajenje, pogosta spolna aktivnost, rojstvo otroka z nizko porodno težo (15, 26, 27), pogosto izpiranje nožnice in spolnohigienske navade (1, 28).

Možen je tudi nastanek v povezavi s prehranskim statusom oziroma pomanjkanjem nekaterih mikrohranil: železa (29) ter vitaminov D in A (28, 30), vendar ustreznih kliničnih študij, ki bi opredelile smiselnost njihovega nadomeščanja v nosečnosti za preprečevanje nastanka BV, ni. Parodontitoza v ustni votlini, ki nastane v povezavi s sorodnimi povzročitelji kot BV, ni vzročni dejavnik tveganja za BV ali PP (31). Uporaba oralnih probiotikov z laktobacili zunaj nosečnosti po nekaterih podatkih pripomore k zmanjšanju pojavnosti BV. Njihova uporaba kadarkoli v času nosečnosti ne vpliva na potek in izid nosečnosti, ne glede na trajanje in režim jemanja (32, 33). Zdravljenje BV v nosečnosti je smiselno pri vseh simptomatskih nosečnicah ne glede na tveganje za PP ali višino nosečnosti (5, 17). Vendar je BV v nosečnosti večinoma (50–75 %) asimptomatska. Zato se v perinatalni medicini že dolgo zastavlja vprašanje, ali bi bilo smiselno presejati nosečnice za BV in jih ob pozitivnem presejalnem testu zdraviti ter tako zmanjšati tveganje za PP. Narejenih je bilo že veliko randomiziranih raziskav, ki so skušale odgovoriti na to vprašanje. Danes se skoraj vse strokovne organizacije strinjajo, da presejanje celotne populacije nosečnic za BV ni smiselno niti stroškovno upravičeno. Še vedno pa ni jasno, ali je to smiselno pri nosečnicah s povečanim tveganjem za PP, npr. pri tistih s predhodnim PP (5, 15, 16, 17, 23, 34, 35–38). Pri približno 30 % nosečnic z BV lahko nastopi spontana ozdravitev BV v času nosečnosti

(39). Nekritična uporaba antibiotikov v medicini je na splošno odsvetovana zaradi možnosti razvoja odpornosti bakterij proti antibiotikom. Stranski učinki uporabe antibiotične terapije v nosečnosti bi lahko bili pogostejši spontani splav, PP pred 34. t. g. in več neonatalne sepse (15, 34). Danska priporočila odsvetujejo uporabo metronidazola za zdravljenje BV v nosečnosti z namenom preprečevanja PP ne glede stopnjo tveganja; tudi uporaba klindamicina in/ali probiotikov naj bi bila vprašljiva (35). Na podlagi rezultatov francoske študije PREMEVA iz leta 2018 (17) se odsvetuje presejanje in zdravljenje pri nosečnicah z nizkim tveganjem za prezgodnji porod; uporaba oralnega klindamicina v prvem trimesečju v tej skupini nosečnic ni znižala tveganja za pozni splav (16.–22. t. g.) ali PP (22.–32. t. g.).

Po evropskih IUSTI/WHO smernicah iz leta 2018 ter smernicah Kanadskega združenja porodničarjev in ginekologov iz leta 2018 (5, 11, 40) so indikacije za zdravljenje BV v nosečnosti:

- simptomatska BV,
- pozitivna mikroskopija vaginalnega izločka s simptomi ali brez z anamnezo idiopatskega prezgodnjega poroda ali anamnezo poznega spontanega splava.

Priporočeno zdravljenje simptomatskih nosečnic brez dejavnikov tveganja za prezgodnji porod je lokalno ali oralno po eni od naslednjih shem (3, 5, 6, 11, 15, 35, 40):

- metronidazol 500 mg tbl 2x dnevno 7 dni;
- ali klindamicin 300 mg tbl 2x dnevno 7 dni;
- ali klindamicin vaginalna krema 7 dni;
- ali klindamicin globule 100 mg/dan 7 dni;
- ali dekalinijev klorid 10 mg vaginalna tbl/dan 6 dni.

Zdravljenje simptomatskih nosečnic z dejavniki tveganja za prezgodnji porod je peroralno: metronidazol 500 mg tbl. 2x dnevno 7 dni ali klindamicin 300 mg tbl. 2x dnevno 7 dni.

Nekateri zdravniki se izogibajo uporabi metronidazola v prvem trimesečju, ker prehaja skozi placento in ima tako potencial za teratogenost. Vendar pa metaanalize opazovalnih podatkov pri nosečnicah niso odkrile nobene povezave med izpostavljenostjo metronidazolu v prvem trimesečju nosečnosti in prirojenimi anomalijami (38). CDC ne odsvetuje več uporabe metronidazola v prvem trimesečju (2); Svetovna zdravstvena organizacija še naprej svetuje previdnost pri uporabi v prvem trimesečju (6). Dodatno skrb vzbuja dejstvo, da je zdravilo mutageno pri bakterijah in rakotvorno pri miših, vendar ni dokazov o škodi pri ljudeh.

V nosečnosti so odsvetovane sheme z enkratnimi visokimi odmerki (npr. 2 g metronidazola p. o. 1x), varni so odmerki 400–500 mg 2x dnevno 5–7 dni, saj se farmakokinetika metronidazola v nosečnosti ne spremeni (5, 41). Slovenskih priporočil za diagnostiko in zdravljenje BV v nosečnosti nimamo. Prav tako ne vemo, kakšna je pojavnost BV v splošni slovenski populaciji nosečnic. V raziskavi v okviru specialistične naloge je bilo pri presejanju v prvem trimesečju nosečnosti med 430 udeleženkami visoko tveganih nosečnic 29,8 %. Šest nosečnic v tej skupini je rodilo pred 32. tednom nosečnosti (1,39 %), od tega so štiri imele dokazano bakterijsko vaginozo v prvem trimesečju nosečnosti (42).

V drugi raziskavi so v okviru specialistične naloge pregledali 3284 brisov nosečnic (14). Laktobacili so bili prevladujoče izolirane bakterije v tej študiji. Vsaj ena vrsta laktobacila je bila prisotna pri 71,8 % (n = 2469) vzorcev. Prevladoval je *L. crispatus*, izoliran pri 27,1 % (n = 931) vzorcev, sledijo si *L. jensenii* (14,3 %, n = 491), *L. gasseri* (13 %, n = 448), *L. iners* (10,5 %, n = 361) ter drugi laktobacili kot skupina, med katerimi so prevladovale dobro znane probiotične vrste (7,7 %, n = 266). Mešana aerobna mikrobiota je bila predominantna pri 10,6 % (n = 363) vzorcev in je večinoma vključevala bakterije iz skupine enterobakterij in enterokokov. Večina brisov, tj. 76,7 % (n = 2637), je imela Nugentov seštevek 0–3, kar ustreza normalni vaginalni mikrobioti; intermediarna mikrobiota (Nugentov seštevek 4–6) je bila prisotna pri 16,8 % (n = 576) vzorcev in BV (Nugentov seštevek 7–10) v 6,5 % (n = 224) primerov. Bakterijo *G. vaginalis* smo osamili iz 16,8 % (n = 577) vzorcev; in sicer v 83,9 % (n = 484) teh vzorcev v visoki koncentraciji (ocena rasti 3+) (14).

ZDRAVLJENJE BAKTERIJSKE VAGINOZE PRED GINEKOLOŠKIMI OPERACIJAMI

Ženske z dokazano bakterijsko vaginozo zdravimo, da bi zmanjšali pogostost okužbe slepega konca nožnice ali materničnega vratu pri supracervikalni histerektomiji (3, 43). Shema zdravljenja vključuje 500 mg peroralnega metronidazola dvakrat na dan sedem dni ali metronidazolni vaginalni gel, 0,75 odstotka, intravaginalno enkrat na dan pet dni (43). Konsenza o splošnem presejanju za bakterijsko vaginozo v okviru predoperativnega pregleda ni; svetuje se, da se vsak primer pretehta in preuči posebej.

NEUČINKOVITO ZDRAVLJENJE

Za zdravljenje bakterijske vaginoze so popolnoma neučinkoviti eritromicin, tetraciklin, ampicilin, amoksicilin, gel mlečne kisline, gel očetne kisline, askorbinska kislina, azitromicin, klorheksidin, vodikov peroksid, vaginalna borova kislina kot izolirana terapija in vaginalni tuši s povidon-jodom so bistveno manj učinkoviti za

zdravljenje bakterijske vaginalne kisline kot metronidazol in klindamicin, zato se ne smejo uporabljati (3, 5, 7, 8, 40).

PREPREČEVANJE BAKTERIJSKE VAGINOZE

Za preprečevanje BV je priporočljivo izogibanje uporabi dišečih mil in izdelkov za intimno nego, omejevanje števila spolnih partnerjev ter uporaba kondomov. Prav tako je pomembno, da se izogibamo pretiranemu čiščenju nožnice, saj to lahko poruši naravno ravnovesje bakterij. Nedavne študije kažejo, da lahko uporaba probiotikov pomaga pri vzdrževanju zdrave vaginalne mikrobiote in preprečevanju BV (32).

ZAKLJUČEK

Bakterijska vaginoza (BV) je klinično pomembno stanje, ki prizadene velik delež žensk v reproduktivnem obdobju in je povezana z različnimi zdravstvenimi tveganji. Zdravstveni delavci se moramo zavedati, da BV lahko vodi do povečane incidence spolno prenosljivih okužb, pelvične vnetne bolezni ter zapletov v nosečnosti, kar poudarja nujnost zgodnje diagnostike in zdravljenja. Kljub trenutnim diagnostičnim kriterijem je pri identifikaciji in obvladovanju BV še vedno veliko izzivov, zlasti zaradi kompleksnosti vaginalne mikrobiote. Uporaba Amselovih kriterijev in Nugentovega seštevka ostaja zlati standard v klinični praksi; kljub temu pa je treba razmisliti o implementaciji sodobnejših molekularnih metod, ki lahko povečajo natančnost diagnoze.

Zdravljenje na osnovi klinične prakse trenutno ni več sprejemljivo, potrebno pa je razmisliti tudi o nujnosti kontrole uspeha zdravljenja, saj nezdravljena BV lahko vodi v pelvično vnetno bolezen, prezgodnji porod in druge zaplete. Zdravljenje BV z antibiotiki je še vedno učinkovito, a je potrebno nadaljnje raziskovanje alternativnih pristopov, vključno z uporabo probiotikov in zmanjšanjem uporabe antibiotikov, da bi se preprečil morebitni razvoj odpornosti. Zaradi povezave med BV in prezgodnjim porodom so potrebne dodatne raziskave o smiselnosti rutinskega presejanja in zdravljenja nosečnic, da bi zmanjšali neonatalna tveganja. Na splošno je potrebno več izobraževanja in ozaveščanja o BV, da se bodo ženske zavedale svojega vaginalnega zdravja in pravočasno poiskale pomoč. Priporočila za preprečevanje BV vključujejo izogibanje dišečim higienskimi izdelkom ter omejevanje števila spolnih partnerjev, kar lahko pomaga pri ohranjanju zdravega vaginalnega mikrobioma. Ozaveščanje o tem stanju in njegovih učinkih na zdravje žensk je ključno za izboljšanje splošnega zdravja žensk v populaciji.

1. Takač I, Geršak K et al. Ginekologija in porodništvo, Med. Fak. Maribor (2016), 1.lzd. p. 130–140.
2. Mendling W. Vaginal Microbiota. In: Schweiertz A. (ed.) Microbiota of the Human Body, Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer International Publishing Switzerland; 2016. p.83–93.
3. Abou Chacra L, Fenollar F, Diop K. Bacterial Vaginosis: What DoWe Currently Know? Front. Cell. Infect. Microbiol 2020;11:672429.
4. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. Clin Microbiol Rev 2016. 2016 [citirano 2024 Avg 26]. 29(2):223–238. Dosegljivo na: <http://cmr.asm.org/content/29/2/223.abstract>.
5. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018;29(13):1258–72. doi: 10.1177/0956462418785451.
6. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke E, Swidsinski S, Dörfel Y, Scholze J et al. An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium following standard therapy of bacterial vaginosis with oral metronidazole. Am J Obstet Gynecol. 2008;198:97e1–97e6.
7. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep 2021;70:1.
8. Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. World Health Organization. 2021 [citirano 2024 Avg 24]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/item/9789240024168>.
9. Unemo M et al.: Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus, WHO, 2013;7:83–89.
10. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular Identification of Bacteria Associated with Bacterial Vaginosis. N Engl J Med 2005;353:1899–911.
11. Machado D, Castro J, Martinez-de-Oliveira J, Nogueira-Silva C, Cerca N. Prevalence of bacterial vaginosis in Portuguese pregnant women and vaginal colonization by Gardnerella vaginalis. PeerJ. 2017;29:1–12.
12. Matic S, Nenadić D, Čukić J, Mijailović Ž, Manojlović N. Molecular diagnosis of bacterial vaginosis – prevalence of Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae in pregnant women. Srp Arh Celok Lek 2018;146(7–8):417–21.
13. Dols JAM, Molenaar D, Helm JJ Van Der, Caspers MPM, Angelino-bart ADK, Schuren FHJ, et al. Molecular assessment of bacterial vaginosis by Lactobacillus abundance and species diversity. BMC Infect Dis. 2016 [citirano 2024 Avg 24]. Dosegljivo na: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1513-3>.
14. Kermavnar M, Jeverica S, Lučovnik M, Bakterijska vaginoza v nosečnosti. Specialistična naloga, Ginekološka klinika Ljubljana, UKCLJ 2019.
15. Nygren P, Fu R, Freeman M, Bougatsos C, Guise JM. Screening and Treatment for Bacterial Vaginosis in Pregnancy: Systematic Review to Update the 2001 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Evidence Synthesis No. 57. AHRQ Publication No. 08-05106-EF-1. Rockville, Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality: January 2008.
16. Thinkhamrop J, Gj H, Adetoro O, Lumbiganon P, Ota E. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. Cochrane Database Syst Rev 2015;(6).
17. Subtil D, Brabant G, Tilloy E, Devos P, Canis F, Fruchart A, et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. The Lancet, 2018, vol 392, Issu 10160, 21719. [citirano 2024 Avg 24]. Dosegljivo na: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31617-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31617-9).

18. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Fluomizin (SmPC). 2017 [citirano 2024 Avg 24]. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/789252BAC4909946C125811900831735/\\$File/s-019254.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/789252BAC4909946C125811900831735/$File/s-019254.pdf).
19. Kero, K., Rautava, J., Syrjänen, K. Grenman S, Syrjänen S. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection Eur J Clin Microbiol Infect Dis 36:2215. 2017 [citirano 2024 Avg 24]. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3048-y>.
20. Novak M, Prosen B. Pogostnost bakterijske vaginoze in povezava s prezgodnjim porodom. Med Razgl. 1998;37:483–96.
21. Yudin M., Money D. Screening and Management of Bacterial Vaginosis in Pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. 2008; 39(8): e184–e191.
22. Gupta A, Garg P, Nigam S. Bacterial Vaginosis in Pregnancy (<28 Weeks) and its Effect on Pregnancy Outcome: A Study from a Western UP City. 2013;23(11):740–4.
23. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(1):CD000262. doi:10.1002/14651858.CD000262.pub4.
24. Mancuso MS, Figueroa D, Szychowski JM, Paden MM, Owen J. Midtrimester bacterial vaginosis and cervical length in women at risk for preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2011;204(4):1–11.
25. D. Kamińska and M. Gajecka Is the role of human female reproductive tract microbiota underestimated? Beneficial Microbes, 2017;8(3):327–343.
26. Ibrahim SM, Bukar M, Galadima GB, Audu BM, Ibrahim HA. Prevalence of bacterial vaginosis in pregnant women in Maiduguri, North-Eastern Nigeria. Niger J Clin Pract 2014;17(2):154–8.
27. Desseauve D, Chantrel J, Fruchart A, Khoshnood B, Brabant G, Ancel PY, et al. Prevalence and risk factors of bacterial vaginosis during the first trimester of pregnancy in a large French populationbased study. Eur J Obstet Gynecol 2012. [citirano 2024 Avg 24] 163(1):30–4. Dosegljivo na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.04.007>.
28. Christian P, Labrique AB, Ali H, Richman MJ, Wu L, Rashid M, et al. Maternal vitamin A and bcarotene supplementation and risk of bacterial vaginosis : a randomized controlled trial in rural Bangladesh 1–3. Am J Clin Nutr. 2011;(7):1–7.
29. Brabin L, Roberts SA, Gies S, Nelson A, Diallo S, Stewart CJ, et al. Effects of long-term weekly iron and folic acid supplementation on lower genital tract infection – a double blind, randomised controlled trial in Burkina Faso. BMC Medicine 2017;1–13.
30. Lee CL, Ng BK, Wu LL, Chean FC, Othman H, Ismail M. Vitamin D deficiency in pregnancy at term: risk factors and pregnancy outcomes. 2017 [citirano 2024 Avg 24]. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0005>.
31. Harper LM, Parry S, Stamilio DM, Odibo AO, Cahill AG, Strauss JF, et al. The interaction effect of bacterial vaginosis and periodontal disease on the risk of preterm delivery. Am J Perinatol. 2012;29(5):347–52.
32. Gille C, Böer B, Marschal M, Urschitz MS, Heinecke V, Hund V, et al. Effect of probiotics on vaginal health in pregnancy. EFFPRO, a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2016 [citirano 2024 Avg 24] 215(5):608.e1–608.e7. Dosegljivo na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.021>.
33. Krauss-Silva L, Moreira MEL, Alves MB, Braga A, Camacho KG, Batista MRR, et al. A randomised controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with bacterial vaginosis: Preliminary results. Trials. BioMed Central Ltd. 2011 [citirano 2024 Avg 24] 12(1):239. Dosegljivo na: <http://www.trialsjournal.com/content/12/1/239>.
34. Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion, CMAJ 2017;189(17):625–33.
35. Haahr T, Ersbøll AS, Karlsen MA, Svare J, Sneider K, Hee L, et al. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery – a clinical recommendation. Acta Obstet Gynecol Scand 2016;95:850–60.
36. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriageand preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis : a

randomised controlled trial. *The Lancet* 2003;361.

37. Ugwumadu A, Reid F, Hay P, Manyonda I. Natural History of Bacterial Vaginosis and Intermediate Flora in Pregnancy and Effect of Oral Clindamycin. *Obstet Gynecol* 2004; 104:114–9.
38. McDonald H., O'Loughlin J. et al: »Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial« *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1391–1397.
39. Anderson B, Zhao Y, Andrews WW, Dudley DJ, Sibai B, Iams JD, et al. Effect of antibiotic exposure on nugent score among pregnant women with and without bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):844–9. doi:10.1097/AOG.0b013e318209dd57.
40. Yudin MH, Money DM. No. 211–Screening and Management of Bacterial Vaginosis in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(8):e184–e191. doi: 10.1016/j.jogc.2017.04.018.
41. Wang YA, Nanovskaya TN, Zhan Y, Abdel–Rahman SM, Jasek M, Hankins GDV, et al. »Pharmacokinetics of metronidazole in pregnant patients with bacterial vaginosis.« *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(3):444–8.
42. Fabjan Vodušek V, Cerar V, Novak Antolič Ž. Pogostnost bakterijske vaginoze pri visoko tveganih nosečnicah in prezgodnji porod. *Specialistična naloga. Ginekološka klinika Ljubljana, UKCLJ* 2007.
43. Larsson PG, Carlsson B. Does pre- and postoperative metronidazole treatment lower vaginal cuff infection rate after abdominal hysterectomy among women with bacterial vaginosis? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002;10:133.

PRIMERJAVA METOD KULTIVACIJE IN NOVEJŠA SPOZNANJA O BAKTERIJI *Gardnerella vaginalis*

COMPARISON OF CULTIVATION METHODS AND RECENT FINDINGS ON THE BACTERIUM *Gardnerella vaginalis*

¹ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

² Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano Maribor, Prvomajska 1, 2000 Maribor

³ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano Celje, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje

KORESPONDENCA: irena.grmek.kosnik@nlzoh.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Gardnerella vaginalis*, kultivacija, diagnostika

Bakterijska vaginoza (BV) je najpogostejši vzrok vaginalnega izcedka v populaciji žensk v rodni dobi. Vzročno je povezana s prezgodnjim porodom, neplodnostjo, pelvično vnetno boleznijo, endometritisom ter zvišanim tveganjem za okužbo s HIV in druge spolno prenosljive okužbe (SPO). Za BV je značilna sprememba vaginalne mikrobiote z znižanjem laktobacilov in predominacijo fakultativno anaerobnih in striktno anaerobnih bakterij. *Gardnerella vaginalis* je ključna bakterija v etiologiji BV in producira nastanek biofilma. Leta 2019 so določili tri nove vrste *Gardnerella species*, ki so jih poimenovali *G. piotii*, *G. swidsinskii* in *G. leopoldii*.

G. vaginalis je fakultativno anaerobna bakterija, kar pomeni, da lahko raste tako v prisotnosti kisika kot v anaerobnih razmerah. V letih 2019–2023 smo retrogradno analizirali izvide dveh mikrobioloških medicinskih laboratorijev, ki upoštevata enako doktrino mikrobiološke diagnostike in uporabljata podobna gojišča, vendar različne pogoje inkubacije. V prvem laboratoriju se uporablja inkubacija s 5-odstotnim CO₂, v drugem pa anaerobni pogoji inkubacije. V vaginalnih vzorcih so nas zanimali deleži osamljene bakterije *G. vaginalis*, *G. leopoldii/swidsinskii* in *Gardnerella spp.* Rezultati dveh različnih metod so pokazali, da glede kultivacije ni statistično pomembnih razlik.

Za postavitev diagnoze bakterijske vaginoze v praksi uporabljamo standardna klinična Amslova merila, laboratorijsko metodo barvanja razmaza nožničnega izcedka po Gramu, in sicer z določanjem Nugentovega seštevka ali z uporabo Ison–Hayevih meril, ter osamitev bakterije *G. vaginalis*. Molekularni diagnostični testi so bolj objektivni kot mikroskopija, zaznajo bakterije, ki se rutinsko ne kultivirajo, in omogočajo kvantifikacijo ter se lahko uporabljajo pri vaginalnih brisih, ki jih odvzamejo bodisi zdravniki bodisi bolnice same.

ABSTRACT

KEY WORDS: *Gardnerella vaginalis*, cultivation, diagnostics

Bacterial vaginosis (BV) is the most common cause of vaginal discharge in the female population of childbearing age. BV is associated with preterm birth, infertility, pelvic inflammatory disease, endometritis, and an increased risk of HIV and other STIs. BV is characterized by a change in the vaginal microbiota with a decrease in lactobacilli and a predominance of facultatively anaerobic and strictly anaerobic bacteria. *Gardnerella vaginalis* is a key bacterium in the etiology of BV and produces biofilm. In 2019, three new *Gardnerella* species were named: *G. piotii*, *G. swindsinskii* and *G. leopoldii*.

Gardnerella vaginalis is a facultative anaerobic bacterium, which means that it can grow both in the presence of oxygen and under anaerobic conditions. From 2019 to 2023, we retrogradely analyzed the results of two microbiological medical laboratories that follow the same doctrine of microbiological diagnostics, use similar culture media but different incubation conditions. In the first laboratory, incubation with 5% CO₂ is used in the second anaerobic incubation conditions. We were interested in the proportions of isolated bacteria *Gardnerella vaginalis*, *Gardnerella leopoldi swidsinski* and *Gardnerella* spp. in vagina samples. The results of two different cultivation methods showed that there were no statistically significant differences regarding cultivation. To establish the diagnosis of bacterial vaginosis in practice, we use the standard clinical Amstel criteria, the laboratory method of staining the smear of vaginal discharge according to Gram by Nugent scoring system or the Ison–Hay criteria, and the isolation of the *G. vaginalis* bacterium. Molecular diagnostic tests are more objective than microscopy, detect bacteria that are not routinely cultured and allow quantification, and can be used in vaginal swabs taken by doctors or by patients themselves.

Bakterijska vaginoza (BV) je najpogostejši vzrok vaginalnega izcedka v populaciji žensk v rodni dobi. Globalna prevalenca BV se pri ženskah v rodni dobi giblje med 23 in 29 % (1). Višja je pri ženskah z menstruacijo in z bakrenimi intrauterinimi vložki (2). V literaturi je opisanih več primerov povezave BV s škodljivimi posledicami za zdravje: neplodnost, prezgodnji porod, spontani splav, zvišano tveganje za okužbo s HIV in druge spolno prenosljive okužbe (klamidija, gonoreja, HPV, HSV-2, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*) ter pelvična vnetna bolezen in endometritis (1, 2, 3).

Normalno vaginalno mikrobioto sestavljajo laktobacili, najpogostejše *Lactobacillus crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* in *L. iners*. Večina je del obrambnega mehanizma gostitelja, saj izločajo snovi, ki zavirajo rast patogenih bakterij, vključenih v nastanek BV. *L. crispatus* izloča mlečno kislino in vodikov peroksid, ki vzdržujeta nizek vaginalni pH. *L. iners* je prisoten pri ženskah z BV in brez BV (4). BV je polimikrobna disbioza, za katero je značilno 100–1000-kratno zvišanje fakultativnih (*Gardnerella* spp.) in striktno anaerobnih bakterij (*Atopobium vaginae*, *Mobiluncus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Megasphaera* types, *Snethia sanguinegens*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella bivia*, *Leptotrichia amnionii*, *Peptoniphilus* spp.), *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* ter znižanje števila laktobacilov (5). *Atopobium vaginae* je bil pred kratkim preimenovan v *Fannyhessea vaginae* (1). Pri ženskah z BV je identificiranih 35 bakterijskih vrst, 16 od teh je bilo poimenovanih kot BV-pridružene bakterije (angl. *BV associated bacteria* – BVAB1, BVAB2 in BVAB3). BVAB 1–3 so visoko specifični indikatorji za BV (4). *Gardnerella* je najpogostejši mikroorganizem, ki je identificiran iz vaginalnih vzorcev pri ženskah z BV. Leta 1953 jo je prvi izoliral Leopold iz brisa materničnega vratu žensk in urina moških. Leta 1955 sta Gardner in Dukes bakterijo poimenovala *Haemophilus vaginalis*. Naknadno je bila uvrščena v rod *Corynebacterium* (Zinnemann in Turner, 1963). Leta 1980 so Greenwood, Pickett, Pio in drugi na podlagi taksonomskih raziskav določili nov rod *Gardnerella* in bakterijo poimenovali *Gardnerella vaginalis*. Leta 2019 je skupina raziskovalcev na podlagi sekvencioniranja celotnega genoma 81 sevov *Gardnerella* dokazala 13 različnih vrst rodu *Gardnerella*. Z uporabo MALDI-TOF-a in biokemičnih študij so bile poimenovane tri nove vrste *Gardnerella* species: *G. piovii* (pozitivna sialidaza, negativna betagalaktozidaza) *G. swidsinskii* (negativna sialidaza in betagalaktozidaza) in *G. leopoldii* (negativna sialidaza in betagalaktozidaza). Samo *G. vaginalis* producira betagalaktozidazo (5, 6).

G. vaginalis je izolirana pri 98–100 % žensk z BV, čeprav se v 55 % lahko izolira tudi iz vaginalnih vzorcev žensk brez BV. Zdrave ženske so lahko kolonizirane z

avirulentnimi sevi *G. vaginalis*, virulentni sevi pa so vključeni v nastanek BV (7). Podatki iz literature kažejo, da je spolni prenos značilen za nastanek BV in ponavljajoče se BV (1). Okužba se povezuje z nedosledno uporabo kondomov in z novim spolnim partnerjem ali s povečanim številom spolnih partnerjev, pogostejša pa je tudi v populaciji žensk, ki imajo spolne odnose z ženskami (angl. WSW – *women who have sex with women*) ali uporabljajo vaginalno izpiranje (1, 2). BV je lahko asimptomatična ali poteka s klinično sliko srbečice in vaginalnega izcedka neprijetnega vonja (1, 3). Klinična diagnoza temelji na Amslovih merilih, izpolnjeni morajo biti vsaj trije kriteriji od štirih: homogen belkasto-siv izcedek, pH vagine > 4.5 , pozitiven whiff-aminski test (ob dodatku 10-odstotnega KOH vaginalnemu izcedku se razvije vonj po ribah), prisotnost $> 20\%$ »clue celic« (odmrle celice ploščatoceličnega epitelija), ki so prekrte z majhnimi kokobacili s pikčastim granularnim videzom, robovi epitelnih celic niso jasno definirani zaradi prisotnosti velikega števila bakterij in dezintegracije celic. Za detekcijo »clue celic« je treba na objektu stekelcu pomešati kapljico vaginalnega izcedka in fiziološko raztopino, prekrito s krovim stekelcem in si vzorec ogledati pod mikroskopom s $400\times$ povečavo (1).

Za določitev pH vagine se bris odvzame z lateralnega in zadnjega dela forniksa vagine ter se ga nanese na indikatorski listič. Alternativno je pH mogoče določiti s stikom indikatorskega lističa in spekuluma, ko se spekulum izvleče iz vagine. Kontakt s sluzjo materničnega vratu ali krvjo se je treba izogniti, saj lahko lažno poviša vrednost pH. Normalni vaginalni pH znaša ≤ 4.0 . Vaginalni pH-test ima od vseh štirih kriterijev najvišjo občutljivost in najnižjo specifičnost, saj je pH lahko zvišan, če je vaginalni izcedek kontaminiran z menstrualno krvjo, sluzjo materničnega vratu ali spermo in pri ženskah z istočasno okužbo s *Trichomonas vaginalis* (1). Neprijeten vonj vaginalnega izcedka po ribah nastane kot posledica dekarboksilacije aminokislin lizina (v kadaverin) in arginina (v putrescin) ter sproščanja amina iz anaerobnih bakterij. Če je vonj po ribah zaznan že med kliničnim pregledom, se aaminski kriterij lahko šteje kot pozitiven. Amslova merila so bila razvita na podlagi brisov žensk v rodni dobi in ne vključujejo vpliva znižanega estrogena v času menopavze, zato se morajo v tem obdobju uporabljati previdno. Prav tako ne definirajo resnosti BV (npr. blaga, zmerna ali resna BV) (8). BV se mikrobiološko diagnosticira z barvanjem vaginalnih brisov po Gramu. Tradicionalno obstajata dva načina točkovanja vaginalnih brisov – Nugent in Ison-Hay. Prvega je opisal Spiegel s sodelavci leta 1983 in ga leta 1991 modificiral Nugent s sodelavci. Ta sistem kvantificira različne bakterijske morfotipe, za kar je potreben izkušen mikroskopist, odčitavanje pa je subjektivno. Za določitev Nugentovega seštevka se vaginalni brisi pregledujejo na prisotnost po Gramu pozitivnih bacilov (morfotipov *Lactobacillus*; zmanjšanje se šteje 0–4), majhnih po Gramu variabilnih rodov (morfotipov *Gardnerella*; seštevke 0–4) in zakrivljenih po

Gramu variabilnih rodov (morfotipov *Mobiluncus*; seštevek 0–2), s seštevkom, ki variira 0–10. Seštevek 0–3 se opredeli kot optimalna vaginalna mikrobiota, 4–6 intermediarna vaginalna mikrobiota, 7–10 je BV. Nugentov seštevek je referenčna standardna laboratorijska metoda za postavitev diagnoze BV, tj. zlati standard (2, 8). Na podlagi študije iz leta 2019 (Hill et al.) je bila ugotovljena močna povezava med simptomi (abnormalen vonj in vaginalni izcedek) in prisotnostjo *G. vaginalis* in *G. swidsinskii*. Ugotovljena je bila tudi močna povezava med višjim Nugentovim seštevkom in obiljem *G. vaginalis*, *G. swidsinskii* in *G. piovii*, ne pa tudi *G. leopoldii* (9). Nugentov seštevek je bil razvit na podlagi vaginalnih brisov nosečnic, zato ga je treba previdno uporabljati pri ženskah v menopavzi. Uporaba barvanja vaginalnih brisov po Gramu je bolj specifična kot diagnostika BV po Amslovih merilih, čeprav je zamudna in rezultati pri posameznih mikroskopistih variirajo, saj metoda zahteva precej veččin ob mikroskopiranju (8). Slabost Nugentovega seštevka je nezmožnost identificiranja bakterijskih morfotipov, ki so povezani z BV, razen tistih, ki so vključeni v trenutni točkovni sistem (8). Leta 2002 so bila razvita Ison-Hayeva merila, ki zagotavljajo relativno preprosto metodo seštevanja vaginalnih bakterijskih morfotipov. Vaginalna mikrobiota se klasificira v 3 kategorije: normalna, intermediarna in BV, odvisno od količine morfotipov *Lactobacillus* (veliko, enaka količina, malo) v primerjavi z morfotipi *Gardnerella* (malo, enaka količina, veliko), z gradacijo I (normalna mikrobiota), II (intermediarna) in III (BV). V nasprotju z Nugentovim seštevkom kvantitativna evalvacija bakterijskih morfotipov v Ison-Hayevih merilih ni zajeta (8). Po podatkih študije iz leta 2013 (Chawla R. et al.) so Ison-Hayeva merila pokazala dobro ujemanje z Nugentovim sistemom točkovanja, čeprav ni mogoče identificirati morfotipov BVAB razen *Gardnerella* (10). V nekaterih virih poudarjajo uporabnost Nugentovih meril predvsem za raziskovalne namene, saj je izvedba kompleksna (1). V primerjavi z Nugentovimi merili občutljivost Amslovih meril znaša 37–70 %, specifičnost pa 94–99 % (2). Nugentov sistem točkovanja enako kot Ison-Hayev ne diferencira vrst *Lactobacillus* spp. Varovalna vloga *Lactobacillus iners* v vaginalni mikrobioti je vprašljiva, ker se lahko nahaja v vaginalni disbiozi, vključno z BV. Genom *L. iners* kodira inerolisin, toksin, povezan z vaginolizinom v *G. vaginalis*. *L. iners* je lahko v gramskih razmazih viden kot majhen po Gramu negativen kokobacil, podoben *G. vaginalis*, kar lahko zviša Nugentov seštevek (8).

Med hitre teste (angl. *point-of-care tests*, POC), ki se izvedejo že ob kliničnem pregledu, spadajo: pozitivni wiff aminski test, vaginalni pH >4.5 ter mikroskopska preiskava vaginalnega izcedka z zaznavo »clue-celice«. Pozitivni wiff aminski test in vaginalni pH >4.5 sta bila ovrednotena za diagnozo BV v primerjavi z Nugentovim sistemom točkovanja in Amslovimi merili. V študiji populacije pretežno simptomatskih žensk v Indiji je imela kombinacija pozitivnegaaminskega testa in pH > 4.5 v primerjavi

z Nugentovim sistemom točkovanja 83-odstotno občutljivost in 47-odstotno specifičnost. V drugi študiji, ki je bila izvedena v terciarnih zdravstvenih ustanovah v Indiji, sta imela pozitivni amski test in $\text{pH} > 4.5$ 88-odstotno občutljivost in 93-odstotno specifičnost v primerjavi z Amslovimi merili (1). Po podatkih iz literature se omenjeni hitri testi redko izvajajo, posledično ženske prejmejo sindromsko obravnavo in empirično antimikrobno terapijo. Tako je skoraj 50 % žensk nepravilno zdravljenih, bodisi nepotrebno ali pa pomanjkljivo (11).

V naši raziskavi smo želeli ugotoviti optimalno metodo kultivacije *Gardnerella vaginalis*. V literaturi nismo našli člankov, ki bi primerjali kultivacijo v anaerobnih pogojih in v atmosferi s 5-odstotnim CO_2 . Odločitev za študijo je temeljila na različnih praksah v dveh regijskih laboratorijih, ki spadata pod Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano (NLZOH) ter opravljata diagnostiko podobne populacije oseb, za osamitev uporabljata enako doktrino in podobni gojišči, glede pogojev atmosfere za kultivacijo pa se razlikujeta. Prvi laboratorij uporablja atmosfero s 5-odstotnim CO_2 , drugi anaerobno kultivacijo.

PREISKOVANCI IN METODE

Na obeh mikrobioloških oddelkih NLZOH v mikrobiološko preiskavo prejemamo vaginalne vzorce, večinoma od žensk z izraženimi in opisanimi kliničnimi znaki. Vzorce smo prejeli iz ginekoloških dispanzerjev regijskih zdravstvenih domov kot tudi bolnišnic. Iz programa MBL verzija 2024.05 r.28 b.189 (16. 7. 2024) smo s programom Kocka 27, verzija 23.6 (21. 8. 2023), pridobili podatke o številu prejetih genitalnih vzorcev na patogene bakterije in številu izolatov *Gardnerella vaginalis*, *G. leopoldii/swidsinskii* in *Gardnerella* spp. v letih 2019 do 2023 ter v drugem laboratoriju o številu pozitivnih in negativnih razmazov po Gramu, pri čemer upoštevamo Ison-Hayeva merila.

V obeh laboratorijih za osamitev bakterije *G. vaginalis* uporabljamo humani krvni agar. Agar z osnovo Columbia Agar, ki mu je dodana človeška kri, se uporablja za diferenciacijo *G. vaginalis* od druge genitourinarne mikrobiote na podlagi njene hemolitične reakcije. *G. vaginalis* ne ustvarja hemolize na agarju z ovčjo krvjo, vendar pa je vidna betahemoliza na agarju s človeško krvjo. Gojišče dodatno vsebuje kolistin in nalidiksinsko kislino za selektivno izolacijo po Gramu pozitivnih kokov ter nekaterih po Gramu negativnih bakterij, kot je *G. vaginalis*.

V OMM Maribor inkubacija gojišča poteka v termostatu s 5-odstotnim CO_2 , v OMM Kranj pa v anaerobni atmosferi ($< 0,1\% \text{ O}_2$, $> 15\% \text{ CO}_2$ – GENbox anaer, REF 96 124,

bioMerieux, Francija). Kultivacija v obeh laboratorijih traja najmanj 48 ur.

Za identifikacijo smo v obeh laboratorijih uporabljali masno spektrometrijo – tehnologijo MALDI-TOF (Bruker), ki sicer ne loči med vrstami *G. leopoldii* in *G. swidsinskii*, rezultat izda kot *G. leopoldii/swidsinskii*; in tudi ne med *G. vaginalis* in *G. piotii*, kjer rezultat izda kot *G. vaginalis*.

REZULTATI

Število prejetih genitalnih vzorcev na patogene bakterije in število ter delež izolatov *Gardnerella vaginalis*, *Gardnerella* spp. in *Gardnerella leopoldii/swidsinskii* v letih 2019–2023 v obeh laboratorijih je podano v Preglednici 1.

Preglednica 1. Število prejetih genitalnih vzorcev na patogene bakterije in deleži (%) izolatov *Gardnerella vaginalis*, *Gardnerella* spp. in *Gardnerella leopoldii/swidsinskii* v letih 2019–2023, v dveh laboratorijih oddelkov za medicinsko mikrobiologijo NLZOH v Sloveniji.

Laboratorij	Št. preiskav genitalnih vzorcev na patogene bakterije	Število izolatov <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Gardnerella</i> spp. in <i>Gardnerella leopoldii/swidsinskii</i>	Deleži (%) <i>Gardnerella</i> spp.	Ujemanje razmaza po Gramu s kultivacijo (%)
Maribor S 5–odstotnim CO ₂	29570	2165	7,32	/
Kranj Anaerobno	7634	526	6,89	80,21
Skupaj	37204	2691	7,23	/

Za ugotavljanje statistično pomembnih razlik v številu izolatov smo uporabili test Hi-kvadrat (Chi-Square 1.619; P value 0.2032; Stat. značilnost < 0.05). Rezultati dveh različnih metod kultivacije so pokazali, da ne obstaja statistično pomembna razlika med kultivacijo v anaerobnih pogojih ali s 5–odstotnim CO₂.

V obdobju od 1. 1. 2019 smo v obeh laboratorijih z MALDI-TOF-om (Bruker) identificirali bakterijski vrsti *Gardnerella* spp. in *G. vaginalis*, od 8. 3. 2022 je MALDI-TOF identificiral tudi vrsto *G. leopoldii/swidsinskii*. Deleži posameznih izolatov so prikazani v preglednicah 2 in 3.

Preglednica 2. Prikaz števila izolatov *Gardnerella* spp. in *G. vaginalis* ter njihovih deležev v posameznem laboratoriju za obdobje 1. 1. 2019–7. 3. 2022.

Izolat	OMM Kranj – število izolatov (%)	OMM Maribor – število izolatov (%)	Skupaj
<i>Gardnerella</i> spp.	7 (2,60)	0 (0)	7 (0,48)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	262 (97,40)	1175 (100)	1437 (99,52)
Skupaj	269	1175	1444

Preglednica 3. Prikaz števila izolatov *Gardnerella leopoldii/swidsinskii*, *Gardnerella* spp., *Gardnerella vaginalis* in njihovih deležev v posameznem laboratoriju za obdobje 8. 3. 2022–31. 12. 2023.

Izolat	OMM Kranj – število izolatov (%)	OMM Maribor – število izolatov (%)	Skupaj
<i>Gardnerella leopoldii/swidsinskii</i>	70 (27,24)	345 (34,85)	415 (33,28)
<i>Gardnerella</i> spp.	6 (2,33)	2 (0,20)	8 (0,64)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	181 (70,43)	643 (64,95)	824 (66,08)
Skupaj	257	990	1247

RAZPRAVA

Gardnerella vaginalis je ključna bakterija v etiologiji BV. Spada med fakultativno anaerobne pleomorfne kokobacile iz družine *Bifidobacteriaceae*. Celična stena je sestavljena iz tanke plasti peptidoglikana, zaradi česar se po Gramu barva variabilno. Celična stena je prekrita s fimbrijami, s katerimi se bakterija pritrdi na vaginalne epitelne celice. Bakterija v prisotnosti 5-odstotnega CO₂ raste na čokoladnem agarju kot belo-sivkaste kolonije in na Columbia agarju z dodatkom človeške krvi, na katerem tvori betahemolizo. Raste tudi v mikroaerofilnih razmerah (6, 12). Osamitev *G. vaginalis* v kliničnih vzorcih ima visoko občutljivost (100 %), ampak nizko specifičnost (49 %) za diagnozo BV. Pogosto jo namreč najdemo tudi v odsotnosti BV tako pri spolno izkušenih kot neizkušenih ženskah (12). *G. vaginalis* je glavna bakterija, ki producira biofilm, čeprav sama po sebi ne zadostuje za nastanek BV (4, 8).

Pomembna je za začetni nastanek biofilma, ki se s sinergijskimi učinki metabolitov drugih sodelujočih bakterij v združbi (*Prevotella bivia*, *Atopobium vaginae*, *Fusobacterium* spp.) ojačuje in razrašča. Virulentni sevi *G. vaginalis* izpodrinejo laktobacile in sprožijo nastanek biofilma. *G. vaginalis* sproži proteolizo, nastanejo aminokisline, ki ojačajo rast *Prevotella bivia*, ta pa se pridruži *G. vaginalis* pri formiranju

biofilma. *G. vaginalis* in *P. bivia* producirata sialidazo, ki povzroči destrukcijo mukusne plasti na vaginalnem epitelu (7). *G. vaginalis* producira citolizine, med katerimi je najbolj raziskan vaginolizin, ki aktivira protein kinazo in povzroči lizo vaginalnih epitelnih celic (12). Druge bakterijske vrste, kot sta *A. vaginae* in *Fusobacterium* spp., stimulirajo in ojačajo biofilm, ki ga ustvarja *G. vaginalis*. *G. vaginalis* je prevladujoča bakterija v biofilmih, sledi ji *A. vaginae*, ki je prisoten v 80 % biofilmov in prispeva 40 % mase biofilma. Za diagnozo BV je tako pomembna hkratna prisotnost *G. vaginalis* in *A. vaginae* v vaginalnem biofilmu. *A. vaginae* je bil zaznan s PCR pri 96 % žensk z BV in pri 12–19 % žensk brez BV (13, 14, 15). Menard in sodelavci so detektirali *A. vaginae* v 69 % vzorcev žensk brez BV, kar pomeni, da ima detekcija samo *A. vaginae* slabo napovedno vrednost za BV. *G. vaginalis* in *A. vaginae* hkrati sta bili prisotni v 78–96 % vzorcev BV, pri normalnih vaginalnih vzorcih pa v 5–10 % (16, 17). Vendar so rezultati te študije pokazali, da je kvantifikacija *A. vaginae* dober napovednik za BV, saj so bile višje količine odkrite v BV-pozitivnih vzorcih (16). Prisotnost *A. vaginae* je povezana s tremi od štirih Amslovih meril, z vaginalnim izcedkom, povišanim pH in prisotnostjo »clue celic« (18).

A. vaginae je odporen proti metronidazolu, kar ima za posledico terapevtske neuspehe in pogosto ponavljajoče se BV. Biofilmi so klinično pomembni, ker se prilepijo na epitelne celice tudi v prisotnosti mlečnokislinskih bakterij, kot so laktobacili, in jih imunski sistem ali antibiotična terapija ne moreta odstraniti (4). V prejšnji retrogradni raziskavi za leto 2013 smo v štirih mikrobioloških laboratorijih prisotnost bakterije *Gardnerella vaginalis* v povprečju ugotovili v 7,93 % oziroma od 7,09 do 14,66 % (19). Pri tem je treba upoštevati, da se ginekologi pri preiskovankah odločijo za mikrobiološko preiskavo vaginalnega trakta le v primeru izraženih kliničnih težav. Naši podatki so dokaj primerljivi tudi z drugo slovensko študijo, kjer so bakterijsko vaginozo določali klinično in mikroskopsko pri ženskah na treh oddelkih Ginekološke klinike v Ljubljani. Bakterijska vaginoza je bila v tej klinični študiji potrjena pri 72 nosečnicah v Ambulanti za patološko nosečnost (5,5 %), pri 100 preiskovankah iz Dnevne klinike pred umetno prekinitvijo nosečnosti (14,0 %) in 13 preiskovankah v Ambulanti za spolno prenosljive bolezni (23,0 %) (20).

Kot dodatek Amslovim merilom obstajajo na trgu številni hitri testi (angl. POC) za diagnozo BV (2). Ti morajo izpolnjevati pogoje pravilnika (*Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine*). Osom BV Blue test (Sekisui Diagnostics) detektira aktivnost vaginalne sialidaze. Test je kromogen, pojav modro-zelene barve ob dodatku vaginalnega izcedka potrdi BV. V primerjavi z Nugentovim seštevkom in Amslovimi merili je občutljivost testa 88–94 % in specifičnost 91–98 % (1, 2). Affirm VP III (Becton Dickinson) je test z

oligonukleotidno lovko (sondo), ki zazna visoke koncentracije nukleinske kisline *G. vaginalis* ($> 5 \times 10^5$ CFU *G. vaginalis*/ml vaginalne tekočine) za diagnostiko BV, ob tem pa zazna tudi *Candida* spp. in *T. vaginalis*. Test je najbolj koristen za simptomatske ženske in kot dodatek preverjanju vaginalnega pH in prisotnosti neprijetnega vonja po ribah (1). Za izvedbo testa je potrebno 30–45 min. V primerjavi z Nugentovimi in Amslovimi merili ima test 94-odstotno občutljivost in 81-odstotno specifičnost. Čeprav je občutljivost za vulvovaginalno kandidiazo primerljiva s kulturo, se občutljivost za *T. vaginalis* giblje med 63–100 % v primerjavi s testi pomnoževanja nukleinskih kislin (11). Ena od glavnih pomanjkljivosti testa je, da se identificira samo *G. vaginalis*, ne pa tudi druge BVAB. Fem Exam test Card (Cooper Surgical) je sestavljen iz dveh kartic in zazna vaginalni pH, prisotnost trimetilamina (metabolični produkt *G. vaginalis*) in prolin aminopeptidaze. Indikatorji na prvi kartici merijo $\text{pH} \geq 4.7$ in trimetilamin v koncentraciji > 0.5 mmol. Ta test so preučili v ekonomsko šibkih državah in ne spada v prednostne teste za diagnozo BV. V primerjavi z Nugentovim seštevkom kombinirana občutljivost za prvo in drugo kartico znaša 91 % in specifičnost 62 % (1, 2).

MOLEKULARNI DIAGNOSTIČNI TESTI

Danes se vse bolj razvija molekularna diagnostika.

Molekularni testi so bolj objektivni kot mikroskopija in imajo še to prednost, da zaznajo bakterije, ki jih ne gojimo, omogočajo kvantifikacijo in se lahko uporabljajo pri vaginalnih brisih simptomatskih žensk, ki jih odzamejo zdravniki ali bolnice same. Na trgu so testi pomnoževanja nukleinskih kislin (angl. *nucleic acid amplification tests* – NAATs) in testi, kjer s hibridizacijo določamo prisotnost specifičnega zaporedja nukleinskih kislin brez pomnoževanja. Testi pomnoževanja nukleinskih kislin, kot je PCR, lahko teoretično zaznajo en sam mikroorganizem v vzorcu vaginalnega brisa (8). Testi so zelo občutljivi, vendar niso dobro specifični, saj prisotnost bakterije *G. vaginalis* še ne pomeni, da gre za BV. Zaradi tega so primernejši kvantitativni PCR-testi, ki imajo v naboru več različnih bakterij, ki jih tudi količinsko opredelimo. Testi so zahtevni in časovno zamudni, saj je treba izdelati umeritveno krivuljo za vsak mikroorganizem posebej. Lahko pa pride tudi do navzkrižnih reakcij. V ZDA je od januarja 2023 dostopnih šest komercialnih multipleks NAATs za diagnozo BV pri ženskah. Trije kvantitativni PCR-testi v realnem času so bili laboratorijsko razviti, in sicer Lab Corp NuSwab VG, MDL OneSwab BV Panel ter SureSwab BV DNA, in zahtevajo interno validacijo pred uporabo (2). V Preglednici 4 so prikazane značilnosti izbranih testov v ZDA in Evropi.

Preglednica 4. Pregled izbranih NAATs testov za diagnozo BV v ZDA in Evropi (1, 2, 8, 11, 21).

Test	Oprema	Vrste vzorcev	Nabor mikroorganizmov	Opomba
BD Max Vaginal Panel	BD Max avtomatski sistem	bris vagine	<i>L. crispatus</i> , <i>L. jensenii</i> , <i>G. species</i> , <i>F. vaginae</i> , <i>M. lornae</i> , BVAB2, <i>T. vaginalis</i> , <i>Candida</i> spp.	Občutljivost 91 %, specifičnost 86 % v primerjavi z Nugentovim seštevkom in Amslovimi merili Odobril ga je FDA
Hologic Aptima BV, CV/TV	Tigris/Panther avtomatski sistem	bris vagine, bris materničnega vratu	<i>L. crispatus</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. jensenii</i> , <i>G. species</i> , <i>F. vaginae</i> , BVAB2, <i>T. vaginalis</i> , <i>Candida</i> spp.	Občutljivost 95 %, specifičnost 89,6 % v primerjavi z Nugentovim seštevkom in Amslovimi merili Odobril ga je FDA
GeneXpert MVP	Cepheid GeneXpert aparat	bris vagine	<i>F. vaginae</i> , BVAB2, <i>M. lornae</i>	Odstotek ujemanja pozitivnih rezultatov 93,6–99,0 %, odstotek ujemanja negativnih rezultatov 92,1–99,8 % v primerjavi z BD MAX vaginal panel Odobril ga je FDA
Lab Corp NuSwab VG	PCR-aparat	bris vagine	<i>F. vaginae</i> , BVAB2, <i>M. lornae</i>	Občutljivost 96,7 %, specifičnost 92 % v primerjavi z Nugentovim seštevkom in Amslovimi merili
MDL OneSwab BV Panel	RT-PCR-sistem	bris vagine	<i>L. crispatus</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. iners</i> <i>L. jensenii</i> , <i>F. vaginae</i> , BVAB2, <i>M. lornae</i> , <i>G. vaginalis</i>	Občutljivost 92 %, specifičnost 95 % v primerjavi z Nugentovim seštevkom in Amslovimi merili
Sure Swab BV DNA	PCR-aparat	bris vagine	<i>F. vaginae</i> , BVAB2, <i>M. lornae</i> , <i>G. vaginalis</i> , <i>Lactobacillus</i> spp.	
Seegene Allplex™ BV plus Assay	RT-PCR CFX 96TMDX	bris vagine	<i>A. vaginae</i> , BVAB 2, <i>Bacteroides fragilis</i> in <i>G. vaginalis</i> , <i>Lactobacillus crispatus</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>Lactobacillus jensenii</i> , <i>Mobiluncus mulieris</i> , <i>Mobiluncus curtisii</i>	Občutljivost 84,7 %, specifičnost 89,4 % po navodilih proizvajalca Odobril ga je IVD
Seegene Allplex™ Vaginitis Screening Assay	RT-PCR CFX 96TMDX	bris vagine	<i>Atopobium vaginae</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Lactobacillus crispatus</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>Lactobacillus jensenii</i> , <i>Mobiluncus mulieris</i> , <i>Mobiluncus curtisii</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Candida glabrata</i> , <i>Candida tropicalis</i> , <i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida krusei</i> , <i>Candida lusitanae</i> , <i>Candida dubliniensis</i> in <i>T. vaginalis</i>	Občutljivost 91,7 %, specifičnost 86,6 % v primerjavi z Nugentovim seštevkom Odobril ga je IVD

Priporočljivo je, da se testi BV NAATs uporabljajo samo pri simptomatskih ženskah, saj njihova natančnost pri asimptomatskih ni dobro definirana. Prav tako ni priporočljiva njihova uporaba v prognostične namene ali za testiranje učinkovitosti terapije (11). Po podatkih iz literature so posledice primarnega testiranja z NAATs–

testi manjše število ponovnih pregledov žensk, ciljana terapija in nižji stroški primarnega testiranja v primerjavi s standardnimi diagnostičnimi metodami (11). Kljub dostopnosti testov BV NAATs so tradicionalne metode diagnoze BV, ki vključujejo Amslova merila, Nugentov seštevek in Affirm VP III test, koristne za diagnozo simptomatske BV, ker so cenejše in omogočajo hitro diagnostiko. Diagnoza BV samo na podlagi osamitve *G. vaginalis* ni priporočljiva, saj ni specifična, ker je 55 % žensk brez BV nosilk *G. vaginalis*. To lahko privede do pretiranega zdravljenja (11). Cervikalni PAP-testi zaradi nizke občutljivosti in specifičnosti nimajo klinične uporabnosti (1, 2).

Prednosti molekularnih testov so, da so objektivni, omogočajo kvantifikacijo, lahko se identificira večji nabor bakterij, ki so vključene v patogenezo BV, kot tudi drugi pomembni patogeni, kot so *C. albicans* in *T. vaginalis*. Zaznajo se lahko tudi bakterije, ki se rutinsko ne kultivirajo (anaerobne bakterije in bakterije brez celične stene). Testi se lahko uporabljajo tako pri kliničnem odvzemu kot tudi pri samoodvzemu, v vsakem primeru pa razbremenijo delo klinika (mikroskopiranje, izvedba biokemičnih testov ipd.). Med omejitvami za njihovo uporabo se navajajo visoka cena ter dejstvi, da niso preizkušeni pri transspolnih osebah in da še niso uvrščeni v nacionalna priporočila (8).

Tudi naša raziskava ima več omejitev. Največja je, da gre v dveh vključenih laboratorijih za podobno, a nikakor isto populacijo, kar se izraža v razlikah pri osamitvi bakterije. Poleg tega obstajajo razlike tudi glede napotovanja vaginalnih brisov na patogene bakterije in na koncu razlike v individualni presoji specialistov klinične mikrobiologije, kljub temu da imajo enako strokovno doktrino. Raziskava je omejena tudi zato, ker eden od laboratorijev rezultatov razmazov po Gramu ne vnaša v računalniški program, tako da smo ujemanje razmazov in izolacije *G. vaginalis* ovrednotili samo v enem od dveh laboratorijev.

ZAKLJUČEK

Trenutna raziskava je pokazala, da so rezultati dveh laboratorijev, kjer uporabljajo enako doktrino, podobni oziroma da ni statistično pomembnih razlik v deležu osamljene bakterije. Laboratorij, kjer kultivacijo izvajajo v atmosferi s 5-odstotnim CO₂, ima celo nekoliko večji delež izolatov od laboratorija, kjer kultivacijo izvajajo v anaerobnih pogojih. Glede na to, da je bakterijska vaginoza polimikrobna okužba s prevlado anaerobnih bakterij, v mikrobioloških laboratorijih še naprej priporočamo natančno pregledovanje direktnih razmazov, barvanih po Gramu, in zaznavo »clue celic«. Rezultati naše raziskave potrjujejo, da je za osamitev *G. vaginalis* ustrezna

kultivacija humanega krvnega agarja v atmosferi s 5–odstotnim CO₂ ali v anaerobnih pogojih. Pri postavitvi diagnoze v prihodnosti želimo bolj povezati klinične podatke.

LITERATURA

1. Bradshaw C, Ison C, Wilson J et al. WHO Guidelines Chapter 10. Bacterial vaginosis (BV) 2023;156–66.
2. CDC guidelines Bacterial vaginosis 2021;83–5.
3. Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224:251–7.
4. Coleman JS, Gaydos CA. Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol.* 2018;27:56.
5. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;7:11:631972.
6. Vaneechoutte M, Guschin A, Van Simaey L, Gansemans Y, Van Nieuwerburgh F, Cools P. Emended description of *Gardnerella vaginalis* and description of *Gardnerella leopoldii* sp. nov., *Gardnerella piovii* sp. nov. and *Gardnerella swidsinskii* sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus *Gardnerella*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2019;69(3):679–687.
7. Muzny CA, Taylor CM, Swords WE, Tamhane A, Chattopadhyay D, Cerca N, Schwebke JR. An Updated Conceptual Model on the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis.* 2019;220(9):1399–1405.
8. Muzny CA, Cerca N, Elnaggar JH, Taylor CM, Sobel JD, Van Der Pol B. State of the Art for Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol.* 2023;61(8):e0083722.
9. Hill JE, Albert AYK; VOGUE Research Group. Resolution and Cooccurrence Patterns of *Gardnerella leopoldii*, *G. swidsinskii*, *G. piovii*, and *G. vaginalis* within the Vaginal Microbiome. *Infect Immun.* 2019;87(12):e00532–19.
10. Chawla R, Bhalla P, Chadha S, Grover S, Garg S. Comparison of Hay's criteria with Nugent's scoring system for diagnosis of bacterial vaginosis. *Biomed Res Int.* 2013;2013:365194.
11. J. Michael Miller, Matthew J. Binnicker, Sheldon Campbell et al. IDSA GUIDELINES 2024 Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases. 2024 [citirano 2024 Sept 14]. Update by IDSA/ASM 2024 Clinical Infectious Diseases, ciae104. Dostopno na: <https://doi.org/10.1093/cid/ciae104>.
12. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(2):223–38.
13. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* 2005;353(18):1899–911.
14. Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, Verschraegen G, Delanghe J, Van Simaey L, De Ganck C, Temmerman M, Vaneechoutte M. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Microbiol.* 2004;4:16.
15. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, Morton AN, Rudland E, Garland SM. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J Infect Dis.* 2006;194(6):828–36.
16. Menard JP, Fenollar F., Henry M et al. 2008 Molecular quantification of *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* loads to predict bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis* 47:33–43.
17. Zozaya-Hinchliffe M, Lilis R, Martin DH et al. 2010 Quantitative PCR Assessments of Bacterial Species in Women with and without Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol* 48:1812–1819.

18. Srinivasan S, Hoffman NG, Morgan MT et al. 2012 Bacterial Communities in Women with Bacterial Vaginosis: High Resolution Phylogenetic Analyses Reveal Relationships of Microbiota to Clinical Criteria. [citirano 2024 Sept 14] PloS One 7:E37818. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037818>.
19. Grmek Košnik I, Dermota U, Ribič H et al. 2014 Klinični pomen bakterije *G. vaginalis*, izolirane iz genitalnih vzorcev Med Razgl. 2014;53Suppl 6:69–74.
20. Novak M, Prosen B, Pogostnost bakterijske vaginoze in povezava s prezgodnjim porodom MED RAZGL 1998;37:483–96.
21. Vieira-Baptista P, Silva AR, Costa M, Aguiar T, Saldanha C, Sousa C. Clinical validation of a new molecular test (Seegene Allplex™ Vaginitis) for the diagnosis of vaginitis: a cross-sectional study. BJOG. 2021;128(8):1344–1352.

EMPIRIČNO ZDRAVLJENJE BAKTERIJSKE VAGINOZE IN OBČUTLJIVOST BAKTERIJE *Gardnerella vaginalis* ZA ANTIBIOTIKE

EMPIRICAL TREATMENT OF BACTERIAL VAGINOSIS AND ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF *Gardnerella vaginalis*

¹ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: kitty.znidar@mf.uni-lj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bakterijska vaginoza, *Gardnerella* spp., metronidazol, klindamicin

Bakterijska vaginoza je disbioza nožnice. Bakterije iz rodu *Gardnerella* spp. največkrat povezujemo z bakterijsko vaginozo, saj s svojimi dejavniki virulence povzročijo spremembe, ki neugodno delujejo na nožnico. Zdravljenje bakterijske vaginoze je usmerjeno v vzpostavitev običajne mikrobiote nožnice. Terapija izbora so antibiotiki z učinkovanjem proti anaerobnim bakterijam, ki pri disbiozi prevladujejo. Testiranje občutljivosti *Gardnerella* spp. za antibiotike ni standardizirano, prav tako ni na voljo specifičnih priporočil ali smernic za določanje občutljivosti te bakterije. V naši študiji smo želeli opredeliti občutljivost slovenskih izolatov *Gardnerella* spp.

Ugotovili smo, da je kar 69/100 izolatov z minimalno inhibitorno koncentracijo metronidazola nad 4 µg/ml, medtem ko so bili vsi izolati občutljivi za klindamicin. Glede na visok delež proti metronidazolu odpornih izolatov *Gardnerella* spp. je zlasti pri ponavljajočih se bakterijskih vaginozah smotrno razmisliti o alternativnem zdravljenju s klindamicinom in vzpostavitvi ustrezne mikrobiote nožnice z vnosom probiotičnih laktobacilov.

ABSTRACT

KEY WORDS: bacterial vaginosis, *Gardnerella* spp., metronidazole, clindamycin

Bacterial vaginosis (BV) is a form of vaginal dysbiosis. Bacteria from the genus *Gardnerella* spp. are most commonly associated with BV, as their virulence factors lead to changes that negatively affect the vaginal environment. The treatment of bacterial vaginosis focuses on restoring the normal vaginal microbiota. The therapy of choice is antibiotics effective against anaerobic bacteria, which dominate during dysbiosis. However, sensitivity testing for *Gardnerella* spp. is not standardized, and specific guidelines for antibiotic treatment of this bacterium are lacking. In our study, we aimed to determine the antibiotic sensitivity of *Gardnerella* spp. isolates from Slovenia. We found that 69 out of 100 isolates had a minimum inhibitory concentration (MIC) for metronidazole above 4 µg/mL. In contrast, all isolates were sensitive to clindamycin. Given the high proportion of metronidazole-resistant *Gardnerella* spp. isolates, it is reasonable to consider alternative treatments with clindamycin, especially for recurrent cases of bacterial vaginosis. In addition, treatment can also be supported by restoring a healthy vaginal microbiota through the introduction of probiotic lactobacilli.

IZHODIŠČE

Bakterijska vaginoza (BV) je opredeljena kot mikrobná disbioza noŹnice, pri kateri se razraščajo in prevladujejo bakterije, ki jih povezujemo z vnetjem (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus* spp., *Sneathia* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp.), medtem ko so bakterije, ki jih povezujemo z običajno, večinoma monotono mikrobioto noŹnice (*Lactobacillus* spp.), v manjšini. Sprememba v sestavi mikrobiote je posledica vzpostavitve okolja z alkalnim pH zaradi izgube zaščitnega učinka laktobacilov. Klinično se BV lahko kaže s srbečico, bolečino ali izcedkom neprijetnega vonja (1).

BV sodi med najpogostejša vaginalna obolenja in po podatkih iz literature v Evropi prizadene do 30 % Źensk v rodni dobi (2). Po podatkih nacionalne raziskave v Sloveniji pa so le redke anketiranke (3,3 %) poročale o postavljeni diagnozi BV (3). Nezaščiteni spolni odnosi povečajo možnost razvoja BV, saj partnerji lahko delujejo kot rezervoar bakterij, ki pripomorejo k razvoju BV (npr. koŹa in sečnica penisa, vaginalni izcedek), alkalna semenska tekočina pa lahko povzroči porast zaščitnega pH noŹnice (1). BV povezujemo tudi z drugimi vnetji (vnetna bolezen medenice, endometritis), s težavami z zanositvijo, prekinitvijo nosečnosti ter povečanim tveganjem za okuŹbe s spolno prenosljivimi mikroorganizmi (4).

BV klinično diagnosticiramo, kadar so prisotni vsaj trije od štirih Amselovih kriterijev: (i) homogen bel izcedek, (ii) alkalni vaginalni pH ($> 4,5$), (iii) neprijeten vonj, (iv) prisotnost »celic clue« (epitelne celice nožnice, prekrte z bakterijskim biofilmom) v mikroskopskem preparatu brisa vagine pri $> 20\%$ epitelnih celic (5, 6). Laboratorijsko potrjujemo BV s pregledom brisa vagine, obarvanega po Gramu. Vaginalno mikrobioto ovrednotimo z Nugentovim seštevkom glede na prisotnost laktobacilov – ti zmanjšajo seštevke in govorijo v prid običajni mikrobioti (vrednosti Nugentovega seštevka 0–3), medtem ko prisotnost bakterijskih rodov *Gardnerella* spp. in *Mobiluncus* spp. povečajo seštevke in kažejo na intermediarno mikrobioto (4–6) oziroma bakterijsko vaginozo (7–10) (1).

Ključne bakterije, ki jih povezujemo z BV, so kokobacili iz rodu *Gardnerella* spp., ki jih uvrščamo v družino *Bifidobacteriaceae*. Zaradi neznačilne, tanke celične stene se barvajo po Gramu variabilno (7). So fakultativni anaerobi, ki jih lahko gojimo na agarju z ovčjo krvjo ali čokoladnem agarju v atmosferi s povečanim deležem CO_2 , kjer po približno dveh dneh zrastejo v obliki majhnih, sivih kolonij. Le na trdnem gojišču z dodatkom človeške krvi se izrazi vpliv bakterijskega hemolizina s pasom betahemolize (8).

G. vaginalis je bila še pred desetletjem edina znana predstavnica znotraj rodu *Gardnerella*. Delimo jo lahko na štiri evolucijske klade (9), pri čemer klada 4 ne povezujemo z disbiozo. Nasprotno sta klada 1 in 3 močno povezana s klinično izraženo BV, klad 2 pa opisujejo kot intermediarno nožnično mikrobioto brez simptomov BV (10). Balashov in sod. so ugotovili, da je hkratna prisotnost večjega števila kladov, ki kolonizirajo nožnico, povezana z večjo verjetnostjo za BV. V Evropi opisujejo največjo zastopanost (več kot 50 %) *G. vaginalis* klada 1 in 4, manj pa klada 2 in 3 (11, 12). Leta 2019 so Vaneeschoutte in sodelavci glede na primerjavo sekvenc celotnih genomov, biokemijskih značilnosti in masne spektrometrije razčlenili klade na 13 bakterijskih vrst, od katerih so opisali štiri: *G. vaginalis* (klad 1), *G. piovii* (klad 2), *G. swidsinskii* in *G. leopoldii* (skupaj klad 4) (8). Patogene *Gardnerella* spp. so prisotne pri ženskah z BV in imajo dejavnike virulence, ki jim omogočajo pritrjevanje na epitelne celice nožnice, tvorbo biofilma, v katerem se razrastejo tudi *A. vaginae* in *P. bivia*, ter encime (npr. vaginolizine in sialidaze – slednje imata *G. vaginalis* in *G. piovii* ne pa tudi *G. leopoldii* in *G. swidsinskii*), s katerimi uničijo zaščitni sloj sluzi iz mucina (1, 8). *Gardnerella* spp. najdemo tudi kot del običajne (komezalne) mikrobiote nožnice pri zdravih ženskah v rodni dobi, ki ne navajajo težav. Večinoma gre za populacijo žensk, ki jim pripisujemo četrto (angl. *community state type*, CST) izmed znanih petih skupin vaginalne mikrobiote, kot so jih definirali Ravel in sod. (13). Ta populacija ima naravno prisotnih manj laktobacilov, pri čemer prevladujejo fakultativni anaerobi,

medtem ko v vaginalni mikrobioti pri ostalih skupinah prevladujejo laktobacili (1, 13). *G. vaginalis* občasno najdemo tudi v urogenitalnem traktu moških (14).

Zdravljenje BV je usmerjeno v vzpostavitev običajne mikrobiote nožnice. Terapija izbora so antibiotiki z učinkovanjem proti anaerobnim bakterijam, kot so klindamicin in nitroimidazoli (npr. metronidazol in tinidazol). Zdravljenje lahko poteka sistemsko s peroralnim dajanjem antibiotika ali lokalno, kjer uporabljamo različne vaginalne tablete in kreme. V literaturi najdemo podatke o kombiniranem zdravljenju BV z antibiotiki in pripravki, ki bodisi delujejo kot antiseptiki (npr. dekalinijev klorid) ali vplivajo na znižanje pH nožnice (npr. mlečna kislina, borova kislina) oziroma z vnosom probiotikov (*L. crispatus*, *L. rhamnosus*) (15, 16).

Antibiotik, ki se najpogosteje uporablja za zdravljenje BV, je metronidazol, saj ima znano aktivnost proti anaerobnim bakterijam. Proteini v elektronski prenašalni verigi, ki so vključeni v anaerobne redoks reakcije, reducirajo nitro skupino metronidazola, ki pasivno vstopi v bakterijsko celico. Med redukcijo nitro skupine nastanejo prosti nitro in nitroso radikali ter hidroksilaminski ostanki. Ti preko oksidacije DNK poškodujejo dedni material bakterij, kar sproži celično smrt. Intrinzična odpornost proti metronidazolu pri propionibakterijah, laktobacilih in aktinomicetah je najverjetneje posledica uporabe alternativnih encimov v presnovni poti, ki imajo višji redoks potencial, in zato ne vršijo redukcije nitro skupine metronidazola, ali pa ta ni dovolj učinkovita. Opisani so tudi drugi načini odpornosti proti metronidazolu, kot je črpanje antibiotika iz celice, popravilo DNK in delovanje encimov, zapisanih na genih *nim*, ki reducirajo nitro skupino v neaktivne komponente. Možna je tudi reoksidacija aktivnih oblik preko donosa okoljskega kisika v neaktivno obliko metronidazola (17). Metronidazol *in vitro* kaže boljši učinek proti anaerobnim bakterijam, ki jih povezujemo z BV (*Prevotella* spp., *Bacteroides* spp.), medtem ko *in vitro* klindamicin bolje deluje proti bakterijam *A. vaginae*, *G. vaginalis* in *Mobiluncus* spp. (18).

Testiranje občutljivosti *G. vaginalis* za antibiotike ni standardizirano. V literaturi navajajo uporabo različnih gojišč (Mueller-Hinton agar, triptoza sojin agar s 5-odstotno ovčjo krvjo, brucela agar, čokoladni agar), prav tako ni poenoteno mnenje glede najustreznejše atmosfere (atmosfera s 5–10 % CO₂, anaerobna atmosfera), pri kateri naj bi se testiranje občutljivosti izvajalo. Smernice Evropske komisije za testiranje protimikrobne občutljivosti (angl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) specifičnih priporočil za določanje občutljivosti pri *Gardnerella* spp. ne vključujejo, v pomoč so nam priporočila za določanje občutljivosti za anaerobne bakterije (19), kjer lahko razberemo, da se zdravljenje z metronidazolom pri minimalni inhibitorni koncentraciji (MIK) > 4 µg/ml odsvetuje (19). V nasprotju

z evropskimi pa so v ameriških smernicah Inštituta za klinične in laboratorijske standarde (angl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) interpretacijski kriteriji za metronidazol pri anaerobih navedeni, in sicer so izolati z MIK ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$ opredeljeni kot občutljivi (S), izolati z MIK = 16 $\mu\text{g/ml}$ kot intermediarni (I) in izolati z MIK ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$ kot odporni (R) proti metronidazolu (20).

V naši študiji smo želeli opredeliti občutljivost slovenskih izolatov *Gardnerella* spp., izoliranih iz brisov vagin, poslanih iz Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana na Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani (IMI MF), za antibiotika metronidazol in klindamicin, ki se uporabljata v izkustvenem zdravljenju BV. Rutinsko sicer testiranja občutljivosti za antibiotike pri *Gardnerella* spp., izoliranih iz genitalnih vzorcev, ne izvajamo.

METODE

V študijo je bilo vključenih 484 brisov vagin. Brise smo nacepili na neselektivna (krvni in čokoladni agar) kot tudi selektivna gojišča *Gardnerella* Agar GARD (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francija). Po 36–48 urah inkubacije v atmosferi s 5-odstotnim CO_2 smo kolonije s pasom betahemolize precepili na čokoladni agar in inkubirali 36–48 ur. Porasle kolonije smo identificirali z metodo masne spektrometrije (Bruker MALDI Biotyper, Bremen, Nemčija) z delno ekstrakcijo z uporabo 70-odstotne mravljinčne kisline. Pri prvih sto izolatih *Gardnerella* spp. smo z gradient difuzijsko metodo določili občutljivost za klindamicin in metronidazol (E-test, bioMérieux), za kar smo uporabili agar Brucella. Po 36–48-urni inkubaciji v anaerobnih razmerah smo z uporabo lupe odčitali vrednosti MIK in rezultate interpretirali po priporočilu EUCAST ter smernicah CLSI za anaerobe (19, 20).

Razmaze brisov vagin smo obarvali po Gramu in jim določili Nugentov seštevek (21). Za opredeljevanje morebitnega vpliva prisotnosti drugih bakterij na občutljivost *Gardnerella* spp. smo brise razdelili v dve skupini. V prvo (prevladuje *Gardnerella* spp.) smo vključili vzorce, kjer so na gojišču poleg *Gardnerella* spp. v manjšem obsegu porasli laktobacili ali mešana vaginalna mikrobiota – npr. zeleneči streptokoki, koagulaza negativni stafilokoki – (rast kolonij samo v prvem kvadrantu, ocenjena z 1+). V drugo skupino (mešana bakterijska združba) pa smo uvrstili tiste vzorce, kjer je bila poleg *Gardnerella* spp. prisotna gosta rast mešane vaginalne mikrobiote (rast kolonij v vsaj drugem kvadrantu, ocenjena z 2+ ali več).

REZULTATI

G. vaginalis smo identificirali do vrste ($\geq 2,0$) v 48/100 primerih, *G. leopoldii_swidsinskii* pa v 18/100 primerih. V ostalih 34 primerih smo z masno spektrometrijo pridobili nižjo vrednost (1,7–2,0).

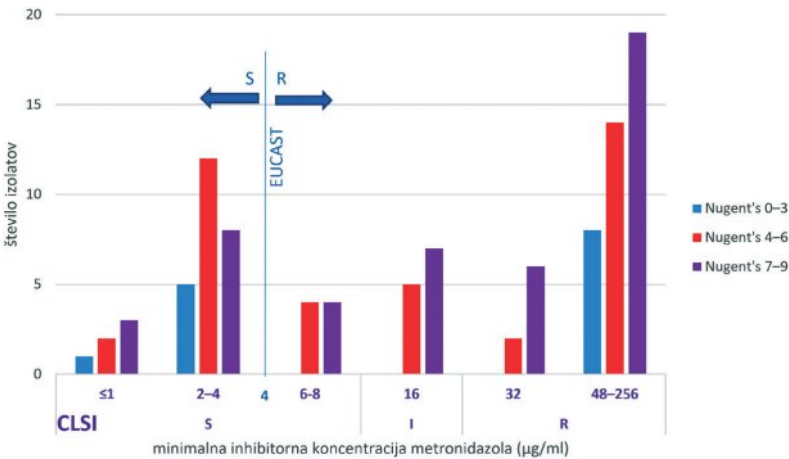
Občutljivost *Gardnerella* spp. za klindamicin je bila stoodstotna z razponom MIK 0,016–0,125 $\mu\text{g/ml}$. Odpornost proti metronidazolu je bila zaznana pri 69 % (interpretacija EUCAST) oziroma 49 % izolatov (interpretacija CLSI) (Preglednica 1).

Preglednica 1. Rezultat testiranja občutljivosti izolatov *Gardnerella* spp. za metronidazol.

	Občutljivost za metronidazol					
Izolat	Interpretacija po kriterijih EUCAST		Interpretacija po kriterijih CLSI			Skupaj (n)
	S (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)	
<i>Gardnerella vaginalis</i>	23	25	23	4	21	48
<i>Gardnerella leopoldii_swidsinskii</i>	3	15	3	1	14	18
<i>Gardnerella</i> spp.*	13	21	13	7	14	34
skupaj izolatov	31	69	39	12	49	100

* – identifikacija bakterij z masno spektrometrijo z zanesljivostjo do rodu v vrednosti med 1,7 in 2,0; CLSI – Clinical Laboratory Standards Institute; EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; n – število izolatov

Z Nugentovim seštevkom 0–3 je bilo ovrednotenih 14 brisov, s seštevkom 4–6 39 brisov in s seštevkom 7–9 47 brisov, pri katerih je porasla *Gardnerella* spp. Iz brisov z Nugentovim seštevkom 7–9 je bilo proti metronidazolu odpornih 25/100 izolatov *Gardnerella* spp. (CLSI) oziroma 36/100 izolatov (EUCAST).



Slika 1. Razporeditev minimalnih inhibitornih koncentracij *Gardnerella* spp. za metronidazol v povezavi z Nugentovim seštevkom.

Pri prvi skupini (prevladujoča *Gardnerella* spp.; $n = 50$) je bilo 40/50 (80 %) izolatov *Gardnerella* spp. odpornih proti metronidazolu (interpretacija EUCAST), občutljivih je bilo 10/50 (20 %) izolatov. Pri drugi skupini (*Gardnerella* spp. z gosto mešano vaginalno mikrobioto; $n = 50$) je bilo 27/50 (54 %) izolatov *Gardnerella* spp. odpornih in 23/50 (46 %) izolatov občutljivih za metronidazol.

RAZPRAVA

G. vaginalis smo zanesljivo identificirali do vrste ($\geq 2,0$) v 48/100 primerih, *G. leopoldii*–*swidsinskii* pa v 18/100 primerih. V 34/100 primerih smo z masno spektrometrijo pridobili nižjo vrednost (1,7–2,0). Čeprav je prevladovala vrsta *G. vaginalis*, moramo upoštevati, da trenutno z metodo masne spektrometrije ni mogoče razlikovati med vrstama *G. vaginalis* in *G. piotii*.

Podatke o testiranju občutljivosti *G. vaginalis* imamo na voljo že iz leta 1993 iz Južne Afrike. Takrat so v raziskavi ugotovili, da je bila bakterija dobro občutljiva za penicilin, ampicilin, eritromicin in klindamicin (MIK $< 0,5$ $\mu\text{g/ml}$). Višje MIK (do 4 $\mu\text{g/ml}$) so ugotovili pri cefalosporinih, imipenemu, ciprofloksacinu in kloramfenikolu, medtem ko so bili izolati odporni proti aztreonamu in amikacinu (MIK ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$). Razpon MIK za metronidazol je bil 2–128 $\mu\text{g/ml}$ (22). V Kaliforniji so leta 2002 pri testiranju 108 izolatov *G. vaginalis* ugotavljali 29–odstotno odpornost proti metronidazolu (23). O visokih MIK za metronidazol so prav tako poročali v študiji iz leta 2008, izvedeni v Indiji, in študiji iz leta 2023, kjer so bili vključeni izolati *G. vaginalis* iz Irana (24, 25). Petrina in sod. navajajo razpon MIK za metronidazol pri 110 testiranih izolatih od 1 do >128 $\mu\text{g/ml}$, pri čemer je bilo odpornih 27 % *G. vaginalis* (MIK ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$) (18). Shuyler in sod. so analizirali odpornost med posameznimi kladi in ugotovili, da sta bila klada 3 in 4 povsem odporna proti metronidazolu, z rezultati MIK ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$. Zanimivo je dejstvo, da je imel klad 1 nižje MIK v primerjavi s kladoma 3 in 4 (12 $\mu\text{g/ml}$), medtem ko je imel klad 2 najnižje vrednosti MIK (3 $\mu\text{g/ml}$) (26). Nasprotno pa so Morselli in sod. v raziskavi leta 2023 ugotovili 90–100–odstotno odpornost *G. vaginalis* proti metronidazolu pri kladih 1, 2 in 4 (12).

Glede na rezultate našega testiranja so bili vsi testirani izolati *Gardnerella* spp. občutljivi za klindamicin (razpon MIK 0,016–0,125 $\mu\text{g/ml}$). Delež izolatov, ki so bili občutljivi za metronidazol, je bil ob upoštevanju priporočil EUCAST 31 % oziroma 51 %, če upoštevamo smernice CLSI (Preglednica 1). V primerjavi s podatki iz literature

pri naših izolatih ugotavljamo tako višji (22, 23, 26) kot tudi nižji delež proti metronidazolu odpornih izolatov (12, 24, 25).

V ameriški raziskavi so pri ženskah z BV in brez nje zaznali najvišjo prevalenco zapisov za odpornost proti makrolidom in linkozamidom (37,7 %), najnižjo pa proti metronidazolu (0,7 %). Z uporabo modela za napoved terapevtskega uspeha uporabe klindamicina ali metronidazola pri zdravljenju BV so ugotovili, da je kljub pogostejšemu zapisu genov za odpornost proti linkozamidom neuspeh terapije s klindamicinom predviden v 44 %, neuspeh terapije z metronidazolom pa v 52 % primerov. Odpornost proti metronidazolu bi torej lahko pripisali nezadostni redukciji in izrabi alternativne presnovne poti v bakterijski celici, ki za anaerobe ni značilna (27).

Kljub antibiotičnemu zdravljenju v več kot 50 % primerov poročajo o ponovnih epizodah BV znotraj enega leta od postavitve diagnoze. Ponovitev težav Bradshaw in sod. pripisujejo predvsem spolnim odnosom s stalnim partnerjem/partnerko in s terapijo izbora, ki ni dovolj učinkovita. Nasprotno pa hormonsko terapijo z dodatnim vnosom estrogena povezujejo z manjšim tveganjem za ponovitev BV, saj estrogen pripomore k povečanju zaloge glikogena v epitelnih celicah nožnice, ta pa deluje kot substrat za laktobacile, ki ugodno vplivajo na mikroklimo nožnice (28). Dejavniki tveganja za razvoj BV so tudi nezaščiteni spolni odnosi z novimi partnerji, izmenjava spolnih pripomočkov in vaginalno izpiranje (1, 28).

Munch in sod. so ugotovili, da je za nastanek BV potrebnih več vrst *Gardnerella* spp., in sicer v visokih koncentracijah. Po enotedenski peroralni terapiji z metronidazolom so pri simptomatskih ženskah ugotovili pomemben upad koncentracije *Gardnerella* spp., vendar pa so z uporabo kvantitativne verižne reakcije s polimerazo (qPCR) tri tedne po zaključku terapije znova dokazali prisotnost gena *cpn60*, ki je služil kot tarča za dokaz prisotnosti genoma *Gardnerella* spp. (29).

Vztrajanje *Gardnerella* spp. in ponovitev BV lahko pripišemo tudi tvorbi biofilma, ki deluje kot bariera za protimikrobne učinkovine, s čimer je doseganje baktericidnega učinka oteženo. Sevi *G. vaginalis*, ki močno izražajo gene za tvorbo biofilma, so se izkazali za najbolj odporne (najvišji MIK) proti metronidazolu (12).

V naši raziskavi smo ugotovili, da je v primeru, kadar je *Gardnerella* spp. prevladujoča bakterija na gojišču, več izolatov *Gardnerella* spp. (80 %) odpornih proti metronidazolu (interpretacija EUCAST), kot če je poleg *Gardnerella* spp. porasla mešana vaginalna mikrobiota v vsaj drugem kvadrantu (odpornih 54 % izolatov). Hkrati je bil tudi

Nugentov seštevek višji pri vzorcih, ki smo jih uvrstili v prvo skupino, kar kaže na visoko začetno koncentracijo *Gardnerella* spp. v vzorcu. Kot je razvidno iz Slike 1, je bilo 25 izolatov *Gardnerella* spp. z MIK ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$ izoliranih iz vzorcev, ocenjenih z Nugentovim seštevkom 7–9.

ZAKLJUČEK

Testiranje občutljivosti *Gardnerella* spp. na antibiotike je dolgotrajno, nestandardizirano, poleg tega pa tudi stroškovno neugodno. Glede na visok delež proti metronidazolu odpornih izolatov *Gardnerella* spp. je zlasti pri ponavljajočih se BV smiselno razmisliti o alternativnem zdravljenju s klindamicinom in vzpostavitvi ustrezne mikrobiote nožnice z vnosom probiotičnih laktobacilov. Nadaljnje študije o biokemičnih značilnostih, encimih in presnovnih poteh *Gardnerella* spp. kot tudi ostalih bakterij, povezanih z BV, bi bolje razjasnile pomen metronidazola kot zdravila izbora za zdravljenje BV.

LITERATURA

1. Abou Chacra L, Fenollar F, Diop K. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;11:672429.
2. Peebles K, Velloza J, Balkus JE, McClelland RS, Barnabas RV. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sexually Transmitted Diseases.* 2019;46(5):304–311.
3. Klavs I, Berlot L, Milavec M, Kustec T, Grgič-Vitek M, Lavtar D, Zaletel M. Self-reported Sexually Transmitted Infections and Healthcare in Slovenia: Findings from the Second National Survey of Sexual Lifestyles, Attitudes and Health, 2016–2017. *Zdravstveno varstvo.* 2021;60(4):221–229.
4. Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2021;224(3):251–257.
5. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *The American journal of medicine.* 1983;74(1):14–22.
6. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *International Journal of STD & AIDS.* 2018;29(13):1258–1272.
7. Sadhu K, Domingue PA, Chow AW, Nelligan J, Cheng N, Costerton JW. *Gardnerella vaginalis* has a gram-positive cell-wall ultrastructure and lacks classical cell-wall lipopolysaccharide. *Journal of medical microbiology.* 1989;29(3):229–35.
8. Vanechoutte M, Guschin A, Van Simaey L, Gansemans Y, Van Nieuwerburgh F, Cools P. Emended description of *Gardnerella vaginalis* and description of *Gardnerella leopoldii* sp. nov., *Gardnerella piotii* sp. nov. and *Gardnerella swidsinskii* sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus *Gardnerella*. *International journal of systematic and evolutionary microbiology.* 2019;69(3):679–687.
9. Ahmed A, Earl J, Retchless A, Hillier SL, Rabe LK, Cherpes TL, Powell E, Janto B, Eutsey R, Hiller NL, Boissy R, Dahlgren ME, Hall BG, Costerton JW, Post JC, Hu FZ, Ehrlich GD. Comparative genomic analyses of 17 clinical isolates of *Gardnerella vaginalis* provide evidence of multiple genetically isolated clades consistent with subspeciation into genovars. *Journal of bacteriology.* 2012;194(15):3922–37.

10. Balashov SV, Mordechai E, Adelson ME, Gyga SE. Identification, quantification and subtyping of *Gardnerella vaginalis* in noncultured clinical vaginal samples by quantitative PCR. *Journal of medical microbiology*. 2014;63(Pt 2):162–175.
11. Janulaitiene M, Paliulyte V, Grinceviciene S, Zakareviciene J, Vladisauskiene A, Marcinkute A, Pleckaityte M. Prevalence and distribution of *Gardnerella vaginalis* subgroups in women with and without bacterial vaginosis. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):394.
12. Morselli S, Salvo M, Foschi C, Lazzarotto T, Ambretti S, Marangoni A. Characterization of *Gardnerella vaginalis* isolates: correlations among clades, biofilm formation and cytokine stimulation. *The new microbiologica*. 2023;46(1):56–59.
13. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108Suppl 1(Suppl 1):4680–7.
14. Boyanova L, Marteva-Proevska Y, Gergova R, Markovska R. *Gardnerella vaginalis* in urinary tract infections, are men spared? *Anaerobe*. 2021;72:102438.
15. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*. 2021;70(4):1–187.
16. Tomás M, Palmeira-de-Oliveira A, Simões S, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R. Bacterial vaginosis: Standard treatments and alternative strategies. *International journal of pharmaceutics*. 2020;587:119659.
17. Löfmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50 Suppl 1:S16–23.
18. Petrina MAB, Cosentino LA, Rabe LK, Hillier SL. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV)-associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin. *Anaerobe*. 2017;47:115–119.
19. EUCAST guidance on When there are no breakpoints in breakpoint tables. EUCAST, 3 September 2024 [citirano 2024 Sept 27] Dosegljivo na: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/When_there_are_no_breakpoints_2024-09-03.pdf.
20. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020. p. 102.
21. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *Journal of clinical microbiology*. 1991;29(2):297–301.
22. Kharsany AB, Hoosen AA, Van den Ende J. Antimicrobial susceptibilities of *Gardnerella vaginalis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1993;37(12):2733–5.
23. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT. In vitro activities of Garenoxacin (BMS 284756) against 108 clinical isolates of *Gardnerella vaginalis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2002;46(12):3995–6.
24. Nagaraja P. Antibiotic resistance of *Gardnerella vaginalis* in recurrent bacterial vaginosis. *Indian journal of medical microbiology*. 2008;26(2):155–7.
25. Rashidifar S, Harzandi N, Honarmand Jahromi S, Gharavi MJ. Prevalence of *Gardnerella vaginalis* infection and antibiotic resistance pattern of isolates of gynecology clinic patients at Shahriar Noor Hospital from January to June 2020 by PCR and culture methods. *Iranian journal of microbiology*. 2023;15(4):513–520.
26. Schuyler JA, Mordechai E, Adelson ME, Sobel JD, Gyga SE, Hilbert DW. Identification of intrinsically metronidazole-resistant clades of *Gardnerella vaginalis*. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2016;84(1):1–3.

27. Bostwick DG, Woody J, Hunt C, Budd W. Antimicrobial resistance genes and modelling of treatment failure in bacterial vaginosis: clinical study of 289 symptomatic women. *Journal of medical microbiology*. 2016;65(5):377–386.
28. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, Garland SM, Morris MB, Moss LM, Horvath LB, Kuzevska I, Fairley CK. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *The journal of infectious diseases*. 2006;193(11):1478–86.
29. Munch MM, Strenk SM, Srinivasan S, Fiedler TL, Proll S, Fredricks DN. Gardnerella Species and Their Association With Bacterial Vaginosis. *The journal of infectious diseases*. 2024;230(1):e171–e181.
30. Grmek Košnik I., Dermota U., Ribič H., Kavčič M., Sarjanović L., Golle A. Klinični pomen bakterije Gardnerella vaginalis, izolirane iz genitalnih vzorcev. *Medicinski razgledi*. 2014;53 Suppl 6:69–74.

VULVOVAGINALNA KANDIDOZA: POMANJKLJIVOST IMUNSKEGA ODZIVA ALI NEURAVNOTEŽENA MIKROBNA SESTAVA?

VULVOVAGINAL CANDIDIASIS: A DEFICIENCY IN IMMUNE RESPONSE OR AN IMBALANCED MICROBIAL COMPOSITION?

¹ Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: marijana.vidmarsimic@kclj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vulvovaginalna kandidoza, VVK, vaginalni mikrobiom, imunski odziv

Vulvovaginalna kandidoza (VVK) je simptomatsko vnetje nožnice in/ali zunanjega spolovila, ki ga povzroča okužba s *Candida* spp. V več kot 90 % jo povzroča *Candida albicans*, redkeje so povzročitelji druge vrste *Candida* spp. Po ocenah ima okoli 75 % žensk v življenju vsaj eno VVK. O ponavljajoči se okužbi govorimo, če se ponovi več kot trikrat na leto, kar prizadene okoli 8 % žensk. Tipični simptomi VVK so srbečica, bolečina v nožnici, disparevnija, disurija in izcedek iz nožnice.

C. albicans je polimorfna gliva, ki ima dve glavni morfološki obliki: jajčasta kvasovka in podolgovata hifa. Stene nožnice lahko kolonizira asimptomatsko in je del človeške mikrobiote. Skozi razvoj bolezni sprva iz kvasovk nastanejo hife (pod vplivom npr. zvišanja estrogena, povišanega vaginalnega pH, spremenjenega mikrobioma). Spremenjeno okolje sproži prehod iz kvasovk v hife. Hifa predre mukozno pregrado in povzroči poškodbe tkiva. Ne glede na škodo, ki jo povzroča sama gliva, ima pomembno vlogo tudi imunski odziv gostitelja, ki dodatno poslabša obolenje. Zdi se, da so nevtrofilci pri zmanjševanju glivične okužbe in invazije neučinkoviti oziroma da pravzaprav prispevajo k simptomom, povezanim z vaginitisom, namesto da bi pred boleznijo ščitili.

Glive se med drugim lahko začnejo razraščati zaradi neuravnoveženega vaginalnega mikrobioma. Med VVK je bistveno zmanjšan delež bakterij iz rodu *Lactobacillus*, spremeni se lahko tudi prevladujoča vrsta. Prava zaščitna vloga *Lactobacillus* spp. ob tem ostaja vprašljiva, saj je njihova skupna količina ob VVK vseeno visoka. Zanimivo je tudi, da se med zdravljenjem z različnimi sevi probiotikov, ki vsebujejo seve *Lactobacillus* spp., še ni potrdilo, da bi z njimi lahko pozdravili VVK.

VVK je zapletena bolezen, na katero vplivajo fiziologija gostitelja, značilnosti povzročiteljev, vaginalni mikrobiom in imunološki odziv gostitelja. Patogenetski mehanizmi VVK še niso povsem pojasnjeni. Glede na dosedanje raziskave ni jasno, ali okužbo povzroča neuravnovežena mikrobna sestava in razrast gliv ali močan in neučinkovit imunski odziv kot pri drugih imunskih obolenjih (revmatološka obolenja, astma).

ABSTRACT

KEY WORDS: vulvovaginal candidiasis, VVC, vaginal microbiome, immune response

Vulvovaginal candidiasis (VVC) is a symptomatic inflammation of the vagina and/or vulva caused by an infection with *Candida* spp. In over 90% of cases, it is caused by *Candida albicans*, while other species of *Candida* spp. are less common. It is estimated that around 75% of women will experience at least one episode of VVC in their lifetime. Recurrent infection is defined as having more than three episodes per year and affects approximately 8% of women. Typical symptoms of VVC include itching, vaginal pain, dyspareunia, dysuria, and vaginal discharge.

C. albicans is a polymorphic fungus with two main morphological forms: an oval yeast and an elongated hyphal form. It can colonize the vaginal walls asymptotically and is a part of the human microbiota. During the course of the disease, the yeast form transitions to hyphae (under the influence of factors such as increased estrogen levels, elevated vaginal pH, and altered microbiota). This change in the environment triggers the shift from yeast to hyphae. The hyphae penetrate the mucosal barrier, causing tissue damage. Besides the damage caused by the fungus itself, the host's immune response plays a significant role in exacerbating the condition. Neutrophils appear to be ineffective in reducing fungal infection and invasion and, in fact, contribute to the symptoms associated with vaginitis rather than providing protection against the disease.

Fungal overgrowth can occur due to an imbalanced vaginal microbiome. During VVC, the proportion of *Lactobacillus* is known to decrease, and the dominant species may change. However, the true protective role of *Lactobacillus* remains unclear, as their overall quantity remains high during VVC. Interestingly, treatment with different strains of *Lactobacillus* probiotics has not yet been shown to effectively treat VVC.

VVC is a complex disease influenced by host physiology, fungal biology, the vaginal microbiome, and the host immune response. The pathogenic mechanisms of VVC are not yet fully understood. Based on current research, it remains unclear whether the infection is caused by an imbalanced microbial composition and fungal overgrowth or a strong yet ineffective immune response, as seen in other immune disorders (such as rheumatologic diseases and asthma).

UVOD

Vulvovaginalna kandidoza (VVK) je simptomatsko vnetje nožnice in/ali zunanjšega spolovila, ki ga povzroča okužba s *Candida* spp. V več kot 90 % je povzročitelj *Candida albicans*, redkeje pa druge vrste *Candida* spp. Po ocenah ima okoli 75 % žensk vsaj eno VVK v življenju. VVK je, v nasprotju z drugimi kandidozami, bolezen imunsko kompromitiranih in sicer zdravih žensk, predvsem v rodni dobi. VVK ni smrtno nevarna bolezen, vendar pa vpliva na kakovost življenja, zato je znanje o njeni patogenezi pomembno.

POJAVNOST VULVOVAGINALNE KANDIDOZE

Okoli 75 % žensk bo v življenju imelo vsaj eno epizodo VVK, 40–45 % pa dve in več (1). O ponavljajoči se okužbi govorimo, če se ponovi več kot trikrat na leto, kar prizadene okoli 8 % žensk (2). Okoli 10–20 % pacientk ima zapleteno okužbo, ki zahteva posebno obravnavo in zdravljenje. Po starejših podatkih iz literature naj bi VVK v 90 % povzročala *C. albicans*, medtem ko novejša raziskave poročajo o bistveno višjem deležu ostalih vrst *Candida* spp., in sicer 40 % (3). Kljub novim podatkom je oceno težko podati, saj je velik delež okužb s *C. albicans* samozdravljenih in so podatki za ostale vrste *Candida* spp. lahko lažno višji zaradi poročanja vrste *Candida* spp. šele po neuspešnem prvem zdravljenju; posledično je zaznan lažno višji delež ostalih vrst.

Candida albicans

C. albicans je polimorfna gliva, ki ima dve glavni morfološki obliki: jajčasta kvasovka in podolgovata hifa (4). Stene nožnice lahko kolonizira asimptomatsko in je del

človeške mikrobiote (5). VVK se lahko razvije bodisi zaradi neuravnotežene mikrobne sestave in razrasti gliv ali posledične invazije epitelijskega tkiva in sproščanja vnetnih faktorjev.

KLINIČNA SLIKA BOLEZNI

VVK je povezana s pomembno obolevnostjo, vključno z genitalnim nelagodjem, manj spolnimi odnosi, s psihološko stisko, z zadrego, nižjo telesno aktivnostjo in produktivnostjo. Tipični simptomi so srbečica, bolečina v nožnici, disparevnija, disurija in izcedek iz nožnice. Izcedek vsebuje epitelijske celice, vnetne celice, glive in vaginalno tekočino. Med nosečnostjo se VVK povezuje s povečanim tveganjem za prezgodnji porod in horioamnionitisom (6).

DRUGE VRSTE *Candida* spp.

Druge vrste *Candida* spp. se močno razlikujejo glede epidemiologije, virulence ali vaginalne patogenosti in občutljivosti za antimikotična zdravila (7). V zadnjih desetletjih narašča delež drugih vrst *Candida* spp., kot so *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* in *C. tropicalis* (8). Vzrok je lahko povečana uporaba azolov in znotrajmaterničnih sistemov, kar povzroča predvsem porast kožnih gliv, kot sta *C. glabrata* in *C. parapsilosis* (8). *C. glabrata* šteje za drugi vodilni vzrok VVK (približno 8 % primerov), medtem ko *C. krusei*, *C. parapsilosis* in *C. tropicalis* predstavljajo večino preostalih (7). Vaginalni simptomi ob okužbi z drugimi vrstami *Candida* spp. so pogosto blažji od okužb, ki jih povzroča *C. albicans* (9). Pa vendar lahko delna odpornost proti azolom in pridobljeni mehanizem odpornosti otežijo zdravljenje (3). Heterogena virulenca med izolati *Candida* verjetno igra vlogo pri razlikovanju asimptomatske kolonizacije od simptomatske okužbe.

PATOGENEZA BOLEZNI

Okužba z VVK se je dolgo raziskovala kot posledica okvarjenega imunskega odziva, pa vendar so raziskave pokazale, da ženske z zmanjšanim številom CD 4+ in T-celic (HIV-pozitivne bolnice) nimajo povečanega tveganja za razvoj VVK v primerjavi z zdravo populacijo (10, 11, 12).

VVK poteka v več korakih. Kvasovke *C. albicans* asimptomatsko kolonizirajo vaginalni epitel, kljub prisotnosti številnih receptorjev na sluznici vagine se nanje ne vežejo. V poteku bolezni sprva iz kvasovk nastanejo hife (pod vplivom npr. zvišanja estrogena, povišanega vaginalnega pH, spremenjenega mikrobioma). Spremenjeno okolje sproži prehod iz kvasovk v hife z aktiviranjem poti cAMP/PKA, s čimer se poveča transkripcija genov, povezanih s hifami (4). Hifa je bolj invazivna oblika kot kvasovke,

saj je sposobna predreti mukozno pregrado in povzročiti poškodbe tkiva (13). Hife prepoznavajo specifični receptorji na površini epitela, tako imenovani receptorji za prepoznavanje vzorcev (angl. *pattern recognition receptors*, PRRs), sledi neposredna invazija fragmentov hife v epitelij in izločanje efektorjev virulence (kandidalizin, lipaza in aspartil-proteaze – SAP), ki izzovejo proizvodnjo provnetnih mediatorjev, kot so IL-18 in alarmini v vaginalnih epitelnih celicah prek aktivacije NLR3, kar omogoča poškodbo gostiteljevega tkiva (14, 11). Ti citokini in kemokini povzročijo sproščanje polimorfonuklearnih levkocitov (PMNs) v vaginalni lumen, ki poskušajo odpraviti vrste *Candida* (15).

Vaginalne epitelijske celice imajo pomembno zaščitno vlogo, saj ovirajo invazijo *Candida* spp. z več mehanizmi, kot so izločanje mucina in močne medcelične epitelijske povezave (14). Vendar pa lahko preklap oblike iz kvasovke v hife vodi v povečano glivno breme, premaga prag tolerance in sproži močan vnetni odziv. Ne glede na škodo, ki jo povzroča sama gliva, ima pomembno vlogo tudi imunski odziv gostitelja, ki dodatno poslabša obolenje. Zdi se, da so nevtrofilci pri zmanjševanju glivne okužbe in invazije neučinkoviti ter da pravzaprav prispevajo k simptomom, povezanim z vaginitisom, namesto da bi pred boleznijo ščitili. Neuspeh obrambe gostitelja je lahko tudi v tem, da lahko *Candida* uporabi številne strategije za izogibanje obrambi gostitelja, kot sta zaviranje aktivacije komplementa in tvorbe fagolizosomov ter modulacija funkcije T-celic (15). Poleg tega ima *Candida* spp. sposobnost, da tvori biofilme in zmanjšuje prodiranje imunskih celic gostitelja skozi matriks.

V nadaljevanju bodo natančneje opisani ključni dejavniki, vključeni v patogenezo VVK.

Kandidalizin

C. albicans lahko proizvede toksin kandidalizin, ki povzroča citolizo (16). Kandidalizin, ki je bil odkrit šele nedavno, je imunsko-modulatorna molekula, ki je eden od ključnih dejavnikov za aktiviranje imunskega odziva gostitelja, spodbuja nevtrofilce in povzroča neposredno škodo gostiteljevim celicam. Ta toksin povzroča tudi dotok kalcijevih ionov in pomaga pri sproščanju laktat dehidrogenaze (LDH) ter s tem povzroča destabilizacijo membrane in uničenje celic (16).

Aspartil proteaze

Aspartil proteaze (SAP) obstajajo v več organizmih in veljajo za enega glavnih dejavnikov virulence (17). SAP pospešujejo patogenost *Candida* spp., saj pomagajo pri prebavi molekul za pridobivanje hranil (16). Razgrajujejo celice in molekule protimikrobnega odziva gostitelja in so v pomoč pri lepljivosti kvasovk in invazivnosti

v tkiva (16). Imajo sposobnost, da spremenijo kaskado gostiteljskega komplementa, in lahko povzročijo, da makrofagi sproščajo citokine ali povzročajo kemotakso (17).

Nastajanje biofilma

Biofilmi so kolonije mikrobiote v zunajceličnem matriksu, ki nudijo precejšnjo odpornost za protimikrobno terapijo in povzročajo močan imunski odziv gostitelja (18). Pogosto povzročajo kronična vnetja. V biofilmu se nahajajo kvasovke, psevdohife in hife, ki se pritrdijo na površino in obdajo s samoproduciračo zaščitno snovjo, imenovano zunajcelični polimerni matriks (PEM), ki vsebuje lipide, proteine, nukleinske kisline in polisaharide (19). Biofilm se tvori v štirih korakih (20): prvi korak je pritrdjevanje, to se zgodi znotraj treh ur, sledi vmesna faza, ki traja 11–14 ur, v tem času se celice gliv hitro delijo in kolonizirajo površino, kvasovke se preoblikujejo v hife in tvori se osnova biofilma. Tretji korak je faza zrelosti, ki traja 20–48 ur. V tem času pride do nastajanja gostega matriksa PEM, ki biofilm pripne na površino. V četrtem koraku, po 24 urah, se površinske celice gliv ločijo od biofilma in kolonizirajo okoliške površine. Tovrstni biofilmi se pojavijo tudi na medicinskih pripomočkih, kot so katetri (18).

VLOGA MIKROBIOMA

Uravnotežen in zdrav mikrobiom je ključnega pomena za zdravje. Pomemben je za zdravo nosečnost in porod, vpliva pa tudi na mikrobiom novorojenčka in pozneje odraslega. Kolonizacija s *C. albicans* se namreč prenaša vertikalno z matere na otroka.

V študijah vaginalnega mikrobioma je bilo ugotovljeno, da v nožnici prevladujejo bakterije iz rodu *Lactobacillus* (21, 22), ki imajo zaradi proizvodnje mlečne kisline ključno zaščitno vlogo. Poznamo pet različnih vaginalnih skupin: v I. skupino sodi *L. crispatus*, v II. skupino *L. gasseri*, v III. skupino *L. iners* in v V. skupino *L. jensenii*. Posebnost je IV. skupina, ki vsebuje zmanjšan delež *Lactobacillus* spp. in je obogatena z anaerobnimi bakterijami (npr. *Gardnerella*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Roseburia* in *Atopobium*) (23). Več raziskav je pokazalo zmanjšan delež *Lactobacillus* spp. med VVK. Čeprav je *Lactobacillus* ostal prevladujoč rod med VVK, je njegov delež manjši, s spremembo vodilne vrste (*L. crispatus* je zamenjal *L. iners*) (24, 25). Kljub temu pa zaščitna vloga *Lactobacillus* ostaja vprašljiva, saj je njihova količina ob VVK vseeno visoka. Gotovo na VVK pomembno vplivajo vrste *Lactobacillus* spp., saj le določene vrste izločajo presnovke, ki zavirajo razrast gliv. Prehod *C. albicans* iz kvasovk v hife je zaviran pri nizkem pH (< 4,5) (26), zato se predvideva, da je izločanje mlečnih in drugih organskih kislin eden glavnih zaviralnih mehanizmov. Presnovki *Lactobacillus* spp., kot je mlečna kislina, vodikov peroksid in biološko površinsko aktivne snovi

prispevajo k protiglivnim učinkom (27). Dokazali so tudi, da *Lactobacillus* spp. tekmujejo s pritrditvijo *C. albicans* na epitelijske celice in jo tako zmanjšajo (28). Pa vendar se ob zdravljenju z različnimi sevi probiotikov, ki vsebujejo *Lactobacillus* spp., zaenkrat še ni izkazalo, da bi tako lahko zdravili VVK (29).

PROBIOTIKI

Do zdaj so bile narejene številne raziskave o učinkovanju probiotikov. Študije *in vitro* so nakazovale, da imajo različni sevi *Lactobacillus* spp. zaviralni učinek na *C. albicans* (30, 31). Analize transkriptoma, metode, s katero preverjamo, kateri geni so aktivni in se prepisujejo, so razkrile molekularne mehanizme laktobacilov proti *C. albicans*. Seznam genov z manjšim prepisovanjem je predstavil učinke laktobacilov, ki zavirajo rast, vključno s prepisovanjem DNK, gradnjo proteinov, glikolizo in glukoneogenezo (29). Prav tako naj bi probiotiki delovali prek proizvodnje mlečne in očetne kisline ter izločanja vodikovega peroksida, kar zniža pH na 3,5–4,5, in s tem ovirali rast *C. albicans*. Probiotiki naj bi tudi tekmovali s *Candida* spp. za hranila in receptorje na sluznici (29).

Dodajanje probiotikov pa kljub obetajočim podatkom ni tako preprosto, saj ne gre zanemariti dejstva, da se vaginalna flora ženske spreminja skozi življenjski cikel, nanjo vplivajo npr. menstrualni cikel, hormonska nihanja, nosečnost, menopavza, starost, spolno vedenje, antibiotično zdravljenje, higienske navade in etnična pripadnost. Na primer, raven *L. crispatus* se med menstrualnim ciklom izrazito spreminja, saj je njegova obogatenost pozitivno povezana z ravniyo estrogena (32). Zato zaenkrat še ni znane količine in kombinacije probiotikov, ki bi ustrezno zaščitila pred VVK.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ BOLEZNI

Poznamo številne dejavnike tveganja za VVK, ki so povezani z gostiteljem in njegovim vedenjem. Mednje spadajo nosečnost, hormonske spremembe, neurejena sladkorna bolezen, imunosupresija, antibiotična terapija in genetska predispozicija. Med vedenjske dejavnike tveganja spadajo uporaba oralnih kontraceptivov, intrauterini vložki, spermicidi, kondomi in tudi higienske navade, oblačila in spolne prakse (6, 33, 12).

Sledi pregled najpogostejših dejavnikov tveganja, ki vplivajo na VVK.

Estrogen

Estrogen ima pomembno vlogo pri uravnavanju dovzetnosti za VVK. Ženske v rodni dobi ali na nadomestnem hormonskem zdravljenju so za nastanek bolezni bolj dovzetne (11). Teorija o tem, zakaj estrogen tako poveča tveganje za okužbo, temelji na imunološko tolerantnem vaginalnem okolju, ki odpravi odzivnost na tuje antigene, predvsem beljakovine sperme, da je omogočen prehod spermijev in zanositev (11). To teorijo podpira tudi dejstvo, da kljub močni nevofilni reakciji na vaginalni sluznici ta ni ustrezno aktivna in ne prepreči okužbe. Hkrati nekateri raziskovalci trdijo, da naj bi *Candida* vsebovala citoplazemske estrogenske receptorje, njihova aktivacija pa naj bi spodbudila pretvorbo kvasovk v hife (34). Dodaten vpliv estrogena naj bi se kazal tudi pri sestavi vaginalnega mikrobioma. Obogatenost *L. crispatus*, ki je znano zaščitni *Lactobacillus*, je direktno povezana z ravni estrogena (32).

Genetski vpliv

Dokazali so vpliv polimorfizma v imunskih poteh različnih genov (35, 36), ki so povezani s ponavljajočo se VVK. Z analizo globalnega transkriptomskega odziva z uporabo RNA-seq pri VVK so odkrili spremenjeno ekspresijo genov, vendar jasnih mehanizmov in povezav s potekom okužbe pri teh poteh še niso potrdili (37).

Vulvovaginalna kandidoza in nosečnost

Prav posebno obdobje v življenju ženske je nosečnost, tudi z vidika VVK. Vaginalna kolonizacija s *Candida* spp. je približno 20–odstotna v splošni populaciji in naraste na 30 % v času nosečnosti, predvsem v tretjem trimestru (38). V nosečnosti je VVK bolj pogosta, njeno zdravljenje pa oteženo zaradi fizioloških sprememb, ki spodbujajo rast *Candida* spp. (39). V nosečnosti je raven estrogena povišana, povečana je vaginalna mukozna produkcija glikogena in znižan je celično reguliran imunski odziv (40). Estrogen spodbudi pretvorbo kvasovk v hife in spodbuja produkcijo kandidalizina (41).

Raziskave kažejo na povečano tveganje za slabe izide nosečnosti pri VVK, kot so prezgodnji razpok plodovih ovojev, horioamnionitis in prezgodnji porod (42). Znani so opisani klinični primeri kongenitalne okužbe (43).

Vulvovaginalna kandidoza in hiperglikemija

Hiperglikemično okolje spodbuja razrast, adhezijo in prisotnost *Candida* spp. na površini tkiva (42). V predkliničnih raziskavah so prikazali, da glukoza spodbuja ekspresijo C3 glivnih receptorjev za vzpostavitev biofilma gliv in zaščito pred okolico (14). V hiperglikemičnih razmerah se rast in adhezija gliv povečata, hkrati pa se zmanjšata migracija in fagocitoza nevtrofilcev.

Sladkorna bolezen (SB) je zelo razširjena endokrina bolezen, pri kateri je posameznik zaradi imunske poškodbe zelo nagnjen k okužbam. Vključenih je več dejavnikov, kot so padec števila T-limfocitov, zmanjšano delovanje nevtrofilcev, povečanje apoptoze levkocitov in posledično manjše sproščanje citokinov (44, 18). Vsi ti dejavniki se zaradi hiperglikemičnega okolja pri bolnikih s SB poslabšajo (44).

ZAKLJUČEK

VVK je zapletena bolezen, na katero vplivajo fiziologija gostitelja, glivna biologija, vaginalni mikrobiom in imunološki odziv gostitelja. Patogeni mehanizmi VVK še niso povsem pojasnjeni in šele nedavno je bila odkrita ena glavnih imunsko-modulatornih molekul v poteku bolezni (16). Morda so v patogenezo VVK vključene tudi druge molekule, ki jih sploh še ne poznamo. Glede na dosedanje raziskave ni jasno, ali okužbo povzroča neuravnotežena mikrobnost sestava in razrast gliv ali močan in neučinkovit imunski odziv.

LITERATURA

1. Rodríguez-Cerdeira C, Gregorio MC, Molares-Vila A, López-Barcenas A, Fabbrocini G, Bardhi B, idr. Biofilms and vulvovaginal candidiasis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2019;174:110–25.
2. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(11):e339–47.
3. Bitew A, Abebaw Y. Vulvovaginal candidiasis: species distribution of *Candida* and their antifungal susceptibility pattern. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):94.
4. Sudbery PE. Growth of *Candida albicans* hyphae. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(10):737–48.
5. Achkar JM, Fries BC. *Candida* Infections of the Genitourinary Tract. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(2):253–73.
6. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Critical Reviews in Microbiology*. 2016;42(6):905–27.
7. Kennedy MA, Sobel JD. Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-*albicans* *Candida* Species: New Insights. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12(6):465–70.
8. Brandolt TM, Klafke GB, Gonçalves CV, Bitencourt LR, Martinez AMB de, Mendes JF, idr. Prevalence of *Candida* spp. in cervical-vaginal samples and the in vitro susceptibility of isolates. *Braz J Microbiol*. 2017;48(1):145–50.
9. Dan M, Poch F, Levin D. High rate of vaginal infections caused by non-*C. albicans* *Candida* species among asymptomatic women. *Med Mycol*. 2002;40(4):383–6.
10. Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis: a comparison of HIV-positive and -negative women. *Int J STD AIDS*. 2002;13(6):358–62.
11. Willems HME, Ahmed SS, Liu J, Xu Z, Peters BM. Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(1):27.
12. Fidel P. Distinct Protective Host Defenses against oral and vaginal Candidiasis. *Med Mycology*. 2002;40(4):359–75.
13. Moyes DL, Murciano C, Runglall M, Islam A, Thavaraj S, Naglik JR. *Candida albicans* yeast and hyphae are discriminated by MAPK signaling in vaginal epithelial cells. *PLoS One*. 2011;6(11):e26580.

14. Ardizzoni A, Wheeler RT, Pericolini E. It Takes Two to Tango: How a Dysregulation of the Innate Immunity, Coupled With Candida Virulence, Triggers VVC Onset. *Front Microbiol.* 2021;12:692491.
15. Cheng SC, Joosten LAB, Kullberg BJ, Netea MG. Interplay between *Candida albicans* and the mammalian innate host defense. *Infect Immun.* 2012;80(4):1304–13.
16. Naglik JR, Gaffen SL, Hube B. Candidalysin: discovery and function in *Candida albicans* infections. *Curr Opin Microbiol.* 2019;52:100–9.
17. Singh DK, Németh T, Papp A, Tóth R, Lukácsi S, Heidingsfeld O, idr. Functional Characterization of Secreted Aspartyl Proteases in *Candida parapsilosis*. *mSphere.* 2019;4(4):e00484–19.
18. Mohammed L, Jha G, Malasevskaja I, Goud HK, Hassan A. The Interplay Between Sugar and Yeast Infections: Do Diabetics Have a Greater Predisposition to Develop Oral and Vulvovaginal Candidiasis? *Cureus.* 2021;13(2):e13407.
19. Ramage G, Saville SP, Thomas DP, López-Ribot JL. *Candida* Biofilms: an Update. *Eukaryot Cell.* 2005;4(4):633–8.
20. Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghannoum MA. Biofilm Formation by the Fungal Pathogen *Candida albicans* : Development, Architecture, and Drug Resistance. *J Bacteriol.* 2001;183(18):5385–94.
21. Miller EA, Beasley DE, Dunn RR, Archie EA. Lactobacilli Dominance and Vaginal pH: Why Is the Human Vaginal Microbiome Unique? *Front Microbiol.* 2016;7:1936.
22. Hočevár K, Maver A, Vidmar Šimic M, Hodžić A, Haslberger A, Premru Seršen T, et al. Vaginal Microbiome Signature Is Associated With Spontaneous Preterm Delivery. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:201.
23. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, idr. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4680–7.
24. Ceccarani C, Foschi C, Parolin C, D'Antuono A, Gaspari V, Consolandi C, idr. Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections. *Sci Rep.* 2019;9(1):14095.
25. Liu MB, Xu SR, He Y, Deng GH, Sheng HF, Huang XM, idr. Diverse vaginal microbiomes in reproductive-age women with vulvovaginal candidiasis. *PLoS One.* 2013;8(11):e79812.
26. Buffo J, Herman MA, Soll DR. A characterization of pH-regulated dimorphism in *Candida albicans*. *Mycopathologia.* 1984;85(1–2):21–30.
27. Fuochi V, Cardile V, Petronio Petronio G, Furneri PM. Biological properties and production of bacteriocins-like-inhibitory substances by *Lactobacillus* sp. strains from human vagina. *J Appl Microbiol.* 2019;126(5):1541–50.
28. Coudeyras S, Jugie G, Vermerie M, Forestier C. Adhesion of Human Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to Cervical and Vaginal Cells and Interaction with Vaginosis-Associated Pathogens. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* 2008;2008:1–5.
29. Han Y, Ren Q ling. Does probiotics work for bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Current Opinion in Pharmacology.* 2021;61:83–90.
30. Martinez RCR, Seney SL, Summers KL, Nomizo A, De Martinis ECP, Reid G. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 on the ability of *Candida albicans* to infect cells and induce inflammation. *Microbiology and Immunology.* 2009;53(9):487–95.
31. Köhler GA, Assefa S, Reid G. Probiotic Interference of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 with the Opportunistic Fungal Pathogen *Candida albicans*. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* 2012;2012:1–14.
32. Gupta S, Kakkar V, Bhushan I. Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microb Pathog.* 2019;136:103696.
33. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and *Candida* colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(7):1173–8.

34. Zhao X, Malloy PJ, Ardies CM, Feldman D. Oestrogen-binding protein in *Candida albicans*: antibody development and cellular localization by electron immunocytochemistry. *Microbiology (Reading)*. 1995;141 (Pt 10):2685–92.
35. Babula O, Lazdane G, Kroica J, Ledger WJ, Witkin SS. Relation between recurrent vulvovaginal candidiasis, vaginal concentrations of mannose-binding lectin, and a mannose-binding lectin gene polymorphism in Latvian women. *Clin Infect Dis*. 1. 2003;37(5):733–7.
36. Jaeger M, Pinelli M, Borghi M, Constantini C, Dindo M, van Emst L, idr. A systems genomics approach identifies SIGLEC15 as a susceptibility factor in recurrent vulvovaginal candidiasis. *Sci Transl Med*. 2019;11(496):eaar3558.
37. Bruno VM, Shetty AC, Yano J, Fidel PL, Noverr MC, Peters BM. Transcriptomic analysis of vulvovaginal candidiasis identifies a role for the NLRP3 inflammasome. *mBio*. 2015;6(2):e00182–15.
38. Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, Hof H, Mayser P, Petricevic L, idr. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses*. 2021;64(6):583–602.
39. Disha T, Haque F. Prevalence and Risk Factors of Vulvovaginal Candidosis during Pregnancy: A Review. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2022;2022:6195712.
40. Aguin TJ, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17(6):462.
41. Yano J, Peters BM, Noverr MC, Fidel PL. Novel Mechanism behind the Immunopathogenesis of Vulvovaginal Candidiasis: „Neutrophil Anergy“. *Infect Immun*. 2018;86(3):e00684–17.
42. Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Melbye M, Hviid A, Pasternak B. Association Between Use of Oral Fluconazole During Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion and Stillbirth. *JAMA*. 2016;315(1):58–67.
43. Meizoso T, Rivera T, Fernández-Aceñero MJ, Mestre MJ, Garrido M, Garaulet C. Intrauterine candidiasis: report of four cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(2):173–6.
44. Saud B, Bajgain P, Paudel G, Shrestha V, Bajracharya D, Adhikari S, idr. Fungal Infection among Diabetic and Nondiabetic Individuals in Nepal. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2020;2020:7949868.

NUJNA STANJA V PORODNIŠTVU, POVEZANA Z OKUŽBAMI

¹ Oddelek za perinatologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

² Andrej Golle, Nacionalni laboratorij za zdravila, okolje in hrano Maribor, Prvomajska 1, 2000 Maribor

KORESPONDENCA: andrej.golle@nlzoh.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe, nosečnost, sepsa, horioamnionitis, pielonefritis

V štiridesetih letih dvajsetega stoletja so resne prirojene okvare pri novorojenčkih, rojenih ženskam, okuženim z rdečkami v prvem trimesečju nosečnosti, zagotovile prve dokaze, da so lahko neželeni izidi nosečnosti posledica okužbe nosečnice. Danes vemo, da lahko okužbe poleg nosečnice prizadenejo tudi razvijajoči se plod oziroma se prenesejo nanj. Prenos bakterij, virusov ali drugih organizmov z nosečnice na plod se lahko zgodi v nosečnosti ali med porodom. Patogeni organizmi lahko vstopijo v maternico in okužijo plod po več poteh.

Najpogostejša sta vertikalni prenos, na primer hematogena pot, kjer patogeni vstopijo v plod s prehodom skozi posteljico, in ascendentni prenos, kjer patogeni potujejo navzgor skozi nožnico. Okužbe v nosečnosti so tretji najpogostejši vzrok maternalne umrljivosti v svetu, kar v manj razvitih državah predstavlja okoli 10 % vseh maternalnih smrti, v razvitih pa 4,7 %. Glavni razlog umrljivosti je pojav sepse, smrtno nevarnega stanja, ki je lahko posledica okužbe v nosečnosti, med porodom, po splavu ali po porodu. Najpogostejše okužbe v nosečnosti in po porodu, ki predstavljajo nujna stanja, so sepsa, okužbe sečil, horioamnionitis, endometritis, nadalje okužbe, povezane s splavom, ter okužbe pooperativne rane. Poleg tega so okužbe pogost vzrok prezgodnjega poroda, in sicer v kar 40 %.

ABSTRACT

KEY WORDS: *infection, pregnancy, sepsis, chorioamnionitis, pyelonephritis*

In the 1940s, severe congenital defects in newborns born to women infected with rubella during the first trimester of pregnancy provided the first evidence that adverse pregnancy outcomes could result from maternal infection. Today, we know that infections can not only affect the pregnant woman but can also impact or be transmitted to the developing fetus. The transmission of bacteria, viruses, or other organisms from the mother to the fetus can occur during pregnancy or childbirth. Pathogenic organisms can enter the uterus and infect the fetus through several routes.

The most common are vertical transmission, such as the hematogenous route, where pathogens enter the fetus by passing through the placenta, and ascending transmission, where pathogens travel upward through the vagina. Infections during pregnancy represent the third most common cause of maternal mortality worldwide, accounting for approximately 10% of all maternal deaths in less developed countries and 4.7% in developed ones. The main cause of mortality is the occurrence of sepsis, a life-threatening condition that can result from infection during pregnancy, childbirth, after abortion, or postpartum. The most common infections during pregnancy and postpartum, which are considered emergencies, include sepsis, urinary tract infections, chorioamnionitis, endometritis, infections associated with abortion, and postoperative wound infections. Additionally, infections are a common mechanism of preterm birth, contributing to 40% of premature deliveries.

UVOD

V štiridesetih letih dvajsetega stoletja so resne prirojene okvare pri novorojenčkih, rojenih ženskam, okuženim z rdečkami v prvem trimesečju nosečnosti, zagotovile prve dokaze, da so lahko neželeni izidi nosečnosti posledica okužbe nosečnice. Danes vemo, da lahko okužbe poleg nosečnice prizadenejo tudi razvijajoči se plod oziroma se prenesejo nanj. Povzročijo lahko neželene učinke, vključno s prezgodnjim porodom, prirojenimi okvarami, nepravilnostmi v poznejšem razvoju ali mrtvorojenostjo (1).

Do prenosa bakterij, virusov ali drugih organizmov z nosečnice na plod lahko pride v nosečnosti ali med porodom. Patogeni organizmi lahko vstopijo v maternico in okužijo plod po več poteh. Najpogostejša sta vertikalni prenos, na primer hematogena

pot, kjer patogeni vstopijo v plod s prehodom skozi posteljico, in ascendentni prenos, kjer patogeni potujejo navzgor skozi nožnico. Manj pogosti načini so prehod iz trebušne votline skozi jajcevode, okužbe med invazivnimi medicinskimi posegi ali med porodom.

Najpogostejši je vertikalni prenos, kjer govorimo o tako imenovanem transplacentarnem prenosu (prenosu prek posteljice). Patogeni, ki po krvi nosečnice dosežejo posteljico, morajo imeti sposobnost, da prečkajo sinciotrofoblast. Okužena posteljica nato omogoča okužbo ploda. Okužbe lahko torej primarno prizadenejo mater ali plod oziroma novorojenca (2, 3).

Dovzetnost za okužbe je različna in nanjo vpliva več dejavnikov: spremenjen imunski in hormonski sistem, anatomske, fiziološke in biokemične spremembe v nosečnosti ter vpliv mikrobioma na imunost.

Okužbe v nosečnosti so tretji najpogostejši vzrok maternalne umrljivosti v svetu, kar predstavlja v manj razvitih državah okoli 10 % vseh maternalnih smrti, v razvitih pa 4,7 %. Glavni razlog umrljivosti je pojav sepse, smrtno nevarnega stanja, ki je lahko posledica okužbe v nosečnosti, med porodom, po splavu ali po porodu (4).

Najpogostejše okužbe v nosečnosti in po porodu, ki predstavljajo nujna stanja in zahtevajo takojšnje vzročno in simptomatsko zdravljenje, da se prepreči resen škodljiv učinek na zdravje ali življenje matere in/ali ploda, so sepsa, okužbe sečil, horioamnionitis, endometritis, nadalje okužbe, povezane s splavom, ter okužbe pooperativne rane (1, 4). Poleg tega so okužbe pogost vzrok prezgodnjega poroda, in sicer v kar 40 %. Po nekaterih podatkih je delež okužb pri prezgodnjem porodu še višji, saj nekatere potekajo subklinično, v nekaterih primerih pa povzročitelja ne odkrijemo, ker niso na voljo oziroma niso naročene preiskave za detekcijo povzročitelja.

Tako nekateri povzročitelji na običajnih gojiščih ne porastejo (ureaplazme, mikoplazme), gojitvene metode so lahko dolgotrajne oziroma slabše občutljive, molekularne metode pa niso validirane za vse kužnine (5). Prezgodnji porodi so glavni vzrok obolevnosti in umrljivosti novorojencev v svetu (1).

SEPSA

Sepsa je življenje ogrožajoče stanje, nastane pa zaradi ekstremnega odziva imunskega sistema na okužbo, ki lahko povzroči okvaro organov ali hipoperfuzijo tkiv. Vztrajanje hipoperfuzije lahko vodi v šok, večorgansko odpoved ali smrt. Je torej okužba s sistemskim odzivom.

Sepsa z akutno okvaro organov je povezana z visoko stopnjo umrljivosti, od 20 do 40 %. V primeru septičnega šoka je delež še višji, do 60 %.

Običajno so povzročitelji bakterije, lahko pa tudi virusi, paraziti ali glive. Tveganje za razvoj sepse je povečano pri starejših, novorojencih, bolnikih na intenzivnih enotah, bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom, kroničnimi boleznimi in tudi pri nosečnicah (6).

Dejavniki tveganja za razvoj sepse pri nosečnicah so debelost, sladkorna bolezen, oslABLJENA imunost, imunosupresivna zdravila, slabokrvnost, cerklaža, PPRM (podaljšan predčasni razpok plodovih ovojev), amniocenteza in drugi invazivni posegi, prebolela pelvična vnetja skupine streptokok in okužbe z BHSB – betahemolitičnim streptokokom skupine B (*Streptococcus agalactiae*). Najpogosteje sta z razvojem sepse povezana okužba sečil in horioamnionitis (7).

Znaki in simptomi sepse so lahko pri nosečnicah manj izraziti kot pri ostalih bolnikih, potek pa hitrejši, zato sta zelo pomembna pravočasna prepoznava in zdravljenje. Klinični simptomi, ki so značilni za sepso, so vročina, okorelost, slabost, bruhanje, driska in bolečine v trebuhu (lahko kažejo na prisotnost eksotoksinov stafilokokov ali streptokokov), izpuščaj (generaliziran streptokokni makulopapulozni ali purpura fulminans), kašelj, izcedek iz nožnice in znaki vnetja sečil. Na sepso moramo posumiti tudi, ko opazimo vsaj enega od naslednjih znakov: pireksija, hipotermija, tahikardija, tahipneja, hipotenzija ali oligurija. Nujno je redno spremljanje vitalnih funkcij z merjenjem telesne temperature, krvnega tlaka, pulza in hitrosti dihanja. Pojavijo se lahko tudi motnje koagulacije, ki povzročajo hipoksično-ishemične spremembe na organih. Okvara enega organa vodi v okvaro drugega, kar ima v najhujšem primeru za posledico večorgansko odpoved (1, 7).

Najpogostejše vrste okužb, ki so izvor sepse pri nosečnicah, se glede pogostnosti razlikujejo od najpogostejših vrst okužb, ki so izvor sepse v splošni populaciji. Pri

nosečnicah so najpogostejši primarni viri sepse okužbe urogenitalnega trakta in dihal, pri splošni populaciji pa so na prvem mestu okužbe dihal, nato abdominalne okužbe in okužbe krvi (8). Najpogostejša povzročitelja sepse v nosečnosti sta *Escherichia coli* in BHSB, sledijo *Staphylococcus aureus*, anaerobne bakterije in *Listeria monocytogenes* (9). Mešane okužbe s po Gramu negativnimi in po Gramu pozitivnimi bakterijami so pogoste predvsem pri horioamnionitisu. Okužbe, ki jih povzročajo bakterija *E. coli* in druge bakterije iz reda *Enterobacterales*, so povezane z okužbami sečil, s prezgodnjim, predčasnim razpokom plodovih ovojev (PPROM), horioamnionitisom in s cerklažo (7, 10). Pri diferencialni diagnostiki je med povzročitelji potrebno upoštevati tudi glive in viruse. Najpogostejši virusni povzročitelji, ki lahko privedejo do okužb, ki se pri nosečnici kažejo s klinično sliko sepse, so virusi influence, virusi varicella zoster in virus herpes simplex (9). Glivna sepsa je med nosečnostjo redka, je pa povezana z visoko smrtnostjo (11).

Prvi ukrepi po postavljeni diagnozi sepse morajo biti hitri in po priporočilih opravljeni v prvih šestih urah. Takoj (obvezno pred aplikacijo antibiotika) je potrebno odvzeti hemokulturo in ostale kužnine glede na klinični sum žarišča okužbe (bris žrela, srednji curek urina, vaginalni bris itd.). Pogosto je treba potrditi ali izključiti tudi virusne okužbe in naročiti molekularne preiskave za viruse. V prvi uri moramo aplicirati širokospektralni antibiotik. Pri izboru upoštevamo vir primarne okužbe (genitourinarni, respiratorni ...), na odločitev pa vpliva tudi poznavanje lokalnih vzorcev protimikrobne odpornosti. Kadar obstaja sum na virusno in glivno okužbo, to upoštevamo pri izboru oziroma kombinaciji protimikrobnih zdravil. Ko so znani rezultati antibiograma, zdravljenje prilagodimo v skladu s smernicami. Če je potrebna slikovna diagnostika, ta ne sme biti kontraindicirana zaradi nosečnosti, mora pa biti prilagojena. Opraviti moramo laboratorijske preiskave krvi, ki vključujejo vnetne parametre, laktat in analizo arterijske krvi.

Potrebno je multidisciplinarno zdravljenje z vključitvijo anesteziologa, infektologa in mikrobiologa. V primeru hipotenzije in/ali serumskega laktata > 4 mmol/l se najprej priporoča infuzija s kristaloidi vsaj 20 ml/kg. Če hipotenzija kljub temu še vztraja, dodamo vazopresorje za vzdrževanje srednjega arterijskega tlaka > 65 mmHg. Doseči je treba centralni venski tlak (CVP) > 8 mmHg, centralno vensko saturacijo > 70 % ali mešano vensko saturacijo > 65 %. V primeru hude oblike sepse je treba pravočasno razmisliti o premestitvi pacientke na enoto za intenzivno zdravljenje (6).

Pomemben je tudi vpliv sepse na plod. Plod je lahko ogrožen neposredno zaradi vnetja, slabega stanja nosečnice in tudi zaradi zdravljenja, ki je nujno potrebno za nosečnico. Pri kritično bolni nosečnici je treba razmisliti o porodu, če bi to bilo boljše

za njo, za plod ali za oba. Pri prezgodnjih porodih in sepsi je nujna previdnost in pri aplikaciji kortikosteroidov razmislek o zrelosti plodovih pljuč (12, 13).

OKUŽBE SEČIL

Okužbe sečil so najpogostejše okužbe v nosečnosti z incidenco od 2 do 15 % in so povezane z zapleti pri nosečnici in pri plodu (14). Delimo jih na asimptomatsko bakteriurijo, cistitis in akutni pielonefritis. Pomembno je presejanje in zdravljenje asimptomatske bakteriurije, saj se lahko pri nezdravljenih nosečnicah ta v 30 % razvije v pielonefritis. Fiziološke spremembe s povišano ravniyo progesterona v nosečnosti povzročijo relaksacijo gladkih mišic, kar vodi v zmanjšano peristaltiko sečevoda in povečano kapaciteto mehurja. Posledica je hidronefroza in zastoj urina. To tveganje še dodatno poveča pritisk maternice na sečevod (15).

Najpogostejši povzročitelji so *E. coli* (55 %), *Klebsiella pneumoniae* (14 %) in *S. aureus* (8 %) (16). Po drugih raziskavah naj bi bila *E. coli* povzročiteljica celo v 82 %. Drugi povzročitelji so še *Proteus mirabilis*, *Enterococcus* spp. in *Pseudomonas aeruginosa* (17).

Dejavniki tveganja za okužbe sečil v nosečnosti so prvorodke, sladkorna bolezen, mlajše nosečnice, anatomske nepravilnosti sečil, anamneza o preteklih okužbah sečil in slabši ekonomski status.

Pri antibiotičnem zdravljenju moramo biti previdni. Znale so nepravilnosti v razvoju ploda ob uporabi antibiotika v nosečnosti: razcep ustnic in neba pri nitrofurantoinu, ezofagealna atrezija pri trimetoprimu in anorektalna atrezija pri cefalosporinih. Potrebno je poudariti, da so nepravilnosti sicer redke (v manj kot 1 %), vendar mora biti uporaba antibiotika smiselna.

Najbolj tvegan zaplet okužbe sečil je akutni pielonefritis. Ta se pojavi v 0,5 % nosečnosti. Pogostejši je pri tistih, ki so imele v prvem trimestru nezdravljeno asimptomatsko bakteriurijo (v 2,4 %) (18).

Tipično se pojavijo klinični znaki in simptomi s povišano telesno temperaturo nad 38 °C in z bolečino v ledvenem predelu, z bruhanjem ali brez, bakteriurijo in piurijo. Pielonefritis je lahko povezan s sepsjo, ki se razvije v 49 %, z akutnim respiratornim sindromom (47 %), akutno ledvično odpovedjo (10 %), diseminirano intravaskularno koagulacijo (6 %) in s slabokrvnostjo (33 %). Povezan je tudi s fetomaternialno umrljivostjo, in sicer opisujejo 6-odstotno maternialno umrljivost in 6-odstotno fetalno umrljivost zaradi pielonefritisa in z njim povezanih zapletov. Prav tako je povečano tveganje za prezgodnji porod (23 %) (19).

Bistvenega pomena je hitra postavitev diagnoze in bolnišnično zdravljenje z ustrezno hidracijo in protimikrobnimi zdravili. V hujših primerih so potrebna tudi vazoaktivna sredstva in porod.

Opraviti je treba analizo laboratorijskih preiskav s kompletno krvno sliko in oceno ledvične funkcije ter urinokultura. Vprašanje, katero protimikrobno zdravilo je najbolj optimalno, ostaja odprto. Cochranova analiza ni prinesla zaključkov, ugotovljeno je bilo, da je potrebno ciljano zdravljenje glede na urinokulturo in lokalno odpornost proti zdravilom. Najpogosteje se uporabljajo amoksicilin v kombinaciji z aminoglikozidi ali s cefalosporini tretje generacije. Najprej se priporoča parenteralno zdravljenje. Če pacientka 48 ur nima povišane telesne temperature, lahko preidemo na terapijo *per os* (20).

Na podlagi trenutnih raziskav se priporoča analiza urinokulture v prvem trimesečju nosečnosti, da se zmanjša tveganje za razvoj akutnega pielonefritisa, hkrati pa omeji izpostavljenost antibiotikom in njihova poraba (21).

HORIOAMNIONITIS

Horioamnionitis je vnetje placente, plodovih membran, ploda, plodovnice ali decidue. Povezan je z akutno neonatalno obolevnostjo, ki vključuje pljučnico, meningitis, sepsa in smrt. Dolgoročna zapleta sta lahko bronhopulmonalna displazija in cerebralna paraliza. Povečano je tveganje za prezgodnji porod.

Pri nosečnici je povečano tveganje za urgentni carski rez, poporodno atonijo maternice s krvavitvijo, endometritis, peritonitis, sepsa, akutni respiratorni sindrom in v redkejših primerih smrt. Pravočasna prepoznavna stanja in empirično antibiotično zdravljenje uspešno zmanjšajo stopnjo zapletov (22).

Okužba je pogosto, v približno 70 % primerov, polimikrobna z aerobnimi in anaerobnimi bakterijami vaginalne mikrobiote. Pri horioamnionitisu je poglavitna ascendentna pot okužbe, povzročajo pa ga nizko virulentne bakterije. Bakterije iz spodnjega genitalnega trakta pri razpokih ovojev ascendentno vstopajo v sicer sterilno amnijsko votlino. Najpogostejši povzročitelji so *Ureaplasma urealyticum* in druge ureaplazme, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, BHSB, *S. aureus*, *Bacteroides* spp. Omeniti moramo tudi *Listeria monocytogenes*, kjer pa je pot okužbe hematogena. V redkih primerih so lahko povzročitelji tudi glive, o tem poročajo zlasti pri nosečnicah, ki so zanosile kljub materničnemu vložku (23).

Do horioamnionitisa lahko pride tudi ob intaktnih ovojih, kar naj bi bilo povezano predvsem z mikoplazmami v nožnici, kot sta *Ureaplasma* spp. in *Mycoplasma hominis*. Redkeje so razlog invazivni posegi ali hematogeno širjenje sistemske okužbe nosečnice (npr. *Listeria monocytogenes*) (24).

Horioamnionitis je prisoten pri 1–4 % vseh porodov. Pri prezgodnjih porodih je incidenca zelo visoka, med 40 in 70 %. Bistveno nižja je ob terminu poroda, kjer se horioamnionitis pojavlja v 1–13 % (25).

Dejavniki tveganja so dolgotrajnejši razpok plodovih membran, podaljšan porod, prvorodke, številni vaginalni pregledi med porodom, mekonijska plodovnica, kajenje, kolonizacija z BHSB, bakterijske vaginoze, kolonizacija z ureaplazmo, spolno prenosljive bolezni, oslavljen imunski sistem in druge. Čeprav velja, da je PPRM glavni dejavnik tveganja, je treba omeniti, da je ta skupaj s prezgodnjim porodom pogosto posledica subkliničnega horioamnionitisa (26).

Diagnozo lahko postavimo klinično, na podlagi mikrobioloških izvidov, ali histopatološko pri pregledu placente. Klinični znaki so povišana telesna temperatura, občutljiva maternica, tahikardija pri nosečnici (> 100/min), tahikardija pri plodu (> 160/min) in gnojna ali mekonijska plodovnica. Opravimo tudi laboratorijske preiskave, vključno s CRP, kjer izstopa levkocitoza. Najbolj zanesljivi so mikrobiološki izvidi na povzročitelje iz plodovnice, ki jo dobimo z amniocentezo. Povzročitelje lahko določamo z gojitveno metodo, ki pa je dolgotrajna (48 ur do 7 dni), in kadar želimo dokazati ureaplazme, tudi z uporabo ustreznih transportnih gojišč in nacepitvijo posebnih gojišč. Nekateri avtorji poročajo tudi o uporabi molekularnih metod za dokazovanje posameznih povzročiteljev, npr. *Ureaplasma* spp., ali panbakterijskega PCR, vendar v pregledu literature nismo našli molekularnih testov, ki bi bili validirani za vzorce amnijske tekočine, medtem ko so testi dobro ovrednoteni za večino drugih urogenitalnih kužnin (8, 27). Odvzem amnijske tekočine je invaziven postopek, zato je njegova izvedba samo za pridobitev vzorca vprašljiva (22).

Ko smo postavili diagnozo horioamnionitisa, je potrebno takojšnje antibiotično zdravljenje, ki učinkovito zniža stopnjo zapletov pri nosečnici in plodu. Priporoča se intravenska aplikacija ampicilina na 6 ur in gentamicina na 8–24 ur do poroda. Ker so najpogostejši povzročitelji ureaplazme, ki so občutljive za makrolide, v terapijo dodamo še azitromicin v enkratnem odmerku (1 g *per os*) (28).

Okužbe v nosečnosti so pogoste, izid pa je odvisen od pravočasne prepoznavne, diagnostike in zdravljenja. Učinkovito zdravljenje lahko bistveno zmanjša perinatalno obolevnost in umrljivost. Po drugi strani pa se lahko večina okužb zaplete do te mere, da je ogroženo življenje matere in ploda. V prihodnje bodo potrebne nadaljnje raziskave za tarčna zdravljenja ter natančnejšo in hitrejšo diagnostiko patogenov.

LITERATURA

1. Chan MY, Smith MA. Infections in Pregnancy. *Compr Toxicol*. 2018;232–49.
2. Jr R, Ai B. Pathogens and the placental fortress. *Curr Opin Microbiol*. 2012 Feb [citirano 2024 Okt 9];15(1). Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22169833/>.
3. Lagaye S, Derrien M, Menu E, Coito C, Tresoldi E, Maucière P, et al. Cell-to-cell contact results in a selective translocation of maternal human immunodeficiency virus type 1 quasispecies across a trophoblastic barrier by both transcytosis and infection. *J Virol*. 2001;75(10):4780–91.
4. Bonet M, Brizuela V, Abalos E, Cuesta C, Baguía A, Chamillard M, et al. Frequency and management of maternal infection in health facilities in 52 countries (GLOSS): a 1-week inception cohort study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(5):e661–71.
5. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014;345(6198):760–5.
6. RCOG. Sepsis in Pregnancy, Bacterial (Green-top Guideline No. 64a) [citirano 2024 Okt 13]. Dosegljivo na: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/sepsis-in-pregnancy-bacterial-green-top-guideline-no-64a/>.
7. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2011;118 Suppl 1:1–203.
8. Hensley MK, Bauer ME, Admon LK, Prescott HC. Incidence of Maternal Sepsis and Sepsis-Related Maternal Deaths in the United States. *JAMA*. 2019;322(9):890–2.
9. Shields A, De Assis V, Halscott T. Top 10 Pearls for the Recognition, Evaluation, and Management of Maternal Sepsis. *Obstet Gynecol*. 2021;138(2):289–304.
10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580–637.
11. Potasman I, Leibovitz Z, Sharf M. Candida sepsis in pregnancy and the postpartum period. *Rev Infect Dis*. 1991;13(1):146–9.
12. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH, et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(3):675–81.
13. RCOG. Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity (Green-top Guideline No. 7) [citirano 2024 Okt 13]. Dosegljivo na: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/antenatal-corticosteroids-to-reduce-neonatal-morbidity-green-top-guideline-no-7/>.
14. Cy J, Cm R, Mm H, Sk C, Ke A, Ec A. Characteristics of Women with Urinary Tract Infection in Pregnancy. *J Womens Health* 2002. 2021 Nov [citirano 2024 Okt 13];30(11). Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34491115/>.
15. FitzGerald MP, Graziano S. Anatomic and functional changes of the lower urinary tract during pregnancy. *Urol Clin North Am*. 2007;34(1):7–12.

16. Belete MA, Saravanan M. A Systematic Review on Drug Resistant Urinary Tract Infection Among Pregnant Women in Developing Countries in Africa and Asia; 2005–2016. *Infect Drug Resist.* 2020;13:1465–77.
17. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(3):219.e1–6.
18. Ko GJ, Ahn SY, Kim JE, Cho EJ, Lee KM, Kim HY, et al. Clinical Predictors Implicated in the Incidence of Acute Pyelonephritis during the Antepartum Period: A Population-Based Cohort Study. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45(2):297–306.
19. Grette K, Cassity S, Holliday N, Rimawi BH. Acute pyelonephritis during pregnancy: a systematic review of the aetiology, timing, and reported adverse perinatal risks during pregnancy. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2020;40(6):739–48.
20. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jan 19;2011(1):CD002256.
21. Ansaldi Y, Martinez de Tejada Weber B. Urinary tract infections in pregnancy. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2023;29(10):1249–53.
22. Gehani M, Kapur S, Madhuri SD, Pittala VP, Korvi SK, Kammili N, et al. Effectiveness of antenatal screening of asymptomatic bacteriuria in reduction of prematurity and low birth weight: Evaluating a point-of-care rapid test in a pragmatic randomized controlled study. *EClinicalMedicine.* 2021;33:100762.
23. Jung E, Romero R, Suksai M, Gotsch F, Chaemsaitong P, Erez O, et al. Clinical chorioamnionitis at term: definition, pathogenesis, microbiology, diagnosis, and treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;230(3S):S807–40.
24. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute Chorioamnionitis and Funisitis: Definition, Pathologic Features, and Clinical Significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(40):S29–52.
25. Hs S, Se L, Jh K, R R, Bh Y. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Oct [citirano 2024 Okt 14];199(4). Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18928978/>.
26. Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC. Choriodecidual infection and preterm birth. *Nutr Rev.* 2002;60(5 Pt 2):S19–25.
27. Sprong KE, Mabenge M, Wright CA, Govender S. Ureaplasma species and preterm birth: current perspectives. *Crit Rev Microbiol.* 2020;46(2):169–81.
28. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral antibiotic therapy following intravenous antibiotic therapy for postpartum endometritis – PubMed [citirano 2024 Okt 14]. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1984229/>.

OKUŽBE V POPORODNEM OBDOBJU

INFECTIONS IN THE POSTPARTUM PERIOD

¹ Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: andreja.trojner@kclj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *poporodno obdobje, okužbe v poporodnem obdobju, carski rez, laparotomijska rana, antibiotična profilaksa*

V poporodnem obdobju pomoč zaradi težav poišče približno deset odstotkov otročnic. Med pogostejše zaplete sodijo okužbe, tako po vaginalnem porodu kot po carskem rezu. V prispevku prikazujemo analizo ponovno obravnavanih in hospitaliziranih otročnic po vaginalnem porodu in carskem rezu, s poudarkom na okužbah med letoma 2008 in 2023.

ABSTRACT

KEY WORDS: *postpartum period, postpartum infections, cesarean section, laparotomy wound, antibiotic prophylaxis*

After giving birth, around 10% of women seek help due to complications. One of the most common complications is infection after a vaginal birth or cesarean section. In this article, we present an analysis of postpartum women who were re-examined or hospitalized after vaginal delivery or cesarean section, focusing on infections between 2008 and 2023.

Poporodno obdobje je čas intenzivnih procesov, ko izzvenijo anatomske in fiziološke spremembe nosečnosti. Traja približno šest tednov, začne pa se s porodom posteljice. V tem obdobju potekajo procesi krčenja maternice, celjenja ran, vzpostavitve laktacije, vzpostavitve delovanja jajčnikov, stabilizacije srčno-žilnega sistema in povrnitve mišično-vezivnega sistema v stanje pred nosečnostjo. Številne fiziološke spremembe se pojavljajo še več mesecev po porodu, nekatere ostanejo za vedno (1).

V tem obdobju so pogosti tudi zapleti. Po slovenskih podatkih naj bi zdravstveno pomoč v prvih šestih tednih poiskalo približno deset odstotkov žensk (2). Pojavljajo se težave z dojenjem, nepravilne krvavitve, bolečine v predelu presredka ali ran, težave z odvajanjem blata, glavobol in povišan krvni tlak, pogost vzrok obiska dežurne službe v porodnišnici pa so tudi okužbe (1).

OKUŽBE V POPORODNEM OBDOBJU

Kljub modernemu antibiotičnemu zdravljenju so okužbe v poporodnem obdobju eden pomembnejših vzrokov maternalne obolevnosti in umrljivosti. Najpogostejše se okužba pojavi v prvih desetih dneh po porodu. Vsaka okužba v poporodnem obdobju lahko vodi v napredovanje vnetja v sepso ali septični šok, zato jih je, če je le mogoče, treba preprečiti oziroma vsaj pravočasno prepoznati in ustrezno zdraviti (3). Vsako telesno temperaturo, povišano nad 38 °C, je v poporodnem obdobju treba obravnavati, poiskati izvor okužbe in jo ustrezno zdraviti (1).

Najpogostejša vnetja so endometritis, mastitis in vnetje porodne rane. Redkejši so abscesi v trebušni votlini, nekrotizirajoči fasciitis, septični tromboflebitis ali piogeni sakroiliitis in drugi zapleti (4).

Endometritis je najpogostejša okužba v poporodnem obdobju, pojavi se v 2 % po vaginalnem porodu in v 10–15 % po carskem rezu. Običajno je okužba maternične votline polimikrobna, z bakterijami, ki so del normalne vaginalne flore. Najpogostejši povzročitelji so streptokoki skupine B, aerobne po Gramu negativne bakterije (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* in *Proteus* spp.) ter anaerobne bakterije. Endometritis se klinično kaže s povišano telesno temperaturo, neprijetnim vonjem čišče, bolečinami v spodnjem delu trebuha in bolečo palpacijo maternice. Zdravimo ga s širokospektralnimi antibiotiki in antipiretiki (1).

Mastitis je vnetje tkiva dojke pri doječi ženski. Vzrok so lahko poškodovane bradavice, nepopolno izpraznjenje dojke (neredno dojenje, prevelika količina mleka, odvajanje

od dojenja) in uporaba črpalk za izbrizgavanje mleka iz dojk. Klinično se kaže z nenadno povišano telesno temperaturo, mrzlico in trdo, pordelo in bolečo dojko. Povzročitelji so bakterije kožne flore, najpogostejše stafilokoki. Okužbo zdravimo z antistafilokoknimi penicilini. Ob tem dojenja ni potrebno prekinjati. Če mastitis ni ustrezno zdravljen, lahko pride do abscesa dojke. Pojavi se pri približno 0,1 % doječih mater. V tem primeru antibiotično zdravljenje ni učinkovito, ampak sta potrebni kirurška incizija in drenaža. Klinična slika je podobna mastitisu, v dojki pa je tipati zatrdlino, ki fluktuirá (2).

Pogoste so tudi **okužbe ran**, okužba laparotomijske rane po carskem rezu je pogostejša kot okužba epiziotomijske rane po vaginalnem porodu. Najpogostejši povzročitelji so bakterije kožne in črevesne flore. Klinično se okužba rane kaže z rdečino v okolici rane, bolečino in zatrdlino pod rano ter dehiscenco rane, lahko pa jo spremljajo tudi povišana telesna temperatura in mrzlica. Metodi zdravljenja površinsko omejene okužbe rane sta lokalna oskrba in opazovanje, pri sistemskih znakih okužbe pa zdravimo s kombinacijo antibiotikov, ki pokrijejo tudi stafilokoke. Včasih je potrebno kirurško zdravljenje z drenažo abscesa (1).

OKUŽBE PO OPERATIVNIH POSEGIH PRI VAGINALNEM PORODU IN CARSKEM REZU

Carski rez in operativni posegi po vaginalnem porodu, kot so iztipanje maternice in ročno luščenje posteljice, povečajo tveganje za pojav okužb (5, 6). Najpogostejše se pojavi vnetje operativne rane, endometritis ali vnetje sečil (5). Okužbe po carskem rezu so resne in zelo pogoste, pojavijo se pri skoraj vsaki četrti porodnici, torej v 20–25 %. Endometritis po carskem rezu brez antibiotične profilakse se pojavi v največ 35 % (7). Za preprečevanje okužb ob carskem rezu so bile leta 2021 sprejete nove smernice WHO. Ob upoštevanju ustrezne higiene in toaleta rane ter z aktivnim iskanjem znakov vnetja za preprečevanje poporodnih okužb je v novih smernicah svetovano, da profilaktični odmerek antibiotika apliciramo vsaki porodnici, ki bo rodila s carskim rezom, ne glede na dejavnike tveganja za poporodno okužbo. Antibiotik naj bo ozkospektralen, aplikacija se priporoča v intravenski obliki, v enkratnem odmerku, vsaj 30–60 minut pred incizijo kože (7). V ameriški multicentrični raziskavi Tita in sodelavcev iz leta 2016 so ugotovili, da tveganje za poporodne okužbe po carskem rezu še dodatno zmanjša sočasna aplikacija 500 mg azitromicina i. v. (8). Od spremembe smernic je bilo objavljenih že nekaj raziskav, ki raziskujejo vpliv profilaktičnega antibiotičnega odmerka na mikrobiom novorojenčka. Aplikacija antibiotika naj ne bi povečala tveganja za alergijske bolezni v otroštvu. Raziskave, ki bodo pokazale dolgoročen vpliv na otroka, še potekajo (9).

OBRAVNAVA OKUŽB V POPORODNEM OBDOBJU V PORODNIŠNICI LJUBLJANA

V nadaljevanju predstavljamo zaplete s poudarkom na okužbah pri otročnicah po vaginalnem porodu in carskem rezu v Porodnišnici Ljubljana. Med letoma 2008 in 2023 je Porodnišnico Ljubljana obiskalo v povprečju 7,6 % otročnic po vaginalnem porodu (Slika 1) in 10,6 % po carskem rezu (Slika 2). Nekatere so se zaradi iste ali drugih težav vrnile večkrat. Najpogostejši vzrok po vaginalnem porodu je bil mastitis, sledile so krvavitve, po carskem rezu pa težave z operativno rano.

Delež zapletov po vaginalnem porodu



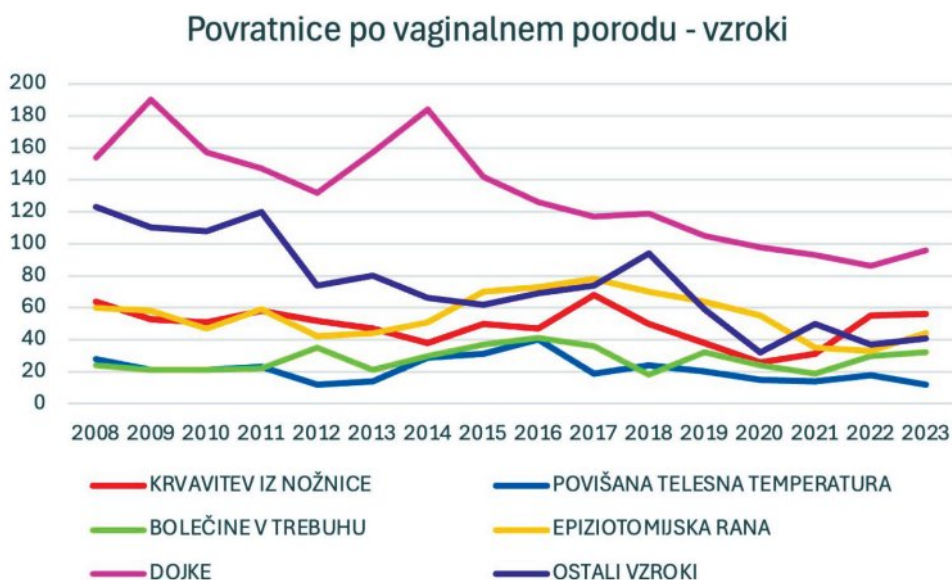
Slika 1. Delež zapletov po odpustu iz Porodnišnice Ljubljana po vaginalnem porodu v posameznem letu.

Delež zapletov po carskem rezu



Slika 2. Delež zapletov po odpustu iz Porodnišnice Ljubljana po carskem rezu v posameznem letu.

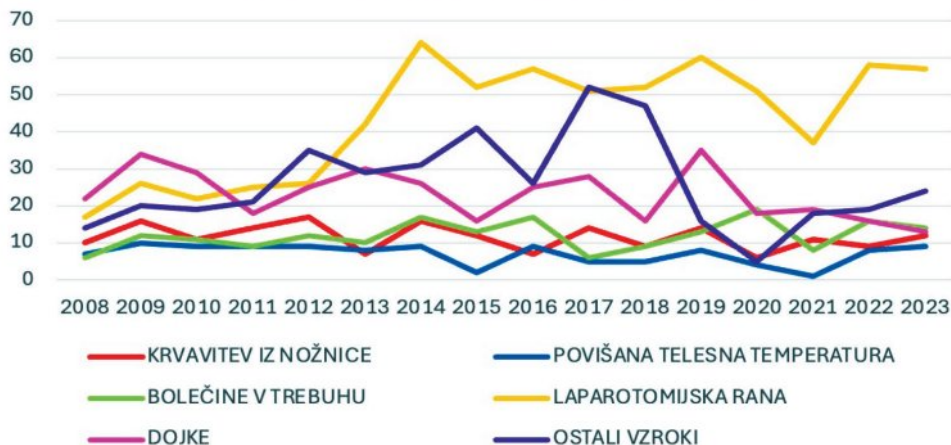
V zadnjih 16 letih je imelo 31 % povratnic težave z dojkami, najpogosteje zaradi zastoja mleka ali mastitisa ob dojenju. Po pogostosti je sledila skupina »ostali vzroki« z 20,8 % otročnic, v tej skupini so bile najpogostejše okužbe sečil, glavobol, povišan krvni tlak, globoka venska tromboza, kolaps in slabo počutje; 15,3 % otročnic pa je imelo težave z epiziotomijsko rano, med njimi najpogosteje dehiscenca rane ali bolečine v predelu šivov (Slika 3).



Slika 3. Vzroki zapletov po vaginalnem porodu v posameznem letu. (Ostali vzroki – okužbe sečil, glavobol, povišan krvni tlak, globoka venska tromboza, kolaps, slabo počutje. Epiziotomijska rana – vnetje, dehiscenca, hematoma in druge težave z rano. Dojke – mastitis, zastoja dojka.)

Po carskem rezu so bile med letoma 2008 in 2023 najpogostejši vzrok prihoda v Porodnišnico Ljubljana težave z laparotomijsko rano, in to kar pri 35,2 % otročnic. Največkrat je bil ugotovljen hematoma v rani. Vnetje laparotomijske rane se v povprečju pojavlja pri 6,9 % obravnavanih otročnic po carskem rezu. Drugi najpogostejši vzrok so bile težave z dojkami, mastitis ob dojenju je imelo 16 % otročnic (Slika 4).

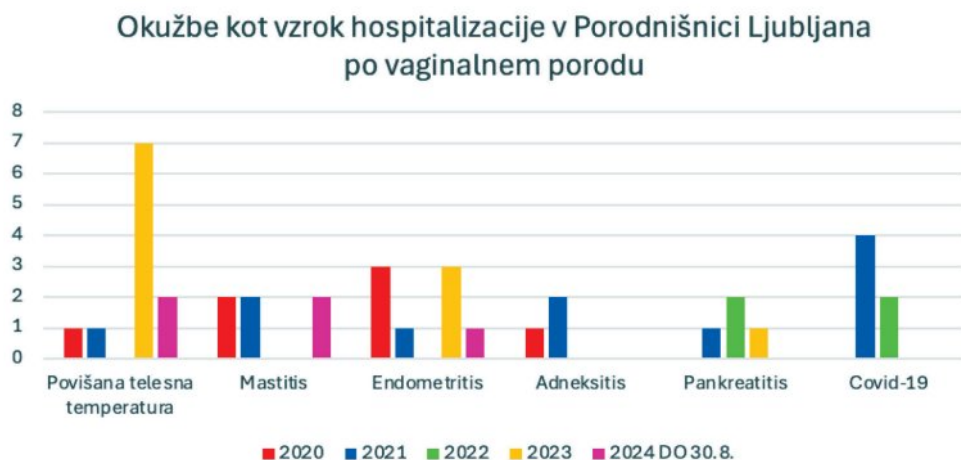
Povratnice po carskem rezu - vzroki



Slika 4. Vzroki zapletov po vaginalnem porodu v posameznem letu. (Ostali vzroki – okužbe sečil, glavobol, povišan krvni tlak, globoka venska tromboza, kolaps, slabo počutje. Laparotomijska rana – vnetje, dehiscenca, hematoma in druge težave z rano. Dojke – mastitis, zastojna dojka.)

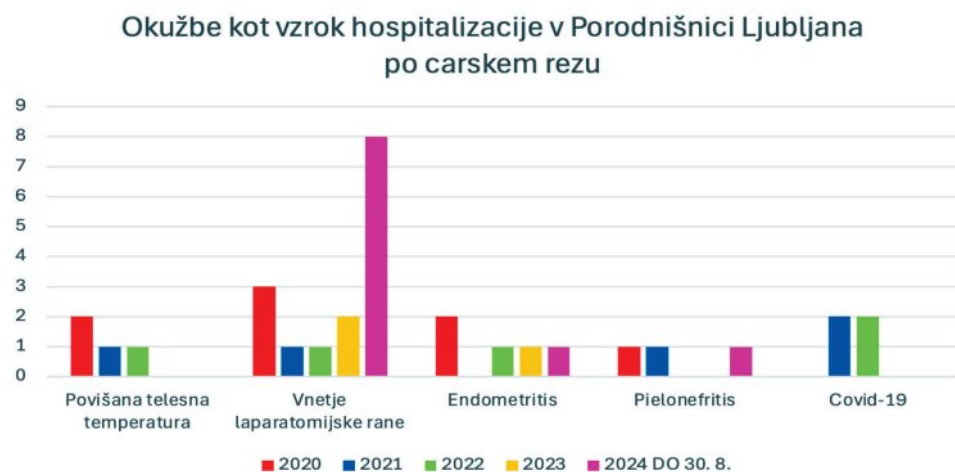
Nekatere otročnice, ki so obiskale Sprejemno-triažno ambulanto porodnišnice Ljubljana, so morale biti zaradi resnosti težav znova sprejete v porodnišnico. Pregledali smo dokumentacijo Porodnišnice Ljubljana za obdobje med 1. 1. 2020 in 30. 8. 2024 ter ugotovili, da je bilo od vseh obravnavanih otročnic z zapleti po vaginalnem porodu na oddelek za intenzivno perinatalno medicino Porodnišnice Ljubljana (OIPM) sprejetih v povprečju 33 žensk na leto, kar je 0,9 % otročnic, ki so rodile vaginalno. Po carskem rezu je bilo v porodnišnico znova sprejetih povprečno 22 otročnic, torej 2,3 % otročnic, ki so rodile s carskim rezom.

Otročnice, ki so bile po vaginalnem porodu znova hospitalizirane, so imele ob povišani telesni temperaturi najpogosteje še endometritis. Pri treh otročnicah se je po vaginalnem porodu razvil adneksitis, ena od njih je potrebovala laparoskopsko drenažo in lavo abscesa v trebušni votlini. V času epidemije COVID-19 je bilo šest otročnic sprejetih zaradi poslabšanja okužbe s SARS-CoV2 (Slika 5).



Slika 5. Vzroki okužb ponovno hospitaliziranih otročnic po vaginalnem porodu.

Pri otročnicah po carskem rezu, ki so bile ponovno hospitalizirane zaradi težav, je bil najpogostejši vzrok krvavitev, med okužbami pa vnetje laparotomijske rane. Takšnih otročnic je bilo v preiskovanem obdobju 15, približno tri na leto. Zaradi poslabšanja bolezni COVID-19 so bile v času epidemije sprejete štiri otročnice (Slika 6).

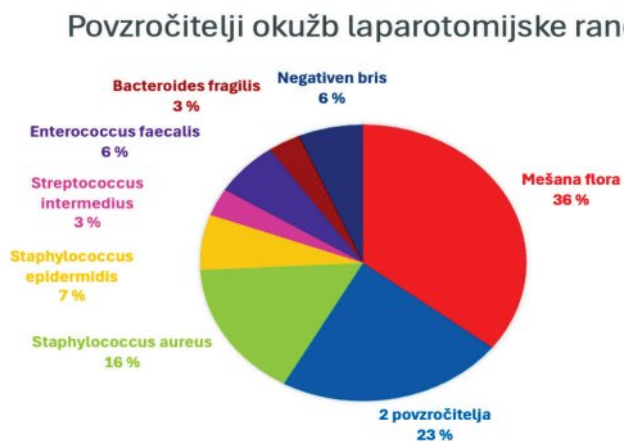


Slika 6. Vzroki okužb ponovno hospitaliziranih otročnic po carskem rezu.

Podrobneje smo pregledali podatke za otročnice z vnetjem laparotomijske rane po carskem rezu. Po naših podatkih je bilo v preiskovanem obdobju zaradi te težave obravnavanih 59 otročnic. Od teh je bilo znova hospitaliziranih 17. Ostale so bile obravnavane ambulantno, pri 16 je bil odvzet bris. Med preiskovankami je

72 % otročnic rodilo z urgentnim carskim rezom, 81 % je intraoperativno prejelo profilaktični odmerek Cefamezina 2 g i. v. Od pogostejših dejavnikov tveganja za okužbe rane je imelo 56 % otročnic ITM > 30 ter 31 % otročnic sladkorno bolezen. Njihova povprečna starost je bila 35 let.

Po pregledu pisne dokumentacije smo ugotovili, da je bil v preiskovanem obdobju le pri dveh otročnicah bris rane na patogene bakterije negativen. Najpogostejša je bila okužba z več povzročitelji (anaerobi – *Prevotella denticola*, *Peptoniphilus* spp., *Prevotella nigrescens*, *Fusobacterium periodonticum* in aerobi – *Providencia rettgeri*, *Enterococcus faecalis*) ter z vsaj dvema povzročiteljema (*Staphylococcus aureus* in *Serratia marcescens*; *Pseudomonas aeruginosa* in *E. coli*; *Streptococcus agalactiae* in *E. faecalis*). Pogosta pa je bila tudi okužba s po eno bakterijo (*S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus intermedius*, *E. faecalis* ter *Bacteroides fragilis*) (Slika 7).



Slika 7. Povzročitelji okužbe laparotomijske rane po carskem rezu. Mešana mikrobiota – *Providencia rettgeri*, *Enterococcus faecalis*, *Prevotella denticola*, *Peptoniphilus* spp., *Prevotella nigrescens*, *Fusobacterium periodonticum*. Dva povzročitelja – *Staphylococcus aureus* in *Serratia marcescens*; *Pseudomonas aeruginosa* in *Escherichia coli*; *Streptococcus agalactiae* in *E. faecalis*.

V porodnišnici Ljubljana v zadnjem letu opazamo naraščanje števila okužb predvsem laparotomijskih ran. V letu 2024 je bilo do konca avgusta zaradi okužbe laparotomijske rane hospitalno ali ambulantno obravnavanih 24 otročnic. Ob iskanju vzrokov za to rast nismo našli skupnega imenovalca – okužbe so povzročili različni povzročitelji, carski rezi so bili narejeni zaradi različnih razlogov in opravile so jih različne ekipe. Večina carskih rezov, po katerih se je pojavil zaplet z okužbo laparotomijske rane, je

bila urgentnih. V tem primeru so porodnice večinoma prejele profilaktični odmerek antibiotika intraoperativno in ne predoperativno, kot ga prejmejo skupine porodnic, ki imajo povečano tveganje za okužbo po elektivnem carskem rezu. Iz dostopnih podatkov, v primerjavi s prejšnjimi leti, opazamo naraščajoči trend uporabe brisa za mikrobiološko preiskavo povzročiteljev okužb laparotomijske rane. V letih 2022 in 2023 so bili odvzeti brisi pri 38 do 40 % klinično vnetih ran, do konca avgusta leta 2024 pa pri 83 % otročnic z vneto laparotomijsko rano (Slika 8).



Slika 8. Odvzeti brisi pri okužbah laparotomijske rane znova hospitaliziranih otročnic po carskem rezu.

ZAKLJUČEK

Okužbe v poporodnem obdobju so pogost zaplet. Največkrat se razvijejo mastitis, endometritis in vnetje operativne rane. Pogostejše so okužbe po carskem rezu ali operativnih posegih med porodom ali po njem. Za preprečevanje okužb po carskem rezu je pri vseh porodnicah, ki rodijo s carskim rezom, potrebna predoperativna antibiotična profilaksa v enkratnem odmerku. Ker je tveganje za zaplete ob vnetjih veliko, je pomembna preventiva za preprečevanje vnetij, v katero mora biti vključena tudi patronažna služba ter izobraževanje otročnic o dobri higieni in značilnostih vnetja. Ob pojavu znakov vnetja je pomembna zgodnja prepoznavna in ustrezno zdravljenje. Večino vnetij zdravimo z antibiotiki, včasih je potrebno tudi podporno simptomatsko zdravljenje. V redkih primerih je ob okužbah potreben ponoven sprejem v porodnišnico.

1. Pajntar M, Novak Antolič Ž, Lučovnik M. Nosečnost in vodenje poroda. Društvo medicinski razgledi; 2015.
2. Grosek Š, Lučovnik M, Smrkolj Š. Oskrba ploda med porodom in novorojenčka v porodnišnici. Društvo za pomoč prezgodaj rojenim otrokom, 2022.
3. Acosta CD, Knight M. Sepsis and maternal mortality. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2013;25(2):109–16.
4. Knowles SJ, O'Sullivan NP, Meenan AM, Hanniffy R, Robson M. Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: a prospective study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2015;122(5):663–71.
5. Tita AT, Rouse DJ, Blackwell S, Saade GR, Spong CY, Andrews WW. Emerging concepts in antibiotic prophylaxis for cesarean delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009;113(3):675–82.
6. Mohamed-Ahmed O, Hinshaw K, Knight M. Operative vaginal delivery and post-partum infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;56:93–106.
7. WHO recommendation on prophylactic antibiotics for women undergoing caesarean section. Geneva: World Health Organization; 2021.
8. Tita ATN, Szychowski JM, Boggess K, Saade G, Longo S, Clark E, et al. Adjunctive Azithromycin Prophylaxis for Cesarean Delivery. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1231–41.
9. Moore J, Navarro S, McCarthy K, Rashid RB, Phipps S, Amoako A, et al. State of the art: Intrapartum antibiotics in cesarean section, the infant microbiota and allergic diseases. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(7):811–20.

TESTIRANJE NOSEČNIC NA OKUŽBO Z VIRUSOM HIV

HIV SCREENING OF PREGNANT WOMEN

¹ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

² Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje, Gregorčičeva 5, 3000 Celje

³ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Nova Gorica, Vipavska cesta 13, 5000 Nova Gorica

⁴ Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, Šljajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

⁵ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: mario.poljak@mf.uni-lj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužba, HIV, nosečnost, vertikalni prenos, presejanje, prenos okužbe z matere na otroka

Okužba z virusom HIV je dosegla razsežnosti svetovne pandemije in je še vedno eden od največjih javnozdravstvenih problemov. Okužbe se pojavljajo tudi pri nosečnicah; tiste, ki za okužbo ne vedo, tvegajo prenos virusa na otroka že pred rojstvom – med porodom ali po njem. Tveganje za prenos virusa z matere na otroka, ki je najpogostejši način okužbe (95 %) s HIV pri otrocih, lahko zmanjšamo s prepoznavanjem okužbe in z učinkovitim protiretrovirusnim zdravljenjem nosečnice, z obporodno in s poporodno profilakso novorojencev, s pravilnim režimom dojenja ter z ustreznim izobraževanjem in informiranjem nosečnic.

Prvi korak k omejevanju vertikalnega prenosa je prepoznavanje žensk, okuženih s HIV. V večini evropskih držav se izvaja presejanje z zavrnitvijo, kjer nosečnice testirajo na HIV v sklopu rutinske predporodne oskrbe v prvem trimesečju. V Sloveniji je od leta 1993 do leta 2021 vsako drugo leto potekalo epidemiološko spremljanje okužbe s HIV pri nosečnicah, ki se je izvajalo kot nevezano anonimno testiranje priložnostnih vzorcev krvi, s katerim so v tem obdobju skupno odkrili 7 (0,005 %) okuženih nosečnic. Od oktobra 2021 je presejalno testiranje na HIV v prvem trimesečju nosečnosti postalo zakonsko obvezno. Od začetka organiziranega presejalnega testiranja do 30. 6. 2024

je bila med 36.128 nosečnicami, testiranimi v treh največjih slovenskih laboratorijih (76–78 % nosečnic v Sloveniji), odkrita ena s HIV okužena nosečnica, ki je imela že predhodno znano okužbo in je bila v času testiranja na uspešnem protiretrovirusnem zdravljenju.

ABSTRACT

KEY WORDS: *infection, HIV, vertical transmission, pregnancy screening, mother-to-child-transmission*

Human immunodeficiency virus (HIV) infection has reached the scale of a global pandemic and remains one of the major public health problems. Infections also occur in pregnant women; those unaware of it are at risk of transmitting the HIV to the child prenatally, during birth or after birth through breastfeeding. The risk of mother-to-child transmission of HIV, which is the most common way of HIV infection (95%) in children, can be reduced by diagnosing infection and consequent effective antiretroviral treatment of pregnant women, perinatal and postnatal prophylaxis of newborns applying proper breastfeeding practice and adequate education of pregnant women.

First step in reducing mother-to-child transmission of HIV is the identification of HIV-infected women. Most European countries practice opt-out screening, where pregnant women are tested for HIV as part of routine antenatal care in the first trimester. In Slovenia, epidemiological surveillance of HIV infection in pregnant women was conducted every two years from 1993 to 2021 as an unlinked anonymous testing of blood samples from pregnant women. The HIV prevalence estimate in pregnant women was 0.005% at that period. HIV screening in the first trimester of pregnancy became mandatory in October 2021. Since the beginning of organized HIV screening until June 30, 2024, among 36,128 pregnant women tested in the three largest Slovenian microbiology laboratories, one HIV-infected woman was identified, with already known HIV-positive status and on effective antiretroviral therapy.

Razširjenost človeškega virusa imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*, HIV) je eden večjih javnozdravstvenih problemov in pogost vzrok za obolevnost in umrljivost žensk in otrok, predvsem v manj razvitih državah sveta. Po ocenah programa Združenih narodov za HIV/aids (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; UNAIDS) na svetu živi skoraj 40 milijonov okuženih ljudi, od tega več kot 21,2 milijona žensk in 1,4 milijona otrok, mlajših od 14 let (1). Visok delež okužb s HIV pri ženskah in otrocih zasledimo v manj razvitih državah po svetu, medtem ko sta v razvitih državah, tudi v Sloveniji, deleža okuženih žensk (do 10 %) in otrok (manj kot 2 %) majhna (2, 3).

Glavni načini prenosa virusa so s krvjo, s spolnimi odnosi in z okužene matere na otroka. Prenos virusa z matere na otroka je najpogostejši način okužbe s HIV pri otrocih in predstavlja približno 95 % vseh primerov HIV/aidsa pri otrocih. Virus se lahko prenese z matere na otroka že med nosečnostjo (10–25 %), med porodom (75–90 %) in po porodu z dojenjem (do 10 %) (4). V večini primerov se okužba s HIV prenese tik pred porodom, če virus iz materine krvi zaide v otrokova obtočila, ali med samim porodom, ko pride otrok v stik z materino krvjo ali maternično–nožničnimi izločki. Možnost okužbe novorojenčka je večja, če pride do prezgodnjega razpoka mehurja, kar potrjuje domnevo, da se otroci v večini primerov okužijo v pozni nosečnosti ali ob porodu (5).

Višina materinega virusnega bremena je najpomembnejši napovedni dejavnik za prenos HIV z okužene matere na otroka, zato je ob odkritju okužbe s HIV za zmanjšanje tveganja prenosa virusa na novorojenca ključnega pomena pravočasna uvedba protiretrovirusnega zdravljenja pri okuženi nosečnici (6). Dokazano je, da tveganje za prenos HIV narašča z večanjem koncentracije virusa v materini krvi, vendar mejna koncentracija HIV RNA, ki bi zanesljivo napovedovala vertikalni prenos, ni določena (7).

Brez ustreznega protiretrovirusnega zdravljenja nosečnic ter obporodne in poporodne profilakse (preventivno dajanje protiretrovirusnih zdravil ob oziroma po porodu) je tveganje za prenos okužbe z matere na otroka tudi do 25-odstotno, medtem ko se z izvajanjem učinkovitega protiretrovirusnega zdravljenja ter obporodne profilakse tveganje za vertikalni prenos zmanjša na manj kot 2 % (8, 9, 10). Porod s carskim rezom in hranjenje otroka z mlečnim nadomestkom zmanjšata tveganje za prenos okužbe z matere na otroka, vendar po zadnjih dognanjih carski rez nima dodatnih koristi pri zmanjšanju tveganja vertikalnega prenosa okužbe pri ženski na

učinkovitem protiretrovirusnem zdravljenju in ob nezaznavnem virusnem bremenu v krvi v zadnjih tednih nosečnosti (11, 12). Zaradi vseh prednosti materinega mleka in dojenja je predmet nedavnih razprav in raziskav tudi to, ali je otroka potrebno hraniti z mlečno formulo, če se mati učinkovito zdravi in ima nezaznavno virusno breme v krvi.

STRATEGIJE PREPREČEVANJA PRENOSA HIV Z MATERE NA OTROKA

V strategijah za preprečevanje in nadzor okužb z virusom HIV in virusi hepatitisa, ki jih je leta 2016 in 2021 izdala Svetovna zdravstvena organizacija (WHO), je med zastavljenimi cilji tudi zmanjšanje prenosa HIV z matere na otroka na manj kot 2 % pri nedoječih materah in na manj kot 5 % pri doječih materah do leta 2030, kar bo mogoče doseči z vzpostavitvijo in doslednim izvajanjem nacionalnih smernic, dobro predporodno oskrbo, ki vključuje pravočasno in organizirano testiranje na HIV, z zagotavljanjem protiretrovirusnega zdravljenja žensk med nosečnostjo in po porodu, z zagotavljanjem zgodnje diagnoze okužbe s HIV pri novorojenčkih in takojšnjega zdravljenja vseh okuženih otrok (13, 14).

Prvi korak pri izvajanju strategij za zmanjšanje prenosa HIV z matere na otroka je prepoznavanje žensk, okuženih s HIV. Po priporočilih ameriških centrov za nadzor bolezni (*Centers for Disease Control, CDC*) se na HIV testira vse nosečnice v zgodnjem prenatalnem obdobju v vsaki nosečnosti. V zadnjem trimesečju nosečnosti (pred 36. tednom) se na HIV testira vse ženske, stare med 15 in 45 let, ki so z območja s povečano pojavnostjo HIV/aids; ženske, ki so obravnavane v zdravstveni ustanovi, kjer je s predporodnim presejanjem odkrita vsaj ena okužba s HIV na 1000 pregledanih žensk; ženske z znanim visokim tveganjem za okužbo s HIV (ženske, ki so intravenske uživalke drog; ženske, katerih spolni partner je intravenski uživalec drog; ženske, ki prakticirajo spolne odnose za denar ali droge; spolne partnerke osebe z okužbo s HIV; ženske, ki so med aktualno nosečnostjo imele novega ali več kot enega spolnega partnerja) in ženske, ki imajo znake akutne okužbe s HIV (15). Ženske, ki niso bile testirane na HIV med nosečnostjo, je potrebno testirati ob porodu, kar sicer ne prepreči obporodne okužbe s HIV, omogoči pa zgodnjo diagnozo ter zdravljenje novorojenca in matere (8, 15).

Po ameriških in kanadskih smernicah je pri ženskah, ki pred ali med porodom niso bile testirane na HIV, močno priporočeno testiranje neposredno v poporodnem obdobju. Če ženske testiranje zavrnejo, je priporočeno testirati na HIV njihove novorojenčke za ugotavljanje prisotnosti okužbe (8). Če sta mati ali novorojenček

pozitivna na protitelesa proti HIV, je potrebno novorojenčka takoj testirati na HIV z molekularnim testom za dokaz prisotnosti virusnega genoma, če je le mogoče, v 48 urah po rojstvu. Če je molekularni test pozitiven na HIV, je treba prekiniti poporodno protiretrovirusno profilakso in po posvetu s pediatrom infektologom uvesti protiretrovirusno zdravljenje novorojenčka (8). Pri HIV-seronegativni ženski s sumom na akutno okužbo s HIV med nosečnostjo, med porodom ali med dojenjem, je potrebno opraviti molekularno testiranje čim prej, saj so lahko testi za dokaz prisotnosti protiteles na začetku okužbe s HIV negativni (8).

Strategije testiranja nosečnic na prisotnost okužbe s HIV v vsaki državi narekujejo nacionalne smernice in priporočila. Predporodno presejanje na HIV je lahko organizirano na več načinov:

- presejanje s privolitvijo – nosečnici se ponudi testiranje, in če se z njim strinja, mora podati izrecno soglasje (angl. *opt-in screening*),
- presejanje z zavrnitvijo – nosečnica je obveščena, da bo testiranje potekalo kot del predporodne oskrbe, test bo opravljen, razen če sama to izrecno odkloni (angl. *opt-out screening*),
- univerzalno presejanje, kar pomeni, da je testiranje na voljo vsem in je lahko obvezno ali prostovoljno,
- selektivno presejanje, kar pomeni, da je testiranje namenjeno samo za izbrano populacijo (npr. intravenske uživalke drog).

Predporodno presejanje na HIV običajno poteka kot večstopenjsko serološko testiranje. Prvi korak je presejalni serološki test. Za presejalno testiranje na HIV se po najnovejših smernicah uporabljajo presejalni encimsko-imunski testi četrte generacije (v literaturi zasledimo tudi izraz kombinirani test), ki poleg protiteles anti-HIV zaznajo tudi virusno beljakovino p24, odlikuje pa jih zelo visoka občutljivost (največkrat > 99,85 %) in relativno nizka cena (16). Če rezultat presejalnega testa ni negativen, osebo obvezno dodatno testiramo z bolj specifičnimi potrditvenimi serološkimi testi, ki obenem ločijo med okužbo s HIV-1 in HIV-2. Zaradi večje občutljivosti presejalnih testov četrte generacije lahko okužbo s HIV v povprečju odkrijemo prej kot s presejalnimi testi tretje generacije, ki odkrivajo samo protitelesa anti-HIV, še zgodnejše odkrivanje okužbe pa omogočajo testi za pomnoževanje virusnega genoma, vendar so dražji in tehnično zahtevnejši (17). Testi za pomnoževanje virusnega genoma (npr. verižna reakcija s polimerazo, PCR) se uporabljajo za prepoznavanje aktivne okužbe s HIV pri dojenčkih in določanje virusnega bremena HIV (8).

V večini držav Evropske unije in v drugih razvitih državah (Združeno kraljestvo, Švica, Kanada, ZDA) je testiranje na HIV del standardne oskrbe nosečnic v zgodnji nosečnosti (8, 18, 19). Po poročilu evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (*European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC*) iz leta 2016 je bilo presejalno testiranje na HIV priporočeni del predporodne oskrbe nosečnic v 24 od 27 tedanjih članic Evropske unije, z izjemo Madžarske in Romunije, ki v času priprave tega dokumenta nista imeli izdelanih smernic in priporočil za predporodno presejanje na infekcijske bolezni (HIV, virus hepatitisa B, virus hepatitisa C, rdečke) oziroma nacionalnih smernic za predporodno oskrbo, ter Slovenije, ki je testiranje nosečnic na HIV uvedla oktobra 2021 (19, 20, 21).

Do leta 2016 je bila najpogostejša strategija prenatalnega testiranja na HIV v petnajstih članicah Evropske unije presejanje z zavrnitvijo, kjer so bile nosečnice testirane na HIV v okviru rutinske predporodne oskrbe, razen če so izrecno odklonile testiranje. Strategija testiranja, kjer se je nosečnicam ponujalo testiranje na HIV po izrecnem predhodnem soglasju, se je izvajala v šestih članicah (tudi na Severnem Irskem), medtem ko se je na Češkem, Slovaškem in v Španiji izvajalo univerzalno s sistematičnim testiranjem vseh nosečnic. Romunija in Slovenija sta izvajali ciljno predporodno presejanje na HIV med ženskami, ki si injicirajo droge (19).

V večini članic Evropske unije je priporočeno predporodno presejanje na HIV v prvem trimesečju nosečnosti, medtem ko se na Irskem in Malti testiranje izvaja takoj ob začetku predporodne oskrbe. V Estoniji, Litvi, na Slovaškem in v Španiji je priporočena ponovitev testiranja na HIV v tretjem trimesečju nosečnosti. V Franciji, Grčiji, na Irskem, v Italiji in na Norveškem so pozneje v nosečnosti ponovno testirali tiste ženske, ki so bile uvrščene v tvegane skupine, kot jih je opredelila vsaka od naštetih držav. Tvegane skupine na Irskem vključujejo noseče ženske, ki so aktivne intravenske uživalke drog; nosečnice, katerih partnerji imajo znano okužbo s HIV; nosečnice, katerih partner je iz države z veliko razširjenostjo HIV; nosečnice, katerih partner ima visoko tveganje za okužbo s HIV ali ima neznani HIV-status. Za ženske, ki niso bile testirane v zgodnji nosečnosti, se na Danskem, v Franciji, Nemčiji, Grčiji, na Irskem, v Latviji, Španiji in v Združenem kraljestvu priporoča presejanje na HIV ob porodu (19).

Pokritost testiranja v prvem trimesečju je bila več kot 95-odstotna v osmih članicah Evropske unije, pokritost testiranja kadarkoli med nosečnostjo pa več kot 95-odstotna v dvanajstih. V nekaterih državah je ponovno testiranje pozneje v nosečnosti bodisi

splošno priporočilo (Estonija, Litva, Slovaška in Španija) ali priporočilo samo za tvegane skupine (Francija, Grčija, Irska, Italija in Norveška) (19).

Podatke o predporodnem presejanju na HIV, na podlagi katerih spremljajo in vrednotijo učinkovitosti predporodnih presejalnih programov za HIV, zbirajo in analizirajo na nacionalni ravni le v nekaj članicah Evropske unije, medtem ko v nekaterih državah trenutno nimajo vzpostavljenega niti sistema evidentiranja vseh primerov prenosa HIV z matere na otroka (19).

TESTIRANJE NOSEČNIC NA HIV V SLOVENIJI

V Sloveniji, ki velja za državo z relativno nizko prevalenco okužbe s HIV med splošno populacijo in tudi med nosečnicami, je od leta 1993 potekalo nevezano anonimno testiranje priložnostnih vzorcev krvi nosečnic na okužbo s HIV, ki se je izvajalo izključno za namene epidemiološkega spremljanja deleža okuženih nosečnic s HIV in ne za ugotavljanje okužbe s HIV pri posameznicah (22). Epidemiološko spremljanje okužbe s HIV je koordiniral Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) v skladu z določili Zakona o zdravstveni dejavnosti (23, 24) in slovensko Strategijo preprečevanja in obvladovanja okužbe s HIV za obdobje 2010–2015 ter slovensko Nacionalno strategijo za preprečevanje in obvladovanje okužbe s HIV 2017–2025 (25, 26). Od leta 1993 (od leta 1995 vsako drugo koledarsko leto) do oktobra 2021 je potekalo zbiranje serumov nosečnic v laboratorijih za serološko diagnostiko sifilisa po vsej državi.

Testiranje anonimiziranih vzorcev serumov na protitelesa proti HIV se je do leta 2014 izvajalo na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani (IMI MF UL), od leta 2014 do 2021 pa v Nacionalnem laboratoriju za zdravje, okolje in hrano (NLZOH) (27). Od leta 1998 so bili vsi vzorci serumov najprej testirani v skupinah 12 vzorcev na prisotnost protiteles proti HIV-1/0/2 z encimsko-imunskim testom tretje generacije. Posamezni serumi iz reaktivnih skupin so bili ponovno testirani z uporabo istega testa, posamezni vzorci večkrat reaktivni na encimsko-imunskem testu pa so bili dodatno testirani s testom HIV Western Blot 2.2 (Genelabs Diagnostics, Singapur). Vzorec je bil opredeljen kot anti-HIV-pozitiven glede na pozitiven rezultat potrditvenega testa Western blot (22).

V obdobju od leta 1993 do 2021 je bilo zbranih skupno 137.381 serumskih vzorcev nosečnic, kar je predstavljalo skoraj 45 % vseh porodnic v tistem obdobju, med katerimi je bilo prepoznanih sedem (0,005 %) s HIV okuženih nosečnic. Do leta 2009 je bila prepoznana največ ena s HIV okužena nosečnica na leto, v letih 2011 in 2015

pa sta bili med 7231 in 9295 nevezano anonimno testiranimi nosečnicami odkriti po dve ženski, okuženi s HIV (Preglednica 1 – združuje podatke, povzete po virih 22, 27 in 28).

Preglednica 1. *Okužbe s HIV med nosečnicami, prepoznane v okviru programa nevezanega anonimnega testiranja priložnostnih vzorcev krvi v Sloveniji v obdobju od 1993 do 2021.*

Leto	Število testiranih nosečnic	Število nosečnic, okuženih s HIV	Delež nosečnic, okuženih s HIV (%)	Število porodov
1993	9875	0	0	19.913
1994	10.369	0	0	19.521
1995	8528	0	0	18.877
1997	5834	0	0	17.957
1999	6900	1	0,01	17.310
2001	8146	0	0	17.306
2003	7544	0	0	16.917
2005	8008	1	0,01	17.939
2007	8963	0	0	19.585
2009	8072	1	0,01	21.484
2011	7231	2	0,03	21.567
2013	9574	0	0,0	20.634
2015	9295	2	0,02	20.001
2017	9256	0	0,0	19.706
2019	8440	0	0,0	18.432
2021	11.346	0	0,0	18.692
Skupaj	137.381	7	0,005	306.841

V letu 2020 je bil prijavljen tudi primer okužbe s HIV pri sedemletnem otroku, kjer je bila okužba prenesena z matere na otroka pred ali med porodom leta 2013 ali po njem, vzorec nosečnice najverjetneje ni bil vključen v nabor vzorcev za nevezano anonimno testiranje priložnostnih vzorcev krvi v tem letu (27).

Oktober 2021 smo v Sloveniji uvedli nacionalno organizirano presejalno testiranje nosečnic na HIV, ki se v skladu z Zakonom o nalezljivih boleznih in po Navodilih za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni izvede v sklopu prvega sistematičnega pregleda do 12. tedna nosečnosti (20, 21).

Po podatkih o številu testiranj na HIV med nosečnicami, ki so jih za ta prispevek zbrali največji slovenski laboratoriji, ki izvajajo tovrstno testiranje – to so Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino (ZTM), laboratoriji NLZOH ter IMI MF UL –, je

bilo v obdobju od 23. 10. 2021, ko so stopila v veljavo nova navodila, do 30. 6. 2024 testiranih 36.128 nosečnic, med katerimi je bila v prvi polovici leta 2024 prepoznana ena s HIV okužena nosečnica (Preglednica 2). Okužba ni bila novoodkrita, saj je nosečnica imela že prej znano HIV-okužbo in je bila v času testiranja na uspešnem protiretrovirusnem zdravljenju.

Ker ne obstaja osrednji nacionalni register nosečnic, testiranih na HIV, ni mogoče natančno ugotoviti, kakšen delež nosečnic je bil testiran na HIV v sklopu organiziranega presejalnega programa. Podatki največjih slovenskih laboratorijev, ki izvajajo tovrstno testiranje in so zbrali podatke za ta prispevek (podatki zajemajo 76–78 % slovenskih nosečnic v letih 2022 in 2023) (28), nakazujejo izjemno nizko prevalenco okužbe s HIV med nosečnicami. Za nadaljnje izboljšanje učinkovitosti presejalnega programa za odkrivanje okužbe s HIV med nosečnicami je potrebno tako nosečnice kot ginekologe spodbujati k izvajanju testiranja na HIV v skladu z zakonskimi določili, saj bomo le z doslednim testiranjem, prepoznavanjem in dokumentiranjem HIV-statusa nosečnic ter uvedbo centralnega nacionalnega registra nosečnic, testiranih na HIV, lahko oblikovali in izvajali ukrepe za preprečevanje neonatalne okužbe s HIV.

Preglednica 2. Število nosečnic, okuženih s HIV, ugotovljeno pri organiziranem presejalnem testiranju na HIV v največjih slovenskih laboratorijih, ki izvajajo tovrstno testiranje (ZTM, NLZOH, IMI MF UL) v obdobju od 23. 10. 2021 do 30. 6. 2024 (podatki zajemajo 76–78 % slovenskih nosečnic v letih 2022 in 2023).

Obdobje	Število testiranih nosečnic	Število nosečnic, okuženih s HIV
23. 10. 2021–31. 12. 2021	2915	0
2022	13.601	0
2023	12.791	0
1. 1. 2024–30. 6. 2024	6821	1
Skupaj	36.128	1

ZAKLJUČEK

Število novih okužb novorojenčkov in otrok se je, predvsem v državah v razvoju, občutno zmanjšalo po uvedbi protiretrovirusnega zdravljenja mater, dosledne perinatalne profilakse, pravilnega režima dojenja, obveznega testiranja nosečnic na HIV ter ustreznega izobraževanja in informiranja nosečnic (8, 29, 30).

Pomemben korak k preprečevanju prenosa okužbe s HIV z matere na otroka je Slovenija naredila z zakonsko vključitvijo testiranja na HIV v perinatalno oskrbo nosečnic, saj lahko le z aktivnim iskanjem s HIV okuženih nosečnic učinkovito preprečimo širjenje okužbe s HIV v predporodnem, obporodnem in poporodnem obdobju.

Z doslednim zbiranjem rezultatov presejalnega testiranja na HIV, s spremljanjem incidence vertikalnih prenosov okužbe s HIV in dejavnikov tveganja ter z vzpostavitev kazalnikov za spremljanje in vrednotenje učinkovitosti nacionalnih presejalnih programov bomo lahko nacionalne programe predporodne oskrbe izboljšali, predporodne presejalne programe razširili na najbolj ogrožene populacije in se približali želenemu cilju, to je preprečitvi prenosa okužbe s HIV z matere na otroka.

LITERATURA

1. UNAIDS. Fact Sheet 2024. Global HIV Statistics. Geneva: UNAIDS 2024 epidemiological statement [citirano 2024 Sept 05]. Dosegljivo na: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf.
2. 2021 HIV and AIDS Global Snapshot. Pregnant Women, Children and Adolescents. New York: UNICEF 3 United Nations [citirano 2024 Sept 05]. Dosegljivo na: [https://www.childrenandaids.org/sites/default/files/2021-11/211130_HIV%20Global%20Snapshot%20\(Final\).pdf](https://www.childrenandaids.org/sites/default/files/2021-11/211130_HIV%20Global%20Snapshot%20(Final).pdf).
3. Klavs I, Kustec T, Berlot L, et al. Okužba s HIV v Sloveniji v letu 2022. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2023 [citirano 2024 Sept 05]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/okužba-s-hiv-v-sloveniji/>.
4. Čižman M, Karner P, Vovko T. Okužba s HIV v nosečnosti in pri otroku. In: Tomažič J, Strle F, eds. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014. p. 495–9.
5. Babič DZ, Poljak M, Seme K et al. Diagnostika okužb s HIV pri novorojencih. In: Golle A, Petrovec M, eds. Okužbe v nosečnosti in obporodnem obdobju. Ljubljana: Medicinski razgledi. 2006; 45 (Suppl 3): 127–31.
6. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med. 1996;335(22):1621–9.
7. John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha DA, et al. Correlates of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission: association with maternal plasma HIV-1 RNA load, genital HIV-1 DNA shedding, and breast infections. J Infect Dis. 2001; 183(2):206–12.
8. Moore DL, Allen UD. HIV in pregnancy: Identification of intrapartum and perinatal HIV exposures. Paediatr Child Health. 2019;24(1):42–9.
9. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Women and Infants' Transmission Study Group. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002;29(5):484–94.
10. European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2005;40(3):458–65.
11. Kennedy CE, Yeh PT, Pandey S, et al. Elective cesarean section for women living with HIV: a systematic review of risks and benefits. AIDS. 2017;31(11):1579–91.
12. de Vincenzi I, Kesho Bora Study Group. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2011;11(3):171–80.
13. World Health Organization. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. Geneva: World Health Organization; 2022 [citirano 2024 Sept 05]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779>.
14. World Health Organization. Regional Office for Europe. Action plan for the health sector response to HIV in the WHO European Region. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2017

- [citirano 2024 Sept 05]. Dosegljivo na: <https://iris.who.int/handle/10665/329423>.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Screening and Testing for HIV, Viral Hepatitis, STD & Tuberculosis in Pregnancy. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2024 [citirano 2024 Sept 05]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/pregnancy-hiv-std-tb-hepatitis/php/screening/index.html>.
 16. Branson BM, Owen SM, Wesolowski LG, et al. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations [internet]. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories; 2014 [citirano 2024 Sept 05]. Dosegljivo na: <http://dx.doi.org/10.15620/cdc.23447>.
 17. Poljak M, Bogovac Ž, Seme K. Retrovirusi. In: Poljak M, Petrovec M, eds. Medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 219–50.
 18. Marcus U. HIV infections and HIV testing during pregnancy, Germany, 1993 to 2016. Euro Surveill. 2019;24(48):1900078.
 19. European Centre for Disease Prevention and Control. Antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility in the EU/EEA. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2016 [citirano 2024 Sept 05]. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/antenatal-screening-HIV-hepatitis-B-syphilis-rubella-EU.pdf>.
 20. Državni zbor RS. Zakon o nalezljivih boleznih. Uradni list RS št. 33/2006 [citirano 2024 Sept 05]. Dosegljivo na: <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200633&stevilka=1348>.
 21. Državni zbor RS. Pravilnik o dopolnitvah Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Uradni list RS št. 162/2021 [citirano 2024 Sept 05]. Dosegljivo na: https://www.uradni-list.si/_pdf/2021/Ur/u2021162.pdf.
 22. Klavs I, Poljak M. Unlinked anonymous monitoring of human immunodeficiency virus prevalence in high- and low-risk groups in Slovenia, 1993–2002. Croat Med J. 2003;44(5):545–9.
 23. Državni zbor RS. Zakon o zdravstveni dejavnosti (uradno prečiščeno besedilo). Uradni list RS št. 23/2005. [citirano 2024 Sept 05]. Dosegljivo na: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2005-01-0778/zakon-o-zdravstveni-dejavnosti-uradno-precisceno-besedilo-zzdej-upb2>.
 24. Državni zbor RS. Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zdravstveni dejavnosti /ZZDej-J/. Uradni list RS, št. 64/2017 [citirano 2024 Sept 05]. Dosegljivo na: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2017-01-3026?sop=2017-01-3026>.
 25. Vlada Republike Slovenije. Strategija preprečevanja in obvladovanja okužbe s HIV za obdobje 2010–2015. [citirano 2024 Sept 05]. Dosegljivo na: https://www.gov.si/gone?src=http://www.mz.gov.si&url=http://mz.arhiv-spletisc.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javno_zdravje_09/Strategija_HIV_310310web.pdf.
 26. Vlada Republike Slovenije. Nacionalna strategija preprečevanja in obvladovanja okužbe s HIV 2017–2025. [citirano 2024 Sept 05]. Dosegljivo na: <https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/Preventiva-in-skrb-za-zdravje/nalezljive-bolezni/nac-strat-HIV-2017.pdf>.
 27. Klavs I, Kustec T, Berlot L, et al. Okužba s HIV v Sloveniji v letu 2021. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2022 [citirano 2024 Sept 05]. Dosegljivo na: <https://nizj.si/nalezljive-bolezni/okužba-s-hiv-v-sloveniji/>.
 28. **Porodi v letu 2023.** Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2024 [citirano 2024 Sept 13]. Dosegljivo na: <https://nizj.si/podatki/porodi-v-letu-2023/>.
 29. Janssen RS. Implementing HIV Screening. Clin Infect Dis. 2007;45(Suppl 4):S226–31.
 30. Gutema G, Tola HH, Fikadu D, et al. Positivity rate, trend and associated risk factors of mother-to-child transmission of HIV among HIV-exposed infants. BMC Pediatr. 2023;23(1):283. doi: 10.1186/s12887-023-04074-2.

PRESEJALNO TESTIRANJE NOSEČNIC NA OKUŽBI S HBV IN HCV: KDAJ, KAKO, ZAKAJ?

SCREENING FOR HBV AND HCV DURING PREGNANCY: WHEN, HOW, WHY?

¹ Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

² Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: mojca.maticic@kclj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: virus hepatitisa B, virus hepatitisa C, nosečnost, testiranje, Slovenija

Prenos okužb z virusom hepatitisa B (HBV) in/ali virusom hepatitisa C (HCV) z matere na otroka preprečujemo na več načinov, saj imamo na voljo različne preventivne ukrepe, od univerzalnega predizpostavitvenega cepljenja dojenčkov proti hepatitisu B do odkrivanja klinično nezaznavnih kroničnih okužb pri nosečnicah in ustreznega ukrepanja. S profilaktičnim protivirusnim zdravljenjem visoko viremičnih nosečnic ter aktivne in pasivne imunizacije njihovih novorojencev takoj po porodu lahko skoraj povsem preprečimo prenos HBV. S trenutno razpoložljivimi postopki prenosa HCV z okužene matere na novorojenca ne moremo popolnoma preprečiti, lahko pa z opustitvijo določenih indiciranih invazivnih posegov tveganje za prenos nekoliko zmanjšamo. Zato je v času nosečnosti ključnega pomena čimprej odkritje okužb s HBV in/ali HCV ter ustrezno ukrepanje. Mednarodna in slovenska priporočila svetujejo univerzalno presejalno testiranje nosečnic na HBV in testiranje nosečnic s tveganim vedenjem na HCV. Še učinkoviteje bi bilo, če bi pri ženskah v rodni dobi, kronično okuženih s HBV in/ali HCV, še pred zanositvijo okužbo odkrili in jo ustrezno nadzorovali (HBV) oziroma pozdravili (HCV).

ABSTRACT

KEY WORDS: *hepatitis B virus, hepatitis C virus, pregnancy, testing, Slovenia*

There are different approaches to help prevent mother-to-child transmission (MTCT) of hepatitis B virus (HBV) and/or hepatitis C virus (HCV) infections including universal pre-exposure vaccination of infants against hepatitis B, and diagnosing HBV and/or HCV infection during early pregnancy which can lead to an appropriate management. MTCT of HBV can be very effectively prevented by the introduction of chemoprophylaxis in highly viremic pregnant women and passive plus active immunisation of their newborns immediately after delivery. MTCT of HCV cannot be prevented effectively, however exclusion of some indicated invasive procedures may lower the risk of HCV transmission. Therefore, it is of vital importance to diagnose both infections as early as possible during pregnancy. International and Slovenian guidelines recommend universal testing of all pregnant women for HBV, and testing for HCV only in those at risk for infection. However, the most effective approach is to diagnose chronic, usually asymptomatic HBV/HCV infection in females already during their childbearing age, before getting pregnant, and manage (HBV) or/and cure (HCV) it appropriately.

UVOD

Osem let po sprejetju strategije Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za eliminacijo okužb z virusom hepatitisa B (angl. *hepatitis B virus*, HBV) in virusom hepatitisa C (angl. *hepatitis C virus*, HCV) kot javnozdravstvenega problema, s katero naj bi v svetu do leta 2030 za 90 % zmanjšali število na novo okuženih in za 60 % zmanjšali število smrti zaradi teh okužb, ta še ni obrodila želenih sadov (1). Leta 2024 je SZO razglasila, da je ob tuberkulozi virusni hepatitis najpogostejši vzrok smrti zaradi okužb (2). Čeprav je incidenca okužb s HBV in HCV v zadnjih petih letih nekoliko upadla, pa je umrljivost zaradi posledic obeh kroničnih okužb narasla. Leta 2022 jim je podleglo kar 1,3 milijona ljudi, bodisi zaradi ciroze in odpovedi delovanja jeter ali zaradi primarnega raka jeter (angl. *hepatocellular carcinoma*, HCC), ki je edino rakavo obolenje, katerega incidenca v zadnjih desetih letih narašča, ob tem pa aktivnosti za njegovo preprečevanje niso vključene med priporočila SZO ali Evropske unije (EU) za preprečevanje raka (3). Kar 86% teh smrti je mogoče pripisati kronični okužbi s HBV. Kljub učinkovitemu in varnemu cepljenju proti hepatitisu B ter odličnim diagnostičnim in terapevtskim možnostim, ki omogočajo ozdravitev hepatitisa C in dobro obvladljivost hepatitisa B, je v svetovnem merilu le 13% okuženih s HBV oziroma 36% s HCV diagnosticiranih in zgolj 3% okuženih s HBV oziroma 36% s HCV zdravljenih (2).

Problem tiči predvsem v dolgotrajnem, največkrat brezsimptomnem poteku obeh kroničnih okužb, ki se ju okuženi desetletja ne zaveda, dostikrat pa tudi v samem zdravstvenem sistemu, ki ne omogoča preproste in vsesplošne dostopnosti testiranja in nato ustrezne obravnave na novo odkritih oseb, okuženih s HBV in/ali HCV. Ena od rešitev ponuja sistematično presejalno testiranje na okužbi, tako v skupinah s tveganim vedenjem kot tudi v splošni populaciji (2). Ena takih skupin so nosečnice.

OKUŽBA Z VIRUSOM HEPATITISA B

Okužba s HBV je glavni vzrok kroničnega hepatitisa in z njo povezane smrtnosti, ki ostaja kljub učinkovitemu cepivu in cenovno dostopnemu zdravljenju visoka, saj je posledicam okužbe s HBV leta 2022 podleglo kar 14/100.000 ljudi. Po zadnjih podatkih SZO iz leta 2024 ocenjujejo, da je v svetu kronično okuženih 254 milijonov ljudi, leta 2022 pa se jih je na novo okužilo 1,3 milijona (2). Čeprav ima v Evropi velika večina držav nacionalne programe cepljenja otrok proti hepatitisu B in cepljenja večjemu tveganju za okužbo izpostavljenih skupin, se je tu še leta 2023 na novo okužilo 18.000 ljudi, po ocenah pa je kronično okuženih kar 10,6 milijona ljudi. V Sloveniji ocenjujemo, da je razširjenost okuženih s HBV med 0,5 in 0,9 % (4).

Virus hepatitisa B se nahaja v krvi in različnih telesnih tekočinah. Za prenos okužbe sta poleg krvi najpomembnejši semenska tekočina in slina. Prenaša se z okuženo krvjo in krvnimi pripravki (transfuzija okužene krvi ali krvnih pripravkov, menjava pribora med osebami, ki injicirajo droge– OID, neprofesionalno prebadanje kože/ sluznic in tetovaža, incidenti v zdravstvu), s spolnimi stiki ter z okužene matere na otroka (v 10 % že znotrajmaternično) (5).

Prenos HBV z matere na otroka je najpomembnejši način prenosa v visoko endemičnih predelih, medtem ko v nizko endemičnih predelih prevladujejo spolni prenos, prenos med OID ter prenos z naključnimi vbodi, vendar večino svetovnega bremena okužbe s HBV še vedno predstavlja prav vertikalni prenos ob porodu. V Sloveniji so rezultati nacionalne raziskave pokazali, da je skoraj 20 % kronično okuženih s HBV, obravnavanih pri specialistu, navajalo okužbo znotraj družine, kar je tudi najpogostejši dejavnik tveganja(6).

Medtem ko se le pri 5–10% oseb, akutno okuženih s HBV, razvije kronična okužba, se le-ta razvije pri kar 90 % otrok, ki se okužijo ob rojstvu oziroma v prvem letu življenja. Približno 70 % bolnikov s kronično okužbo s HBV ima blage, neznačilne simptome in znake, z občasno povišanimi koncentracijami serumskih aminotransferaz. Pri ostalih 30 % bolnikov so prisotni za jetrno obolenje značilni simptomi in znaki; pri

Zato je izjemnega pomena, da preprečimo čim več okužb, povezanih s prenosom z matere na plod oziroma novorojenca. Raziskave kažejo, da carski rez v primerjavi z vaginalnim porodom ne zmanjša možnosti prenosa okužbe, dojenje pa ne poveča tveganja za prenos HBV na novorojenca (7). Glede na zadnja priporočila Evropskega združenja za raziskave jeter (angl. *European Association for the Study of the Liver*, EASL) se carski rez priporoča samo v Aziji pri nosečnicah s prisotnim antigenom e HBV (HBeAg) in visokim virusnim bremenom HBV DNK ($>7 \log 10$ kopij/ml), ki med nosečnostjo niso prejele protivirusnih učinkovin (7).

Prenos HBV z matere na novorojenca lahko močno zmanjšamo z določenimi ukrepi tako pri nosečnici kot tudi novorojencu. Zato so vse vodilne mednarodne organizacije na čelu s SZO na tem področju sprejele ustrezna priporočila.

UKREPI ZA PREPREČEVANJE PRENOSA OKUŽBE Z MATERE NA OTROKA

Prenos HBV z matere na novorojenca lahko preprečujemo na več načinov: s predali poizpostavitvenim cepljenjem otrok/novorojencev in kemoprofilakso okužene nosečnice oziroma s kombinacijo teh ukrepov. Najbolje pa je, če je okužba s HBV odkrita in ustrezno obravnavana/zdravljena že pred nosečnostjo, s čimer omogočimo aviremijo v času nosečnosti, ki zelo zmanjša možnost prenosa okužbe na plod/novorojenca (7). Priporočeno zdravilo v času nosečnosti je tenofovirdizoproksilfumarat (TDF).

MEDNARODNA PRIPOROČILA ZA PREPREČEVANJE PRENOSA OKUŽBE Z VIRUSOM HEPATITISA B Z MATERE NA OTROKA

V svojo strategijo eliminacije HBV je SZO že leta 2016 vključila priporočilo o treh odmerkih cepiva proti hepatitisu B za otroke in poporodni odmerek cepiva proti hepatitisu B za preprečevanje perinatalnega prenosa pri nosečnicah s prisotnim plaščnim (angl. *surface*) antigenom HBV (HBsAg) (1). Ker obporodni ali zgodnji poporodni prenos predstavljata v svetovnem merilu najpomembnejši način okužbe s HBV, je SZO leta 2017 priporočila prvi odmerek cepiva proti hepatitisu B za vse novorojence čim prej po rojstvu(8). Globalni podatki kažejo, da je leta 2023 začetni porodni odmerek uvedlo 117 držav članic, le 83% dojenčkov pa je prejelo tretji odmerek cepiva proti hepatitisu B (2).

Leta 2024 je SZO objavila posodobljena priporočila za preprečevanje in zdravljenje oseb, kronično okuženih s HBV (9). V njih je zapisano, da se morajo vse nosečnice testirati na HBsAg vsaj enkrat in po možnosti čim bolj zgodaj v času nosečnosti. Vsem

HBsAg-pozitivnim nosečnicam s plazemsko viremijo ≥ 200.000 IU/ml HBV DNK ali prisotnim HBeAg se svetuje profilaksa s TDF za preprečitev znotrajmaterničnega, ob- in poporodnega prenosa okužbe s HBV, ki naj jo prejema od drugega trimesečja nosečnosti in vsaj do konca poroda oziroma bolje do zaključka cepilne sheme dojenčka; če test določanja HBV DNK ali HBeAg ni na voljo, naj prejmejo tako profilakso vse HBsAg-pozitivne nosečnice.

Nadalje SZO svetuje, naj bodo vsi dojenčki cepljeni s prvim odmerkom cepiva čim prej po rojstvu, najbolje znotraj prvih 24 ur, čemur naj sledita še dva oziroma trije odmerki cepiva (9). Zaključena shema cepljenja dojenčkov glede na dosedanja dognanja nudi zaščito pred okužbo s HBV v >95 %. Kljub aktivni imunizaciji se torej 5–10 % novorojencev HBsAg-pozitivnih mater vseeno okuži s HBV (10), zato vsi otroci HBsAg-pozitivnih mater takoj po porodu ob aktivni imunizaciji z rekombinantnim cepivom prejmejo tudi hiperimune B imunoglobuline (HBIG). Raziskave o učinkovitosti predporodne uporabe HBIG pri HBsAg-pozitivnih nosečnicah niso dokazale zmanjšanja možnosti prenosa HBV z matere na otroka, ne glede na materino virusno breme HBV DNK (10).

Akcijski plan SZO za Evropo do leta 2025 predvideva 95-odstotno univerzalno precepljenost otrok s tremi odmerki cepiva proti hepatitisu B, 90 % presejalno testiranih na HBsAg in 90 % novorojencev HBsAg-pozitivnih mater, cepljenih v prvih 24 urah po rojstvu (11). Zadnje poročilo Evropskega centra za preprečevanje in nadzor bolezni (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) navaja, da so v 27 državah EU že vzpostavljeni univerzalni predporodni presejalni programi za nosečnice (12). Le tri države EU še niso uvedle nacionalnega programa univerzalnega cepljenja otrok proti hepatitisu B (Danska, Finska, Islandija). Medtem ko je zadnji dve zahtevi akcijskega plana dosegla večina držav EU, je le 10 držav že doseglo 95-odstotno univerzalno popolno precepljenost otrok.

Tudi Centri za nadzor in preprečevanje bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) v ZDA priporočajo presejalno testiranje na HBsAg za vse nosečnice med vsako nosečnostjo, po možnosti že v prvem trimesečju, ne glede na status cepljenja ali predhodno testiranje (Preglednica 1) (13).

Preglednica 1. Povzetek mednarodnih priporočil za preprečevanje prenosa virusa hepatitisa B z matere na otroka (2, 7, 12, 13). (ECDC – Evropski center za preprečevanje in nadzor bolezni, CDC – Centri za nadzor in preprečevanje bolezni, SZO – Svetovna zdravstvena organizacija, EASL – Evropsko združenje za raziskave jeter, HBsAg – plaščni antigen virusa hepatitisa B)

Organizacija in leto izdaje	ECDC 2016	CDC 2024	SZO 2024	EASL 2023
Čas prvega testiranja	Prvo trimesečje	Prvo trimesečje	Prvo trimesečje	Prvo trimesečje
Testirana protitelesa	HBsAg	HBsAg	HBsAg	HBsAg
Cepljenje novorojenčkov HBsAg-pozitivnih mater	Da*	Da*	Da*	Da*
Aplikacija HBIG	poporodno	poporodno	poporodno	poporodno

*v prvih 24 urah po rojstvu

PRIPOROČILA V SLOVENIJI

V Sloveniji je preventivno cepljenje proti hepatitisu B od decembra leta 1997 vključeno v nacionalni program obveznega cepljenja otrok (14). Med letoma 1997–2020 je bilo cepljenje umeščeno v program pred vstopom v devetletko, torej so proti hepatitisu B cepljeni otroci rojeni po letu 1992. Od leta 2020 dalje pa se izvaja cepljenje dojenčkov pri treh mesecih starosti s šestvalentnim cepivom v treh odmerkih (15). Glede na podatke Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) je v šolskem letu 2022/23 tretji odmerek cepiva proti hepatitisu B prejelo 72,7 % otrok obveznikov (16) in 98,3 % dojenčkov (17). Poleg otrok je cepljenje proti hepatitisu B obvezno tudi za določene skupine prebivalstva s povečanim tveganjem za okužbo (15).

Od leta 1994 dalje v Sloveniji vse nosečnice rutinsko testiramo na prisotnost HBsAg, praviloma pri prvem sistematičnem preventivnem pregledu do 12. tedna nosečnosti (18). Ker je danes precejšen delež nosečnic že bil rutinsko cepljen proti hepatitisu B v okviru obveznega cepljenja otrok, bi lahko tistim, rojenim po letu 1992 ali znano cepljenim, opravili le test uspešnosti cepljenja (antiHBs), rojenim pred letom 1992 ali znano necepljenim pa test antiHBc in ob pozitivnem rezultatu dodatno še test HBsAg. To je bilo sicer leta 2023 zapisano v *Pravilniku o spremembah in dopolnitvah Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva nosečnic na primarni ravni* (19). Vendar pa vsa mednarodna priporočila, vključno s SZO, svetujejo poenoten pristop testiranja nosečnic s testom dokaza prisotnosti HBsAg, kar je primer dobre prakse od leta 1997 tudi v Sloveniji in se bo po priporočilu infektologov izvajalo še naprej (Preglednica 2) (20).

Nosečnice, ki so HBsAg-pozitivne, redno nadzoruje infektolog, ki glede na priporočila EASL uvede tudi profilakso s TDF (7). Vsi novorojenci HBsAg-pozitivnih mater v prvih 12 urah po rojstvu prejmejo odmerek HBIG in prvi odmerek cepiva proti hepatitisu B. Slovenska nacionalna raziskava o epidemioloških, viroloških in kliničnih značilnostih slovenskih bolnikov, kronično okuženih s HBV, je pokazala, da je po uvedbi obveznega testiranja nosečnic na HBsAg in obveznega cepljenja otrok proti hepatitisu B statistično značilno upadlo število HBsAg-pozitivnih otrok slovenskega

porekla (21). Primerjava števila s HBV okuženih otrok, rojenih do leta 1994, s številom tistih, rojenih po letu 1995 (po uvedbi obveznih nacionalnih ukrepov za nosečnice in novorojence) je pokazala statistično značilno manj otrok, kronično okuženih s HBV v drugem obdobju. Ti rezultati prvič v Sloveniji dokazujejo, da sta obvezno cepljenje otrok proti hepatitisu B in testiranje nosečnic na HBsAg pomembno zmanjšala razširjenost kronične okužbe s HBV med otroki v Sloveniji. V letu 2018 smo na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja (KIBVS) v Ljubljani, kjer pediatri infektologi vodijo vse s HBV okužene otroke v Sloveniji, obravnavali štiri otroke s kroničnim hepatitisom B, vendar njihovi starši niso slovenski državljani. Zadnji s HBV kronično okužen otrok slovenskih staršev, obravnavan na KIBVS, je bil rojen leta 1996 (21).

Trenutno izvajamo nacionalno multidisciplinarno retrospektivno raziskavo, v katero smo vključili vse HBsAg-pozitivne nosečnice, testirane v Sloveniji med letoma 1995 in 2015, in njihove novorojence, s ciljem analizirati ustreznost ukrepanja pri nosečnici, materi in novorojencu/dojenčku. Na temelju analize epidemioloških, kliničnih in viroloških podatkov bomo po potrebi posodobili nacionalne smernice obravnave HBsAg-pozitivnih nosečnic in njihovih novorojencev.

Preglednica 2. Slovenske smernice za presejalno testiranje nosečnic na okužbo z virusom hepatitisa B in ustrezno ukrepanje (20). (HBsAg – plaščni antigen virusa hepatitisa B, antiHBc – protitelesa proti beljakovini c virusa hepatitisa B, antiHBs – protitelesa proti plaščnemu antigenu virusa hepatitisa B, / – se ne izvaja)

Nosečnica nima tveganega vedenja*			
HBsAg	AntiHBc	AntiHBs	Ukrep
negativen	/	/	brez ukrepanja ¹
pozitiven	/	/	- takojšnja napotitev nosečnice k infektologu ² - imunizacija novorojenca
Nosečnica ima tvegano vedenje*			
HBsAg	AntiHBc	AntiHBs	Ukrep
negativen	pozitiven	pozitiven	brez ukrepanja ³
negativen	pozitiven	negativen	ponoviti HBsAg pred porodom ⁴
negativen	negativen	pozitiven	brez ukrepanja ⁵
negativen	negativen	negativen	- cepljenje nosečnice proti hepatitisu B ⁶ - ponoviti HBsAg pred porodom
pozitiven	negativen	negativen	- takojšnja napotitev nosečnice k infektologu ² - imunizacija novorojenca

**tvegano vedenje: injiciranje drog, tvegano spolno vedenje; ¹ni okužena z virusom hepatitisa B; ²okužena z virusom hepatitisa B; ³prebolela okužbo z virusom hepatitisa B v preteklosti; ⁴možnost prebolelega hepatitisa B v preteklosti ali lažno pozitiven rezultat; ⁵stanje po uspešnem cepljenju proti hepatitisu B; ⁶pred nosečnostjo še ni bila okužena z virusom hepatitisa B*

OKUŽBA Z VIRUSOM HEPATITISA C

Okužba s HCV prav tako predstavlja pomemben globalen javnozdravstveni problem. Po zadnjih podatkih SZO iz leta 2024 je v svetu 50 milijonov ljudi okuženih s HCV (2). Ocenjeno je, da je med njimi 14,9 milijona okuženih žensk, starih med 15 in 49 let (2). Leta 2022 je 240.000 ljudi podleglo posledicam okužbe s HCV, ki je že postala najpogostejši vzrok za HCC v Evropi (22). Kljub poznavanju preventivnih ukrepov, preprostim diagnostičnim postopkom in odličnim terapevtskim možnostim z zdravili, delujočimi neposredno na virus, ki okužbo dokončno pozdravijo, se je v svetu leta 2022 na novo okužilo milijon ljudi, le v Evropi 126.000, ki so se pridružili 8,6 milijona okuženim (2). Po zadnjih ocenah ECDC imamo v Sloveniji drugo najnižjo prevalenco okužbe s HCV v državah EU (0,07 %), kar je plod skoraj 30-letnega sistematičnega pristopa k obravnavi okužbe s HCV (23).

Okužba s HCV se najpogosteje prenaša prek perkutanega stika z okuženo krvjo (intravenska/intranazalna uporaba nedovoljenih drog, transfuzija okužene krvi/ krvnih pripravkov pred uvedbo obveznega testiranja darovane krvi, neprofesionalno tetoviranje/prebadanje telesa, naključni vbod z okuženo iglo, menjava osebne opreme z okuženim) (24). Možna, a redka sta spolni prenos HCV (večinoma med moškimi, ki imajo spolne odnose z moškimi) in prenos z okužene matere na otroka. Slednji ni pogost, a je vertikalni prenos vendar le glavni način okužbe s HCV v populaciji otrok (25). Po zadnjih podatkih ECDC iz leta 2022 je tak način prenosa zaznan pri 1% na novo okuženih v 18 državah EU, kar 64 % vseh okužb pa je pri OID (12).

Akutna okužba s HCV je večinoma brezsimptomna in pri treh četrтинah preide v kronično okužbo, ki je običajno desetletja brez značilnih bolezenskih znakov jetrnega obolenja in se pri 20–40% okuženih konča s cirozo ali s HCC (1–5 % letno) (24). Zato je tudi tu izrednega pomena, da okužbo pravočasno odkrijemo in pozdravimo, še preden nastopijo življenjske ogrožajoče posledice. Žal pa so tovrstna protivirusna zdravila kontraindicirana v času nosečnosti (26). V primeru okužbe s HCV v nosečnosti se tako na eni strani pojavi skrb za zdravje matere in na drugi skrb za zdravje otroka. Za ustrezno ukrepanje pa mora biti okužba prepoznana.

OKUŽBA Z VIRUSOM HEPATITISA C V NOSEČNOSTI

Sistematični pregled in metaanaliza Abbasija in sodelavcev o seroprevalenci HCV med nosečnicami v 53 državah sveta je pokazala, da se ta giblje med 1,72 in 3,57 %. Večja je pri nosečnicah, ki živijo v državah z nizkimi dohodki, pri HIV-pozitivnih nosečnicah in nosečnicah, ki si injicirajo droge. V Sloveniji je ocenjena seroprevalenca HCV med nosečnicami 0,13% (27).

Do perinatalnega prenosa lahko pride pri nosečnicah s HCV RNK, zaznavno v krvi. S sistematičnim pregledom in metaanalizo 109 člankov so ocenili, da je verjetnost vertikalnega prenosa HCV s HCV RNK-pozitivne matere na otroka 5,8%, v primeru sočasne nezdravljene okužbe s HIV pa 10,8% (28). Ponovna analiza podatkov s korekcijo glede verjetnih spontano prebolelih okužb je verjetnost vertikalnega prenosa ocenila na 7,2%, v primeru sočasne nezdravljene okužbe s HIV pa na 12,1% (29). Verjetnost prenosa HCV z matere na plod ni odvisna od genotipa virusa, prav tako ni jasno določena koncentracija virusa v krvi, pri kateri zanesljivo pride do prenosa (30). Z večjim tveganjem za prenos HCV je povezana materina viremija HCV RNK nad 1.000.000 IU/ml in krvavitev kadarkoli v času nosečnosti (31). Prenos okužbe z matere na plod v eni nosečnosti ne poveča tveganja za prenos HCV v naslednjih nosečnostih. Prav tako tveganje za prenos HCV ni odvisno od trajanja okužbe pri materi in je enako v prvi kot v vseh naslednjih nosečnostih (32).

Sama nosečnost nima negativnega vpliva na potek okužbe s HCV. Serumske ravni aminotransferaz se v času nosečnosti znižajo in po porodu znova zvišajo na izhodiščno raven. Koncentracija HCV RNK pa v času nosečnosti naraste, običajno doseže najvišjo raven v tretjem trimesečju, in po porodu upade (33, 34). Omenjene laboratorijske spremembe so najverjetneje posledica imunosupresivnega učinka nosečnosti.

Kronična okužba s HCV pa ima negativen vpliv tako na zdravje matere kot na zdravje otroka. S HCV okužene nosečnice imajo med nosečnostjo pomembno zvišano incidenco intrahepatičneolestaze, ki se pojavlja dvajsetkrat pogosteje kot pri neokuženih nosečnicah, kjer jo zaznamo pri 0,2–2,5% (35). Intrahepatičnaolestaza je v nosečnosti povezana s povečanim tveganjem intrauterine smrti, zato je odkrivanje s HCV okuženih nosečnic in njihovo redno spremljanje izrednega pomena (36, 37). Novorojenčki mater, okuženih s HCV, imajo pogosteje nižjo porodno težo, so majhni za gestacijsko starost, pogosteje so prezgodaj rojeni in pogosteje potrebujejo hospitalizacijo v enoti intenzivne terapije (38).

UKREPI ZA PREPREČEVANJE PRENOSA OKUŽBE Z MATERE NA OTROKA

Žal danes še nimamo na voljo cepiva proti hepatitisu C. Prav tako z zdravili, direktno delujočimi na HCV, ne moremo zdraviti niti nosečnic niti novorojencev, saj je to zdravljenje priporočeno šele od starosti treh let (39). Zato je potrebno izkoristiti vse ostale, posredne načine preprečevanja prenosa okužbe.

Način poroda (vaginalni porod ali carski rez) ne vpliva na verjetnost perinatalnega prenosa HCV (40). Določeni posegi oziroma postopki v času nosečnosti in poroda pa lahko verjetnost prenosa okužbe z matere na plod/novorojenca povečajo. Virusno RNK lahko, a redko zasledimo v plodovnici, zato je mogoče, da amniocenteza plod izpostavi okužbi s HCV (41). Po nekaterih podatkih naj amniocenteza ne bi povečala tveganja za perinatalni prenos, vendar so bili podatki pridobljeni na majhnem številu opazovanih oseb.

Za druge invazivne perinatalne posege, kot je biopsija horionskih resic, pa nimamo nikakršnih podatkov o morebitnem povečanju tveganja za vertikalni prenos HCV. Smernice ameriškega Združenja za perinatalno medicino (angl. *Society for Maternal-Fetal Medicine*, SMFM) priporočajo, da se v primeru potrebe po dodatnih invazivnih perinatalnih diagnostičnih preiskavah odločitev sprejme skupaj s starši, po njihovi seznanitvi z omejenimi podatki oziroma z majhnim tveganjem vertikalnega prenosa (42). S povečanim tveganjem za vertikalni prenos HCV pa so povezani podaljšan čas od razpoka ovojev, uporaba internega nadzorovanja ploda med porodom in epiziotomija (43, 44), zato smernice SMFM odsvetujejo rutinsko uporabo teh postopkov, razen kadar so nujno potrebni (42).

POMEN TESTIRANJA NOSEČNIC NA OKUŽBO Z VIRUSOM HEPATITISA C

Z izjemo perinatalnega obdobja veliko žensk ne obiskuje redno zdravnika in ne opravlja preventivnih zdravstvenih pregledov, nekatere niti nimajo urejenega zdravstvenega zavarovanja. Obdobje nosečnosti je tako okno priložnosti, ko lahko nosečnico poleg testiranja na HIV in HBV testiramo še na HCV. Odkrivanje okužbe s HCV v času nosečnosti omogoča ustrezno obravnavo nosečnice kot tudi ustrezno vodenje nosečnosti in poroda z namenom zmanjševanja možnosti vertikalnega prenosa okužbe. Poleg tega nam omogoča prepoznavo dojenčkov in otrok, ki potrebujejo nadaljnje spremljanje in testiranje na okužbo s HCV (45). Kronična okužba s HCV le redko povzroči zdravstvene težave v otroštvu. Ker stopnja fibroze napreduje s trajanjem okužbe, se lahko pri perinatalno okuženih osebah razvije napredovala bolezen jeter že v zgodnjih odraslih letih, kar lahko z zgodnjim odkrivanjem in zdravljenjem okužbe preprečimo (46). Poznavanje okužbe pri materi vodi v nadzorovano spremljanje možnosti za okužbo pri novorojencu s primarnim

testiranjem na HCV RNK med 7. in 17. mesecem starosti in v primeru dokazane okužbe v zdravljenje hepatitisa C s pangenotipskimi zdravili pri starosti vsaj treh let ali več (39).

Testiranje nosečnic na HCV na podlagi dejavnikov tveganja za okužbo podceni število oseb, ki bi potrebovale testiranje in zdravljenje. Težava je tako na strani zdravstvenega osebja, ki pogosto ne prepozna vseh vedenj in situacij, ki predstavljajo tveganje za prenos okužbe, kot tudi na strani nosečnic, ki zaradi stigme ne razkrijejo vedno morebitnih dejavnikov tveganja (47–49). Raziskava Koniarsa in sodelavcev je pokazala, da je zgolj 41,9% zdravstvenih delavcev pravilno prepoznalo vse dejavnike tveganja za okužbo s HCV (49). Več teoretičnih izračunov je za območje ZDA prikazalo model univerzalnega presejalnega testiranja nosečnic na HCV kot stroškovno učinkovitega, celo na območju Havajev, ki imajo z 0,07% najnižjo prevalenco kronične okužbe s HCV v ZDA in je enaka ocenjeni prevalenci okužbe s HCV v Sloveniji (23, 50, 51).

MEDNARODNA PRIPOROČILA ZA TESTIRANJA NOSEČNIC NA OKUŽBO Z VIRUSOM HEPATITISA C

Priporočila za testiranje nosečnic na okužbo s HCV se med različnimi predeli sveta precej razlikujejo.

V Evropi ECDC priporoča testiranje nosečnic na HCV le v primeru, da obstajajo dejavniki tveganja za okužbo s HCV (52). Po podatkih ECDC iz let 2016/17 je bila le v šestih državah EU (22 %) sprejeta nacionalna strategija presejalnega testiranja vseh nosečnic na HCV.

Priporočila SZO svetujejo testiranje vseh nosečnic na HCV le na visoko endemičnih območjih za to okužbo, sicer pa se testiranje opravi le v primeru dejavnikov tveganja za okužbo (npr. OID) (2).

V ZDA od leta 2010 zaznavajo vztrajno naraščanje števila tako akutnih kot evidentiranih kroničnih okužb s HCV. Leta 2018 so imeli kar trikratno povečanje števila akutnih okužb, najvišja incidenca pa je bila med populacijo v reproduktivnem obdobju (53). Do leta 2018 so bila tudi v ZDA priporočila CDC za testiranje nosečnic na HCV omejena zgolj na tiste z znanimi dejavniki tveganja za okužbo. Leta 2018 pa so v odgovor na povečevanje števila akutnih okužb izšla priporočila Ameriškega združenja za infektivne bolezni (angl. *Infectious Diseases Society of America*, IDSA) in Ameriškega združenja za preučevanje bolezni jeter (angl. *American Association for the Study of the Liver Disease*, AASLD), ki priporočajo presejalno testiranje na HCV

vseh nosečnic, in sicer v vsaki nosečnosti (54). Temu so leta 2020 sledila obnovljena priporočila CDC, ki svetujejo presejalno testiranje na antiHCV vseh nosečnic v vsaki nosečnosti, razen v okoljih, kjer je prevalenca okužbe s HCV < 0,1% (45).

PRIPOROČILA V SLOVENIJI

V Sloveniji smernice priporočajo testiranje na HCV le pri tistih nosečnicah, ki imajo tvegano vedenje za okužbo s HCV, kar so najpogostejše OID (20). Ocenjena prevalenca okužbe s HCV v Sloveniji je namreč 0,07 %, večino aktualno okuženih pa predstavljajo OID, pri katerih je prevalenca okužbe precej višja (23). Danes ocenjujemo, da je v Sloveniji nekaj več kot 1000 ljudi okuženih s HCV, več kot dve tretjini med njimi pa je oseb, ki si injicirajo droge ali so to počele v preteklosti.

Test antiHCV se opravi že pri prvem preventivnem pregledu nosečnice in se v primeru negativnega izvida ponovi čez 12 in 24 tednov, tik pred porodom pa se opravi test HCV RNK (Preglednica 2). Ta se opravi tudi v primeru pozitivnega izvida antiHCV za potrditev aktualne okužbe s testom HCV RNK. Vse nosečnice, ki so HCV RNK-pozitivne, se po nacionalnih smernicah takoj napoti k infektologu za virusne hepatitis v nadaljnjo obravnavo (20). Po porodu oziroma po dojenju nosečnico takoj začnemo zdraviti s protivirusnimi zdravili (26). Novorojence HCV RNK-pozitivnih mater pa po sprejetih nacionalnih smernicah nadzoruje infektologpediater na KIBVS.

Preglednica 3. Slovenska priporočila testiranja nosečnic s tveganim vedenjem za okužbo z virusom hepatitisa C (20). (antiHCV – protitelesa proti virusu hepatitisa C, HCV RNK – ribonukleinska kislina virusa hepatitisa C)

Nosečnica ima tvegano vedenje*		
AntiHCV	HCV RNK	Ukrep
negativen	negativen	Ponoviti HCV RNK pred porodom
pozitiven	negativen	Ponoviti HCV RNK čez 12 tednov/24 tednov/pred porodom
pozitiven	pozitiven	Takojšnja napotitev nosečnice k infektologu

* tvegano vedenje: injiciranje drog

ZAKLJUČEK

Za preprečevanje prenosa okužb s HBV in/ali HCV z matere na otroka imamo na voljo več preventivnih ukrepov, od cepljenja dojenčkov proti hepatitisu B do odkrivanja klinično nezaznavnih kroničnih okužb pri nosečnicah in ustreznega ukrepanja. Z uvajanjem profilaktičnega protivirusnega zdravljenja okuženih nosečnic ter aktivne in pasivne imunizacije novorojencev takoj po porodu lahko prenos HBV skoraj

povsem preprečimo. Žal pa s trenutno razpoložljivimi postopki ne moremo preprečiti prenosa HCV z okužene matere na novorojenca, lahko pa z opustitvijo določenih indiciranih invazivnih posegov tveganje za prenos nekoliko zmanjšamo. Zato je v primeru okužbe s HCV pri ženskah v rodni dobi bistvenega pomena odkritje okužbe, njeno takojšnje zdravljenje in ozdravitev še pred zanositvijo. Glede okužbe s HBV se svetuje preventivno cepljenje populacije proti hepatitisu B, v primeru prisotne kronične okužbe s HBV pa njeno čimprejšnje odkritje, reden nadzor pri infektologu in po potrebi zdravljenje še pred zanositvijo.

LITERATURA

1. World Health Organisation (WHO). Global health sector strategies on viral hepatitis, 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. Geneva: WHO; 2016[citirano 2024 Sept 30]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIV-2016.06>.
2. WorldHealthOrganisation (WHO). Global hepatitis report 2024: actionforaccess in low- andmiddle-incomecountries. Geneva: WHO; 2024[citirano 2024 Sept 30]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>.
3. European Union (EU) Commission. Europe'sBeatingCancer Plan. Brussels: EU Commission; 2023[citirano 2024 Sept 30]. Dosegljivo na: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_23_421.
4. European Centre forDiseasePreventionandControl (ECDC).Annualepidemiologicalreportfor 2022. Stockholm: ECDC; 2022[citirano 2024 Sept 30].Dosegljivo na: [athttps://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER%20HEPB%202022_0.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER%20HEPB%202022_0.pdf).
5. Matičič M. Hepatitis B. In: Tomažič J, Strle F, ur. Infekcijske bolezni. 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. p.357–63.
6. Kmet Lunaček N. Klinične, epidemiološke in virološke značilnosti bolnikov s kronično okužbo z virusom hepatitisa B v Sloveniji [doktorsko delo]. Ljubljana; 2017.
7. EuropeanAssociationfortheStudyoftheLiver (EASL). EASL Clinicalpracticeguidelines on the management ofliverdiseases in pregnancy. J Hepatol. 2023;79(3):768–828.
8. World Health Organisation (WHO). Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV, syphilis and hepatitis B virus. Geneva: World Health Organization; 2021.
9. World Health Organisation (WHO). Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2024.
10. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, et al. An algorithmforriskassessmentandinterventionofmother to childtransmissionof hepatitis B virus. ClinGastroenterolHepatol. 2012;5:452–9.
11. WorldHealthOrganizationRegional Office forEurope (WHO Europe). Regionalactionplansforending AIDS andtheepidemicsof viral hepatitis andsexuallytransmittedinfections 2022–2030.Copenhagen: WHO Europe; 2023 [citirano 2024 Sept 30]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289058957>.
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). ECDC Evidence brief: Prevention of hepatitis B and C in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2024.
13. CentersforDiseasesPreventionandControl (CDC). Clinicaltestinganddiagnosisfor hepatitis B. Atlanta: CDC; 2024 [citirano 2024 Sept 30].Dosegljivona: <https://www.cdc.gov/hepatitis-b/hcp/diagnosis-testing/index.html>.
14. Program imunoprofilakse in kemoprofilakse za leto 1998. Uradni list RS, št.69/95.

15. Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2024. Ljubljana: NIJZ, 2024 [citirano 2024 Sept 30].Dosegljivona: https://nijz.si/wp-content/uploads/2024/06/Navodila-za-izvajanje-IP-2024_fin.pdf.
16. Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). Preliminarno poročilo o precepljenostišolskih otrok v Sloveniji v šolskem letu 2022/2023. Ljubljana: NIJZ, 2024 [citirano 2024 Sept 30].Dosegljivona: https://nijz.si/wp-content/uploads/2023/09/22112023_preliminarno_porocilo_solarji_2022-2023-1.pdf.
17. Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). Precepljenost predšolskih otrok v Sloveniji v letu 2023 – preliminarni podatki. Ljubljana: NIJZ, 2024 [citirano 2024 Sept 30].Dosegljivona: https://nijz.si/wp-content/uploads/2024/03/Predsolški-otroci_precepljenost_2023_preliminarno-porocilo_21032024.pdf.
18. Seme K, Komloš Fujs K, Poljak M. Presejalno testiranje na okužbo z virusom hepatitisa B v nosečnosti. *Med Razgl.* 2006;45Suppl3:21–3.
19. Pravilnik o spremembi Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Uradni list RS, št. 18/24.
20. Matičič M. Nosečnice – smernice za testiranje na HBV, HCV in SPO. 2023 [citirano 2024 Sept 29]. Dosegljivona: <https://perinatologija.si/wp-content/uploads/2023/05/NOSECNICE-%E2%80%93smernice-za-testiranje-na-HBV-HCV-in-SPO.pdf>.
21. Grasselli Kmet N, Poljak M, Zakotnik B, et al. Hepatitis B elimination in childrenofSlovenianoriginborn in Sloveniaaftertheintroductionof preventive strategies: theresultsof a nationalstudy. *Zdrav Var.* 2022;61:109–14.
22. Vargas-Accarino E, Higuera M, Buti M, et al. Hepatitis-C-related hepatocellular carcinoma, still a relevant etiology beyond a hepatitis C infection cure. *Cancers.* 2024;16(8):1521.
23. Thomadakis C, Gountas I, Duffell E, et al. Prevalence ofchronic HCV infection in EU/EEA countries in 2019 usingmultiparameter evidence synthesis. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;36:100792.
24. Matičič M. Hepatitis C. In: Tomažič J, Strle F, ur. *Infekcijske bolezni. 2. izdaja.* Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. p.363–9.
25. Jhaveri R, Swamy GK. Hepatitis C virus in pregnancyandearlychildhood: Currentunderstandingandknowledgedeficits. *J PediatrInfectDis Soc.* 2014;3Suppl1:13–8.
26. EuropeanAssociationfortheStudyoftheLiver (EASL). EASL recommendations on treatmentof hepatitis C: Finalupdateoftheseries. *J Hepatol.* 2020;73(5):1170–218.
27. Abbasi F, Almukhtar M, Fazlollahpour-Naghibi A, et al. Hepatitis C infectionseroprevalence in pregnantwomenworldwide: a systematicreviewand meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2023;66:102327.
28. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, et al. Verticaltransmissionof hepatitis C virus: systematicreviewand meta-analysis. *ClinInfectDis.* 2014;59(6):765–73.
29. Ades AE, Gordon F, Scott K, et al. Overallverticaltransmissionof hepatitis C virus, transmission net ofclearance, andtimingoftransmission. *ClinInfectDis* 2023;76(5):905–12.
30. Syriopoulou V, Nikolopoulou G, Daikos GL, et al. Mother to childtransmissionof hepatitis C virus: Rateofinfectionandriskfactors. *Scand J InfectDis.* 2005;37(5):350–3.
31. Prasad M, Saade GR, Clifton RG, et al. Riskfactorsforperinataltransmissionof hepatitis C virus. *ObstetGynecol.* 2023;142(3):449–56.
32. Resti M, Bortolotti F, Azzari C, et al. Transmissionof hepatitis C virus frominfectedmother to offspringduringsubsequentpregnancies. *J PediatrGastroenterolNutr.* 2000;30(5):491–3.
33. Gervais A, Bacq Y, Bernuau J, et al. Decrease in serum ALT andincrease in serum HCV RNA duringpregnancy in womenwithchronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2000;32(2):293–9.
34. Conte D, Fraquelli M, Prati D, et al. Prevalence andclinicalcourseofchronic hepatitis C virus (HCV) infectionandrateof HCV verticaltransmission in a cohortof 15,250 pregnantwomen. *Hepatology.* 2000;31(3):751–5.

35. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Sanguankeo A, et al. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017;41(1):39–45.
36. Chilaka VN, Konje JC. Viral Hepatitis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;256:287–96.
37. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(5):2–12.
38. Shen GF, Ge CH, Shen W, et al. Association between hepatitis C infection during pregnancy with maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(8):3475–88.
39. Jarasvaraparn C, Hartley C, Karnsakul W. Updated clinical guidelines on the management of hepatitis C infection in children. *Pathogens*. 2024;13(2):180.
40. Cottrell EB, Chou R, Wasson N, et al. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;158(2):109–13.
41. Dibba P, Cholanikeril R, Li AA, et al. Hepatitis C in pregnancy. *Diseases*. 2018;6(2):31.
42. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #56: Hepatitis C in pregnancy—updated guidelines. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(3):8–18.
43. Garcia-Tejedor A, Maiques-Montesinos V, Diago-Almela VJ, et al. Risk factors for vertical transmission of hepatitis C virus: a single center experience with 710 HCV-infected mothers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;194:173–7.
44. Mast EE, Hwang LY, Seto DSY, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis*. 2005;192(11):1880–9.
45. Schillie S, Wester C, Osborne M, et al. CDC recommendations for hepatitis C screening among adults – United States, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69(2):1–17.
46. Nwaohiri A, Schillie S, Bulterys M, et al. Toward elimination of hepatitis C virus infection in children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(4):235–7.
47. Boudova S, Mark K, El-Kamary SS. Risk-based hepatitis C screening in pregnancy is less reliable than universal screening: A retrospective chart review. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(3):ofy043.
48. Waruingi W, Mhanna MJ, Kumar D, et al. Hepatitis C virus universal screening versus risk-based selective screening during pregnancy. *J Neonatal-Perinatal Med*. 2015;8(4):371–8.
49. Koniars KG, Fadlallah H, Kolettis DS, et al. Hepatitis C virus screening in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(3):100123.
50. Chaillon A, Rand EB, Reau N, et al. Cost-effectiveness of universal hepatitis C virus screening of pregnant women in the United States. *Clin Infect Dis*. 2019;69(11):1888–95.
51. Tasillo A, Eftekhari Yazdi G, Nolen S, et al. Short-term effects and long-term cost-effectiveness of universal hepatitis C testing in prenatal care. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):289–300.
52. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Public health guidance on HIV, hepatitis B and C testing in the EU/EEA – An integrated approach. Stockholm: ECDC; 2018 [cited 2024 Sept 28]. Dosegljivona: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/public-health-guidance-hiv-hepatitis-b-and-c-testing-eueea>.
53. Ryerson AB, Schillie S, Barker LK, et al. Vital signs: Newly reported acute and chronic hepatitis C cases – United States, 2009–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):399–404.
54. Infectious Diseases Society of America (IDSA) and American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). HCV in Pregnancy – HCV Guidance. Recommendation for universal hepatitis C screening in pregnancy. [cited 2024 Sept 29]. Dosegljivona: <https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/pregnancy>.

ASIMPTOMATSKA BAKTERIURIJA V NOSEČNOSTI

ASYMPTOMATIC BACTERIURIA IN PREGNANT WOMAN

¹ Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

² Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana

³ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: mirjam.druskovic@kclj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *asimptomatska bakteriurija, nosečnost, urinokultura*

Asimptomatska bakteriurija (AB) je prisotnost 10^5 ali več bakterijskih kolonij/ml seča v dveh zaporednih vzorcih seča pri osebi brez simptomov ali znakov okužbe sečil; prizadene 2–7 % nosečnic. Zaradi številnih negativnih vplivov na mater in plod jo v nosečnosti zdravimo. Zlati standard za diagnozo AB v nosečnosti je urinokultura. Po trenutni klinični praksi v Sloveniji v skladu z Uradnim listom RS ob prvem pregledu ocenimo ogroženost nosečnice za okužbe sečil in odvezujemo urinokulturo.

Najpogostejši povzročitelj je *Escherichia coli*. Če je izvid pozitiven, nosečnico zdravimo v skladu z antibiogramom. Po končanem zdravljenju je potrebna kontrolna urinokultura za testiranje uspešnosti odstranitve bakterij. Izolacija streptokoka skupine B v urinu zahteva profilaktično antibiotično zdravljenje v času poroda za preprečevanje zgodnje neonatalne seapse.

ABSTRACT

KEY WORDS: *asymptomatic bacteriuria, pregnant woman, urine-culture*

Asymptomatic bacteriuria (AB) is defined as the presence of 10^5 or more bacterial

colonies per milliliter of urine in two consecutive urine samples from an individual without symptoms or signs of a urinary tract infection. This condition affects 2–7% of pregnant women. Given the potential negative effects of asymptomatic bacteriuria on both the mother and fetus, treatment during pregnancy is recommended. Urine culture serves as the gold standard for diagnosing AB in pregnancy. According to current clinical guidelines in Slovenia, a pregnant woman's risk of urinary tract infections is assessed, and a urine culture is obtained during her first examination.

The most common causative agent of AB is *Escherichia coli*. If a urine culture is positive, the pregnant woman is treated according to the antibiogram. Following treatment, a follow-up urine culture is conducted to verify successful bacterial clearance. In cases where group B streptococcus is isolated from the urine, prophylactic antibiotic treatment is administered at delivery to prevent early neonatal sepsis.

UVOD

Asimptomatska bakteriurija (AB) je opredeljena kot prisotnost 10^5 ali več bakterijskih kolonij/ml seča v dveh zaporednih vzorcih seča pri osebi brez simptomov ali znakov okužbe in se – razen pri nosečnicah ter bolnikih s sečnimi kamni ali urinskimi katetri pred invazivnim urološkim posegom – ne zdravi (1). Fiziološke spremembe v nosečnosti zvišujejo tveganje za napredovanje AB v simptomatsko okužbo, ugotovljena je bila tudi povezava s prezgodnjim porodom, z razvojem preeklampsije, nizko porodno težo novorojenčka ter višjo stopnjo perinatalne umrljivosti, zato AB v sklopu predporodnega varstva aktivno iščemo in zdravimo (2–5).

EPIDEMIOLOGIJA

AB prizadene približno dva do sedem odstotkov spolno aktivnih in nosečih žensk. Večinoma se pojavlja v zgodnji nosečnosti, četrtna primerov pa v drugem in tretjem trimesečju (2, 6). Dejavniki tveganja za AB so visoka rodnost, predhodne okužbe sečil, sladkorna bolezen, imunosupresivna stanja in nizek socialnoekonomski status (6, 7).

PATOGENEZA

Organizmi, virulentni dejavniki in mehanizem vstopa bakterij v sečila so podobni pri nosečih in nenosečih ženskah. Fiziološke spremembe v nosečnosti olajšajo prehajanje bakterij iz spodnjih v zgornja sečila. V primerjavi z nenosečimi ženskami obstaja od tri- do štirikrat večja verjetnost za napredovanje AB v akutni pielonefritis (3–5). Dodatni dejavniki tveganja za nastanek akutnega pielonefritisa so vezikoureterni refluks, sečni kamni, sladkorna bolezen in nevrološke bolezni.

Brez zdravljenja bi se pri 30–40 % nosečnic z AB razvila simptomatska okužba sečil, vključno z akutnim pielonefritsom. To tveganje se ob zdravljenju zmanjša za kar 70–80 % (5).

POVZROČITELJI

Najpogostejši povzročitelj je *Escherichia coli* (80–90 %) iz fekalne mikrobiote, ki kolonizira periuretralni predel. Redkejši uropatogeni so *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Staphylococcus saprophyticus*, betahemolitični streptokok skupine B (SGB) (6).

Izolacija sluzi in ploščatih epitelnih celic, prisotnost več kot ene vrste bakterij oziroma prisotnost nekaterih vrst bakterij, kot so *Lactobacillus* spp., *Staphylococcus epidermidis*, *Gardnerella vaginalis*, lahko kažejo na kontaminacijo vzorca z vaginalno ali kožno mikrobioto (8).

POSLEDICE NEZDRAVLJENE BAKTERIURIJE V NOSEČNOSTI

Nezdravljena AB poveča tveganje za prezgodnji porod, nizko porodno težo novorojenca (< 2500 g) in perinatalno umrljivost (2, 4, 5). Ugotovljena je bila tudi povezava z razvojem arterijske hipertenzije/preeklampsije, anemije in amnionitisa pri materi (9, 10).

Cochranova analiza 14 študij AB v nosečnosti iz leta 2015 je pokazala, da antibiotično zdravljenje v primerjavi s placebom oziroma brez zdravljenja pri nosečnicah z AB zmanjša incidenco pielonefritisa za 77 %, nizko porodno težo za 36 % ter incidenco prezgodnjega poroda za kar 73 % (5).

DIAGNOZA

ODVZEM VZORCA

Najprimernejši vzorec je srednji curek seča pri neprekinjeni prvi jutranji mikciji, oddan v sterilno posodico. Priporočeno je predhodno lokalno čiščenje ustja sečnice in okolne sluznice z vlažnimi in suhimi zloženci. Ustrezno ravnanje z vzorcem in njegova obdelava sta pomembna, saj se tako izognemo lažno pozitivnim rezultatom. Vzorec seča je treba dostaviti v laboratorij v eni uri od odvzema, saj se število bakterij v vzorcu seča na sobni temperaturi podvoji vsakih 30 minut. Če hiter transport ni mogoč, se lahko seč shrani v hladilniku pri 4 °C do največ 24 ur.

PREISKAVA URINA

Sočasno opravljamo preiskavo s testnim lističem in pregled sedimenta seča, saj se

metodi dopolnjujeta. Za okužbo sečil sta značilni najdbi bakteriurije in levkociturije (piurija). Lahko je prisotna tudi eritrociturija.

Testni listič

Pri okužbah sečil je pomembno s testnim lističem določiti pH-urina. V kislem urinu običajno v urinokulturi poraste najpogostejša povzročiteljica okužb *E. coli*, če je urin alkalen, pa so v njem lahko prisotne bakterije z ureazo, ki urin alkalizirajo (*Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., *Providencia stuartii*, *Morganella morganii*, *Ureaplasma urealyticum*) in lahko povzročijo nastanek sečnih kamnov (11).

Levkociturijo dokazujemo z naslednjimi testi:

Testni listič: Prisotnost encima esteraze nevtrofilnih levkocitov v seču je diagnostična za levkociturijo. Občutljivost testa za odkrivanje levkociturije je 71-odstotna, specifičnost pa 85-odstotna (11). Pomembno je, da preiskavo s testnim lističem naredimo takoj po odvzemu urina. Test je lahko negativen pri zgodnji, a klinično pomembni okužbi, ter nezanesljiv ob prisotnosti krvi, rifampicina, bilirubina in nitrofurantoina v urinu (12).

Analiza necentrifugiranega seča: Prisotnost ≥ 10 levkocitov v mm³.

Mikroskopska analiza sedimenta centrifugiranega urina pri 400-kratni povečavi: Najdba ≥ 5 levkocitov v vidnem polju.

Bakteriurijo dokazujemo z naslednjimi testi:

Testni listič: Test ugotavlja prisotnost nitrita v urinu, ki nastane iz nitrata ob prisotnosti bakterijskega encima nitratne reduktaze. Test je pozitiven tudi v primeru lize levkocitov in posledično odsotni levkocituriji v sedimentu seča. Če bi pregledovali samo sediment, bi spregledali levkociturijo (enako velja za eritrociturijo). Test ni zanesljiv, če so v urinu prisotni kri, barvila ali urobilinogen. *Pseudomonas* spp., enterokoki in stafilokoki ne sintetizirajo nitratne reduktaze, zato negativni test ne izključuje okužbe sečil s temi povzročitelji. Test je lahko lažno negativen tudi pri veliki diurezi, pri kateri je čas za bakterijsko sintezo nitrita prekratek, ali če v prehrani ni živil, ki vsebujejo nitrat (zelena zelenjava). Občutljivost testa je od 35- do 85-odstotna, specifičnost pa 95-odstotna (11, 13).

Mikroskopska analiza sedimenta centrifugiranega urina pri 400-kratni povečavi Prisotnost ≥ 20 bakterij v vidnem polju kaže na pomembno bakteriurijo. Ne omogoča pa opredelitve vrste bakterij. Občutljivost preiskave je 50-odstotna, specifičnost variira glede na postavljene meje in izkušnost preiskovalca ter znaša okoli 95 % (11).

Prisotnost ≥ 20 epitelijskih celic priča o verjetni kontaminaciji urina z nožničnim izcedkom, zato je treba analizo ponoviti.

Mikrobiološka preiskava urina

Vrsto bakterij in število bakterijskih kolonij (angl. *colony forming units*, CFU) v mililitru urina lahko natančno opredelimo samo s kvantitativno urinokulturo.

Urinokultura je tudi zlati standard za diagnozo AB v nosečnosti. Po priporočilih številnih združenj (1, 6, 14) naj bi presejanje z urinokulturo izvajali pri vseh nosečnicah v zgodnji nosečnosti, optimalen čas pa je med 12. in 16. tednom gestacije (15).

Dodatna prednost urinokulture je opredelitev vrste povzročitelja in njegove občutljivosti za kemoterapevtike. Za pridobitev izvidov je v primeru negativnega rezultata potrebnih 24 ur, v primeru pozitivnega pa 48 ur. O pomembni bakteriuriji govorimo ob izolaciji bakterijske vrste v kvantitativnem številu $\geq 10^5$ CFU/ml.

Za pravilno interpretacijo mikrobiološke preiskave je zelo pomembno, da je pri naročilu razvidno, ali gre za presejalno testiranje za AB pri nosečnici brez simptomov okužbe sečil ali pa za urinokulturo pri simptomatski nosečnici. Pri AB namreč po definiciji iščemo samo prisotnost bakterij v številu $\geq 10^5$ CFU/ml, pri simptomatskih okužbah sečil pa je signifikantno tudi nižje število ($\geq 10^3$ CFU/ml).

Dne 31. 3. 2023 je bil v Uradnem listu Republike Slovenije (št. 39, stran 3472) objavljen *Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni*, ki kot novost ob prvem pregledu v nosečnosti med drugim predvideva tudi odvzem urinokulture pri vseh nosečnicah. To postavlja Slovenijo ob bok drugim najbolj razvitim državam v Evropi na področju presejanja te rizične skupine populacije ter omogoča pravočasno zdravljenje in preprečevanje razvoja zapletov okužb sečil.

Presejanje nosečnic z negativnim prvim presejalnim testom se pri nosečnicah z nizkim tveganjem ponavadi ne ponavlja. Ponovitev je smiselna pri nosečnicah z večjim tveganjem (npr. z nepravilnostmi urinarnega trakta, s sladkorno boleznijo, hemoglobinom S, pogostimi okužbami sečil zunaj nosečnosti ali z anamnezo prezgodnjega poroda).

OBRAVNAVA

Zdravljenje AB v nosečnosti je vedno indicirano.

ANTIMIKROBNO ZDRAVLJENJE

Zaradi hitro razvijajoče se odpornosti bakterij proti peroralnim antibiotikom je potrebno testiranje izoliranega mikroorganizma na občutljivost za protimikrobna zdravila, hkrati pa je treba upoštevati varnost zdravil v nosečnosti. Zaradi minimalne izpostavljenosti ploda (običajno 5–7 dni) je priporočljivo kratko zdravljenje. Pri izolaciji *E. coli* in *S. saprophyticus* običajno uporabljamo cefalosporine ali peniciline, pri *E. coli* tudi nitrofurantoin. Pri predpisovanju posameznih antibiotikov upoštevamo zadržke za predpisovanje (Preglednica 1).

Preglednica 1. Shema antibiotičnega zdravljenja asimptomatske bakteriurije.

Cefuroksim	250 mg/12 ur per os	5–7 dni
Nitrofurantoin*	100 mg/12 ur per os	5–7 dni
Amoksisicilin s klavulansko kislino**	1000 mg/12 ur per os	7 dni
Fosfomicin	3 g per os	enkratno

*Nitrofurantoina ne smemo predpisati pri pomanjkanju glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, kontraindiciran je tudi zadnji mesec pred porodom, ker lahko povzroči zlatenico.

** Amoksisicilina s klavulansko kislino ne smemo predpisati po 20. tednu nosečnosti, ker lahko povzroči nekrotizirajoči kolitis pri nedonošenčku.

Izolacija betahemolitičnega streptokoka skupine B v urinu je povezana s kolonizacijo genitalnega trakta z organizmom, zato je v tem primeru za preprečevanje zgodnje neonatalne sepse indicirana antibiotična zaščita ob začetku poroda (9, 10). SGB-bakteriurijo zdravimo le v primeru izolacije $\geq 10^5$ CFU/ml – predpisujemo penicilin V 500 mg/12 ur za pet dni, v primeru alergije na penicilin pa cefaleksin 500 mg/12 ur za pet dni oziroma klindamicin 450 mg/8 ur za pet dni.

SPREMLJANJE

Kratkotrajno zdravljenje ni uspešno pri največ 30 % žensk (6). Uspešnost zdravljenja vedno preverimo s preiskavo urina s testnim lističem, sedimentom urina ter urinokulturo en teden po zaključenem zdravljenju. Kontrolna urinska kultura za testiranje uspešnosti odstranitve bakterij se zato izvaja teden dni po koncu zdravljenja. Če je negativna, urinske kulture kontroliramo enkrat mesečno do konca nosečnosti.

Vztrajajoča, ponavljajoča se bakteriurija in supresivna terapija: Pri pozitivni kontrolni urinokulturi po koncu zdravljenja z izolacijo istega povzročitelja (vztrajajoča bakteriurija) je potrebno daljše jemanje istega antibiotika, ki je po

antibiogramu učinkovit, oziroma menjava antibiotika po antibiogramu. Če v prvi kontrolni urinokulturi izoliramo drugo bakterijo ali če je pozitivna druga kontrolna urinokultura po primarnem zdravljenju AB (ponavljajoča se bakteriurija), predpišemo antibiotik glede na antibiogram.

Supresivna terapija (nitrofurantoin 50–100 mg p. o. pred spanjem v primeru občutljivosti) pride v poštev pri nosečnicah z bakteriurijo, ki vztraja po dveh ali več zdravljenjih z antibiotikom, jemljejo jo do osmega meseca nosečnosti (Preglednica 1). V poštev pridejo tudi radiološke preiskave z namenom odkrivanja drugih vzrokov infekta.

ZAKLJUČEK

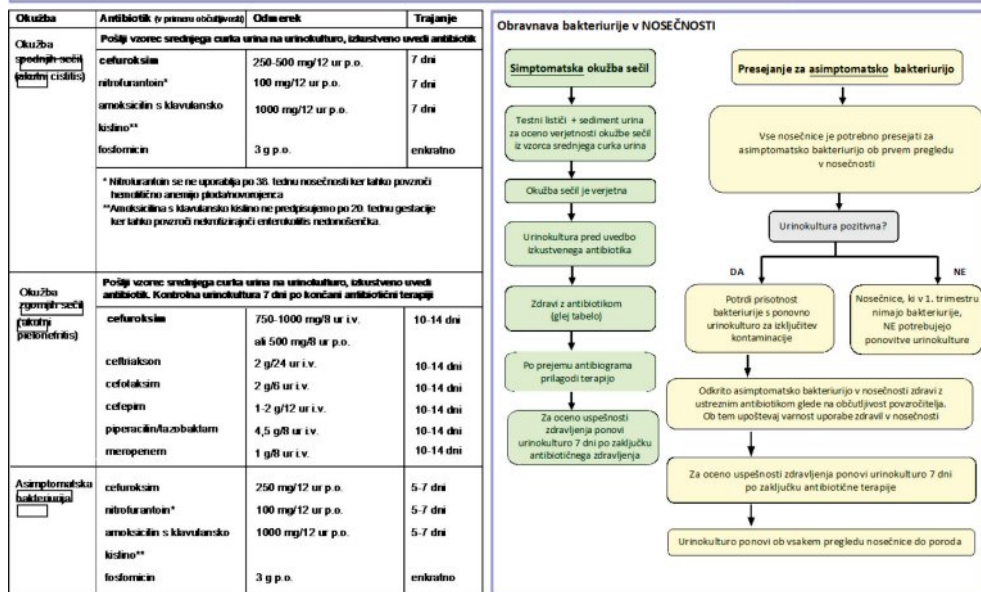
Asimptomatska bakteriurija prizadene 2–7 % nosečnic in je povezana s številnimi negativnimi vplivi na nosečnico in plod, vključno s prezgodnjim porodom, z nizko porodno težo, razvojem preeklampsije in višjo stopnjo perinatalne umrljivosti. Diagnoza se postavi na osnovi urinokulture, pri kateri je izolirana bakterijska vrsta, ki presega $\geq 10^5$ CFU/ml. AB pri nosečnicah zdravimo, saj se sicer v 30–40 % razvije simptomatska okužba spodnjih ali zgornjih sečil.

Po trenutni klinični praksi v Sloveniji v skladu z Uradnim listom RS ob prvem pregledu ocenimo ogroženost nosečnice za okužbe sečil in odvezamemo urinokulturo. Nato ob vsakem pregledu napravimo pregled seča s testnim lističem in sediment seča. V primeru levkociturije ali bakteriurije ob odsotnosti kliničnih znakov za okužbo sečil oziroma če so klinični znaki za okužbe sečil prisotni, je indiciran odvzem urina za urinokulturo. Vrsto antimikrobne terapije za izoliran uropatogen izberemo glede na antibiogram ob upoštevanju varnosti uporabe zdravil v nosečnosti. Teden dni po končanem zdravljenju je indicirana kontrolna kultura za potrditev uspešnega zdravljenja. Če je bila urinokultura v nosečnosti pozitivna, jo po končanem uspešnem zdravljenju mesečno ponavljamo do poroda.

ZANIMIVOST

Levkociturija in eritrociturija sta pri sedimentu urina zaradi pokanja celic lahko negativni, medtem ko bo testni listič v tem primeru pozitiven. Pri diagnosticiranju okužb sečil je zato priporočljiva kombinacija urinskega sedimenta in testnega lističa. V večini laboratorijev velja standard, da na vzorcu seča opravijo obe preiskavi.

Obravnava okužb sečil v nosečnosti



Pripravil: Miljan Truškov, Katja Brčić, Jelka Lindič, Tadeja Katar. Novakovi dnevi 2018; Bakterijske okužbe v perinatologiji in neonatologiji.

Slika 1. Shematski prikaz obravnave okužb sečil v nosečnosti, predstavljen na 19. Novakovih dnevih v Kranjski Gori leta 2018 (16).

LITERATURA

- European Association of Urology: Urological infections guidelines. 2024 [citirano 2024 Nov 4]. Dosegljivo na: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3>.
- Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era. Infect Dis Clin North Am. 1997;11(3):593–608.
- Sweet RL. Bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy. Semin Perinatol. 1977;1(1):25–40.
- Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. Arch Intern Med. 1960;105:194–8.
- Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2019(11).
- Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis. 2005;40(5):643–54.
- Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. Eur J Clin Invest. 2008;38Suppl(2):50–7.
- Lindič J, Škoberne A. Preiskave seča. Lindič J, Kovač D, Kveder R et al, eds. Bolezni ledvic. Slovensko zdravniško društvo – Slovensko nefrološko društvo in Univerzitetni klinični center Ljubljana – Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Ljubljana; 2014:43–64.
- Delzell JE Jr, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. Am Fam Physician. 2000;61(3):713–21. Erratum in: Am Fam Physician 2000;61(12):3567.

10. Minassian C, Thomas SL, Williams DJ, Campbell O, Smeeth L. Acute Maternal Infection and Risk of Pre-Eclampsia: A Population-Based Case-Control Study. *PLoS ONE*, 2013.
11. SD, DeWitt DE. Outpatient medicine. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1998.
12. Murray PR, Baron EJ. Manual of clinical microbiology. 7th ed. American Society for Microbiology, 1999.
13. Car J., Marinko T. Zdravljenje nezapletene okužbe sečnega mehurja pri ženskah v družinski medicini. *Zdrav vestn.* 2003;72:79–83.
14. Stenqvist K, Dahlen- NICE guidelines: Antenatal care for uncomplicated pregnancies; 2017 [citirano 2024 Nov 4]. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/chapter/1-guidance#screening-for-infections>.
15. Stenqvist K, Dahlén-Nilsson I, Lidin-Janson G, Lincoln K, Odén A, Rignell S, Svanborg-Edén C. Bacteriuria in pregnancy. Frequency and risk of acquisition. *Am J Epidemiol.* 1989;129(2):372–9.
16. Ražem K, Druškovič M, Lundič J, Kotar T. Asimptomatska bakteriurija v nosečnosti. V: Lučovnik M (ed.), et al. Bolezni sečil v perinatologiji in neonatologiji ; Nosečnica z nizkim tveganjem – mit ali resnica? Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino SZD, 2018. p. 6.

PRESEJANJE NOSEČNIC NA OKUŽBO S *Toxoplasma gondii*

SCREENING OF PREGNANT WOMEN FOR *Toxoplasma gondii* INFECTION

¹Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

²Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska 1, 2000 Maribor

³Trenutna zaposlitev: Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto

⁴Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Glagoljaška 8, 6000 Koper

⁵Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 4, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: gorazd.kavsek@kclj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: toksoplazmoza, nosečnice, presejalno testiranje, Slovenija

Toxoplasma gondii je parazitska pražival, ki povzroča toksoplazmozo, eno od najbolj razširjenih parazitskih bolezni pri človeku. Pri nosečnicah, ki se v nosečnosti prvič okužijo s tem parazitom, lahko *T. gondii* preide skozi posteljico na plod in pri njem povzroči kongenitalno toksoplazmozo. Za zgodnje ugotavljanje okužb v nosečnosti, pravočasno zdravljenje in s tem preprečevanje kongenitalne toksoplazmoze je bilo v Sloveniji leta 1995 uvedeno obvezno serološko presejanje nosečnic na okužbo s *T. gondii*. Prvo testiranje nosečnice na prisotnost specifičnih protiteles IgG in IgM se opravi čim bolj zgodaj v prvem trimesečju nosečnosti, nato pa se za okužbo dovezetne nosečnice testira še po enkrat v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

Prekuženost nosečnic s *T. gondii* v Sloveniji z leti upada, s čimer se viša odstotek tistih, ki so dovezetne za akutno okužbo v nosečnosti. Žal v Sloveniji kljub že skoraj tridesetletni zgodovini obveznega nacionalnega presejalnega testiranja nosečnic še vedno nimamo osrednjega registra akutnih okužb v nosečnosti in kongenitalne toksoplazmoze. Menimo, da bi takšen register pomagal ovrednotiti učinkovitost prenatalnega presejanja, hkrati pa pomembno pripomogel k oblikovanju enotne klinične poti za obravnavo akutno okuženih nosečnic in kongenitalno okuženih novorojenčkov.

ABSTRACT

KEY WORDS: toxoplasmosis, pregnant women, screening, Slovenia

Toxoplasma gondii is a protozoan parasite that causes toxoplasmosis, one of the most widespread parasitic diseases in humans. In pregnant women who are primarily infected with the parasite during pregnancy, *T. gondii* can pass through the placenta and cause congenital toxoplasmosis in the foetus. To detect infections early in pregnancy, enable timely treatment, and thus prevent congenital toxoplasmosis, compulsory serological screening of pregnant women for *T. gondii* infection was introduced in Slovenia in 1995. The first screening for specific IgG and IgM antibodies is conducted as early as possible in the first trimester of pregnancy, and susceptible pregnant women are then tested again, once in the second and once in the third trimester of pregnancy. The prevalence of *T. gondii* infection among pregnant women in Slovenia has been declining over the years, leading to an increase in the percentage of women susceptible to primary infection during pregnancy. Despite almost 30 years of mandatory national screening for pregnant women, Slovenia still lacks a central register for primary infections in pregnancy and congenital toxoplasmosis. We believe that such a register would help evaluate the efficiency of the prenatal screening and its cost effectiveness, while also significantly contribute to the development of a unified clinical pathway for managing primarily infected pregnant women and congenitally infected newborns.

UVOD

Toxoplasma gondii je parazitska pražival, ki okužuje različne celice večine toplokrvnih živali, med njimi tudi človeka. Končni gostitelji tega parazita so živali iz družine mačk. V njih se razmnožuje nespolno in spolno. Ostale živali, ki jih lahko okuži (predvsem glodavci in ptiči) in v katerih se razmnožuje le nespolno, so njegovi vmesni gostitelji. *Toxoplasma gondii* se pojavlja v treh morfoloških oblikah, in sicer kot trofozoit, tkivna cista in oocista. Oociste nastanejo po spolnem razmnoževanju parazita v črevesu končnega gostitelja, ki jih izloči v svojih iztrebkih. Človek se s *T. gondii* največkrat okuži z zaužitjem zrelih, sporuliranih oocist ali pa tkivnih cist parazita. Po zaužitju oocist se v prebavilih iz njih sprostijo t. i. sporozoiti, v primeru zaužitja tkivnih cist pa t. i. bradizoiti. Tako sporozoiti kot bradizoiti vdrejo v črevesne epitelne celice, kjer se preobrazijo v t. i. tahizoite, naglo nespolno razmnožujoče se trofozoite. Tahizoiti se razmnožujejo najprej v črevesnih epitelnih celicah, ko se po krvi in limfi razširijo, pa

še v celicah drugod po telesu (bezgavkah, možganih, skeletnih mišicah, očeh, srcu, pljučih). Zaradi gostiteljevega imunskega odziva se tahizoiti v gostiteljskih celicah sčasoma spremenijo v bradizoite, počasi nespolno razmnožujoče se trofozoite, in na tem mestu nastanejo tkivne ciste. Te v telesu gostitelja ostanejo vse življenje. Človek se običajno okuži ob zaužitju toplotno premalo obdelanega mesa (predvsem svinjine, jagnjetine in divjačine), v katerem so tkivne ciste parazita, ali pa neoprane zelenjave in sadja ter kontaminirane vode, v katerih so oociste *T. gondii* (1, 2).

Toxoplasma gondii povzroča toksoplazmozo, eno od najbolj razširjenih parazitskih bolezni pri človeku. Bolezen je pri ljudeh z ohranjeno imunostjo navadno samoomejujoča, še pogostejše pa je okužba asimptomatska. Pri bolnikih s pomembno imunsko oslabeleostjo se lahko pojavijo hude, življenje ogrožajoče oblike bolezni, v primeru pridobljene imunske oslabeleosti običajno zaradi reaktivacije stare okužbe. Poseben problem predstavlja toksoplazmoza pri nosečnicah, ki se s parazitom prvič okužijo v nosečnosti. Takrat se lahko zaradi prehoda parazita skozi posteljico razvije kongenitalna toksoplazmoza. Parazit povzroča predvsem nevrološke in okularne bolezni ploda oziroma kongenitalno okuženega novorojenčka, lahko pa okužba privede do splava ali smrti ploda v maternici (2, 3). Toksoplazmoza je v Sloveniji prijavljiva nalezljiva bolezen.

Toxoplasma gondii se prenese na plod pri približno 40–50 % vseh primarno okuženih nosečnic, ki se ne zdravijo. Pogostost prenosa parazitov oziroma okužbe ploda je v prvem trimesečju nosečnosti majhna in znaša 10–15 %, v drugem trimesečju zraste na približno 30–45 %, v tretjem trimesečju pa na kar 60–65 %. Resnost bolezni se izraža v nasprotnem vrstnem redu; bolezen je namreč veliko hujša, če se plod okuži zgodaj, že v prvem trimesečju nosečnosti. Pogosto, v kar 70 %, se ženskam, ki se okužijo v zadnjem trimesečju nosečnosti, rodijo na videz zdravi otroci. Govorimo o brezsimptomni oziroma subklinični toksoplazmozi, pri kateri se bolezenski znaki, največkrat horioretinitis, pokažejo šele pozneje (1).

EPIDEMIOLOGIJA

Toksoplazmoza je razširjena po vsem svetu. Domneva se, da je s *T. gondii* okuženega od 25 do 30 % svetovnega prebivalstva, vendar prevalenca med državami zelo niha. Najvišja je v državah Južne Amerike in Afrike ter Jugovzhodne Azije (4, 5, 6). V Evropi ima eno najvišjih seroprevalenc pri nosečnicah Francija, po podatkih, ki so bili objavljeni leta 2016, je takrat znašala 31,3 % (7).

V Sloveniji je bilo s serološkimi preiskavami nosečnic ugotovljeno, da je njihova

prekuženost z 52 % v osemdesetih letih 20. stoletja padla na 34 % v devetdesetih letih (8, 9). Seroprevalenca pri nosečnicah se je še dodatno znižala v prvem desetletju enaindvajsetega stoletja, in sicer na slabih 25 % (10). Zaradi povečevanja števila seronegativnih žensk se večja možnost svežih okužb v nosečnosti. Incidenca svežih okužb v nosečnosti je bila v letih 1981–1985 0.33 %, v letih od 2000–2007 pa 0,97 % (8, 10).

PRESEJANJE NOSEČNIC NA OKUŽBO S *Toxoplasma gondii* V SLOVENIJI

Ukrepi za preprečevanje kongenitalne toksoplazmoze se začnejo že s prekonceptijskim svetovanjem oziroma svetovanjem pri prvem pregledu v nosečnosti. Sem sodi izobraževanje nosečnic o možnih načinih okužbe s toksoplazmo, o higieni in pravilnem ravnanju z živili. Z ustreznim zdravljenjem primarno okuženih nosečnic omejimo možnosti prenosa okužbe na plod, v primeru že okuženega ploda pa lahko z zdravljenjem pri njem zmanjšamo škodljive vplive *T. gondii*. Pri tem je ključnega pomena pravočasno odkrivanje primarnih okužb nosečnic. Večina primarno okuženih nosečnic ima asimptomatski potek okužbe, zato je potreben dober sistem pregledovanja.

Posredno okužbo s *T. gondii* dokažemo s preiskavami seruma preiskovanca na prisotnost specifičnih protiteles IgG in IgM, kar je danes osnova mikrobiološke diagnostike toksoplazmoze. Po okužbi se po približno petih dneh najprej pojavijo protitelesa IgM, ki najvišje vrednosti dosežejo približno po preteku enega meseca po okužbi. V serumu jih lahko zaznavamo različno dolgo, nekaj mesecev (približno šest) ali celo let, nato pa izginejo. Protitelesa IgG lahko zaznamo približno po preteku dveh tednov po okužbi. Njihova koncentracija se hitro povečuje in najvišjo vrednost doseže približno v osmem tednu po okužbi. Tako visoka ostane v povprečju osem mesecev in se nato počasi znižuje. Nizke koncentracije protiteles IgG v serumu zaznavamo vse življenje. Za svežo ali akutno toksoplazmozo je značilna serokonverzija (protitelesa IgG v predhodno negativnem serumu preiskovanca) ali značilno povečanje vrednosti (najmanj štirikratna porast titra) protiteles IgG (11).

Slovenija je ena izmed treh evropskih držav (poleg nje še Francija in Avstrija), ki ima vzpostavljen program serološkega presejalnega testiranja nosečnic na *T. gondii*; od leta 1995 je predpisano z zakonom (12, 13). Serološko testiranje nosečnic na toksoplazmozo poteka v referenčnem Laboratoriju za humano toksoplazmozo Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo (IMI) Medicinske fakultete v Ljubljani ter v laboratorijih za medicinsko mikrobiologijo v okviru Nacionalnega laboratorija

za zdravje, okolje in hrano (NLZOH). Laboratorija žal ne testirata vseh slovenskih nosečnic, saj je približno ena desetina oziroma več kot 2000 nosečnic vsako leto testiranih zunaj predpisanega sistema.

Shema serološkega testiranja nosečnic v Sloveniji je prikazana na Sliki 1 (14).

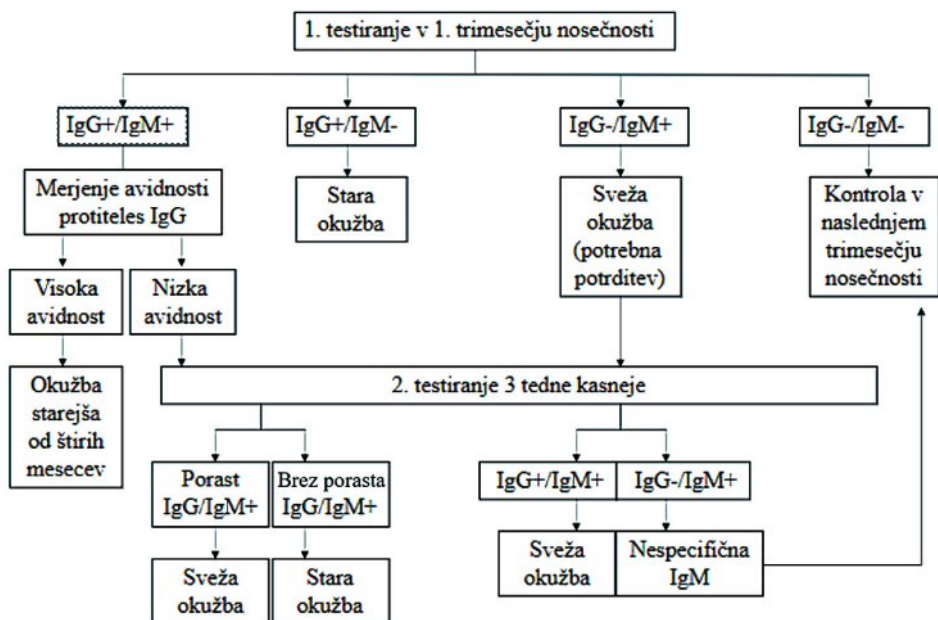
Prvo testiranje nosečnice se izvede v prvem trimesečju, najpozneje v 12. tednu nosečnosti. Serume nosečnic se pregleduje na specifična protitelesa IgG ter IgM. Nosečnice, pri katerih pri prvem testiranju ne zaznamo ne protiteles IgG ne IgM, so dovzetne za okužbo med nosečnostjo, saj s parazitom še niso bile okužene, zato jih je treba znova testirati v drugem trimesečju, med 20. in 24. tednom nosečnosti, nato pa še v tretjem trimesečju, med 24. in 36. tednom nosečnosti. Prav tako se jim svetuje, naj se držijo preventivnih ukrepov za preprečevanje okužbe s *T. gondii* (12, 13, 15). Če pri ponovnem pregledu izvidi seroloških testov na prisotnost protiteles IgG in/ali IgM postanejo pozitivni (t. i. serokonverzija), to pomeni, da je do okužbe prišlo v nosečnosti.

Vse nosečnice, pri katerih smo prvo okužbo ugotovili v nosečnosti, moramo zdraviti. Nosečnice, pri katerih pri prvem pregledu v prvem trimesečju nosečnosti zaznamo le protitelesa IgG, so bile okužene pred zanositvijo in jih ni potrebno znova testirati. Stara okužba sicer zdrave nosečnice za plod ni nevarna. Prav tako pregledov ne potrebujejo nosečnice, pri katerih smo protitoksoplazemska protitelesa prepoznali že pred nosečnostjo. Pri nosečnicah, pri katerih na pregledu v prvem trimesečju nosečnosti ugotovimo tako prisotnost protiteles IgG kot IgM, je potrebno izmeriti še avidnost specifičnih protiteles IgG.

S tem namreč ugotavljamo moč vezave protiteles IgG na toksoplazemske antigene. Visoka avidnost kaže na več kot štiri mesece staro okužbo, na podlagi tega lahko izključimo primarno okužbo v nosečnosti, pri nizki avidnosti pa je potrebno nosečnico še enkrat testirati čez tri tedne ter spremljati dinamiko v koncentraciji specifičnih protiteles IgG. Nizka avidnost protiteles IgG v prvem trimesečju nosečnosti namreč ne pomeni nujno sveže okužbe v nosečnosti.

Če pri ponovnem pregledu seruma potrdimo vrednosti protiteles IgG s prvega pregleda, gre za staro in nenevarno okužbo, medtem ko značilno povečane vrednosti protiteles IgG pri ponovnem testiranju kažejo na svežo okužbo v nosečnosti. Če so pri pregledu v prvem trimesečju ugotovljena le protitelesa IgM, je takšno nosečnico prav tako potrebno znova testirati čez tri tedne in spremljati pojav protiteles IgG (14). Okužbo ploda ugotovimo z dokazom DNK parazita v plodovnici, pridobljeni z

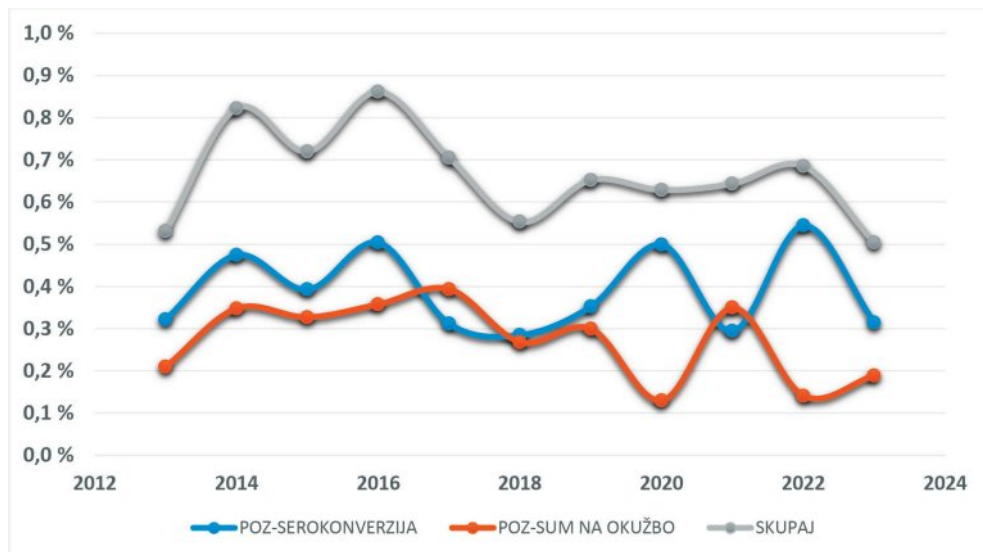
amniocentezo v 18. tednu nosečnosti ali pozneje. Za to uporabljamo verižno reakcijo s polimerazo (angl. *poymerase chain reaction*, PCR) v realnem času in na podlagi rezultatov ustrezno usmerimo zdravljenje nosečnic s svežo okužbo.



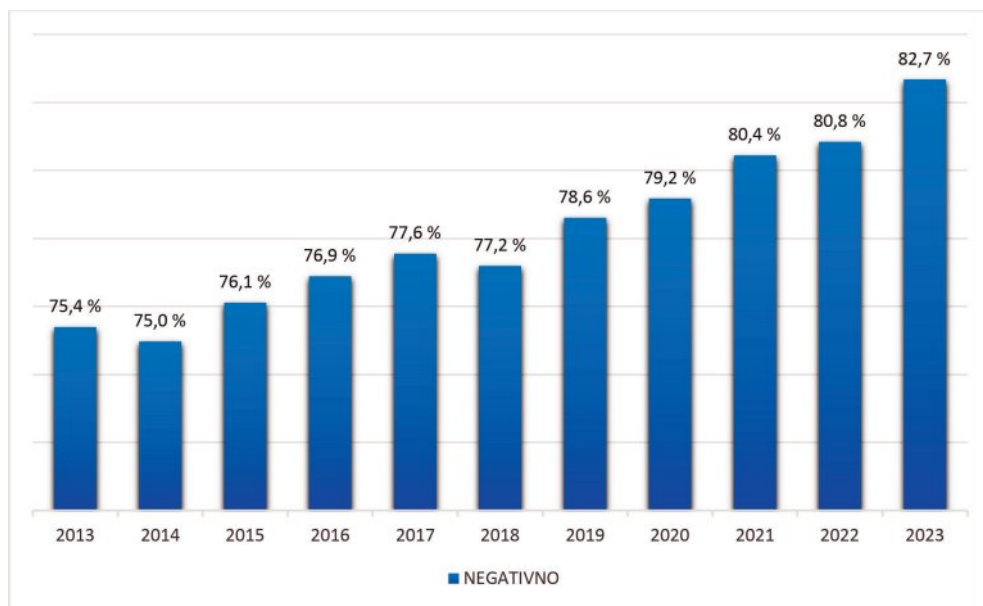
Slika 1. Shema serološkega testiranja nosečnic v Sloveniji (prirejeno po /14/).

TOKSOPLAZMOZA V NOSEČNOSTI – EPIDEMIOLOŠKI PODATKI ZA PORODNIŠNICO LJUBLJANA (VIR: NACIONALNI PERINATALNI INFORMACIJSKI SISTEM SLOVENIJE, NPIS)

V Porodnišnici Ljubljana se rodi slaba tretjina slovenskih novorojencev (5000 do 6000 na leto). Na slikah 2 in 3 so predstavljeni zbirni podatki glede statusa toksoplazmoze pri nosečnicah v Porodnišnici Ljubljana na dan poroda.



Slika 2. Incidenca pozitivnega testiranja na *T. gondii* v Porodnišnici Ljubljana, vir: NPIS. (POZ-SEROKONVERZIJA se večinoma nanaša na zanesljivo serokonverzijo oziroma negativno serologijo v prvem trimesečju in pozitivno v drugem ali tretjem trimesečju; POZ-SUM NA OKUŽBO, podatki odsevajo pozitivno serologijo /IgM-poz, IgG-poz in nizko avidnost IgG z rastjo titrov IgG ali brez/)



Slika 3. Seronegativne porodnice (v času poroda) v Porodnišnici Ljubljana, vir: NPIS. (NEGATIVNO – vsa tri presejalna serološka testiranja na *T. gondii* v nosečnosti so negativna)

REZULTATI PRESEJALNEGA TESTIRANJA NOSEČNIC V NACIONALNEM LABORATORIJU ZA ZDRAVJE, OKOLJE IN HRANO

VNLZOH smo od 1. 1. 2014 do 31. 12. 2023 na okužbo s *T. gondii* testirali 130.667 nosečnic. Pri tem smo naredili 471.709 testov (Preglednica 1), saj smo vsako nosečnico testirali na prisotnost protiteles IgM in IgG, večinoma trikrat v nosečnosti. V povprečju je bilo na leto obravnavanih 13.067 nosečnosti. To pomeni, da NLZOH letno testira približno dve tretjini vseh nosečnic v Sloveniji glede na podatke Statističnega urada Republike Slovenije (17).

V istem obdobju smo pri 14.738 od 130.667 nosečnic ugotovili, da gre za okužbo pred zanositvijo oziroma prekuženost, ki je po regijah povprečno 11,30-odstotna (od 8,17 % v novogoriški regiji do 17,05 % v prekmurski) (Preglednica 2).

Pri 391 nosečnicah od 130.667 (povprečno 0,30 %) smo ugotovili serokonverzijo ali prisotnost pozitivnih protiteles IgM in IgG z nizko oziroma mejno avidnostjo. Te nosečnice s sumom na svežo (akutno) okužbo v nosečnosti so bile napotene v ustrezne ambulate na terciarni ravni (Klinični oddelek za perinatologijo Ginekološke klinike UKC Ljubljana in Klinika za ginekologijo in perinatologijo UKC Maribor) (Preglednica 3).

Podatke iz NLZOH Koper smo izključili, ker jih nismo imeli za celotno desetletno obdobje.

PODATKI ZA OKUŽBO S TOKSOPLAZMO, ZBRANI V NLZOH PO OBMOČJIH

Preglednica 1. Število testiranih nosečnic in število testov.

OBMOČNI NLZOH	ŠTEVILO TESTOV	TESTI NA NOSEČNICO	ŠTEVILO NOSEČNIC
NLZOH CELJE	117.225	3,7	31.806
NLZOH KRANJ	91.989	3,8	23.922
NLZOH MARIBOR	138.863	3,4	41.108
NLZOH MURSKA SOBOTA	32.578	3,5	9274
NLZOH NOVA GORICA	41.242	3,8	10.992
NLZOH NOVO MESTO	49.812	3,7	13.565
SKUPAJ	471.709	3,6	130.667

Preglednica 2. Število prekuženih nosečnic.

OBMOČNI NLZOH	ŠTEVILO NOSEČNIC	ŠTEVILO PREKUŽENIH NOSEČNIC	%
NLZOH CELJE	31.806	3549	11,16
NLZOH KRANJ	23.922	2209	9,23
NLZOH MARIBOR	41.108	4878	11,87
NLZOH MURSKA SOBOTA	9274	1581	17,05
NLZOH NOVA GORICA	10.992	898	8,17
NLZOH NOVO MESTO	13.565	1626	11,99
SKUPAJ	130.667	14.738	11,30

Preglednica 3. Število akutnih okužb.

OBMOČNI NLZOH	ŠTEVILO NOSEČNIC	ŠTEVILO AKUTNIH OKUŽB	%
NLZOH CELJE	31.806	134	0,42
NLZOH KRANJ	23.922	56	0,23
NLZOH MARIBOR	41.108	100	0,24
NLZOH MURSKA SOBOTA	9274	35	0,37
NLZOH NOVA GORICA	10.992	23	0,21
NLZOH NOVO MESTO	13.565	43	0,31
SKUPAJ	130.667	391	0,30

REZULTATI PRESEJALNEGA TESTIRANJA NOSEČNIC NA INŠTITUTU ZA MIKROBIOLOGIJO IN IMUNOLOGIJO MEDICINSKE FAKULTETE V LJUBLJANI

V Laboratoriju za parazitologijo IMI smo leta 2021 izvedli obširnejšo raziskavo prekuženosti nosečnic s *T. gondii*, v katero smo vključili nosečnice, testirane v našem laboratoriju, ki so zanosile v obdobju od začetka leta 2008 do konca leta 2019 (16). Končno število nosečnosti, ki smo jih obravnavali, je bilo 61.027, končno število nosečnic pa 43.661, saj so bile nekatere nosečnice v času raziskave večkrat noseče. Tem je bilo odvzetih 149.101 vzorcev krvi, ki smo jih testirali na prisotnost protitoksoplazemskih protiteles IgG in IgM. V povprečju je bilo na leto obravnavanih 5085 nosečnosti. Po podatkih Statističnega urada Republike Slovenije se je med letoma 2008 in 2019 v Sloveniji na leto povprečno rodilo 21.026 otrok, kar pomeni, da IMI letno testira približno četrtno vseh nosečnic v Sloveniji (17).

Povprečna starost obravnavanih nosečnic je znašala 30,2 leta. Iz izračuna povprečne starosti nosečnic v posameznih letih je bilo razvidno, da se je v času raziskave nekoliko zvišala. Leta 2008 je bila povprečna starost nosečnic ob zanositvi 29,9 leta, leta 2019 pa 30,6 leta.

Starostno prilagojena seroprevalenca je v času raziskave močno upadala, z 31,6 % v letu 2008 na 16,7 % v letu 2019. Povprečna seroprevalenca v obdobju med letoma 2008 in 2019 je znašala 22,6 %. Pri stratificiranju deleža seroprevalence glede na starostne skupine nosečnic je bilo jasno razvidno, da seroprevalenca s starostjo nosečnic narašča.

Intragravidna incidenca, povezana z okužbami, ki so se zgodile med nosečnostjo, je v času raziskave znašala 0,36 % (95-odstotni IZ: 0,3–0,43), manj kot v obdobju od 2000 do 2007, ko je dosegala 0,97 % (10). Največ nosečnic, pri katerih smo ugotovili svežo okužbo v nosečnosti, se je okužilo v prvem in drugem trimesečju, in sicer 40 % oziroma 39,1 %. V tretjem trimesečju nosečnosti se je okužilo 20,9 % primarno okuženih nosečnic. Izračunali smo tudi intergravidno incidenco oziroma incidenco okužb med dvema nosečnostma. Zanimala nas je namreč učinkovitost primarne preventive, torej izobraževanja nosečnic o možnih načinih okužbe in njenega preprečevanja. Pričakovali smo, da bo intragravidna incidenca nižja od intergravidne. Skupna intergravidna incidenca je znašala 0,46 % (95-odstotni IZ: 0,39–0,53). Pri primerjavi intra- in intergravidne incidence v naši raziskavi nismo opazili statistično pomembne razlike med njima. Za boljše razumevanje dinamike intra- in intergravidne incidence v Sloveniji bi bilo potrebno analizirati rezultate testiranja nosečnic v daljšem časovnem obdobju ter na večjem geografskem območju, zato na podlagi naših rezultatov učinkovitost primarnih ukrepov za preprečevanje okužbe nosečnic s *T. gondii* težko komentiramo.

Ker je kongenitalna toksoplazmoza prijavljiva bolezen, smo lahko rezultate naše raziskave primerjali s podatki NIJZ, ki vodi vse prijavljene primere kongenitalne toksoplazmoze v Sloveniji. V 12 letih, kolikor je bil časovni razpon naše raziskave, smo pri nosečnicah, ki smo jih spremljali, ugotovili 115 primerov svežih okužb v nosečnosti. NIJZ je v istem časovnem obdobju evidentiral osem primerov kongenitalne toksoplazmoze (18). Potrebno je poudariti, da vse nosečnice s primarno okužbo v nosečnosti ne rodijo okuženega otroka. Pri akutno okuženih nosečnicah se okužba na plod prenese v 40–50 % primerov (1). Če je nosečnica zdravljena, se prenos na plod prepreči v 60 % (19). Pričakovali bi, da bi se 115 v nosečnosti primarno okuženih nosečnicam rodilo približno 15 kongenitalno okuženih novorojenčkov. Ker so to le nosečnice, ki so bile testirane na IMI in ne vse nosečnice s primarno okužbo v Sloveniji, bi pričakovali še več primerov kongenitalne toksoplazmoze. Predvidevamo, da so primeri, ki jih je zaznal NIJZ, le vrh ledene gore in ne kažejo dejanske slike incidence kongenitalne toksoplazmoze v Sloveniji.

Prekuženost nosečnic s *T. gondii* v Sloveniji z leti upada. To je verjetno posledica večje ozaveščenosti prebivalstva o možnih načinih okužbe, boljših higienskih razmer, prav tako pa tudi rezultat uspešnega programa presejalnega serološkega testiranja nosečnic, ki se izvaja od leta 1995. Hkrati se viša odstotek nosečnic, ki so dovzetne za akutno okužbo v nosečnosti. Menimo, da bi bilo za lažje in boljše sledenje epidemiologije toksoplazmoze pri nosečnicah in novorojenčkih v Sloveniji potrebno vzpostaviti skupni register na ravni države, v katerem bi bili zbrani vsi podatki, pridobljeni s programom presejalnega testiranja nosečnic, in podatki o primerih kongenitalne toksoplazmoze. Tako bi bili lažje dostopni strokovnjakom, ki se ukvarjajo s to problematiko, hkrati pa bi register pomembno pripomogel k oblikovanju enotne klinične poti za obravnavo bolnikov s kongenitalno toksoplazmozo.

LITERATURA

1. Logar J. Parazitologija. Radovljica: Didakta; 2010. p. 70–81.
2. Attias M, Teixeira DE, Benchimol M, Vommaro RC, Crepaldi PH, De Souza W. The life-cycle of *Toxoplasma gondii* reviewed using animations. *Parasit Vectors*. 2020;13:588. doi: 10.1186/s13071-020-04445-z.
3. Ahmed M, Sood A, Gupta J. Toxoplasmosis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;255:44–50. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.003.
4. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:264–96. doi: 10.1128/CMR.05013-11.
5. Dos Anjos Pinheiro Bogoevich Morais R, Lima do Carmo E, Carneiro Bichara CN, Ramos Dos Santos B, Silva da Silveira KW, Marins Póvoa M. Seroprevalence and risk factors associated with *T. gondii* infection in pregnant individuals from a Brazilian Amazon municipality. *Parasite Epidemiol Control*. 2020;9:e00133. doi: 10.1016/j.parepi.2020.e00133.
6. Paris L. Toxoplasmosis. V: Ryan E. T., Hill D. R., Solomon T., Aronson N. E., Endy T. P., ed. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases* (10. izdaja). Elsevier. 2020. p. 803–813.
7. Robinson E, de Valk H, Villena I, Le Strat Y, Tourdjman M. National perinatal survey demonstrates a decreasing seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women in France, 1995 to 2016: impact for screening policy. *Euro Surveill*. 2021;26:1900710. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.5.1900710.
8. Logar J, Novak-Antolic Z, Zore A. Serological screening for toxoplasmosis in pregnancy in Slovenia. *Scand J Infect Dis*. 1995;27:163–4. doi: 10.3109/00365549509018999.
9. Logar J, Petrovec M, Novak-Antolic Z, Premru-Srsen T, Cizman M, Arnez M, Kraut A. Prevention of congenital toxoplasmosis in Slovenia by serological screening of pregnant women. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:201–4. doi: 10.1080/00365540110080386.
10. Brdnik J. Pogostost akutne toksoplazmoze pri nosečnicah v Sloveniji. Diplomsko delo. Ljubljana, Univ. v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Enota medoddelčnega študija mikrobiologije. 2008. p. 44.
11. Šoba Šparl B, Logar J. Praživali. V: Ihan A, Müller Premru M, Seme K, Matos T, ed. *Medicinska bakteriologija z mikologijo in parazitologijo*. Ljubljana: Itagraf d. o. o. 2020. p. 367–87.
12. Zakon o nalezljivih boleznih. 1995. Uradni list Republike Slovenije, 5, 69:5291–5300.

13. Spremembe navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni; shema presejalnega testiranja nosečnice na toksoplazmozo. 1998. Uradni list Republike Slovenije, 8, 47:3356–3356.
14. Logar J, Žohar Čretnik T, Štorman A, Premru Sršen T, Novak Antolič Ž, Arnež M, Kraut A, Stirn Kranjc B. Presejalno testiranje na okužbo s *Toxoplasma gondii* v nosečnosti. Medicinski razgledi 2006;45:17–20.
15. Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houze S, Paris L, Pelloux H, Villena I, Candolfi E. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection: Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016;84:22–33. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.09.009.
16. Puš T. Prekuženost nosečnic s parazitom *Toxoplasma gondii* v Sloveniji. Mag. delo (Du2). Ljubljana, Univ. v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Oddelek za mikrobiologijo. 2022. p. 68.
17. SURS. 2022. Osnovni podatki o rojenih v Sloveniji med leti 2008 in 2019. Ljubljana, Statistični urad Republike Slovenije: baza podatkov. 2022 [citirano 2022 Jan 14]. Dosegljivo na: <https://www.stat.si/statweb>.
18. NIJZ. 2022. Število prijavljenih primerov NB (MKB-10, trimestna šifra) po starostnih skupinah, Slovenija, letno. Ljubljana, Nacionalni inštitut za javno zdravje, podatkovni portal: baza podatkov. 2022 [citirano 2022 Jan 14]. Dosegljivo na: <https://podatki.nijz.si>.
19. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet. 2004;363(9425):1965–76. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16412-X.

UGOTAVLJANJE NOSILSTVA STREPTOKOKA SKUPINE B V NOSEČNOSTI

GROUP B STREPTOCOCCUS SCREENING IN PREGNANCY

¹ Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana.

² Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta UL, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana.

⁴ Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta UL, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: miha.lucovnik@kclj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Streptococcus agalactiae*, streptokok skupine B, invazivna neonatalna okužba, neonatalna sepsa, incidenca, preventiva, presejanje

Enaindvajset odstotkov neonatalne umrljivosti v Sloveniji je posledica sepse. Najpogostejši povzročitelj zgodnje neonatalne sepse in drugih invazivnih neonatalnih okužb (40–50 %) je *Streptococcus agalactiae* oz. streptokok skupine B (SGB). Vsaj 17 % slovenskih nosečnic je koloniziranih s SGB. Pojavnost zgodnje neonatalne sepse SGB je pri nas vsaj 0,53/1000 živorojenih otrok, kar je več kot v primerljivih državah. Umrljivost zaradi zgodnje sepse SGB je štiriodstotna, pomemben delež preživelih otrok pa ima vseživljenjske posledice. Približno polovica (48 %) otrok z zgodnjo sepsa SGB se rodi materam, ki imajo dejavnike tveganja za neonatalno okužbo, a ne prejmejo ustrezne antibiotične zaščite. Druga polovica (52 %) pa se rodi materam brez dejavnikov tveganja, katerih otroke bi lahko zaščitili le s presejanjem v nosečnosti. Zato smo leta 2023 v slovensko predporodno varstvo uvedli univerzalno presejanje za nosilstvo SGB.

ABSTRACT

KEY WORDS: *Streptococcus agalactiae*, group B *Streptococcus*, invasive neonatal infections, neonatal sepsis, incidence, prevention, screening.

Approximately one in five neonatal deaths is due to sepsis. *Streptococcus agalactiae* or Group B *Streptococcus* (GBS) is the leading cause of neonatal sepsis and other invasive neonatal infections, accounting for 40 to 50 % of cases. Prevalence of maternal GBS colonization in Slovenia is around 17 %, which is comparable to most European countries. Incidence of early-onset neonatal GBS sepsis in Slovenia is 0.53/1000 live births, higher than in countries with lowest incidences of this disease. Approximately half (48 %) of neonates with early-onset GBS sepsis are born to mothers with risk factors, who did not receive appropriate intrapartum antibiotic prophylaxis. Other half (52 %) of affected newborns, however, are born to mothers without risk factors. This is why universal GBS carrier screening has been instituted in 2023 as part of routine prenatal care in Slovenia.

UVOD

Invazivne neonatalne okužbe ostajajo tudi v gospodarsko razvitih državah pomemben vzrok za neonatalno umrljivost in hudo obolevnost. V tujini ocenjujejo, da je 16–20 % vseh smrti novorojenčkov posledica neonatalne sepse (1, 2). Podatki Perinatalnega informacijskega sistema Republike Slovenije (PIS RS) za Klinični oddelek za perinatologijo v Ljubljani kažejo, da to velja tudi za Slovenijo. Več kot petina (21 %) neonatalnih smrti v Porodnišnici Ljubljana je posledica sepse.

Po času nastanka neonatalne sepse razdelimo na zgodnje, ki nastanejo v starosti 0–6 dni, in na pozne, ki nastanejo v starosti 7–90 dni (3). Zgodnje neonatalne sepse so običajno posledica vertikalnega prenosa bakterij z mame med porodom in se največkrat pojavijo v prvih 24–48 urah po rojstvu (4). Med zgodnjimi neonatalnimi sepsami so posebnega pomena tiste, ki jih povzroči *Streptococcus agalactiae* oz. streptokok skupine B (SGB). Poseben pomen jim dajeta dve dejstvi. Prvo je, da je SGB najpogostejši povzročitelj zgodnje neonatalne sepse (40–50 %). Drugo pa je, da jo lahko zelo učinkovito preprečimo z antibiotično zaščito med porodom (1–5).

NAČINI PREPREČEVANJA ZGODNJIH NEONATALNIH SGB-OKUŽB

Trenutno obstajajo trije pristopi k preprečevanju zgodnjih neonatalnih SGB okužb: antibiotična zaščita na podlagi dejavnikov tveganja, univerzalno presejanje za

nosilstvo SGB v nosečnosti in intrapartalno presejanje oz. presejanje med porodom. Četrty potencialni pristop je cepljenje proti SGB, vendar lahko kljub pomembnemu napredku na tem področju predvidevamo, da v naslednjih nekaj letih učinkovitega cepiva, ki bi preprečilo tako zgodnjo kot tudi pozno obliko invazivnih streptokoknih okužb pri novorojencih, ni mogoče pričakovati.

Intrapartalno presejanje ima trenutno še številne pomanjkljivosti, zato ni v širši rabi (6, 7). Ta pristop zahteva dostop do tehnologije za ugotavljanje nosilstva SGB znotraj porodnih blokov, saj so v nasprotnem primeru rezultati znani z nekajurnim zamikom, kar je za nekatere porode prepozno (antibiotično zaščito moramo uvesti vsaj štiri ure pred rojstvom otroka). Poleg tega intrapartalno testiranje omogoča le ugotavljanje prisotnosti SGB v nožnici, ne pa tudi njegovo občutljivost za antibiotike (6,7). To je pomembno predvsem pri nosečnicah, alergičnih na penicilin. Večina držav se je zato odločila za univerzalno presejanje nosečnic ali za preprečevanje seps SGB na podlagi dejavnikov tveganja (8).

Preprečevanje na podlagi dejavnikov tveganja predvideva obporodno antibiotično zaščito v primeru daljšega razpoka plodovih ovojov (18 ur in več), vročine pri nosečnici med porodom (vsaj 38 °C), prezgodnjega poroda, dokazane bakteriurije s SGB v času nosečnosti ali okužbe novorojenčka s SGB ob predhodnem porodu (9). Leta 2002 so Schrag in sodelavci objavili izsledke retrospektivne kohortne raziskave, katere rezultati so pokazali, da je univerzalno presejanje nosečnic za kolonizacijo s SGB med 35. in 37. tednom nosečnosti bistveno učinkovitejši način preprečevanja zgodnjih neonatalnih okužb s SGB od tistega, ki temelji na dejavniki tveganja (9). Na podlagi teh podatkov številne strokovne organizacije, na primer ameriški Centri za nadzor in preprečevanje bolezni (CDC), Ameriško združenje porodničarjev in ginekologov ter Kanadsko združenje porodničarjev in ginekologov, priporočajo presejanje vseh nosečnic za ugotavljanje kolonizacije s SGB (8, 10, 11). Nekatera strokovna združenja, na primer Kraljevo združenje porodničarjev in ginekologov v Veliki Britaniji, pa še vedno zagovarjajo preprečevanje na podlagi dejavnikov tveganja, predvsem zaradi vprašljive stroškovne učinkovitosti univerzalnega presejanja (12).

V Sloveniji ugotavljanje kolonizacije s SGB od leta 2023 spada v nabor obveznih diagnostičnih preiskav med nosečnostjo (13). Vlogo za uvedbo univerzalnega presejanja za nosilstvo SGB v slovensko predporodno varstvo je Zdravstveni svet, najvišji strokovno usklajevalni in posvetovalni organ ministra za zdravje na področju zdravstvene dejavnosti, zdravstvenega varstva in zdravstvenega zavarovanja, odobril novembra 2019. Pri pripravi te vloge smo morali najprej odgovoriti na vprašanje, kakšna je prevalenca kolonizacije s SGB med slovenskimi nosečnicami.

V zadnjih dveh desetletjih smo v Sloveniji izvedli nekaj raziskav, ki nam omogočajo dokaj natančno oceno stopnje nosilstva SGB v nožnici in/ali zadnjiku med našimi nosečnicami. Fišer in sodelavci so že leta 2001 v Zdravniškem vestniku objavili prvo slovensko raziskavo o prevalenci nosilstva nosečnic s SGB v nožnici in/ali zadnjiku v severnoprimerški regiji. Ugotovili so, da je bilo nosilstvo prisotno pri 22–26 % nosečnic v letih 1999 in 2000 (14). Na Kliničnem oddelku za perinatologijo je prvo tovrstno raziskavo zastavila Mole v sodelovanju s kolegi z Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. V zadnji slovenski raziskavi o prevalenci kolonizacije s SGB pri nas smo ugotovili 17-odstotno nosilstvo pri nosečnicah iz pretežno osrednjeslovenske regije v letih 2013 in 2014 (15).

ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE MED PORODOM

Vse nosečnice, pri katerih je bilo dokazano nosilstvo SGB, in tiste, ki niso imele opravljenega brisa, imajo pa dejavnike tveganja za pojav zgodnje sepse pri novorojencu, morajo med porodom prejeti ustrezno antibiotično zaščito. Številna tuja in tudi slovenska priporočila svetujejo, da porodnica prejme penicilin, in sicer 5 milijonov enot i. v. vsaj 4 ure pred porodom in nato 2,5–3 milijone enot vsake 4 ure, dokler traja porod. Tako dosežemo visoke koncentracije penicilina v popkovnični krvi, kar prepreči rast SGB pri novorojencu in s tem povezano zgodnjo poporodno sepsa. Nosečnice, ki imajo podatek o alergiji na penicilin, lahko ob majhnem tveganju za anafilaktično reakcijo prejmejo cefazolin 2 g i. v. in nato vsakih 8 ur poroda 1 g cefazolina. Alternativa je tudi klindamicin, 900 mg vsakih 8 ur poroda i. v., če je GSB za klindamicin občutljiv. V primeru velikega tveganja za anafilaktično reakcijo na penicilin in neznane občutljivosti ali odpornosti proti klindamicinu pa naj porodnica prejema vankomicin 20mg/kg telesne teže i. v. vsakih 8 ur. Največji posamezni odmerek vankomicina ne sme preseči 2 g (11, 16).

ZAKLJUČEK

Najučinkovitejši način preprečevanja zgodnjih neonatalnih okužb s SGB je ugotavljanje nosilstva SGB pri vseh nosečnicah, ne glede na prisotnost dejavnikov tveganja. Nosilstvo ugotavljamo z brisom nožnice in zadnjika med 35. in 37. tednom nosečnosti. Za najbolj občutljivo mikrobiološko diagnostično metodo trenutno velja kombinacija obogatene kulture in molekularnega testiranja. Univerzalno ugotavljanje nosilstva SGB v nosečnosti je od leta 2023 del nabora rutinskih preiskav v slovenskem predporodnem varstvu. Pri vseh porodnicah z dokazanim nosilstvom SGB in vseh

porodnicah z dejavniki tveganja za zgodnjo sepso pri novorojencu je indicirana medporodna zaščita z antibiotikom, praviloma s penicilinom. S tem preprečimo razrast SGB pri novorojencu in z veliko verjetnostjo preprečimo sepso. Trenutno še ne moremo ocenjevati, kakšen delež nosečnic v praksi opravi testiranje na SGB in kakšen je učinek na zmanjševanje zgodnje poporodne sepse s SGB pri novorojencih in s tem povezano umrljivost. Vendar pričakujemo, da bodo trendi ugodni in bomo pomembno zmanjšali tako obolevnost kot umrljivost novorojencev zaradi zgodnje poporodne sepse, povzročene s SGB.

LITERATURA

1. Hornik CP, Fort P, Clerk RH. Early and late onset sepsis in very low birth weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev.* 2012;88:69–74.
2. Bedford Russell AR, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100:350–4.
3. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010. Vol. 59, *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control.* 2010. pp. 1–36.
4. Larsen JW, Sever JL. Group B Streptococcus and pregnancy: a review. *Am J Obstet Gynecol.* Elsevier. 2008;198:440–50.
5. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of Guidelines for Management of Neonates with Suspected Early Onset Sepsis. *J Pediatrics.* 2015;166:1070–4.
6. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;28:1–17.
7. El-Helali N, Habibi F, Azria E, et al. Point-of-Care Intrapartum Group B Streptococcus Molecular Screening: Effectiveness and Costs. *Obstet Gynecol.* 2019;133:276–81.
8. Boureka E, Krasias D, Tsakiridis I, Karathanasi AM, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease: A Comprehensive Review of Major Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2023;78(12):766–74.
9. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med.* 2002;347:233–9.
10. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-10):1–36.
11. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol.* 2020;135(2):e51–e72. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2020;135(4):978–9.
12. Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, et al. On behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Green-Top Guideline No. 36. *BJOG.* 2017;124:e280–e305.
13. Uradni list Republike Slovenije. Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Ur l RS. 2023. p. 39.
14. Fišer J, Špacapan S, Prinčič D, et al. Odkrivanje kolonizacije nosečnic z bakterijo *Streptococcus agalactiae* v severnoprimorski regiji. *Zdrav Vestn.* 2001;70:623–6.

15. Lučovnik M, Tul Mandić N, Krivec JL, et al. Prevalenca kolonizacije z bakterijo *Streptococcus agalactiae* pri nosečnicah v Sloveniji v obdobju 2013–2014. Zdrav Vestn. 2016;85:393–400.
16. Kotar T. Obporodna antibiotična zaščita. V: Grosek Š, Lučovnik M, Smrkolj Š, ur. Oskrba ploda med porodom in novorojenčka v porodnišnici. Ljubljana: Društvo za pomoč prezgodaj rojenim otrokom; 2022. p. 331–340.

VLOGA MOLEKULARNIH METOD PRI PRESEJALNEM TESTIRANJU NA *Streptococcus agalactiae*

Streptococcus agalactiae SCREENING IN PREGNANCY: THE IMPACT OF MOLECULAR METHODS

¹ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: julija.germ@mf.uni-lj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: presejalno testiranje *S. agalactiae*, obporodna antibiotična profilaksa, obogatena kultura, molekularne metode

Bakterija *Streptococcus agalactiae* je eden najpomembnejših povzročiteljev neonatalne sepe, meningitisa in pljučnice pri novorojenčkih. Glavni dejavnik tveganja za okužbo novorojenčka je kolonizacija nosečnice v času poroda. Z obporodno antibiotično profilakso učinkovito zmanjšamo incidenco okužb pri novorojenčkih. Številne države priporočajo obporodno antibiotično profilakso na podlagi rezultatov mikrobiološkega presejalnega testiranja na kolonizacijo s *S. agalactiae* v 35. (ali 36.) do 37. tednu nosečnosti in prisotnosti dejavnikov tveganja, medtem ko v nekaterih državah obporodno antibiotično profilakso še vedno uporabljajo zgolj na podlagi prisotnosti dejavnikov tveganja. Med posameznimi državami so velike razlike tudi v samem mikrobiološkem presejanju. Zlati standard mikrobiološke diagnostike je obogatena kultura z uporabo kromogenih gojišč, priporočen je odvzem vaginalno-rektalnega brisa. Z dodatno uporabo molekularnih metod lahko povečamo občutljivost preiskave. V Sloveniji je bil v letu 2019 sprejet predlog o uvedbi univerzalnega presejanja na *S. agalactiae* za nosečnice v 35. do 37. tednu nosečnosti, a program se je realiziral šele v letu 2023. V prehodnem obdobju sedmih mesecev smo izvajali kombinirano testiranje z obogateno kulturo in z molekularnim testom, s katerim smo odkrili 10 % več koloniziranih nosečnic. Uporaba molekularnih testov lahko skrajša čas do

izvida, vendar je občutljivost metode ustrezna le ob predhodni inkubaciji brisa v obogatitvenem gojišču. Testiranje občutljivosti *S. agalactiae* za antibiotike je mogoče samo z uporabo kulture.

ABSTRACT

KEY WORDS: *S. agalactiae* screening, intrapartum antibiotic prophylaxis, enrichment culture, molecular methods

Streptococcus agalactiae, commonly known as Group B Streptococcus (GBS), is a significant cause of severe infections in newborns, including sepsis, meningitis, and pneumonia. The main risk factor for neonatal GBS infection is maternal colonization during labour. To reduce the risk, intrapartum antibiotic prophylaxis (IAP) effectively reduces the incidence of neonatal infections. Many countries recommend IAP based on the results of microbiological screening for *S. agalactiae* colonization at 35 (or 36) to 37 weeks of gestation and the presence of risk factors, while some countries continue to base IAP solely on the presence of risk factors. Microbiological screening varies widely between countries. The gold standard for GBS detection is enriched culture using chromogenic media; a vaginal-rectal swab is recommended. Incorporating molecular methods can further increase the sensitivity of screening. In Slovenia, universal screening for GBS was introduced in 2023 for pregnant women between the 35th and 37th week of pregnancy. During the 7-month period, combined testing using both enriched culture and molecular testing was implemented, which detected 10 % more colonized pregnant women compared to culture alone. The use of molecular tests can shorten the time to result, but the sensitivity of the method is only sufficient if the swab is incubated in an enrichment medium. Culturing GBS is not only important for detection but also allows for antibiotic susceptibility testing.

IZHODIŠČA

Bakterija *Streptococcus agalactiae* (tudi streptokok skupine B, SGB) je eden najpomembnejših povzročiteljev neonatalne sepse, meningitisa in pljučnice pri novorojenčkih. Do zgodnje neonatalne okužbe, ki je posledica vertikalnega prenosa ob prehodu skozi porodni kanal, pride v prvem tednu življenja, največkrat se pokaže z znaki neonatalne sepse ali pljučnice. Pozna neonatalna okužba se pojavi v starosti od enega tedna do treh mesecev kot posledica okužbe med porodom ali pozneje zaradi prenosa s kolonizirane matere oziroma drugega vira v domačem ali bolnišničnem okolju (1, 2). Incidenca invazivnih okužb novorojenčkov s SGB v Sloveniji v obdobju

2003–2013 je znašala 0,72/1000 živorojenih otrok, od tega 0,53/1000 pri zgodnjih in 0,18/1000 pri poznih neonatalnih okužbah (3). To je višja vrednost od združene globalne incidence, ocenjene v metaanalizi Madrid in sodelavcev, kjer so incidenco invazivnih okužb novorojenčkov ocenili na 0,59/1000 živorojenih otrok, od tega 0,41/1000 pri zgodnjih in 0,26/1000 pri poznih neonatalnih okužbah (4).

Pri približno 30 % odraslih *S. agalactiae* asimptomatsko kolonizira gastrointestinalni in urogenitalni trakt, bolj virulentni sevi pa lahko pri ranljivih skupinah povzročijo invazivno okužbo (1, 2). Najpomembnejši dejavnik tveganja za okužbo novorojenčka je kolonizacija nosečnice med porodom. Kolonizacija je lahko prehodna, intermitentna ali stalna (5). Do prenosa *S. agalactiae* na otroka pride pri približno 50 % koloniziranih nosečnic med porodom ali ob razpoku plodovih ovojev, pri približno 1–2 % teh novorojenčkov pa se razvije zgodnja invazivna neonatalna okužba (2).

V ZDA že od leta 1996 priporočajo obporodno antibiotično profilakso, ki je prvotno temeljila na dejavniki tveganja ali mikrobiološkega presejalnega testiranja na kolonizacijo s *S. agalactiae*. Ugotovljeno je bilo, da je pristop z mikrobiološkim presejanjem boljši (6), zato so v smernicah Ameriškega združenja za ginekologijo in porodništvo (angl. *American College of Obstetrics and Gynecology*, ACOG) priporočili univerzalno presejalno testiranje nosečnic med 35. in 37. tednom nosečnosti ter uvedbo obporodne antibiotične profilakse pri pozitivnih porodnicah ter pri porodnicah z dejavniki tveganja (7, 8). Od uvedbe obporodne antibiotične profilakse je zaradi zmanjšanja vertikalnega prenosa bakterije pojavnost zgodnje sepse pomembno upadla (2, 8–10). Centri za nadzor bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) so leta 1990 v Združenih državah Amerike evidentirali 1,8 zgodnjih okužb/1000 živorojenih otrok, leta 2015 pa 0,21/1000 živorojenih otrok (10, 11).

Pomembna sprememba ob zadnji izdaji smernic je priporočilo, da se nosečnice testira od začetka 36. do konca 37. tedna nosečnosti, z izjemo primerov, ko je profilaksa že indicirana zaradi dejavnikov tveganja. Priporočeni čas testiranja tako omogoča 5–tedensko okno, ki zagotavlja točnost rezultata testiranja tudi do 41. tedna nosečnosti; raziskave so namreč pokazale, da so rezultati testiranja manj zanesljivi, če je testiranje izvedeno več kot 5 tednov pred porodom, hkrati pa je bistveno več porodov v 41. tednu nosečnosti kot v 35. tednu (2).

Lasič in sod. so v sklopu slovenske študije o invazivnih okužbah s *S. agalactiae* pri novorojenčkih ugotavljali, da se je polovica bolnih otrok rodila materam brez dejavnikov tveganja (3).

Le Doare in sodelavci so leta 2017 izvedli obsežno raziskavo o strategijah uporabe obporodne antibiotične profilakse in ugotovili, da je ta na nacionalni ravni uvedena v 60 od 95 držav, ki so sodelovale v spletni anketi. V 35 državah (58 %) je bila antibiotična profilaksa indicirana na podlagi mikrobiološkega presejanja ali kliničnih dejavnikov tveganja, 25 držav (42 %) pa je uporabljalo le oceno dejavnikov tveganja. Vendar se je upoštevanje smernic za antibiotično profilakso med državami precej razlikovalo in je pri mikrobiološkem presejanju obsegalo vse od 20 do 95 % pokritosti (mediana 80 %), pri oceni prisotnih dejavnikov tveganja pa od 10– do 50–odstotno pokritost (mediana 29 %). Veliko je bilo tudi razlik v samem mikrobiološkem presejanju; v 21 državah so testirali kombinirane vzorce vagine in rektuma, v 14 državah vzorce vagine, v petih državah pa so posamezne bolnišnice izvajale še dodatno obporodno testiranje z molekularnim testom (8, 12).

Na rezultate pri ugotavljanju kolonizacije s *S. agalactiae* lahko bistveno vpliva odvzemno mesto, kar je preučeval El Aila s sodelavci. Primerjali so brise vagine, rektuma in kombinirane vaginalno–rektalne brise, pri katerih je bila občutljivost 50 %, 82 % in 100 % (13).

Strategije uporabe obporodne antibiotične profilakse se kljub razvitejši infrastrukturi in obsežnejšim finančnim sredstvom, namenjenim zdravstvu, razlikujejo tudi med razvitimi državami. Ponekod menijo, da rutinsko mikrobiološko presejanje ni stroškovno učinkovito, poleg tega je z uporabo antibiotične profilakse na podlagi dejavnikov tveganja manj porodnic izpostavljenih antibiotikom. Tovrsten pristop sta ubrali npr. Velika Britanija in Nizozemska (8). Zanimivo pa je, da so kljub uporabi obporodne antibiotične profilakse raziskave iz Združenega kraljestva v obdobju 1991–2010 pokazale naraščanje števila invazivnih neonatalnih okužb, ravno tako se je stopnja incidence invazivnih neonatalnih streptokoknih okužb povečala na Nizozemskem (14–16).

V Sloveniji do leta 2023 testiranje na nosilstvo *S. agalactiae* pri nosečnicah ni obstajalo v obliki organiziranega presejalnega programa, ampak samo v obliki samoplačniškega testiranja, ki je bilo odvisno od ozaveščenosti izbranega ginekologa ali same nosečnice. Po grobih ocenah je delež nosečnic, ki so bile testirane na tak način, znašal okrog 20 %, vendar je bilo testiranje pogosto izvedeno v okviru drugih diagnoz (npr. vaginitis), na neustreznih vzorcih (samo bris vagine in ne kombinirani bris vagine in rektuma) ter z neoptimalnimi metodami (brez obogatitve). V letu 2019 je Zdravstveni svet Republike Slovenije sprejel predlog o uvedbi univerzalnega presejanja na SGB za nosečnice v 35. do 37. tednu nosečnosti, ki ga je podprlo pet Razširjenih strokovnih kolegijev (RSK) pri Ministrstvu za zdravje (RSK za ginekologijo in porodništvo,

mikrobiologijo in imunologijo, infektologijo, pediatrijo in javno zdravje), vendar se je program začel izvajati šele v letu 2023. Predlagana je bila metoda testiranja obogatena kultura s kombinacijo molekularnega testiranja.

Dne 31. 3. 2023 je bil v Uradnem listu Republike Slovenije (UL RS) objavljen *Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni*, ki je določil, da se pri nosečnicah z negativno anamnezo okužbe s streptokokom B opravi bris nožnice, presredka in spodnjega dela rektuma na streptokok B v 35. do 37. tednu (Uradni list RS št. 39). Dne 9. 5. 2023 je bila v UL RS (Uradni list RS št. 52) objavljena *Uredba o spremembah in dopolnitvah Uredbe o programih storitev obveznega zdravstvenega zavarovanja, zmogljivostih, potrebnih za njegovo izvajanje, in obsegu sredstev za leto 2023*, ki je preiskavo opredelila kot t. i. ločeno zaračunljiv material in storitev, vendar ni definirala mikrobiološke metode, s katero naj bi se testiranje na nosilstvo SGB izvajalo. Slovenski mikrobiološki laboratoriji smo takrat sklenili, da bomo presejalno testiranje izvajali z uporabo obogatene kulture v kombinaciji z molekularnim testiranjem skladno s predlogom, podanim Zdravstvenemu svetu RS, saj je to najbolj občutljiv način testiranja, ki po podatkih iz literature zazna večji delež koloniziranih nosečnic. Žal je bila dne 16. 2. 2024 v UL RS (Uradni list RS št. 14) objavljena *Uredba o programih storitev obveznega zdravstvenega zavarovanja, zmogljivostih, potrebnih za njegovo izvajanje, in obsegu sredstev za leto 2024*, ki je brez posveta ali opozorila ceno mikrobiološke preiskave na SGB praktično razpolovila, zaradi česar smo bili mikrobiološki laboratoriji prisiljeni prenehati izvajati teste s kombinacijo obogatene kulture in molekularnega testiranja in smo prešli na testiranje samo z obogateno kulturo.

V nadaljevanju prispevka predstavljamo rezultate kombiniranega testiranja na *S. agalactiae*, ki ga je bilo moč izvajati v sklopu nacionalnega presejanja nosečnic v obdobju med 21. julijem 2023 in 1. marcem 2024.

METODE

Med 21. julijem 2023 in 1. marcem 2024 smo v sklopu presejalnega testiranja nosečnic na ugotavljanje kolonizacije s *S. agalactiae* na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani prejeli 2713 brisov vagine in rektuma, odvzetih 2696 ženskam (15 ženskam sta bila odvzeta dva brisa, eni pa trije). Prisotnost *S. agalactiae* smo ugotavljali z metodo obogatene kulture, dodatno smo izvajali analizo prisotnosti tarčne DNK *S. agalactiae* s testom Alethia® Group B Streptococcus (Meridian Bioscience, Ohio, ZDA).

Ob sprejemu v laboratorij smo brise zasejali na primarno kromogeno gojišče STRB (Biomerieux, Marcy-L'Étoile, Francija) in v obogatitveno gojišče Todd-Hewit bujon z dodatkom 10 mg/l kolistina in 15 mg/l nalidiksične kisline – THBS (Oxoid, Cambridge, Velika Britanija). Po 18–24-urni inkubaciji pri 37 °C smo pregledali bakterijsko rast na primarnih kromogenih gojiščih. Značilne kolonije roza barve smo identificirali z metodo masne spektrometrije (MALDI-TOF, Bruker, Bremen, Nemčija). Če je na kromogenem gojišču že brez predhodne obogatitve porasel *S. agalactiae*, smo rezultat opredelili kot pozitiven in obogatitvenega gojišča nismo dodatno obdelovali. Če na primarnem gojišču STRB po 24 urah *S. agalactiae* nismo našli, smo gojišče inkubirali dodatnih 18–24 ur, 10 µl obogatitvenega gojišča THBS pa smo po 18–24 urah inkubacije precepili na sekundarno kromogeno gojišče STRB in ga inkubirali pri 37 °C. Vzporedno smo iz 50 µl THBS izvedli test Alethia® Group B Streptococcus na aparatu illumipro-10 (Meridian Bioscience) po navodilu proizvajalca. Alethia® Group B Streptococcus je kvalitativni *in vitro* diagnostični test za dokazovanje prisotnosti *S. agalactiae* iz obogatenih kultur vaginalno-rektalnih brisov nosečnic pred porodom. Hitri molekularni test temelji na tehnologiji LAMP (angl. *loop mediated isothermal amplificatoin*) (www.meridianbioscience.com).

Pri vseh izolatih *S. agalactiae* smo izvedli testiranje občutljivosti za antibiotike penicilin, vankomicin, eritromicin in klindamicin z metodo disk difuzije in rezultate interpretirali v skladu z veljavnimi smernicami EUCAST (www.eucast.org).

REZULTATI

V sklopu presejalnega testiranja nosečnic na ugotavljanje kolonizacije s *S. agalactiae* smo med 21. julijem 2023 in 1. marcem 2024 prejeli 2713 brisov vagine in rektuma, odvzetih 2696 ženskam. Povprečna starost preiskovank je bila 31 let, brisi so bili odvzeti povprečno v 36. tednu nosečnosti (pri 157 preiskovankah ni bilo podatka o tednu nosečnosti). Izvedli smo 5027 mikrobioloških testov, od tega 2713 obogatenih kultur in 2314 molekularnih testov. *S. agalactiae* je porasel na primarnih kromogenih gojiščih iz 445 vaginalno-rektalnih brisov, odvzetih pri 444 nosečnicah. Po obogatitvi smo s kultivacijo *S. agalactiae* dodatno dokazali pri 26 nosečnicah. Skupno je bila s kultivacijo dokazana prisotnost *S. agalactiae* pri 470/2696 (17,4 %) nosečnicah. Proti klindamicinu je bilo odpornih 91/470 (19,4 %) izolatov *S. agalactiae*, proti eritromicinu pa 93/470 (19,8 %). Odpornosti proti penicilinu in vankomicinu ni bilo.

Izključno z molekularnim testom po predhodni obogatitvi smo dodatno odkrili 48 nosečnic, koloniziranih s *S. agalactiae*, pri katerih nam bakterije s kultivacijo ni uspelo izolirati. Skupno smo s kombinacijo obogatene kulture in molekularnega testiranja

kolonizacijo s *S. agalactiae* ugotovili pri 518/2696 (19,2 %) nosečnicah, kar pomeni, da smo z uporabo molekularnih testov odkrili 10 % več koloniziranih nosečnic.

Med nosečnicami, pri katerih je bilo poslanih več brisov, je bil v dveh primerih prvi bris negativen (26. in 35. teden), drugi bris (33. in 39. teden) pa pozitiven z metodo kultivacije, kjer je bila prisotna rast na primarnih gojiščih. Ena od nosečnic je imela pozitivno primarno kulturo tako v 37. kot tudi v 38. tednu nosečnosti. Pri eni od nosečnic je bila primarna kultura v 32. tednu nosečnosti pozitivna, v 33. tednu pa negativna s kultivacijo in molekularnim testom. Ti rezultati morda nakazujejo prehodno naravo kolonizacije s *S. agalactiae* med nosečnostjo in poudarjajo pomen testiranja v ustreznem časovnem oknu (manj kot 5 tednov pred porodom), hkrati pa opozarjajo tudi na možnosti suboptimalnega odvzema brisa ali neustreznega transportnega časa do laboratorija.

RAZPRAVA

Z metodo obogatene kulture smo dokazali kolonizacijo pri 17,4 % nosečnic, uporaba molekularnega testa pa je kolonizacijo odkrila pri dodatnih 10 % nosečnic. Skupaj je bilo torej na podlagi naših podatkov iz sedemmesečnega obdobja kombiniranega testiranja s *S. agalactiae* koloniziranih 19,2 % nosečnic, kar je primerljivo s preteklimi slovenskimi podatki in podatki iz tujih centrov (1, 2, 17, 18).

V preteklosti so nekatere raziskave poročale o bistveno višjih deležih koloniziranih nosečnic, odkritih z uporabo molekularnih testov v primerjavi s kulturo (2, 4, 12, 19–22), vendar so bili rezultati molekularnih testov pogosto primerjani le z rezultati kultivacije na krvnem agarju ali ekvivalentnih trdnih gojiščih, brez obogatitve ali brez uporabe kromogenih gojišč. Znano je, da določeni sevi *S. agalactiae* brez pigmenta in na običajnih bakterioloških gojiščih ne tvorijo hemolize (5–8 % sevov), zaradi česar jih je težko prepoznati, kar je lahko razlog za nižjo občutljivost kultivacije (22).

Smernice ameriškega združenja ACOG priporočajo uporabo obogatitve in kromogenih gojišč, ki lahko izboljšajo detekcijo *S. agalactiae*. Poleg obogatene kulture kot trenutnega zlatega standarda pa ACOG navaja tudi uporabo molekularnih metod kot dodatnega ali alternativnega načina testiranja v okviru presejanja nosečnic, saj imajo enakovredno ali boljšo občutljivost v primerjavi s kulturo, kadar so molekularni testi izvedeni po obogatitvi v tekočem gojišču (2).

Prednosti molekularnih metod so poleg večje občutljivosti testov tudi boljša standardizacija, lažja izvedba zaradi možnosti uporabe avtomatiziranih platform in

večja medlaboratorijska primerljivost, vendar pa njihovo uporabo običajno omejuje visoka cena in dejstvo, da je pri veliki večini trenutno dostopnih komercialnih testov pred izvedbo še vedno potrebno ohraniti obogatitev v tekočem gojišču. Poleg tega molekularne metode ne omogočajo testiranja občutljivosti za antibiotike. Pri dokumentirani alergiji na betalaktamske antibiotike nosečnice kot obporodno antibiotično profilakso prejmejo klindamicin, stopnja odpornosti proti klindamicinu pa je pri *S. agalactiae* visoka in tudi v Sloveniji dosega 20–25 % (22).

Med številnimi komercialno dostopnimi molekularnimi testi za presejanje na kolonizacijo s *S. agalactiae*, ki jim je Ameriška agencija za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) izdala dovoljenje za promet (pregled molekularnih testov je predstavljen v Kovačič in sod., 2022), je le en test, ki ne zahteva predhodne obogatitve, ampak omogoča neposredno testiranje iz kužnine (Xpert, Cepheid).

Tak molekularni test bi bilo mogoče uporabiti tudi intrapartalno (ob začetku poroda), vendar kljub hitrosti izvedbe – manj kot eno uro – to običajno še vedno ni dovolj hitro za ustrezno aplikacijo obporodne antibiotične profilakse, ki bi v idealnem primeru morala biti aplicirana štiri ure pred prehodom skozi porodni kanal. Poleg tega odsotnost obogatitve pred izvedbo molekularnega testa zmanjšuje občutljivost metode, približno 7–10 % testov pa je zaradi neveljavnega rezultata treba ponoviti (2). V literaturi so poročali o možnosti lažno negativnih rezultatov molekularnega testiranja pri izolatih, ki so izgubili gen *cfb* (zapis za faktor CAMP), ki se uporablja kot tarča pomnoževanja v nekaterih komercialnih molekularnih testih. Sroka-Oleksiak in sodelavci opozarjajo na pomen uporabe dodatnih tarč v molekularni diagnostiki *S. agalactiae* (24, 25).

Hitro molekularno testiranje (angl. *point-of-care*), ki bi se izvajalo intrapartalno, bi zahtevalo zagotavljanje 24-urne mikrobiološke diagnostike, taka laboratorijska infrastruktura pa v številnih porodnišnicah ni na voljo, zato ni pričakovati, da bi testiranje ob porodu nadomestilo organizirano presejanje med nosečnostjo (2). V okolju z ustrezno infrastrukturo pa se je pristop z intrapartalnim testiranjem izkazal kot učinkovit in stroškovno ustrezen; tako so El Helali in sodelavci iz francoske porodnišnice v šestletnem obdobju intrapartalnega testiranja z molekularnimi metodami (18.835 porodov) v primerjavi s predhodnim štiriletnim obdobjem presejanja s kulturo v nosečnosti (11.226 porodov) ugotovili, da se je incidenca zgodnjih neonatalnih okužb zmanjšala z 1,01/1000 na 0,21/1000 živorojenih otrok. Znižalo se je tudi število bolnišničnih dni in uporabe antibiotične terapije pri novorojenčkih ter letni stroški poroda in zdravljenja novorojenčkov z okužbo s *S. agalactiae* (26).

Programi presejanja nosečnic na nosilstvo SGB se po svetu razlikujejo, saj so odvisni od finančnih sredstev, laboratorijske infrastrukture in opreme, ki je na voljo, ter ozaveščenosti zdravstvenega osebja in odločevalcev pri uvajanju javnozdravstvenih programov. Ob podatkih o boljši občutljivosti pri odkrivanju nosilstva SGB z molekularnimi metodami so le-te vedno pogostejše vključene v algoritem testiranja kot dopolnilne ali alternativne metode. Tako so v ZDA poročali o povečevanju uporabe molekularnih testov za presejanje nosečnic, a so jih glede na raziskavo iz leta 2016 še vedno uporabljali le v 18,7 % laboratorijev, ki so se odzvali na anketo; večinoma je šlo za bolnišnične ali klinične laboratorije, medtem ko je o uporabi molekularnih testov za presejanje nosečnic poročalo le 12,6 % zasebnih laboratorijev. Velika večina laboratorijev je uporabljala predhodno obogatitev v skladu s smernicami ACOG (27).

ZAKLJUČEK

Obporodna antibiotična profilaksa pomembno zmanjša incidenco invazivnih okužb, ki jih *S. agalactiae* povzroča pri novorojenčkih. Pristop z mikrobiološkim presejanjem na kolonizacijo s *S. agalactiae* je učinkoviteje zmanjšal incidenco neonatalnih okužb v primerjavi z indikacijo obporodne antibiotične profilakse na podlagi prisotnosti dejavnikov tveganja. Izrednega pomena za čim boljše rezultate pri iskanju koloniziranih nosečnic je dosledno upoštevanje smernic glede pettedenskega okna, kombiniranega odvzemnega mesta (vagina in rektum) ter čim krajšega transportnega časa do laboratorija. Smernice ACOG priporočajo metodo obogatene kulture z uporabo kromogenega gojišča. S komplementarnimi molekularnimi metodami lahko odkrijemo več koloniziranih nosečnic, kar potrjuje tudi naša izkušnja s sedemmesečnim kombiniranim testiranjem.

LITERATURA

1. Armistead B, Oler E, Adams Waldorf K, et al. The double life of Group B Streptococcus: Asymptomatic colonizer and potent pathogen. *J Mol Biol.* 2019;431(16):2914–2931.
2. Prevention of Group B Streptococcal early-onset disease in newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol.* 2020;135(2):e51–e72. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2020;135(4):978–979.
3. Lasič M, Lučovnik M, Pavčnik M, et al. Invazivne okužbe novorojenčkov z bakterijo *Streptococcus agalactiae* v Sloveniji, 2003–2013. *Zdrav Vestn.* 2017;86:493–506.
4. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, et al. Infant GBS Disease Investigator Group. Infant Group B Streptococcal disease incidence and serotypes worldwide: Systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;65(suppl_2):S160–S172.
5. Vieira LL, Perez AV, Machado MM, et al. Group B Streptococcus detection in pregnant women: comparison of qPCR assay, culture, and the Xpert GBS rapid test. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):532.
6. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51(RR-11):1–22.
7. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and

- Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010;59(RR-10):1–36.
8. Le Doare K, O'Driscoll M, Turner K, et al.; GBS Intrapartum Antibiotic Investigator Group. Intrapartum Antibiotic Chemoprophylaxis Policies for the Prevention of Group B Streptococcal Disease Worldwide: Systematic Review. Clin Infect Dis. 2017;65(suppl_2):S143–S151.
 9. Chan YTV, Lau SYF, Hui SYA, et al; HA-DH Liaison Committee, COC (O&G). Incidence of neonatal sepsis after universal antenatal culture-based screening of group B streptococcus and intrapartum antibiotics: A multicentre retrospective cohort study. BJOG. 2023;130(1):24–31.
 10. American Society for Microbiology—Guidelines for the Detection and Identification of Group B Streptococcus. 2021 [citirano 2024 Okt 10] Dosegljivo na: <https://asm.org/Guideline/Guidelines-for-the-Detection-and-Identification-of>.
 11. Centers for Diseases Control and Prevention—Streptococcus Laboratory. [citirano 2024 Okt 10] Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/streplab/groupb-strep/index.html>.
 12. da Silva HD, Kretli Winkelströter L. Universal gestational screening for Streptococcus agalactiae colonization and neonatal infection – A systematic review and meta-analysis. J Infect Public Health. 2019;12(4):479–481.
 13. El Aila NA, Tency I, Claeys G, et al. Comparison of different sampling techniques and of different culture methods for detection of group B streptococcus carriage in pregnant women. BMC Infect Dis. 2010;10:285.
 14. Lamagni TL, Keshishian C, Efstratiou A, et al. Emerging trends in the epidemiology of invasive group B streptococcal disease in England and Wales, 1991–2010. Clin Infect Dis. 2013;57(5):682–8.
 15. Bekker V, Bijlsma MW, van de Beek D, et al. Incidence of invasive group B streptococcal disease and pathogen genotype distribution in newborn babies in the Netherlands over 25 years: a nationwide surveillance study. Lancet Infect Dis. 2014;14(11):1083–1089.
 16. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Infect. 2016;22Suppl3:S37–62.
 17. Jeverica S, Kotnik E, Lučovnik M, et al. Ugotavljanje nosilstva bakterije *Streptococcus agalactiae* v nosečnosti – ali moramo v diagnostiki narediti naslednji korak? Zdrav Vest. 2016;85:15–23.
 18. Kovačič A, Kranjc G, Lučovnik M, et al. Preprečevanja zgodnjih invazivnih okužb novorojenčka zaradi streptokoka skupine B – mikrobiološke metode za ugotavljanje nosilstva pred in ob porodu. Zdrav Vestn. 2022;91(7–8):309–18.
 19. Ferreira MB, de-Paris F, Paiva RM, et al. Assessment of conventional PCR and real-time PCR compared to the gold standard method for screening *Streptococcus agalactiae* in pregnant women. Braz J Infect Dis. 2018;22(6):449–454.
 20. Couturier BA, Weight T, Elmer H, et al. Antepartum screening for group B Streptococcus by three FDA-cleared molecular tests and effect of shortened enrichment culture on molecular detection rates. J Clin Microbiol. 2014;52(9):3429–32.
 21. Miller SA, Deak E, Humphries R. Comparison of the AmpliVue, BD Max System, and illumigene molecular assays for detection of group B Streptococcus in antenatal screening specimens. J Clin Microbiol. 2015;53(6):1938–41.
 22. Shin JH, Pride DT. Comparison of three nucleic acid amplification tests and culture for detection of group B Streptococcus from enrichment broth. J Clin Microbiol. 2019;57(6):e01958–18.
 23. Lučovnik M, Tul Mandić N, Lozar Krivec J, et al. Prevalenca kolonizacije s *Streptococcus agalactiae* pri nosečnicah v obdobju 2013–14. Zdrav Vestn. 2016;85:393–400.
 24. Zhou J, Zhang L, Zhang Y, et al. Analysis of molecular characteristics of CAMP-negative *Streptococcus agalactiae* strains. Front Microbiol. 2023;14:1189093.
 25. Sroka-Oleksiak A, Pabian W, Sobońska J, et al. Do NAAT-based methods increase the diagnostic sensitivity of *Streptococcus agalactiae* carriage detection in pregnant women? Diagnostics (Basel). 2023;13(5):863.

26. El Helali N, Habibi F, Azria E, et al. point-of-care intrapartum Group B *Streptococcus* molecular screening: Effectiveness and costs. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):276–281.
27. Fay K, Almendares O, Robinson-Dunn B, et al. Antenatal and intrapartum nucleic acid amplification test use for group B *Streptococcus* screening—United States, 2016. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;94(2):157–159.

PRILOŽNOST, KI JO PONUJAJO SAMOODVZEMI: UGOTAVLJANJE SPOLNO PRENOSLJIVIH OKUŽB IN NOSILSTVA STREPTOKOKOV SKUPINE B

THE POSSIBILITY OF SELF-COLLECTION: DETECTION OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS AND GROUP B STREPTOCOCCUS CARRIAGE

¹ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Novo mesto, Mej vrti 5, 8000 Novo mesto

² Splošna bolnišnica Jesenice, Ginekološko – porodniški oddelek, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

³ Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola

KORESPONDENCA: neza.omahen@nlzoh.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *samoodvzemi, streptokok skupine B, spolno prenosljive okužbe, humani papilomavirusi*

Izhodišča: Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) zagovarja sodelovanje posameznikov pri skrbi za lastno zdravje, vključno z opravljanjem določenih diagnostičnih posegov, npr. s samoodvzemom mikrobiološkega materiala pri diagnostiki nekaterih okužb.

Metode: V prispevku smo pripravili pregled literature o samoodvzemih v ginekologiji in porodništvu. Podrobneje smo se osredotočili na možnosti, ki jih ponujajo samoodvzemi v diagnostiki spolno prenosljivih okužb (SPO), vključno z okužbami s humanimi papilomavirusi (HPV) in s presejanjem nosečnic na nosilstvo streptokoka skupine B (SGB).

Rezultati: Samoodvzemi mikrobioloških vzorcev so čedalje bolj uveljavljena dodatna možnost diagnostike v porodništvu in ginekologiji, s primerljivo občutljivostjo in specifičnostjo v primerjavi z odvzemi, ki jih opravijo zdravstveni delavci.

Zaključek: Samoodvzemi za ugotavljanje SPO in drugih klinično pomembnih okužb ali nosilstva predstavlja priložnost za mikrobiološke laboratorije, vendar pa je pri tem treba nasloviti vse pasti, ki jih tak odvzem prinaša.

ABSTRACT

KEY WORDS: *self-sampling, group B streptococcus, sexually transmitted infections, human papillomaviruses*

Background: The World Health Organization (WHO) advocates the involvement of individuals in self-care for their health, including the performance of certain diagnostic procedures such as self-sampling of microbiological material in the diagnosis of certain infections.

Methods: In this article, we have compiled a literature review on self-sampling in gynaecology and obstetrics. We have taken a closer look at the opportunities that self-sampling offers in the diagnosis of sexually transmitted infections (STI), including human papillomavirus infections and the screening of pregnant women for Group B Streptococcus carriers.

Results: Self-sampling of microbiological samples is an increasingly established additional diagnostic option in obstetrics and gynaecology, with comparable sensitivity and specificity to collection by healthcare professionals.

Conclusion: Self-sampling for the detection of STI and other clinically significant infections or colonisations represents an opportunity for microbiology laboratories, but it is necessary to address all the pitfalls that such sampling entails.

UVOD

Epidemija covid-19 je v mnogočem spremenila odnos posameznikov, organizacij in držav do zdravstvenega varstva. Aparature, digitalne rešitve, nova zdravila in diagnostični postopki se razvijajo hitro in posameznikom omogočajo, da začnejo na povsem nove načine skrbeti za lastno zdravje. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) to področje samooskrbe (angl. *self-care*) definira kot zmožnost posameznikov, družin in skupnosti za promoviranje zdravja, preprečevanje bolezni, ohranjanje zdravja ter spopadanje z boleznijo in zmanjšano zmožnostjo s podporo zdravstvenih

delavcev ali brez nje. Diagnostični postopki za ugotavljanje bolezni (npr. okužbe) ali zdravstvenega stanja (npr. nosečnosti) spadajo med pomembne samooskrbne intervencije. Samoodvzem kužnin ali biološkega materiala (tj. vzorca) je prvi kritični korak v tem procesu, ki v končni fazi privede do rezultata diagnostičnega testa z različnimi terapevtskimi posledicami (1). Samoodvzemi vzorcev se lahko izvajajo v različne namene, vključno z ugotavljanjem spolno prenosljivih okužb (SPO), okužb dihal, prebavil (2, 3, 4), nosečnosti idr. Med glavnimi prednostmi samoodvzemov v splošni populaciji velja izpostaviti priročnost, zasebnost, povečano dostopnost in avtonomijo, opolnomočenje pacientov ter v številnih primerih povečano sodelovanje pri testiranju (6, 7). Glavni izziv samoodvzemov, ki vpliva na zanesljivost rezultatov testiranja, je zagotavljanje kakovosti odvzetega vzorca od odvzema do končnega rezultata (8).

V prispevku se bomo osredotočili na samoodvzeme v ginekologiji in porodništvu, ki zajemajo odvzeme vzorcev nožnice, materničnega vratu (MV), žrela in zadnjika v diagnostične ali presejalne namene, npr. za ugotavljanje SPO, vključno z okužbami s humanimi papilomavirusi (HPV), in za presejanje nosečnic na nosilstvo streptokoka skupine B (SGB).

SAMOODVZEMI ZA UGOTAVLJANJE SPOLNO PRENOSLJIVIH OKUŽB (SPO)

SPO so globalni javnozdravstveni problem. Večina jih poteka brez simptomov, zato je pri prepoznavanju ključno redno testiranje – presejanje – posameznikov z dejavniki tveganja, ki v tem primeru vključuje širok spekter spolno aktivne populacije. Presejanje je ključno za zgodnje odkrivanje in zdravljenje SPO ter s tem preprečevanje poznejših zapletov pri posamezniku, pa tudi za preprečevanje širjenja SPO v populaciji (5). SPO pri ženskah pomenijo resno tveganje za reproduktivno zdravje, vključno z neplodnostjo, medenično vnetno boleznijo (MVB), s kronično medenično bolečino in povečanim tveganjem za razvoj nekaterih oblik raka (9, 10). Nekatere SPO vplivajo tudi na nosečnost in povečujejo tveganje za neugodne izide, kot so spontani splav, prezgodnji porod, mrtvorojenost in prenos okužbe na plod v maternici ali na novorojenčka med porodom (11). Prednost samoodvzema vzorcev za ugotavljanje SPO je še zlasti velika zaradi stigme, povezane s SPO, in dejanskega ali zaznanega sramu in neugodja, povezanega z odvzemom, ki ga opravi zdravstveni delavec (8). Z namenom povečanja sodelovanja, odkrivanja, preprečevanja in zdravljenja SPO je zato SZO leta 2019 objavila močno priporočilo, da se kot dodatno možnost za ugotavljanje okužbe z bakterijama *Chlamydia trachomatis* in *Neisseria gonorrhoeae* poleg ustaljenih načinov omogoči tudi testiranje s samoodvzemom vzorcev. SZO

pogojno priporoča tudi samoodvzeme vzorcev za ugotavljanje drugih SPO: okužb s *Treponema pallidum* in *Trichomonas vaginalis*. Glede na verjetne povzročitelje SPO se za testiranje s samoodvzemom priporoča odvzem ustreznih vzorcev, npr. brisa nožnice, brisa žrela, brisa zadnjika, in odvzem kapilarne krvi (12, 13).

Številne države (ZDA, Kanada, Anglija) imajo letne presejalne programe za odkrivanje okužb s *C. trachomatis* in *N. gonorrhoeae* pri spolno aktivni mlajši populaciji, težava pa je, da se teh presejanj udeleži preizek odstotek ciljne populacije (manj kot 62 % žensk, mlajših od 25 let, v ZDA, manj kot 21 % žensk, mlajših od 25 let, v Angliji). Da bi povečale vključenost žensk v presejalne programe, so nekatere države uvedle možnost samoodvzemov mikrobioloških vzorcev za dokaz klamidije in gonoreje, poraja pa se vprašanje, ali je tak način testiranja primerljiv s standardnim testiranjem v kliničnem okolju (5, 14).

Kanadska metaanaliza iz leta 2015 (5) je primerjala samoodvzeme vzorcev za klamidijo oz. gonorejo iz nožnice, zadnjika, žrela ter urina z odvzemi v kliničnem okolju, ki jih opravi zdravstveno osebje, kar je zlati standard. Vključili so 21 raziskav, ki so ustrezale kriterijem. Od tega so v 14 raziskavah testirali zgolj klamidijske okužbe, v eni izključno okužbe z *N. gonorrhoeae* in v šestih raziskavah obe okužbi hkrati. Podatke so analizirali glede na spol preiskovanca ter glede na anatomsko mesto samoodvzema. Pri raziskavah za klamidijske okužbe so v šestih študijah primerjali samoodvzem brisa nožnice z odvzemom brisa MV, ki ga opravi zdravstveno osebje. Število preiskovank v študijah je bilo med 162 in 464. Skupna občutljivost samoodvzemov je bila 92,0% (95-odstotni interval zaupanja 87,0–95,0%), specifičnost pa 98,0% (97,0–99,0%). Ena presečna raziskava je primerjala samoodvzeme brisa zadnjika na klamidijsko okužbo pri obeh spolih ($n = 2312$) s standardnim odvzemom. V obeh skupinah je občutljivost znašala 88,0% (95-odstotni interval zaupanja 79,0–94,0%), specifičnost pa 99,0% (95-odstotni interval zaupanja 98,0–99,0%). Pri raziskavah diagnostike gonoreje je ena presečna raziskava primerjala samoodvzem brisa nožnice s standardnim odvzemom endocervikalnega brisa, ki ga je opravilo zdravstveno osebje. Občutljivost je znašala 98,0% (95-odstotni interval zaupanja 88,0–100), specifičnost pa 97,0% (95-odstotni interval zaupanja 94,0–99,0%). Občutljivost samoodvzema iz zadnjika je znašala pri ženskah 85,0 (95-odstotni interval zaupanja 55,0–98,0%), specifičnost pa 100% (95-odstotni interval zaupanja 99,0–100%). Z metaanalizo so ugotovili visoko občutljivost in specifičnost samoodvzema vzorca iz nožnice, zato imamo lahko samoodvzem za ustrezno alternativo testiranju za klamidijo oziroma gonorejo (5).

V nedavno objavljeni metaanalizi so ugotavljali, da se je z možnostjo samoodvzemov vzorcev za testiranje klamidijskih okužb in gonoreje izrazito povečala vključenost preiskovancev v testiranje v primerjavi s preiskovanci, ki so bili izbrani (randomizirani) za odvzem v kliničnem okolju, in sicer za 2,61 (1,81–3,77). Ugotavljali so tudi, da so v skupini samoodvzemov za testiranje na klamidijo odkrili večji delež okužb kot v kontrolni skupini, kjer je bil vzorec odvzet v kliničnem okolju. Nadaljnja obravnava in zdravljenje sta bila v primeru ugotovljene okužbe primerljiva v obeh skupinah (15). Zanimalo jih je tudi, kakšno je ujemanje rezultatov, če je bil pri isti osebi narejen samoodvzem ter standardni odvzem. V kanadski študiji iz leta 2019 so pri samoodvzemu brisa nožnice ugotavljali 96,7-odstotno ujemanje za okužbo s klamidijo ter 92,3-odstotno ujemanje za okužbo z gonorejo (15).

SAMOODVZEMI ZA UGOTAVLJANJE OKUŽB S HUMANIMI PAPILOMAVIRUSI (HPV)

Samoodvzemi prinašajo tudi možnost za povečanje dostopnosti in sodelovanja v presejanju raka MV. Globalno je rak MV med najpogostejšimi in glavni vzrok smrti zaradi raka pri ženskah (16). Vzrok je persistentna okužba z visokorizičnimi genotipi HPV (9). V sklopu sekundarne preventive raka MV se izvaja zgodnje odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb. Pogosti metodi odkrivanja sta citološka preiskava (PAP-test) in mikrobiološko testiranje okužbe HPV. Slednje ne odkriva predrakavih sprememb ali raka MV, opredeli pa ženske, pri katerih je verjetnost za razvoj raka MV večja (17). SZO je leta 2019 objavila priporočilo, da je poleg standardnih načinov presejanja za prisotnost raka MV potrebno posameznicam v starosti 30–60 let omogočiti tudi samotestiranje na okužbo s HPV z odvzemom (cerviko)vaginalnega vzorca, saj so študije pokazale povečano sodelovanje v presejalnih programih, in sicer neodvisno od stopnje razvitosti države, okolja, nadzora, socioekonomskega statusa ali starosti udeleženk. SZO kot primerne vzorce za samoodvzeme opredeljuje izpirek, bris, krtačenje in vaginalni bris (13).

Metaanaliza, objavljena leta 2014 v reviji Lancet, je primerjala natančnost samoodvzema vzorca iz nožnice za testiranje okužbe z visokorizičnimi genotipi HPV in ga primerjala z odvzemom vzorca, ki ga je opravilo zdravstveno osebje. Vzorec je bil analiziran bodisi citološko bodisi je bil narejen test za visokorizični genotip HPV. Rezultate so nato, v nekaterih študijah pri vseh ženskah, v nekaterih pa zgolj pri tistih s pozitivnim rezultatom, potrdili še s kolposkopijo in biopsijo. Vključili so 36 raziskav in skupno 154.556 preiskovank. HPV-testiranje iz samoodvzema je zaznalo 76,0 % (95-odstotni interval zaupanja 69,0–82,0 %) lezij CIN 2 ali več ter 84,0 % (95-odstotni interval zaupanja 72,0–92,0 %) lezij CIN 3 ali več. Ugotavljali

so nižjo občutljivost pri HPV-testu iz samoodvzema v primerjavi z odvzemom, ki ga je opravilo zdravstveno osebje, kadar je testiranje HPV temeljilo na hibridizacijskem testu z ojačitvijo signala, medtem ko so testi pomnoževanja tarčne DNK imeli podobno občutljivost med samoodvzetimi vzorci in vzorci, ki jih je odvzelo zdravstveno osebje. Metaanaliza je tako za presajanje populacije priporočila odvzem vzorca, ki ga opravi zdravstveno osebje, samoodvzeme pa kot dodatno možnost testiranja, saj bi s tem lahko povečali sodelovanje žensk v testiranju (18).

Ameriška metaanaliza iz leta 2022 je prav tako objavila statistiko ujemanja samoodvzemov in odvzema, ki ga opravi zdravstveno osebje, pri testiranju na HPV. Zajeli so 26 raziskav s skupno 10.071 preiskovankami. Skupno ujemanje rezultatov je bilo 88,7 % (95-odstotni interval zaupanja 86,3–90,9 %) (19).

SAMOODVZEMI ZA UGOTAVLJANJE KOLONIZACIJE S STREPTOKOKOM SKUPINE B (SGB) V NOSEČNOSTI

Kolonizacija nosečnic s SGB predstavlja resno tveganje za zdravje novorojenčka. SGB je komenzalna bakterija, ki jo najdemo v nožnici, črevesu ali sečnem mehurju nosečnic in je najpomembnejši in nujni pogoj za nastanek zgodnje okužbe s SGB pri novorojenčku (tj. v prvih sedmih dneh življenja) (20). Prevalenca kolonizacije s SGB v nosečnosti se glede na geografsko območje nekoliko razlikuje. Ocenjujejo, da je v svetovnem merilu in tudi v Sloveniji prehodno prisotna pri približno 18 % nosečnic (20, 21). Zlati standard obporodnega presajanja na SGB je dokaz rasti bakterije v kulturi bodisi z direktnim nanosom vzorca na gojišče in/ali s predhodno inkubacijo v obogatitvenem bujonu, ki bistveno poveča občutljivost testiranja (22, 23). Možno je tudi testiranje z metodami pomnoževanja nukleinskih kislin, ki je hitrejše in bolj občutljivo, vendar ima določene omejitve, saj ne omogoča ugotavljanja odpornosti proti antibiotikom (22). Testiranje na nosilstvo SGB je najbolj občutljivo, če se izvede blizu oz. ob terminu poroda. Detekcija je večja, kadar se odvzame tako bris nožnice kot tudi bris zadnjika, v primerjavi z odvzemom brisa zgolj iz nožnice ali zadnjika (21). Preprečevanje zgodnjih neonatalnih seps temelji na uporabi obporodne antibiotične profilakse in je bolj učinkovito v primeru univerzalnega presejanja nosečnic na SGB kot v primeru uporabe antibiotikov na podlagi dejavnikov tveganja nosečnice za okužbo novorojenčka (24). V Sloveniji smo pred kratkim uvedli univerzalno presejanje kolonizacije s SGB v sklopu preventivnih pregledov v nosečnosti, in sicer med 35. in 37. tednom nosečnosti opravimo bris nožnice, presredka in spodnjega dela zadnjika na SGB (25). Pri presejanju igra ključno vlogo pravilen odvzem vzorca (tj. bris nožnice in zadnjika), saj lahko lažno negativni rezultati presejanja in neuporaba antibiotične profilakse v času poroda povečata tveganje za nastanek bolezni pri novorojenčku, redki

lažno pozitivni primeri pa bi teoretično lahko prispevali k čezmernemu zdravljenju in posledičnemu razvoju odpornosti za antibiotično terapijo, prav tako pa uporaba antibiotikov ob porodu lahko vpliva na novorojenčkovo mikrobioto (21). Ameriško združenje za ginekologijo in porodništvo (angl. *American College of Obstetricians and Gynecologists* – ACOG) v svojih priporočilih navaja, da so brisi za ugotavljanje nosilstva SGB, ki so si jih nosečnice odvzele same, primerljive ustreznosti kot brisi, ki jih odvzamejo zdravstveni delavci (22).

Odvzem vzorca za ugotavljanje nosilstva SGB, ki ga opravi zdravstveni delavec, ima lahko prednost zaradi lažjega dostopa do nožnice in zadnjika in zato lažje kolekcije zadostne količine vzorca, manjša je tudi verjetnost kontaminacije vzorca. Je pa lahko odvzem brisa za ugotavljanje nosilstva SGB, ki ga opravi zdravstveni delavec, za nekatere nosečnice vsiljiv poseg, ob katerem morda občutijo nelagodje. Samoodvzem brisa nožnice in zadnjika je zato lahko dodatna možnost za nosečnice, ki pripomore k večji vključenosti nosečnic v testiranje, hkrati pa zdravstvenim delavcem ostaja več časa za opravljanje drugih storitev (26). Seveda pa se v primeru samoodvzemov najprej pojavi vprašanje ujemanja rezultatov brisov, odvzetih s samoodvzemom, v primerjavi z odvzemom, ki ga opravi zdravstveno osebje.

V preglednem članku iz leta 2023 so avtorji povzeli rezultate desetih raziskav, ki so primerjale ujemanje rezultata samoodvzema brisa nožnice in zadnjika z odvzemom, ki ga opravi zdravstveno osebje (tj. zlati standard). Skupna občutljivost samoodvzema je znašala 90 % (95–odstotni interval zaupanja 81–95 %), specifičnost 98 % (95–odstotni interval zaupanja 96–99 %). Avtorji študije zaključujejo, da so rezultati brisov za ugotavljanje nosilstva SGB, ki jih ženske odvzamejo same, primerljivi z rezultati brisov, ki jih vzamejo zdravstveni delavci, in so mnenja, da si ženske lahko bris ob ustreznih navodilih odvzamejo same (26, 27).

Kanadska študija iz leta 2006 je zajela 330 preiskovank, v skupini s samoodvzemom so ugotavljali prevalenco kolonizacije s SGB 17,0 % in občutljivost 87,5 % (95–odstotni interval zaupanja 77,0–93,8%). V skupini odvzemov, ki jih je opravilo zdravstveno osebje, so ugotavljali prevalenco 18,8 % in občutljivost 96,9 % (95–odstotni interval zaupanja 88,7–99,8%). Med nosečnicami bi se zgolj 27,3 % nosečnic odločilo za samoodvzem, 56,3 % ni imelo preference, 22,7 % pa bi jih izbralo odvzem, ki ga opravi zdravstveno osebje. Med ženskami, ki so sodelovanje v raziskavi zavrnila, je večina izrazila močno preferenco do odvzema, ki ga opravi zdravstveno osebje, več jih je bilo mlajših, iz nižjega socioekonomskega razreda in neporočenih (27).

V irski raziskavi iz leta 2008 so Arya in sodelavci zajeli 600 preiskovank. V skupini samoodvzemov so ugotavljali prevalenco kolonizacije s SGB 9,8 %, občutljivost te metode je bila 84,3 % (95–odstotni interval zaupanja 73,2–91,5%). V skupini odvzemov, ki jih je opravilo zdravstveno osebje, so ugotavljali prevalenco 11,7 % in občutljivost 94,3% (95–odstotni interval zaupanja 85,3–98,2%). Ujemanje med rezultati je bilo 97,5 % (95,8 –98,5 %), vrednost kappa 87,0 (80,0–93,0) med obema skupinama je pokazala odlično primerljivost rezultatov. Kljub temu bi večina preiskovank izbrala odvzem, ki ga opravi zdravstveno osebje (28).

Sato s sodelavci je leta 2019 objavila študijo, opravljeno na pretežno kitajski populaciji nosečnic. Skupno so vključili 428 preiskovank. V skupini samoodvzemov so ugotavljali izrazito nižjo občutljivost (61,4%) v primerjavi s skupino odvzemov, ki ga je opravilo zdravstveno osebje (97,6%). Ujemanje med rezultati je bilo višje med ženskami, ki niso bile kitajskega porekla ali pa so imele predhodne izkušnje z uporabo vaginalnih pesarjev. Če bi za presejanje nosečnic uporabili metodo samoodvzema, bi v tej populaciji zgrešili 38,0% koloniziranih nosečnic. Tako v nasprotju s študijami, narejenimi v zahodnem svetu, samoodvzem pri kitajski populaciji ni najboljša metoda (29).

Ustreznost samoodvzemov je torej odvisna od sociodemografskih značilnosti posameznih populacij nosečnic in konec koncev od kulturoloških dejavnikov, zato je še toliko bolj pomembno pridobivanje lokalnih podatkov o napovednih značilnostih samoodvzemov (v primerjavi s standardnimi odvzemi, ki jih opravi zdravstveno osebje) tudi v našem okolju.

ZAKLJUČEK

Samoodvzemi mikrobioloških vzorcev se čedalje bolj uveljavljajo kot dodatna možnost diagnostike v porodništvu in ginekologiji, predvsem v diagnostiki SPO, vključno z okužbo s HPV, in ugotavljanjem nosilstva SGB pri nosečnicah. Današnja ženska se počuti sposobno za upravljanje svojega zdravja in zahteva sodelovanje pri sprejemanju odločitev. SZO priznava in priporoča tudi takšne novejšie načine skrbi za lastno zdravje (tj. samooskrbo; angl. *self-care*) in zagovarja sodelovanje posameznikov pri opravljanju določenih diagnostičnih posegov, npr. merjenju kapilarne glukoze in krvnega tlaka, podpira pa tudi aktivno sodelovanje posameznikov pri diagnostiki okužb s samoodvzemi. Samoodvzemi za ugotavljanje SPO in drugih klinično pomembnih okužb ali kolonizacij so priložnost za mikrobiološke laboratorije, vendar pa je pri tem treba nasloviti vse pasti, ki jih tak odvzem prinaša. Samoodvzemi v sklopu ugotavljanja nosilstva SGB so priložnost, da se poveča sodelovanje žensk v testiranju, hkrati pa se razbremenijo zdravstveni delavci.

1. World Health Organisation: Self-care for health and well-being. Ženeva: Svetovna zdravstvena organizacija; c1948–2024 [citirano 2024 Sept 22]. Dosegljivo na: https://www.who.int/health-topics/self-care#tab=tab_1.
2. Kersh EN, Shukla M, Raphael BH, et al. At-home specimen self-collection and self-testing for sexually transmitted infection screening demand accelerated by the COVID-19 pandemic: a review of laboratory implementation issues. *J Clin Microbiol.* 2021 [citirano 2024 Sept 12]; 59(11):e0264620. Dosegljivo na: https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/jcm.02646-20?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org.
3. Liao WT, Hsu MY, Shen CF, et al. Home sample self-collection for COVID-19 patients. *Adv Biosyst.* 2020 [citirano 2024 Sept 12]; 4(11):e2000150. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7536933/>.
4. Chen CX, Carpenter JS, Murphy, et al. Engaging adolescent and young adults in microbiome sample self-collection: strategies for success. *Biol Res Nurs.* 2021;23(3):402–407.
5. Lunny C, Taylor D, Hoang L, et al. Self-collected versus clinician-collected sampling for chlamydia and gonorrhea screening: a systemic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015 [citirano 2024 Sept 12]; 10(7):e0132776. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4500554/>.
6. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJF, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):172–83.
7. Ogale Y, Yeh PT, Kennedy CE, et al. Self-collection of samples as an additional approach to deliver testing services for sexually transmitted infections: a systematic review and metaanalysis. *BMJ Glob Health.* 2019 [citirano 2024 Sept 12]; 4:e001349. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6509609/>.
8. Pritt BS. Home self-collection and specimen pooling: tools for convenient and economical detection of sexually transmitted infections. *Clin Infect Dis.* 2021 [citirano 2024 Sept 12]; 73(9):e3194–e3195. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33045071/>.
9. Poljak M, Kocjan BJ, Seme K, et al. Humani virusi papiloma (HPV). *Onkologija* 2005; 1:60–72.
10. Paavonen J, Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction. *Hum Reprod Update* 1999;5(5):433–447.
11. Lago EG, Vaccari A, Fiori RM. Clinical features and follow-up of congenital syphilis. *Sex Transm Dis.* 2013;40(2):85–94.
12. (12) WHO recommendations on self-care interventions: Self-collection of samples for sexually transmitted infections (STIs), 2022 update. Ženeva: Svetovna zdravstvena organizacija; c1948–2024 [citirano 2024 Sept 22]. Dosegljivo na: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376246/WHO-SRH-23.2-eng.pdf?sequence=1>.
13. WHO Consolidated Guideline on Self-Care Interventions for Health Sexual and Reproductive Health and Rights. Ženeva: Svetovna zdravstvena organizacija; c1948–2024 [citirano 2024 Sept 16]. Dosegljivo na: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/325480/9789241550550-eng.pdf?ua=1>.
14. Smith AC, Thorpe PG, Learner ER, et al. At-home specimen self-collection as an additional testing strategy for chlamydia and gonorrhoea: a systematic literature review and meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2024;9(8).
15. Chernesky M, Jang D, Martin I, et al. Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis, and Neisseria gonorrhoeae detected with aptima assays performed on self-obtained vaginal swabs and urine collected at home and in a clinic. *Sex Transm Dis.* 2019;46(9):e87–e89.
16. Chabra S. Cervical cancer preventable, treatable, but continues to kill women. *Cerv Cancer.* 2016;1(3):112.
17. Yeh PT, Kennedy CE, De Vuyst H, et al. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2019 [citirano 2024 Sept 16]; 4:e001351. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6529022/>.

18. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJF, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):172–83.
19. Arbyn M, Castle PE, Schiffman M, et al. Meta-analysis of agreement/concordance statistics in studies comparing self- vs clinician-collected samples for HPV testing in cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2022;151(2):308–12.
20. Lasič M, Lučkovnik M, Pavčnik M, et al. Invazivne okužbe novorojenčkov z bakterijo *Streptococcus agalactiae* v Sloveniji, 2003–2013. *Zdrav vestn.* 2017 [citirano 2024 Avg 26]; 86:493–506. Dosegljivo na: https://www.researchgate.net/publication/322815527_Invazivne_okuzbe_novorojenckov_z_bakterijo_Streptococcus_agalactiae_v_Sloveniji_2003-2013.
21. Borg SA, Cao J, Nguyen PY, et al. Self-collection of samples for group B streptococcus testing during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2021;21(1):498.
22. ACOG Prevention of group B streptococcal early-onset disease in newborns: ACOG Committee Opinion. *Obstet Gynecol.* 2020 [citirano 2024 Avg 26]; 135(2):e51–e72. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31977795/>.
23. Verani J, McGee L, Schrag S. Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59:1–36.
24. Hasperhoven GF, Al-Nasiry S, Bekker V, et al. Universal screening versus risk-based protocols for antibiotic prophylaxis during childbirth to prevent early-onset group B streptococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2020;127(6):680–691.
25. PISRS: Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo; c1998–2024 [citirano 2024 Sept 12]. Dosegljivo na: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=NAVO59>.
26. Odubamowo K, Garcia M, Muriithi F, et al. Self-collected versus health-care professional taken swab for identification of vaginal-rectal colonisation with group B streptococcus in late pregnancy: a systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2023;286:95–101.
27. Price D, Shaw E, Howard M, et al. Self-sampling for group B streptococcus in women 35 to 37 weeks pregnant is accurate and acceptable: a randomized cross-over trial. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28(12):1083–8.
28. Arya A, Cryan B, O'Sullivan K, et al. Self-collected versus health professional-collected genital swabs to identify the prevalence of group B streptococcus: a comparison of patient preference and efficacy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;139(1):43–5.
29. Seto MTY, Ko JKY, Cheung KW, et al. The accuracy of self-screening of group b streptococcus in pregnant women—a randomized crossover study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(6):792–7.

OSLOVSKI KAŠELJ – DIAGNOSTIKA IN EPIDEMIOLOŠKA SITUACIJA V SLOVENIJI

WHOOPING COUGH – DIAGNOSTICS AND EPIDEMIOLOGICAL SITUATION IN SLOVENIA

* deljeno prvo avtorstvo

¹ Oddelek za javnozdravstveno mikrobiologijo Ljubljana, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Grablovičeva ulica 44, 1000 Ljubljana

² Nacionalni inštitut za javno zdravje, Center za nalezljive bolezni, Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana

³ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: tamara.kastrin@nlzoh.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: oslovski kašelj, mikrobiološka diagnostika, *Bordetella pertussis*, epidemiologija

Oslovski kašelj povzroča bakterija *Bordetella pertussis*, redkeje *Bordetella parapertussis*. Preprečujemo ga s cepljenjem, vendar kljub visoki precepljenosti ostaja endemičen in epidemičen. V letu 2024 smo do 27. 8. v Sloveniji zaznali izrazito naraščanje števila primerov oslovskega kašlja, in sicer jih je bilo 1837 (86,6 na 100.000 prebivalcev). Najvišja starostno specifična incidenca je bila opažena v treh starostnih skupinah: otroci, stari 8–9 let, dojenčki, mlajši od enega leta, in mladostniki, stari 16–17 let. Povečanje števila primerov pripisujemo nizki pojavnosti bolezni zaradi ukrepov med pandemijo covid-19 v kombinaciji z upadom precepljenosti med pandemijo. Oslovski kašelj je v programu obveznega cepljenja, saj za necepljene dojenčke lahko pomeni smrtno nevarno bolezen. Za njihovo zaščito v prvih mesecih življenja (ko še ne morejo biti cepljeni) je najpomembnejše cepljenje nosečnic.

Za mikrobiološko diagnozo oslovskega kašlja imamo na voljo več metod, na izbiro vpliva predvsem faza bolezni. V prvih tednih po začetku paroksizmalne faze bolezni (kašlja) je zaradi dobre občutljivosti in hitrosti najbolj primeren dokaz z verižno reakcijo s polimerazo v realnem času (angl. *real-time polymerase chain reaction*, RT-PCR). Diagnostično uporabnost osamitve bakterije v kulturi žal omejujeta njena slaba občutljivost in dolgotrajnost. Pozneje, zlasti od četrtega tedna po začetku

kašlja, je najprimernejša metoda serologija. Za javnozdravstveno spremljanje oslovskega kašlja je zelo dobrodošla osamitev bakterije v kulturi, saj le tako lahko ugotavljamo protimikrobno občutljivost, antigenske lastnosti bakterije, jo tipiziramo in preučujemo njen genom. Za načrtovanje in evalvacijo nacionalnega programa cepljenja proti oslovskemu kašlju je pomembno čim boljše spremljanje bolezni, laboratorijsko potrjevanje kot tudi javnozdravstveno opredeljevanje pridobljenih kultur.

ABSTRACT

KEY WORDS: *whooping cough, microbiological diagnostics, Bordetella pertussis, epidemiology*

Whooping cough is caused by the bacterium *Bordetella pertussis*, less commonly *Bordetella parapertussis*. Whooping cough is prevented by vaccination, but despite the high vaccination coverage, it remains endemic and epidemic. In 2024, up until August 27th, we recorded a significant increase in cases of whooping cough in Slovenia, namely 1,837 cases (86.6 per 100,000 inhabitants). The highest incidence was recorded in three age groups: children aged 8–9 years, infants under one year of age and adolescents aged 16–17 years. We assume that the increase in cases is attributed to a low level of pertussis activity due to measures during the COVID-19 pandemic, combined with a decline in vaccination coverage during the pandemic. Whooping cough is included in the mandatory vaccination program, as it can be a life-threatening disease for unvaccinated babies. For their protection in the first months of life (when they cannot yet be vaccinated), the most important thing is to vaccinate pregnant women. For the microbiological diagnosis of whooping cough, we have several methods available, the choice of which is mainly influenced by the duration of the clinical symptoms. In the first weeks after the onset of the paroxysmal phase of the disease (cough), real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) is the most suitable method due to its good sensitivity and speed. The bacterial isolation in culture is limited by its low sensitivity and long duration. Later, especially from the fourth week after the onset of cough, the most appropriate method is serology. For public health monitoring of whooping cough, the isolation of the bacterium in culture is needed, as this is the only way we can determine the antimicrobial sensitivity, antigenic properties of the bacterium, type it and study its genome. Laboratory confirmation as well as public health characterization of the obtained cultures are important for the planning and evaluation of the national vaccination program against whooping cough.

Oslovski kašelj je zelo nalezljiva akutna bolezen dihal, ki jo povzroča bakterija *Bordetella pertussis*, redkeje *Bordetella parapertussis*. Za epidemiološko spremljanje prijavimo in epidemiološko obravnavamo samo primere bolezni, ki jih povzroča *B. pertussis* (1). V tipični obliki hudih napadov kašlja se bolezen pojavi predvsem pri nezaščiteneh (delno zaščiteneh) dojenčkih, za katere je zelo nevarna in se lahko konča celo s smrtjo. Potek bolezni pri ostali populaciji je precej blažji, v obliki dolgotrajnega kašlja, kar bakteriji omogoča, da se širi in postane vir okužbe za nezaščitene posameznike (2). Edini rezervoar so ljudje, bolezen se prenaša kapljično (1). Oslovski kašelj preprečujemo s cepljenjem, ki je bilo v Sloveniji uvedeno leta 1959. Leta 1999 smo celično cepivo zamenjali z neceličnimi cepivi, ki vsebujejo od enega do največ pet antigenov bakterije *B. pertussis* (3). Imunost po cepljenju ni trajna, temveč traja od 5 do 6 let, po preboleli bolezni pa od 4 do 20 let (4).

Odpornost proti antibiotikom pri *B. pertussis* trenutno ne vzbuja skrbi, vendar se po svetu, največ na Kitajskem, pojavljajo proti makrolidom odporni sevi, ki bi lahko, če se razširijo, pomenili grožnjo (5–7).

Bolezen se pojavlja ciklično, z višjimi incidencami na 2–4 leta. Bolezen je bila v Evropi v naraščanju in je pred letom 2024 dosegla najvišjo stopnjo pojavnosti leta 2012 (10,93 primera na 100.000 prebivalcev) (2).

MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA OSLOVSKEGA KAŠLJA

Laboratorijska merila za dokazovanje oslovskega kašlja so: osamitev bakterije *B. pertussis* iz kliničnega vzorca, dokaz nukleinske kisline *B. pertussis* v kliničnem vzorcu in porast specifičnih protiteles proti bakteriji *B. pertussis*. Samo ob izpolnjevanju kliničnih in laboratorijskih meril lahko primer oslovskega kašlja opredelimo kot potrjen. Bolnika, ki izpolnjuje klinična merila in je bil v stiku s potrjenim primerom oslovskega kašlja, pri katerem pa nimamo laboratorijske potrditve, razvrstimo kot verjeten primer oslovskega kašlja (1).

ODVZEM KUŽNIN ZA MIKROBIOLOŠKO POTRDITEV

Najprimernejša načina za odvzem kužnine za osamitev bakterije in izvedbo verižne reakcije s polimerazo v realnem času (angl. *real-time polymerase chain reaction*, RT-PCR) sta bris ali aspirat nosnožrelnega predela, pri čemer je zelo pomembno, da je kužnina odvzeta pravilno. Nazoren prikaz pravilnega odvzema kužnine najdemo na spletu (8). Za transport v laboratorij so najbolj priporočljiva ustrezna transportna gojišča (Amies, Regan/Lowe) in transport pri sobni temperaturi v največ 48 urah (9).

OSAMITEV BAKTERIJE IZ KUŽNINE

Osamitev bakterije iz kužnine še vedno ostaja zlati standard, vendar se zaradi slabše občutljivosti (manj kot 60 %), počasne rasti in občutljivosti bakterije za neugodne vplive okolja manj uporablja; v ospredje prihajajo molekularne metode (10). Kljub temu je metoda osamitve bakterije primerna za diagnostiko v začetni fazi bolezni (prva dva tedna od pojava kliničnih znakov) in v primeru, da bolnik še ni prejemal antibiotika, ter ob zagotavljanju pravilnega in hitrega transporta vzorca do laboratorija. Osamitev bakterije je priporočljiva tudi v času epidemije. *B. pertussis* je po Gramu negativen kokobacil, za rast potrebuje posebna gojišča (gojišče Bordet Gengou oziroma Regan/Lowe z ogljem, oba z dodanim cefaleksinom), bakterija raste počasi in po nekaj dneh so pri tipični morfologiji kolonij/bakterijske kulture za identifikacijo bakterijske vrste potrebni nadaljnji laboratorijski testi. Skupni čas do končnega rezultata je sedem dni, lahko tudi več. Za potrditev primera oslovskega kašlja in obravnavo bolnika povsem zadošča pozitiven rezultat katerekoli mikrobiološke metode, medtem ko je za javnozdravstveno mikrobiologijo zelo pomembno pridobivanje kultur. Le tako lahko bakterijo natančneje opredelimo, ugotavljamo morebitni pojav odpornosti proti antibiotikom, po potrebi tipiziramo, potrjujemo izbruhe ter ugotavljamo ustreznost cepiv na podlagi študij antigenov (9). Javnozdravstveni mikrobiološki laboratoriji v Sloveniji poskušamo do izolatov *B. pertussis* priti tako, da uporabnikom izdajamo transportna gojišča, ki omogočajo tako izvedbo RT-PCR kot osamitev bakterije v kulturi, in iz vseh RT-PCR-pozitivnih vzorcev poskušamo osamiti povzročitelja oslovskega kašlja.

MOLEKULARNA DIAGNOSTIKA

V zadnjem času je najbolj uveljavljena metoda za dokaz prisotnosti *B. pertussis* v vzorcih RT-PCR, s katero dokazujemo prisotnost specifične bakterijske DNK v vzorcu. V primerjavi s kulturo je metoda PCR hitra (rezultat v nekaj urah), zelo občutljiva (70–99 %) in specifična (86–100 %) (10). Zazna tudi mrtve bakterije v vzorcu, tako da zmanjša problem transporta in morebitne predhodne antibiotične terapije. Zaradi vseh naštetih prednosti lahko bolezen potrdimo že zelo zgodaj, tako pripomoremo k zdravljenju in zlasti k preprečevanju prenosa bakterije na nezaščitene posameznike. Metoda PCR je primerna za diagnostiko v prvih treh tednih po začetku paroksizmalne faze bolezni (kašlja), pozneje se količina bakterijske DNK v nosnožrelnem predelu hitro zmanjša (11). Večina laboratorijev uporablja kot tarčno nukleotidno zaporedje za dokaz *B. pertussis* insercijsko sekvenco IS481, ki je v genomu bakterije prisotna v velikem številu kopij. Zaporedje IS481 imata lahko tudi vrsti *Bordetella holmesii* in *Bordetella bronchiseptica* (12). Zato je za potrjevanje pozitivnih rezultatov treba dodati za *B. pertussis* bolj specifično tarčo, najprimernejša je promotorska regija toksina oslovskega kašlja (*ptxA-Pr*), ali ovreči možnost, da je v vzorcu prisotna *B. holmesii* (9,

13). Tarčni odsek DNK za dokazovanje *B. parapertussis* je insercijsko zaporedje IS1001, ki ga lahko imajo tudi nekateri sevi *B. bronchiseptica* (13).

Objavljenih je veliko protokolov z različnimi tarčnimi zaporedji DNK za dokazovanje *B. pertussis*, prav tako je za to na voljo več različnih komercialnih diagnostičnih kompletov. Najpomembneje je, da vemo, katero tarčno zaporedje dokazujemo, saj bomo le tako pravilno interpretirali svoje rezultate. Zlasti moramo biti previdni pri uporabi komercialnih diagnostičnih kompletov, ki hkrati dokazujejo veliko število patogenov, saj imajo ti nižjo občutljivost za dokazovanje *B. pertussis* od tistih, ki ciljano dokazujejo samo povzročitelja oslovskega kašlja.

SEROLOŠKA DIAGNOSTIKA

Indikacije za serološko testiranje so pri bolnikih, ki imajo značilne znake bolezni že več kot dva do tri tedne. Pri posameznikih, ki kašljajo manj od treh tednov, je priporočljiva kombinacija obeh metod: RT-PCR in serologije. Pri starejših otrocih, mladostnikih in odraslih v večini primerov ni tipične klinične slike oslovskega kašlja, temveč se bolezen pojavlja kot dolgotrajen kašelj. Serološka diagnostika ni primerna za otroke, mlajše od dveh let, in osebe, pri katerih še ni preteklo eno leto od zadnjega cepljenja (14). Ker vsa necelična cepiva vsebujejo toksin oslovskega kašlja, ne moremo razlikovati med imunskim odzivom kot posledico okužbe in med imunskim odzivom kot posledico cepljenja.

Za serološko diagnostiko oslovskega kašlja je najpogostejše uporabljen encimski imunski test, s katerim kvantitativno določimo količino specifičnih protiteles. Po priporočilih ECDC so to protitelesa razreda IgG, ki so usmerjena proti toksinu oslovskega kašlja (angl. *pertussis toxin*, PT). Na trgu več proizvajalcev ponuja komercialne encimske imunske diagnostične komplete za dokaz protiteles proti povzročitelju oslovskega kašlja. Pri izbiri je pomembno, da je kot antigen uporabljen samo toksin oslovskega kašlja, da je rezultat podan v IU/ml in da v procesu validacije v laboratoriju preverimo ustreznost komercialnega kompleta (15).

EPIDEMIOLOGIJA OSLOVSKEGA KAŠLJA V SLOVENIJI

V Sloveniji je bilo v letu 2024 do 27. 8. prijavljenih 1837 primerov oslovskega kašlja oziroma 86,6 primera na 100.000 prebivalcev, kar je bistveno več od povprečja zadnjih 10 let, ki znaša 137 prijav letno (Preglednica 1). Najmanj prijav je bilo leta 2021, ko je bila zaradi ukrepov ob pandemiji covida-19 prijavna incidenca oslovskega kašlja izjemno nizka (6 primerov oziroma 0,3/100.000 prebivalcev).

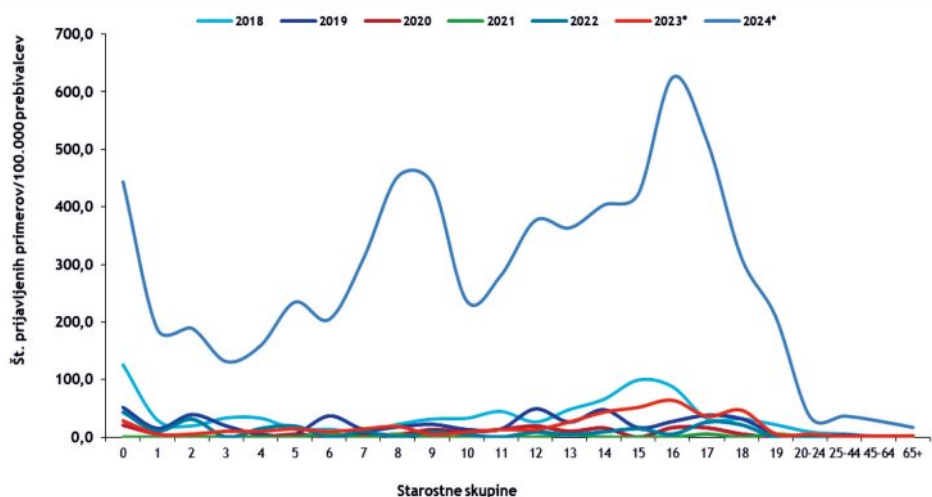
Incidenca oslovskega kašlja je bila nazadnje tako visoka kot v letu 2024 pred uvedbo cepljenja. Takrat je Slovenija imela tudi več tisoč primerov oslovskega kašlja letno. To obdobje zaznamujejo visoke številke obolelih, preden so cepiva bistveno zmanjšala razširjenost te bolezni. Od leta 1988, ko je število prijavljenih zbolelih z oslovskim kašljem padlo pod 100 na leto, pa vse do leta 2002 je letno število prijav ostalo majhno. Leta 2003 se je število prijavljenih primerov prvič spet opazno povečalo, od takrat pa se visoke incidenčne stopnje izmenjujejo z nižjimi na 2 do 4 leta (16, 17). Leta 2024 je število primerov oslovskega kašlja izrazito naraslo. Nizka pojavnost bolezni zaradi ukrepov med pandemijo covida-19 v kombinaciji z upadom precepljenosti v pandemiji je najbrž povečala delež prebivalstva, ki je v letu 2024 bolj dovzetno za to bolezen. To bi lahko delno pojasnilo trenutno znano povečanje števila primerov oslovskega kašlja. Stalna prisotnost endemičnega prenosa oslovskega kašlja lahko deluje kot naravni ojačevalec imunosti v populaciji, s čimer se zmanjšuje tveganje za obsežnejše izbruhe (18).

Preglednica 1. Prijavljeni primeri in incidenčne stopnje oslovskega kašlja v Sloveniji v obdobju 2015–2024.

LETO	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024*
ŠT. PRIJAV	68	127	214	213	129	42	6	51	123	1837
PRIMERI/100.000	3,3	6,2	10,4	10,3	6,2	2,0	0,3	2,4	5,8	86,8

* Preliminarni podatki (do 27. 8. 2024)

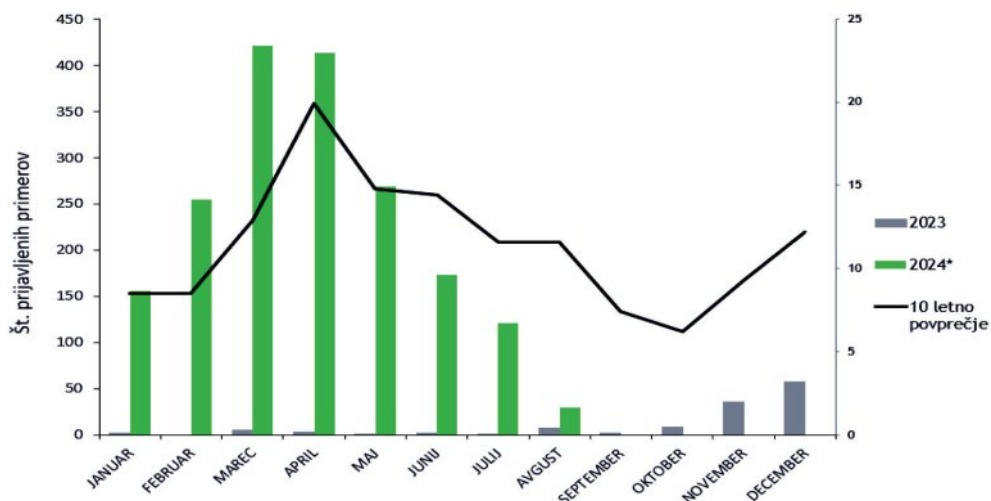
V letu 2024 je bilo do 27. 8. po preliminarnih podatkih med prijavljenimi primeri oslovskega kašlja 54 % žensk in 46 % moških. Kar 51 % zbolelih je bilo mlajših od 15 let in 4 % mlajših od enega leta. Najvišje starostno specifične incidenčne stopnje so bile zaznane v treh starostnih skupinah: pri otrocih, starih 8 in 9 let, sledili so dojenčki do enega leta starosti nato pa mladostniki, stari 16 in 17 let (Slika 1). Večja pojavnost oslovskega kašlja med otroki, starimi 8 in 9 let, ter med mladostniki, starimi 16 in 17 let, približno sovпада z upadanjem ravni zaščite, ki jo nudi cepivo proti oslovskemu kašlju (5–6 let) (19, 20). Pri dojenčkih do prvega leta starosti je tveganje za težji potek oslovskega kašlja večje, zlasti pri mlajših od šestih mesecev in necepljenih (21).



* Preliminarni podatki (do 27. 8. 2024)

Slika 1. Starostno specifične incidenčne stopnje oslovskega kašlja za Slovenijo v obdobju 2018–2024.

V letu 2024 je bilo po preliminarnih podatkih do 27. 8. največ prijavljenih primerov oslovskega kašlja marca, tesno pa mu je sledil april. V obdobju desetih let (med 2014 in 2023) je bilo največ prijav aprila, najmanj pa oktobra (Slika 2).



*preliminarni podatki (do 27. 8. 2024)

Slika 2. Število prijavljenih primerov oslovskega kašlja po mesecih v Sloveniji v obdobju 2023–2024, v primerjavi z desetletnim povprečjem (2014–2023).

Analiza preliminarnih podatkov po regijah za leto 2024 je pokazala, da so bile do 27. 8. najvišje incidenčne stopnje oslovskega kašlja zaznane v ljubljanski regiji, s 130 primeri na 100.000 prebivalcev. Le nekaj manj primerov na 100.000 prebivalcev je bilo evidentiranih v novogoriški regiji. Najmanj primerov na 100.000 prebivalcev je bilo v murskosoboški regiji (Preglednica 2).

Preglednica 2. Prijavljeni primeri in incidenčne stopnje oslovskega kašlja po slovenskih regijah za leto 2024.

REGIJA	CE	GO	KP	KR	LJ	MB	MS	NM	RAVNE	SKUPAJ
ŠT. PRIJAV	93	130	65	235	887	270	30	100	27	1837
PRIMERI/100.000	30,2	127,2	41,7	111,8	130,0	82,1	26,3	68,9	38,2	86,8

(Preliminarni podatki do 27. 8. 2024)

Po podatkih iz leta 2024 (do 27. 8.) je bilo 70 % obolelih cepljenih proti oslovskemu kašlju. Skupno je bilo hospitaliziranih 93 bolnikov, od tega 44 mlajših od enega leta. Tudi v preteklih letih je bilo število hospitalizacij največje pri dojenčkih do enega leta starosti. V letu 2024 zaenkrat ni bilo nobene smrti zaradi oslovskega kašlja, zadnja smrt zaradi te bolezni je bila evidentirana leta 2004 (16).

Cepljenje ostaja najučinkovitejši način preprečevanja oslovskega kašlja. V Sloveniji je obvezno za otroke od 3 mesecev starosti dalje. V letu 2023 je bilo s tretjim odmerkom šest valentnega cepiva (proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški paralizi, hemofilusu influence tipa b in hepatitisu B) cepljenih 89,3 % otrok, požitveni odmerki s kombiniranim cepivom proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju je v osnovni šoli prejelo 81,1 % otrok (22, 23). Najboljši način za zaščito dojenčkov v prvih mesecih življenja je cepljenje nosečnic. Cepljenje nosečnic je priporočljivo čim prej po 24. tednu nosečnosti, in sicer v vsaki nosečnosti, saj zagotavlja protitelesa dojenčkom v obdobju, ko še niso dovolj stari, da bi prejeli svoj prvi odmerek cepiva proti oslovskemu kašlju. Poleg tega cepljenje pred boleznijo zaščiti tudi nosečnico, ki bi po porodu bolezen lahko prenesla na svojega otroka. Po podatkih iz elektronskega registra cepljenih oseb (eRCO) se je v letu 2023 proti oslovskemu kašlju cepilo nekaj več kot 1100 nosečnic.

Poživitveno cepljenje proti oslovskemu kašlju priporočamo tudi odraslim osebam enkrat v odrasli dobi in zdravstvenim delavcem, ki delajo z najbolj ogroženimi skupinami, vsakih 10 let (24).

Oslovski kašelj ostaja kljub visoki precepljenosti populacije endemičen, z višjimi stopnjami pojavnosti na dve do štiri leta ter značilnim pojavljanjem izbruhov. V letu 2024 smo v Sloveniji do 27. 8. po preliminarnih podatkih imeli rekordno število potrjenih primerov od začetka uvedbe cepljenja. To naraščanje je najverjetneje posledica zmanjšane aktivnosti bolezni med pandemijo covid-19 v kombinaciji z nižjo precepljenostjo v zadnjih letih. Oslovski kašelj ostaja resna nalezljiva bolezen, ki še zlasti ogroža dojenčke. Sedemdeset odstotkov primerov bolezni se pojavlja med cepljenimi posamezniki, saj učinkovitost cepiva sčasoma upada. Pomembno je zagotoviti dosledno izvajanje programa cepljenja, natančno spremljanje bolezni ter ukrepanje ob pojavu oslovskega kašlja v skladu z algoritmom ukrepanja, da bi preprečili širjenje bolezni in zaščitili prebivalce, zlasti najbolj ranljive skupine. Najboljši način zaščite dojenčkov v prvih mesecih življenja, ko sami še ne morejo biti cepljeni, je cepljenje nosečnic. Oslovski kašelj je treba spremljati tako epidemiološko kot laboratorijsko na nacionalni ravni. O prisotnosti bolezni je treba ozaveščati zdravnike, da bodo ob značilni klinični sliki pomislili nanjo in odvzeli kužnine za mikrobiološko potrjevanje. Zgodnja diagnostika omogoča učinkovito zdravljenje, ki prepreči širjenje bakterije v populaciji in hudo obliko bolezni pri nezaščitene dojenčkih. Z laboratorijskega vidika je pomembno poudariti pomen standardizacije diagnostike, predvsem uporabo pravih tarčnih zaporedij pri molekularnih metodah za pravilno ovrednotenje rezultatov in v primerih dolgotrajnega kašlja možnost uporabe serološke diagnostike z določanjem protiteles razreda IgG proti toksinu oslovskega kašlja. Pomembno je tudi ohranjanje klasične diagnostike z osamitvijo *B. pertussis* zaradi možnosti tipizacije in spremljanja bakterijske evolucije ter ugotavljanja ustreznosti cepiv.

LITERATURA

1. NIJZ: Oslovski kašelj (9. izdaja, posodobljeno maj 2022). 2022 [citirano 20.09.2024]. Dosegljivo na: http://www.nijz.si/Podrocja/dela/Nalezljive_bolezni_od_A_do_Z/Oslovski_kaselj.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Pertussis. Stockholm: ECDC; 2016 [citirano 20.9.2024]. Dosegljivo na: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Pertussis/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx> in <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/pertussis/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx#sthash.MRj5AXIU.dpuf>.
3. Kraigher A, Ihan A, Avčin T. Cepljenje in cepiva. SZD, Inštitut za varovanje zdravja; 2011.
4. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S58–61.
5. Bartkus JM, Juni BA, Ehresmann K, Miller CA, Sanden GN, Cassiday PK, et al. Identification of a mutation associated with erythromycin resistance in *Bordetella pertussis*: implications for surveillance of antimicrobial resistance. *J Clin Microbiol*. 2003;41(3):1167–1172.

6. Wang Z, Cui Z, Li Y, Hou T, Liu X, Xi Y, et al. High prevalence of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* in Xi'an, China. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(11):0825–30.
7. Guillot S, Descours G, Gillet Y, Etienne J, Floret D, Guiso N. Macrolide-resistant *Bordetella pertussis* infection in newborn girl, France. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(6):966–8.
8. Izzivi prepoznavne, zdravljenja in preprečevanja oslovskega kašlja : strokovno izobraževanje / Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana: Združenje za infektologijo pri SZD, 2023. [citirano 20.9.2024]. Dosegljivo na: http://youtu.be/d6d-y7SX_dY
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Laboratory diagnosis and molecular surveillance of *Bordetella pertussis* – Stockholm: ECDC; 2022.
10. Wendelboe AM, Van Rie A. Diagnosis of pertussis: a historical review and recent developments. *Expert Rev Mol Diagn.* 2006;6(6):857–64.
11. CDC. Pertussis (Whooping cough). 2023 [citirano 20.9.2024]. Dosegljivo na: <http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-confirmation.html>.
12. **He Q, Barkoff AM, Mertsola J, et al. High heterogeneity in methods used for the laboratory confirmation of pertussis diagnosis among European countries, 2010: integration of epidemiological and laboratory surveillance must include standardisation of methodologies and quality assurance. *Euro Surveill.* 2012;17(32):pii = 20239.** 2023 [citirano 20.9.2024]. Dosegljivo na: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20239>.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance and protocol for the use of realtime PCR in laboratory diagnosis of human infection with *Bordetella pertussis* or *Bordetella parapertussis*. Stockholm: ECDC; 2012.
14. Guiso N, Berbers G, Fry NK, He Q, Riffelmann M, Wirsing von König CH. What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30:307–12.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance and Protocol for the serological diagnosis of human infection with *Bordetella pertussis*. Stockholm: ECDC; 2012.
16. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Letna poročila epidemiološkega spremljanja nalezljivih bolezni v Sloveniji. 2022 [citirano 12.09.2024]. Dosegljivo na: <https://nizj.si/nalezljive-bolezni/letna-porocila-epidemioloskega-spremljanja-nalezljivih-bolezni-v-sloveniji/>.
17. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2020. Ljubljana; 2023 [citirano 12.09.2024]. Dosegljivo na: <https://nizj.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih/>.
18. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Increase in Pertussis Cases in the EU/EEA – May 2024. Stockholm: ECDC, 2024 [citirano 12.09.2024]. Catalogue number: TQ-02-24-500-EN-N. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Increase%20in%20pertussis%20cases%20in%20the%20EU-EEA%20-%20May%202024%20FINAL.pdf>.
19. Schwartz KL, Kwong JC, Deeks SL et al. (2016). Effectiveness of pertussis vaccination and duration of immunity. *CMAJ*, 188(16), E399–E406. 2016 [citirano 12.09.2024]. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1503/cmaj.160193>.
20. Zerbo O, Bartlett J, Goddard K, et al. (2019). Acellular pertussis vaccine effectiveness over time. *Pediatrics*, 144(1), e20183466. 2019 [citirano 12.09.2024]. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3466>.
21. Public Health Agency of Canada. Pertussis (Whooping Cough): For Health Professionals. Government of Canada. 2022 [citirano 12.09.2024]. Dosegljivo na: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/vaccine-preventable-diseases/pertussis-whooping-cough/health-professionals.html>.
22. Center za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje. Precepljenost šolskih otrok v Sloveniji v šolskem letu 2022/2023 – preliminarno poročilo. 2024 [citirano 2024 Sept 12]. Dosegljivo na: [Spremljanje precepljenosti \(deleža cepljenih\) | Nizj.](#)

23. Center za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje. Precepljenost predšolskih otrok v Sloveniji v letu 2023 – preliminarno poročilo. 2024 [citirano 2024 Sept 12]. Dosegljivo na: [Spremljanje precepljenosti \(deleža cepljenih\) | Nijz](#).
24. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Navodila za izvajanje programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2024. 2024 [citirano 2024 Sept 12]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/program-cepljenja-in-zascite-z-zdravili/>.

CEPLJENJE NOSEČNIC OB EPIDEMIOLOŠKIH DOGAJANJIH: OSLOVSKI KAŠELJ, COVID-19, GRIPA

VACCINATION DURING PREGNANCY IN CERTAIN EPIDEMIOLOGICAL CIRCUMSTANCES: WHOOPING COUGH, COVID-19, INFLUENZA

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKCL, Zaloška c. 2, 1000 Ljubljana

² Medicinska fakulteta, UL, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Območna enota Celje, NIJZ, Ipavčeva ul. 18, 3000 Celje

⁴ Ginekološka klinika, UKCL, Zaloška c. 2, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: mojca.rozic@kclj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: cepljenje nosečnic, oslovski kašelj, COVID-19, gripa

Oslovski kašelj, COVID-19 in gripa prinašajo posebno tveganje za zdravje nosečnic in pozneje njihovih dojenčkov v prvih mesecih življenja, saj te okužbe lahko pri njih potekajo s hudimi zapleti. Na voljo pa imamo učinkovita in varna cepiva proti tem boleznim, s katerimi lahko cepimo tudi nosečnice, ob tem pa zaradi aktivnega transplacentarnega prenosa protiteles pasivno zaščitimo tudi dojenčka v prvih mesecih življenja. Precepljenost nosečnic proti tem boleznim v Sloveniji pa je pičla. Zato nujno potrebujemo multidisciplinarni pristop k ozaveščanju o pomenu cepljenja nosečnic proti oslovskemu kašlju, COVID-19 in gripi, ki bo vključeval ginekologe, pediatre in zdravnike družinske medicine. Obenem moramo nosečnicam zagotoviti dostopnost teh storitev, med drugim tudi kot del prenatalne oskrbe v ginekoloških ambulantah.

ABSTRACT

KEY WORDS: vaccinations of pregnant women, whooping cough, COVID-19, seasonal flu

Whooping cough, COVID-19 and seasonal flu pose a particular risk to the health of pregnant women and later their newborns in the first months of life, as these infections can lead to serious complications. We have available effective and safe vaccines against these diseases, with which we can vaccinate pregnant women, and at the same time, thanks to the active transplacental transfer of antibodies, we also passively protect the newborn in the first months of life. Vaccination of pregnant women against these diseases in Slovenia is poor. Therefore, we urgently need a multidisciplinary approach, which includes gynaecologists, paediatricians and family medicine doctors, to raise awareness of the importance of vaccinating pregnant women against whooping cough, COVID-19 and seasonal flu. At the same time, we must ensure the availability of these services to pregnant women, including as a part of prenatal care in gynaecological clinics.

UVOD

V zadnjih letih je epidemiološka situacija v Sloveniji zaznamovana z oslovskim kašljem, COVID-19 in gripo, te bolezni pa prinašajo posebno tveganje za nosečnice in za njihove otroke v prvih mesecih življenja. Najpogostejši vzrok hospitalizacije majhnih otrok je okužba z respiratornim sincicijskim virusom (RSV), a preprečevanja RSV-okužbe s cepljenjem nosečnic tukaj ne bomo obravnavali, saj je tej izjemno pomembni temi v celoti posvečen drug prispevek v zborniku. Naš namen je obravnavati epidemiologijo oslovskega kašlja, COVID-19 in gripe v Sloveniji, opisati potek teh bolezni pri nosečnicah in dojenčkih ter na ta način poudariti pomen preprečevanja teh okužb s cepljenjem nosečnic.

EPIDEMIOLOGIJA OSLOVSKEGA KAŠLJA, COVID-19 IN GRIPE V SLOVENIJI

OSLOVSKI KAŠELJ

Oslovski kašelj povzroča po Gramu negativna bakterija *Bordetella pertussis*, redkeje *Bordetella parapertussis*. Prijavi in epidemiološko obravnava se samo primer bolezni, ki ga povzroča *B. pertussis*, skladno z definicijami prijavljivih nalezljivih bolezni za namene epidemiološkega spremljanja (1). Dovzetnost za neimune posameznike je splošna; najvišje incidence so pri dojenčkih in šolskih otrocih, v zadnjem času zbolevalo tudi odrasli in starostniki. Oslovski kašelj je zelo kužna bolezen; obolevanje med nezaščitenimi izpostavljenimi osebami iz skupnega gospodinjstva je do stoodstotna, kužen posameznik lahko okuži kar 17 dovzetnih oseb (1). V Sloveniji je

cepljenje proti oslovskemu kašlju obvezno. V skladu z Navodili za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2024 otroci in mladostniki prejmejo 5 odmerkov acelularnega cepiva proti oslovskemu kašlju v formulaciji večvalentnih cepiv (1).

V letu 2022 je bilo prijavljenih 51 primerov oslovskega kašlja, se pa visoke incidenčne stopnje z nižjimi izmenjujejo na dve do štiri leta (2). Leta 2023 smo evidentirali 123 prijav, od 1. 1. do 30. 9. 2024 pa 1886 (Nacionalni inštitut za javno zdravje, NIJZ, Center za nalezljive bolezni, CNB). Epidemiološki službi se prijavi potrjen primer (vsaka oseba, ki izpolnjuje klinična in laboratorijska merila) in verjeten primer (vsaka oseba, ki izpolnjuje klinična in epidemiološka merila/stik z bolnikom, ki ima laboratorijsko dokazano okužbo) (1). Epidemiološka služba nato v skladu s protokolom opravi razgovor z bolnikom oziroma svojci, identificira osebe za kemoprofilakso, spremlja izbruhe bolezni ter izdaja vsa potrebna navodila/usmeritve (3).

COVID-19

V skladu z metodologijo spremljanja potrjenih primerov COVID-19 na NIJZ spremljamo laboratorijske primere. V število potrjenih primerov COVID-19 za namene epidemiološkega spremljanja so zajete osebe s prisotno nukleinsko kislino SARS-CoV-2 v kliničnem vzorcu, osebe, ki imajo pozitiven antigen SARS-CoV-2 v kliničnem vzorcu (t. i. hitri antigeni test, HAGT), testiranje pa je bilo opravljeno v zdravstveni ustanovi, in osebe, pri katerih je bil virus izoliran iz kliničnega vzorca.

V obdobju od 1. 1. do 30. 9. 2024 je bilo prijavljenih 4354 primerov okužb s SARS-CoV-2 (4). Število ne zajema oseb, ki se samotestirajo, zato ne odseva dejanskega bremena COVID-19 v populaciji. Kot komplementarni sistem spremljanja imamo v Sloveniji vzpostavljeno vzorčenje odpadne vode, ki se za prisotnost SARS-CoV-2 izvaja od leta 2022 na 16 komunalnih čistilnih napravah, ki so porazdeljene po celotnem geografskem območju Slovenije in zajemajo 34,2 % prebivalcev Slovenije. V letu 2023 se je izvajalo redno spremljanje SARS-CoV-2 in izredno spremljanje okužbe z virusom opičjih koz (mpox) v poletni sezoni. Poleg indirektnih ocen bremena COVID-19 v populaciji, ki zajema vse okužene osebe, se spremlja tudi pojavnost različnih virusov v vzorcih odpadnih vod (5,6).

GRIPA

Gripa je akutna virusna bolezen, ki jo povzročajo različni virusi. Virus gripe A se deli v podtipne glede na kombinacijo površinskih antigenov hemaglutinina in nevraminidaze in ima pandemični potencial. Virus gripe B se ne deli v podtipne, ampak linije. V zadnjih letih v sezoni gripe najpogosteje krožita podtipa A(H3N2) in A(H1N1)-pdm09 ter liniji B/Yamagata in B/Victoria. Bazično reprodukcijsko število za gripo je 1,4. Od 30 do 50

% okuženih ima asimptomatski potek. Letno zbolijo za gripo od 5 do 10 % odraslih in od 20 do 30 % otrok. Otroci, mlajši od pet let, imajo visoko stopnjo hospitalizacije zaradi gripe, izstopajo dojenčki (7).

Od 2. 10. 2023 do 29. 9. 2024 smo na NIJZ prejeli 3467 prijav gripe (virus dokazan), a zaradi nizke prijave primerov gripe to število ne odseva dejanskega stanja (NIJZ, CNB, osebna komunikacija).

Podatki t. i. integriranega mrežnega spremljanja gripe, ki spremlja gripo in druge povzročitelje okužb dihal na vzorcu populacije (sentinelno spremljanje) in temelji na spremljanju števila obravnav v ambulantah osnovnega zdravstvenega varstva na izbranem vzorcu populacije, so reprezentativni za vso državo. Mrežni zdravniki tedensko poročajo o številu bolnikov z gripo oziroma z gripi podobno boleznijo. Virološki podatki z detekcijo povzročitelja v klinični kužnini izhajajo iz testiranih vzorcev bolnikov mrežnih ambulant, dveh mrežnih bolnišnic in agregiranih podatkov drugih laboratorijev. Ti podatki omogočajo izračun tedenske incidenčne stopnje in spremljanje gripe po posameznih starostnih skupinah (8).

V obdobju od 2. 10. 2023 do 22. 9. 2024 smo v Sloveniji laboratorijsko potrdili 4397 primerov gripe tipa A in 87 primerov gripe tipa B (Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, NLZOH, Laboratorij za javnozdravstveno virologijo, osebna komunikacija).

POGLED PORODNIČARJA/PERINATOLOGA IN INTENZIVISTA NA POTEK OSLOVSKEGA KAŠLJA, COVID-19 IN GRIPE V NOSEČNOSTI

OSLOVSKI KAŠELJ

Pri nosečnicah lahko oslovski kašelj zaradi dolgotrajnih napadov kašlja poveča tveganje za prezgodnji porod (10).

COVID-19

Nosečnice so v primerjavi z enako starimi nenosečimi ženskami bolj dovzetne za zaplete, povezane s COVID-19, izpostavljene pa so tudi bistveno višjemu tveganju za hospitalizacijo na oddelku za intenzivno zdravljenje (OIZ) in potrebo po mehanski ventilaciji (MV) (11), tveganje za hujši potek COVID-19 pa je po ocenah pri njih vsaj 4x višje kot pri nenosečih ženskah enake starosti (12, 13). Pomembno višje je tudi tveganje za prezgodnji porod in za porod s carskim rezom (CR) (14). Že leta 2020

so rezultati sistematičnega pregleda in metaanalize pokazali povečane možnosti za sprejem na OIZ in potrebo po zunajtelesni membranski oksigenaciji (angl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) za nosečnice in nedavno noseče ženske v primerjavi z nenosečimi ženskami v rodni dobi (15).

Okužba s SARS-CoV-2 vpliva tudi na višjo smrtnost nosečnic. Raziskava Centrov za nadzor in preprečevanje bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC), ki je zajela več kot 400.000 žensk v rodni dobi, okuženih s SARS-CoV-2, je pokazala znatno povišano tveganje za smrt med nosečimi ženskami v primerjavi z nenosečimi (16). Do podobnih zaključkov so prišli tudi raziskovalci iz Kolumbije, ki so dokazali, da je precej povečano tveganje za smrt med nosečnicami v primerjavi z ženskami v rodni dobi, ki niso noseče, ugotovili pa so tudi več dejavnikov tveganja za hujši potek bolezni, in sicer so bili to višja starost matere, visok indeks telesne mase (ITM), nebelopolta etnična pripadnost ter prisotnost kroničnih bolezni pred nosečnostjo, predvsem sladkorne bolezni in hipertenzije (17).

Raziskave kažejo, da je tveganje za hujši potek COVID-19 povečano tudi v poporodnem obdobju. Rezultati ameriške prospektivne raziskave so pokazali, da se je pri 13 % žensk v preučevani kohorti z asimptomatskim potekom okužbe v nosečnosti klinično stanje pomembno poslabšalo v prvih sedmih dneh po porodu (18). Podobno je pokazala tudi raziskava Knobla in kolegov, ki je primerjala nenoseče ženske, okužene s SARS-CoV-2, s tistimi, ki so bile noseče ali je pri njih poteklo manj kot 42 dni od poroda. Poporodno obdobje je bilo povezano z višjo verjetnostjo za smrt, neodvisna dejavnika tveganja pa sta bila starost nad 35 let in sladkorna bolezen. Poporodno obdobje je bilo povezano tudi s povečano stopnjo sprejemov na OIZ in potrebo po MV (19).

Tudi slovenski podatki kažejo podobno. V retrospektivno raziskavo so bile vključene vse nosečnice (N = 15) iz Slovenije, ki so med 4. marcem 2020 in 15. novembrom 2022 potrebovale MV zaradi COVID-19. Vse so bile hospitalizirane na OIZ Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana. Iz medicinske dokumentacije smo retrospektivno povzeli demografske, epidemiološke in porodniške podatke ter opravili statistično analizo. Povprečna starost nosečnic na OIZ je bila 34 let, povprečna gestacijska starost ob sprejemu pa 31 tednov + 2 dneva. Pet bolnic (33 %) ni imelo sočasnih bolezni, 4 (27 %) so imele hipotiroidizem, 3 (20 %) gestacijski diabetes, preostale pa so imele trombofilijo, juvenilni artritis na biološki terapiji in depresijo. Vseh 15 nosečnic je rodilo prezgodaj; devet (60 %) zelo prezgodaj (pred 32. tednom nosečnosti), ko so tveganja za hude zaplete nedonošenosti največja, in šest (40 %) v 32.–37. tednu. Trinajst (87 %) žensk je rodilo s CR zaradi poslabšanja stanja nosečnice, 2 (13 %) pa sta okrevali in nato rodili vaginalno. Povprečno trajanje

MV je bilo 308 ur (razpon 8–648 ur). Tri bolnice so potrebovale ECMO – ena od njih je pozneje potrebovala presaditev pljuč, ena pa je umrla zaradi cirkulatornega šoka. Med sevom alfa je bilo hospitaliziranih pet žensk, med sevom delta deset, med razširjenostjo seva omikron pa nobena. Nobena nosečnica ni bila cepljena proti SARS-CoV-2. Naši rezultati kažejo, da imajo nosečnice s kritičnim potekom COVID-19, ki potrebujejo MV, večje tveganje za CR in prezgodnji porod. Kritični potek je bil najpogostejše opažen pri okužbah s sevom delta in pri necepljenih ženskah (20).

GRIPA

Pri nosečnicah je klinični potek gripe hujši, okrevanje daljše in smrtnost večja. Nosečnice, ki zbolijo za gripo, potrebujejo intenzivno zdravljenje in MV 4– do 18–krat pogostejše kot nenoseče ženske v isti starostni skupini. Poleg tega je pri nosečnicah z gripo več spontanih splavov (1,5– do 3,3–krat več), prezgodnjih porodov (4–krat več), plodov z nizko porodno težo (1,7–krat več) in intrauterinih smrti plodov (5– do 6–krat več) (21). Nekatere raziskave so pokazale, da se poveča tudi tveganje za prirojene razvojne nepravilnosti ploda (razcep ustnice, napake nevralne cevi in prirojene srčne napake), čeprav sam virus zelo redko prehaja skozi posteljico (22, 23). Dejavniki tveganja za prirojene nepravilnosti ploda, povezane z gripo v nosečnosti, je zato najverjetneje visoka vročina, ki spremlja okužbo.

Okužba z virusom gripe v nosečnosti vpliva tako na zdravje matere kot na izid nosečnosti. Rezultati raziskav kažejo, da so nosečnice izpostavljene povečanemu tveganju za okužbo z virusom gripe, in sicer zlasti v tretjem trimesečju nosečnosti (24), prav tako pa je povečano tveganje za težji potek, ki zahteva bolnišnično zdravljenje ali zdravljenje na OIZ (25).

Vpliv okužbe z virusom gripe na izid nosečnosti je povezan s težo okužbe pri materi. Pri hospitaliziranih bolnicah sta stopnja prezgodnjih porodov, nižje porodne teže novorojenčkov in smrtnosti ploda povečana (26). Zaenkrat ni povsem jasno, kako okužba z virusom gripe povzroča te negativne učinke na izid nosečnosti. Direktno transplacentarno širjenje virusa je izjemno redko (22), histološke raziskave posteljic okuženih žensk pa večinoma, z izjemo povišane stopnje kroničnega vilitisa, niso pokazale pomembnih nepravilnosti (27).

Z največ tovrstnimi podatki razpolagamo predvsem za čas kroženja t. i. pandemske gripe H1N1 leta 2009. Glede na epidemiološke podatke se zdi, da je smrtnost mater zaradi sezonske gripe manjša, kot je bila smrtnost med pandemijo leta 2009 (2,9/milijon vs. 20/milijon) (28).

V Sloveniji smo v zadnjem desetletju zdravili nekaj nosečnic z gripo, ki so potrebovale MV in/ ECMO. Dve sta rodili pred predvidenim terminom s CR, v enem primeru pa je prišlo do intrauterine smrti ploda.

POGLED PEDIATRA NA POTEK OSLOVSKEGA KAŠLJA, COVID-19 IN GRIPE PRI DOJENČKIH

OSLOVSKI KAŠELJ

Znano je, da so hujši zapleti oslovskega kašlja pljučnica, epistaksa, subkonjunktivalna krvavitev, subduralni hematoma, prolaps rektuma, urinska inkontinenca, zlom reber, pnevmotoraks, epileptični napadi, encefalopatija in smrt (29–32). Pri dojenčkih pa lahko povzroči hude napade kašlja s cianozo, bradikardijo in apnejo (24, 33–36). Dojenčki imajo zaradi napadov kašlja težave s hranjenjem, kar hitro pripelje do splošne oslabelosti in dehidracije. Dojenčki, mlajši od 6 mesecev, so še zlasti dovzetni za okužbo, ki pri njih poteka najtežje, ker niso v celoti cepljeni proti oslovskemu kašlju (37, 38). Glede na raziskave so dojenčki izpostavljeni največjemu tveganju hospitalizacije in smrti zaradi oslovskega kašlja z zapleti, vključno s pljučnico, epileptičnimi napadi in encefalopatijo (29–32, 34–36).

COVID-19

Pojav COVID-19 je dodal še eno plast skrbi za zdravje majhnih otrok. Medtem ko imajo otroci, mlajši od enega leta, običajno blažje simptome kot odrasli, so še vedno v nevarnosti za hude izide. Dihalni sistem dojenčkov je še nezrel, COVID-19 pa lahko povzroči resno dihalno stisko, ki včasih zahteva intenzivno nego. Kot pri gripi se lahko ob COVID-19 pojavijo vročinski krči. Tudi COVID-19 povečuje tveganje za sekundarne bakterijske okužbe in pogoste hospitalizacije otrok do enega leta starosti (39–42). Povezujejo ga tudi z multisistemskim vnetnim sindromom pri otrocih (angl. *multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C), redkim, a resnim stanjem, ki lahko povzroči vnetje v različnih organih in sistemih, vključno s srcem, pljuči in ledvicami. Čeprav MIS-C običajno prizadene starejše otroke, je skrb vzbujajoča možnost tudi pri dojenčkih, zlasti tistih z osnovnimi zdravstvenimi težavami (43, 44).

GRIPA

Tudi gripa lahko povzroči hude bolezni dihal pri dojenčkih, zlasti mlajših od šestih mesecev. V nasprotju s starejšimi otroki in odraslimi imajo dojenčki omejeno sposobnost odpornosti proti virusu gripe, kar lahko hitro privede do zapletov, kot so pljučnica, dehidracija in celo sindrom akutne dihalne stiske (angl. *acute respiratory*

distress syndrome, ARDS) (45–48). Poleg respiratornih zapletov lahko gripo spremljajo vročinski krči in poveča se tveganje za sekundarne bakterijske okužbe (48–50). Pri dojenčkih je za obvladovanje teh stanj pogosto potrebna hospitalizacija, zaradi česar je tudi preprečevanje gripe prednostna naloga zdravstvenih delavcev (51, 52).

CEPLJENJE NOSEČNIC PROTI OSLOVSKEMU KAŠLJU, COVID-19 IN GRIPI

Cepljenje nosečnic je vključeno v 4. poglavje nacionalnega Programa cepljenja in zaščite z zdravili in Navodil za izvajanje programa cepljenja (1).

OSLOVSKI KAŠELJ

Cepljenje nosečnic proti oslovskemu kašlju je pri nas priporočljivo od leta 2016, vendar je bilo do 2018 samoplačniško, od 2019 pa je na voljo nosečnicam v okviru obveznega zdravstvenega zavarovanja. Cepljenje nosečnice pred okužbo zaščiti njo samo, predvsem pa zaščiti dojenčka pred boleznijo v prvih mesecih življenja, ko proti bolezni še ne more biti cepljen. Materina protitelesa začnejo skozi posteljico prehajati po 16. tednu nosečnosti, optimalen čas za cepljenje pa je čim prej po 24. tednu nosečnosti in ob vsaki nosečnosti, ne glede na to, ali je nosečnica oslovski kašelj že prebolela ali bila proti njemu že cepljena. Zaradi aktivnega transplacentarnega prenosa je koncentracija protiteles pri novorojenčku višja kot pri materi (1, 53). Nosečnice cepimo s trivalentnim cepivom proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju. Cepivo je acelularno in varno. Na voljo so tudi informativna gradiva za nosečnice (54, 55). Cepljenje izvajajo osebni zdravniki, drugi zdravniki in območne ambulate NIJZ.

V lanskem letu se je proti oslovskemu kašlju v Sloveniji cepilo 1126 nosečnic, od 1. 1. 2024 do 30. 9. 2024 pa 2252 nosečnic (NIJZ, CNB, podatki iz elektronskega registra cepljenih oseb, eRCO, osebna komunikacija).

COVID-19

Virus SARS-CoV-2 se je spreminjal skozi več prevladujočih različic in z njimi povezanih kliničnih slik. V letošnji sezoni krožijo po svetu različice omikrona. Cepljenje s posodobljenim cepivom je priporočljivo za oskrbovance domov starejših občanov/SVZ, posebno ranljive kronične bolnike (od šestih mesecev dalje) in osebe, stare 65 let in več. Cepijo se lahko tudi ostali, vključno z nosečnicami, predvsem tistimi z dejavniki tveganja za težji potek bolezni. Cepljenje proti COVID-19 in proti oslovskemu kašlju oziroma gripi se lahko opravi sočasno oziroma s poljubnim presledkom. Za osebe, ki so prebolele COVID-19, se cepljenje opravi vsaj tri mesece po preboleli bolezni. Priporočen presledek med predhodnim cepljenjem proti COVID-19

in cepljenjem s posodobljenim cepivom je vsaj šest mesecev (minimalen razmik v skladu z navodili proizvajalca je tri mesece) (56).

Cepljenje izvajajo izbrani osebni zdravniki, drugi zdravniki in ambulate območnih enot NIJZ.

Nosečnice so bile iz randomiziranih raziskav o varnosti in učinkovitosti cepiv proti SARS-CoV-2 izključene. Trenutno dostopni podatki iz velikih opazovalnih raziskav in raziskav na živalskih modelih pa ne kažejo, da bi imela mRNA cepiva proti COVID-19 kratkoročne ali dolgoročne neželene učinke na nosečnice/matere ali njihove otroke. Prav tako ni nobenih dokazov, da bi ta cepiva povzročala neplodnost (57).

V letu 2023 je bilo proti COVID-19 cepljenih šest nosečnic, od 1. 1. 2024 do 30. 9. 2024 pa ena (NIJZ, CNB, ERCO, osebna komunikacija).

GRIPA

V skladu z Navodili za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili in Programom cepljenja za leto 2024 je cepljenje proti sezonski gripi še zlasti priporočljivo za vse osebe, ki imajo kronične bolezni obtočil, dihal, sečil, jeter, presnovne bolezni (npr. sladkorna bolezen), nekatere živčno-mišične in vezivne bolezni, maligna obolenja, nekatere bolezni krvi in krvotvornih organov, bolezni, ki slabijo imunski odziv, za otroke, ki so daljši čas zdravljeni s salicilati, za osebe stare 65 let in več, za otroke od 6 do 23 mesecev starosti, za nosečnice ter za osebe z izjemno povečano telesno težo ($ITM \geq 40$, pri otrocih $ITM \geq 95$ percentil glede na starost in spol) (1).

Cepljenje z inaktiviranim cepivom proti gripi je priporočljivo za vse ženske, ki bodo ali so noseče v času sezonske gripe, in sicer pred začetkom sezone. Cepijo se lahko vse noseče ženske ne glede na trajanje nosečnosti. Cepljenje nosečnic dokazano zmanjša obolevnost in umrljivost nosečnic ter otrok do šestega meseca starosti (21, 23, 58). Cepljenje v nosečnosti povzroči nastanek protiteles IgG proti virusu gripe, ki prehajajo skozi posteljico. Z mlekom pa otrok dobi še protitelesa IgA.

Cepljenje se opravi z enim odmerkom inaktiviranega štirivalentnega cepiva, ki vsebuje antigene, ki bodo po predvidevanjih v prihajajoči jesensko-zimski sezoni krožili med ljudmi. Sestava cepiva proti gripi za sezono 2024/25 vključuje 4 antigene virusov gripe, ki bodo po predvidevanjih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) krožili po svetu; antigeni podobni sevom: A/Victoria/4897/2022 (H1N1) (pandemski sev), A/Thailand/8/2022 (H3N2), B/Austria/1359417/2021 (Victoria) in B/Phuket/3073/2013 (Yamagata) (54). Cepljenje je varno za nosečnico in novorojenca, opravi se v okviru

obveznega zdravstvenega zavarovanja in se lahko opravi kadarkoli v nosečnosti (59). Cepljenje izvajajo izbrani osebni zdravniki, drugi zdravniki in ambulate območnih enot NIJZ.

V 2023 se je proti gripi cepilo 96 nosečnic, od 1. 1. 2024 do 30. 9. 2024 pa 16 nosečnic (NIJZ, CNB, podatki iz eRCO, osebna komunikacija).

Vsa izvedena cepljenja se morajo vnesti v Elektronski register cepljenih oseb in neželenih učinkov (eRCO). Podatke se v sistem posreduje prek treh različnih modulov:

- podatki o opravljenem cepljenju;
- neželeni učinki po cepljenju;
- program cepljenja (opustitev/odklanjanje cepljenja).

Pri cepljenjih nosečnic, kjer je nosečnost primarna indikacija za cepljenje (gripa, oslovski kašelj, RSV), se izbere opcija 5.01 Nosečnost (60).

ZAKLJUČEK

Cepljenje nosečnic proti oslovskemu kašlju, COVID-19 in gripi je ključno za zaščito zdravja tako njih samih kot njihovih novorojenčkov. Podatki jasno kažejo, da so nosečnice izpostavljene večjemu tveganju za hude zaplete, vključno s hospitalizacijo in prezgodnjim porodom, kar lahko negativno vpliva na zdravje otrok. Cepljenje nudi zaščito njim in njihovim otrokom v prvih mesecih življenja, ko so še premajhni, da bi bili sami cepljeni, in ko te okužbe pri njih potekajo najtežje.

Poudarjamo, da je precepljenost nosečnic proti tem boleznim v Sloveniji še vedno pičila. Zato moramo razviti multidisciplinarni pristop, ki bo vključeval ginekologe, pediatre in družinske zdravnike, s katerim bomo povečali ozaveščenost o pomenu cepljenja nosečnic tako v splošni kot strokovni javnosti. Zagotoviti bo treba tudi dostopnost teh storitev.

V prihodnje bo potrebno v Sloveniji omogočiti, da bi tudi čim več ginekoloških ambulant kot sestavni del predporodnega varstva nosečnicam lahko ponudilo tudi priporočena cepljenja. Tako bo cepljenje bolj dostopno, delež zaščitene nosečnic in njihovih plodov/novorojenčkov pa večji.

1. Sočan M, Šubelj M, Grilc E, Freljih T, Grmek Košnik I, Čakš-Jager N. Definicije prijavljivih nalezljivih bolezni za namene epidemiološkega spremljanja. Ljubljana (SI): Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2024 [citirano 2024 Okt 4]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/publikacije/definicije-prijavljivih-nalezljivih-bolezni-za-namene-epidemioloskega-spremljanja/>.
2. Clark T. Pertussis. V: Heymann DL, urednik. Control of communicable diseases manual: An official report of the American public health association. 21. izdaja. Washington D.C. (US): American Public Health Association; 2022. p.477–83.
3. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2024. Ljubljana (SI): Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2024 [citirano 2024 Okt 4]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2024/06/Navodila-za-izvajanje-IP-2024_fin.pdf.
4. Grgič Vitek M, Šinkovec Zorko N, Steiner Rihtar S, Kosec L. Bolezni, ki jih preprečujemo s cepljenjem v Sloveniji v letu 2022. Ljubljana (SI): Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2024 [citirano 2024 Okt 4]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/publikacije/bolezni-ki-jih-prepreujemo-s-cepljenjem-v-sloveniji-v-letu-2022/>.
5. Grgič Vitek M, Sočan M, Freljih T, Trop Skaza A, Fafangel M. Oslovski kašelj: Algoritem ukrepanja. 14. verzija. Ljubljana (SI): Nacionalni inštitut za javno zdravje; junij 2014 [citirano 2024 Okt 4]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/wp-content/uploads/2024/05/2024-06-14-algoritem-Oslovski-kaselj.pdf>.
6. Dnevno spremljanje potrjenih primerov COVID-19 (NIJZ CNB). Slovenija: Nacionalni inštitut za javno zdravje. 2022 [citirano 2024 Okt 4]. Dosegljivo na: <https://podatki.gov.si/dataset/dnevno-spremljanje-okuzb-COVID-19>.
7. Galičič A, Kranjec N, Rožanec J, Steyer A. Vzpostavitev epidemiološkega spremljanja povzročiteljev nalezljivih bolezni v odpadni vodi v Sloveniji. V: Gabrovec B, Eržen I, ur. 2. nacionalna konferenca javnega zdravja »Javno zdravje danes in jutri: Na križišču ovir in priložnosti« Zbornik recenziranih prispevkov in povzetkov. Ljubljana (SI): Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2024 [citirano 2024 Okt 4]. p. 327–34. Dosegljivo na: <https://nijz.si/publikacije/zbornik-2-konference-javnega-zdravja-javno-zdravje-danes-in-jutri-na-kriziscu-ovir-in-priloznosti/>.
8. Galičič A, Kranjec N, Rožanec J. Epidemiološko spremljanje povzročiteljev nalezljivih bolezni v odpadni vodi v Sloveniji v letu 2023. Ljubljana (SI): Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2024 [citirano 2024 Okt 4]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/publikacije/epidemiolosko-spremljanje-povzrociteljev-nalezljivih-bolezni-v-odpadni-vodi-v-sloveniji-v-letu-2023/>.
9. Cromer D, van Hoek AJ, Jit M, Edmunds WJ, Fleming D, Miller E. The burden of influenza in England by age and clinical risk group: a statistical analysis to inform vaccine policy. *J Infect.* 2014;68(4):363–71.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. Committee Opinion No. 718. *Obstet Gynecol* 2017; 130: e153–7.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pregnancy and whooping cough. Atlanta: CDC. 2017.
11. Wang H, Li N. The association between pregnancy and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2022;56:188–95.
12. Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr* 2021;175:817.
13. Smith ER, Oakley E. Adverse maternal, fetal, and newborn outcomes among pregnant women with SARS-CoV-2 infection: an individual participant data meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2023. Doi: 10.1136/bmjgh-2022-009495.
14. Moran Antolin E, Broullon Molanes JR SARS-CoV-2 infection and c-section: a prospective observational study. *Viruses.* 2021;13:1–14.

15. Allotey J, Stallings. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 370: m3320.
16. Zambrano LD, Ellington. Characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(44):1641-7.
17. Rozo N, Valencia D, Newton SM, et al. Severity of illness by pregnancy status among laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infections occurring in reproductive-aged women in Colombia. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2022;36:456-65.
18. Prabhu M, Cagino K, Matthews KC, Friedlander RL, Glynn SM, Kubiak JM, et al. Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study. *BJOG.* 2020;127:1548-56.
19. Knobel R, Takemoto MLS, Nakamura-Pereira M, Menezes MO, Borges VK, Katz L, et al. COVID-19-related deaths among women of reproductive age in Brazil: the burden of postpartum. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155:101-9.
20. Cvelbar Vozelj M, Lučovnik M, Grasselli Kmet N. Mechanically ventilated pregnant women with COVID-19 in Slovenia - results of a national study. V: *ECCMID : Abstracts of the 33rd European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, Copenhagen, Denmark, 15-18 April 2023.* [S. l.]: European Society of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2023:2553 [citirano 2024 Okt 4]. Dosegljivo na: <https://www.eccmid.org/abstracts>.
21. Yudin MH. Risk management of seasonal influenza during pregnancy: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2014;6:681-9.
22. Yawn DH, Pyeatte JC, Joseph JM, Eichler SL, Garcia-Bunuel R. Transplacental transfer of influenza virus. *JAMA.* 1971;216:1022-3.
23. Thompson MG, Li D, Shifflett P, et al. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccine for preventing influenza virus illness among pregnant women: a population-based case-control study during the 2010-2011 and 2011-2012 influenza seasons. *Clin Infect Dis* 2014;58:449-57.
24. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:985-9.
25. Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med.* 2011; 8: e1001053.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, April 2009-August 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:1193-6.
27. Gozde Kanmaz H, Erdeve O, Suna Oğuz S, Uras N, Celen S, Korukluoglu G, et al. Placental transmission of novel pandemic influenza A virus. *Fetal Pediatr Pathol.* 2011; 30: 280-5.
28. Allaghaan WM, Chu SY, Jamieson DJ. Deaths from seasonal influenza among pregnant women in the United States, 1998-2005. *Obstet Gynecol.* 2010;115:919-23.
29. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(3):449-86.
30. Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in Bordetella pertussis infections: results of a prospective multicenter surveillance stud. *Pediatrics.* 1997;100(6):510.
31. Wallace SS, Cruz AT, Quinonez RA, Caviness AC. Risk factors for complications in hospitalized young infants presenting with uncomplicated pertussis. *Hosp Pediatr.* 2011;1(1):16-22.
32. Winter K, Harriman K, Zipprich J, Schechter R, Talarico J, Watt J, et al. California pertussis epidemic, 2010. *J Pediatr* 2012;161(6):1091-6.

33. Rozic M. Oslovski kaselj (pertusis). In: Tomažič J, Strle E, ur. Infekcijske bolezni. 2. izd. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. p. 298–9.
34. Gorbunova A, Stepančič A, Kozinc M, Bahovec N, Bizjak S, Granda A, et al. Zapleti oslovskega kašlja pri otrocih in pregled pediatričnih bolnikov Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana od leta 2008 do leta 2022. In: Rožič M, ur. Izzivi prepoznavne, zdravljenja in preprečevanja oslovskega kašlja, Ljubljana: Združenje za infektologijo; 2023: 34–41.
35. Decker MD, Edwards KM. Pertussis (Whooping Cough). *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl 2):S310–20.
36. Mbayeri SA, Faulkner A, Miner C, Edge K, Cruz V, Peña SA, et al. Severe Pertussis Infections in the United States, 2011–2015. *Clin Infect Dis.* 2019;69(2):218–26.
37. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. *Pediatrics.* 2017;139(5):e20164091.
38. Gerbie MV, Tan TQ. Pertussis disease in new mothers: effect on young infants and strategies for prevention. *Obstet Gynecol.* 2009;113(2 Pt 1):399–401.
39. Willis ZI, Oliveira CR, Abzug MJ, Anosike BI, Ardura MI, Bio LL, et al. Guidance for prevention and management of COVID-19 in children and adolescents: A consensus statement from the Pediatric Infectious Diseases Society Pediatric COVID-19 Therapies Taskforce. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024 Mar 19;13(3):159–85.
40. AAP analyzes pediatric COVID-19 hospitalizations from 2020–'24. *AAP News.* July 1, 2024.
41. Delahoy MJ, Ujamaa D, Taylor CA, Cummings C, Anglin O, Holstein R, et al. Comparison of Influenza and Coronavirus Disease 2019–Associated Hospitalizations Among Children Younger Than 18 Years Old in the United States: FluSurv–NET (October–April 2017–2021) and COVID–NET (October 2020–September 2021). *Clin Infect Dis.* 2023 Feb 8;76(3):e450–e459.
42. Smith C, Odd D, Harwood R, Ward J, Linney M, Clark M, et al. Deaths in children and young people in England after SARS–CoV–2 infection during the first pandemic year. *Nat Med.* 2022;28(1):185.
43. Health Alert Network (HAN): Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS–C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID–19). 2020 [citirano 2024 Okt 4]. Dosegljivo na: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
44. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS–C) Compared With Severe Acute COVID–19. *JAMA.* 2021;325(11):1074–87.
45. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, et al. New Vaccine Surveillance Network *Engl J Med.* 2006;355(1):31.
46. Lahti E, Peltola V, Virkki R, Ruuskanen O. Influenza pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(2):160.
47. Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L, Nowell M, Reingold A, Gershman K, et al. Emerging Infections Program (EIP) Network. Influenza–associated pneumonia in children hospitalized with laboratory–confirmed influenza, 2003–2008. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Jul;29(7):585–90.
48. Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L, Nowell M, Reingold A, Gershman K, et al. Emerging Infections Program (EIP) Network. Influenza–associated pneumonia in children hospitalized with laboratory–confirmed influenza, 2003–2008. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Jul;29(7):585–90.
49. Dawood FS, Chaves SS, Pérez A, Reingold A, Meek J, Farley MM, et al. Emerging Infections Program Network. Complications and associated bacterial coinfections among children hospitalized with seasonal or pandemic influenza, United States, 2003–2010. *J Infect Dis.* 2014 Mar 1;209(5):686–94.
50. Antoon JW, Hall M, Herndon A, Johnson DP, Brown CM, Browning WL, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Influenza–Associated Neurologic Complications in Children. *J Pediatr.* 2021;239:32.
51. Frankl S, Coffin SE, Harrison JB, Swami SK, McGuire JL. Influenza–Associated Neurologic Complications in Hospitalized Children. *J Pediatr.* 2021;239:24.

52. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2024–2025: Policy Statement. *Pediatrics* 2024; 154.
53. Halperin SA, Langley JM, Ye L, MacKinnon-Cameron D, Elsherif M, Allen VM, et al. A randomized controlled trial of the safety and immunogenicity of tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine immunization during pregnancy and subsequent infant immune response. *Clin Infect Dis*. 2018;67(7):1063–71.
54. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Priporočila za cepljenje nosečnic. Ljubljana (SI): Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2024 [citirano 2024 Okt 4]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/datoteke/strokovno_srecanje_priporocila_za_cepljenje_nosecnic.pdf.
55. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Zdrava mama, zdrav otrok. Ljubljana (SI): Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2024 [citirano 2024 Okt 4]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/publikacije/zdrava-mama-zdrav-otrok/>.
56. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Priporočila za cepljenje proti COVID-19 za jesen 2024. Ljubljana (SI): Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2024 [citirano 2024 Okt 4]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2024/09/Tabela_priporocila-in-odobrena-uporaba-cepiv_COVID-19_20_08_2024.pdf.
57. Stafford IA, Parchem JG, Sibai BM. The coronavirus disease 2019 vaccine in pregnancy: risks, benefits, and recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2021;30:S0002–9378(21)00077–6.
58. Eick AA, Uyeki TM, Klimov A, et al. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:104–11.
59. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Priporočila za cepljenje proti gripi v sezoni 2024/2025. Ljubljana (SI): Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2024 [citirano 2024 Okt 4]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2024/09/Cepljenje-proti-gripi-v-sezoni-2024_2025.pdf.
60. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Informacijski sistem: Elektronski register cepljenih oseb in neželenih učinkov po cepljenju – eRCO, Definicije podatkov in metodološka navodila. Verzija 0.16.. Ljubljana (SI): Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2024 [citirano 2024 Okt 4]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/elektronski-register-cepljenih-oseb-in-nezelenih-ucinkov-po-cepljenju-erco/>.

NOVE MOŽNOSTI PREPREČEVANJA OKUŽBE Z RSV PRI NOVOROJENCIH: IMUNOPROFILAKSA IN KEMOPROFILAKSA NOSEČNIC IN NOVOROJENCEV

NEW OPTIONS FOR PREVENTING RSV INFECTION IN NEWBORNS: IMMUNOPROPHYLAXIS AND CHEMOPROPHYLAXIS OF PREGNANT WOMEN AND NEWBORNS

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Cepilni center, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

² Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: nina.grasselli@gmail.com

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: RSV-okužba, nosečnice, novorojenci, cepljenje v nosečnosti, nirsevimab

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je globalno gledano najpogostejši vzrok hospitalizacije majhnih otrok. Najbolj ogroženi so otroci, mlajši od enega leta, nedonošenčki, otroci z bronhopulmonalno displazijo (BPD), otroci s srčno-žilnimi boleznimi ter otroci z Downovim sindromom. Težji potek bolezni je značilen tudi za odrasle, starejše od 60 let, in kronične bolnike, predvsem tiste s srčno-žilnimi boleznimi, pljučnimi boleznimi, sladkorne bolnike in imunsko oslABLJENE osebe. Dokazano je, da je okužba z RSV v otroški dobi povezana s pojavom astme v poznejšem otroštvu in odrasli dobi. V prispevku predstavljamo možnosti preprečevanja okužbe pri novorojenčkih in dojenčkih, in sicer imunoprofilakso in kemoprofilakso nosečnic ter novorojencev.

ABSTRACT

KEY WORDS: RSV infection, pregnant women, newborns, vaccination in pregnancy, nirsevimab

Respiratory syncytial virus (RSV) is globally the most common cause of hospitalization in children. Children under the age of 1, premature babies, children with bronchopulmonary dysplasia (BPD), children with cardiovascular diseases and Down's syndrome are most at risk of infection. Adults over the age of 60 and chronic patients are also at risk for a more severe course of the disease, especially those with cardiovascular diseases, lung diseases, diabetics and immunocompromised patients. RSV infection in childhood has been shown to be associated with later onset of asthma. In this article, we present the possibilities of preventing RSV infection in newborns and babies, namely immunoprophylaxis and chemoprophylaxis of pregnant women and newborns.

UVOD

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je zgrajen iz enovijačne ribonukleinske kisline (RNK) in spada v družino paramiksovirusov. Virus obdaja dvojna lipidna ovojnica, na njej pa so različne pomembne beljakovine ali antigeni, na podlagi katerih ločimo tip virusa A in B. Raziskave kažejo, da med njima ni razlik v težavnosti klinične slike. Za vezavo na gostitelja je pomemben protein F. RSV spada med srednje velike viruse, prvič pa so ga odkrili leta 1956 kot povzročitelja nahoda pri prehlajenih šimpanzih in ga poimenovali *shimpanzee coryza agent*. Že leto pozneje je bil RSV dokazan tudi pri bolnih otrocih, pri čemer je bila večina mlajših od enega leta (1, 2). Znanstveniki so nato virus preimenovali v današnjo obliko – respiratorni sincicijski virus. Virus je razmeroma občutljiv na zunanje razmere – pri 25 °C ohrani le 10 % aktivnosti, pri 4 °C pa ima še po enem tednu 1 % aktivnosti, in ravno to je razlog, da kroži predvsem v hladnih zimskih mesecih. Na neporoznih površinah ostane vitalen 3–30 ur, na poroznih površinah in rokah pa okoli 1 ure. Prenos virusa je kapljičen; širi se med kihanjem, kašljanjem ali prek stika z okuženo površino, zato so pri preprečevanju širjenja okužbe izjemnega pomena razkuževanje in umivanje rok, pravilna higiena kašlja in kihanja ter uporaba zaščitne maske (1, 3).

Okužba najbolj ogroža otroke, mlajše od enega leta, nedonošenčke, otroke z bronhopulmonalno displazijo (BPD), otroke s srčno-žilnimi boleznimi ali z Downovim sindromom ter odrasle kronične bolnike (predvsem s srčno-žilnimi boleznimi, pljučnimi boleznimi, imunsko oslABLJENE in starejše od 60 let). RSV je v Združenih

državah Amerike in v Evropi najpogostejši razlog za hospitalizacijo majhnih otrok. Po ocenah letno v svetu zboli 30 milijonov oseb, 10 % jih potrebuje hospitalizacijo, 100.000 otrok umre. V ZDA letno zboli od 60.000 do 160.000 odraslih, 6000 do 10.000 pa jih za posledicami okužbe umre (1, 4). Podatkov za Slovenijo žal nimamo.

Bolezen se najpogosteje kaže s seroznim izcedkom iz nosu, kihanjem, povišano telesno temperaturo in kašljem. Druge klinične manifestacije so lahko:

- bronhiolitis – okužba malih dihalnih poti (bronhiolov), za katero so značilni piski med izdihom, tahipneja, tahikardija in pomodrevanje;
- intersticijska pljučnica;
- poslabšanje kroničnih bolezni – predvsem astme in srčno-žilnih obolenj; raziskave so pokazale, da je med hospitaliziranimi, starejšimi od 50 let, kar četrtnina imela med bolnišničnim zdravljenjem kardiološki dogodek;
- astma v poznejšem otroštvu in odrasli dobi (1, 5).

Zgodnje prepoznavanje bolezenskih znakov oziroma simptomov ter takojšnje ukrepanje je pomembno zaradi izolacije obolelega, s čimer se zameji širjenje bolezni na ranljive posameznike.

Bolezen preprečujemo z ustrezno higieno (umivanje rok, izogibanje bolnim posameznikom, ohranjanje čistega notranjega okolja ipd.). Od leta 2023 lahko okužbo novorojencev preprečujemo tudi s cepljenjem nosečnic ter z imunizacijo novorojenčkov in dojenčkov z dolgodelujočimi monoklonskimi protitelesi (6). Od jeseni 2024 je v Sloveniji na stroške Zavoda za zdravstveno zavarovanje (ZZZS) vsem nosečnicam, čim prej po 24. tednu nosečnosti, na voljo cepljenje proti RSV-okužbi, za osebe, starejše od 60 let, pa je cepljenje zaenkrat samoplačniško (7).

CEPLJENJE PROTI OKUŽBI Z RSV

Evropska agencija za zdravila (EMA) je v letu 2023 odobrila dve cepivi proti RSV – Arbysvo® in Arexvy®. Gre za rekombinantni cepivi, usmerjeni proti prefuzijskemu proteinu F na površini virusa (8, 9). V Sloveniji je trenutno na voljo le cepivo Arbysvo®. Cepljenje z enim odmerkom cepiva Arexvy® z 82,6-odstotno učinkovitostjo prepreči okužbo spodnjih dihal, ki jo povzroči RSV, v 94,1 % hudo okužbo spodnjih dihal in v 71,7 % akutno respiratorno okužbo pri osebah, starih 60 let ali starejših. V raziskavi so preiskovance v povprečju spremljali 6 ali 7 mesecev, kar nakazuje, da cepivo učinkuje celotno sezono. Podatkov o morebitni potrebi po poživitvenem odmerku pred vsako sezono še nimamo. Cepivo je bilo enako učinkovito za oba podtipa virusa (8). Cepivo Arbysvo® pri osebah, starih 60 let ali več, 66,7-odstotno učinkovito ščiti pred okužbo

spodnjih dihal z vsaj dvema simptomoma ali znakoma okužbe in 85,7-odstotno pred okužbo spodnjih dihal z vsaj tremi znaki ali simptomi. Podobno kot pri drugih cepivih so v raziskavi ugotovili, da dobro ščiti pred hudimi oblikami bolezni, manj pa pred samo okužbo oziroma blažjimi oblikami bolezni (9). Obe registrirani cepivi sta varni za uporabo.

Ameriška Uprava za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration – FDA*) je maja 2024 odobrila tudi prvo mRNK-cepivo proti RSV-okužbi mRESVIA® (10), ki je namenjeno cepljenju oseb, starejših od 60 let, z namenom preprečevanja okužbe. Varnost zdravila mRESVIA je bila ocenjena v opazovalni slepi klinični raziskavi, kontrolirani s placebom, ki je bila izvedena v 22 državah in je vključevala udeležence z vsega sveta (11). Cepivo mRESVIA je prejelo skupno 18.231 udeležencev, 18.181 pa placebo. Pojavnost neželenih učinkov je bila podobna v obeh skupinah, le urtikarija se je v skupini prejemnikov mRESVIA pojavljala večkrat kot v skupini, ki je prejela placebo. V isti raziskavi so preučevali tudi učinkovitost cepiva. Ta je bila 83,7-odstotna pri preprečevanju bolezni spodnjih dihalnih poti, povezani z RSV, z vsaj dvema znakoma ali simptomoma ter 82,4-odstotna proti bolezni z najmanj tremi znaki ali simptomi. Nekoliko nižja (68,4 %) je bila učinkovitost cepiva pri preprečevanju z RSV povezane akutne bolezni dihal, zaščita pa je bila dokazana proti obema podtipoma RSV.

IMUNOPROFILAKSA V NOSEČNOSTI

Ker je breme RSV-okužbe največje pri novorojenčkih in dojenčkih, je izjemnega pomena, da skušamo preprečiti čim več okužb v tej populaciji. Prvo cepivo, namenjeno preprečevanju okužbe pri otrocih, je bilo v uporabi že leta 1967, in sicer je šlo za cepivo, inaktivirano s formalinom. Nekateri dojenčki, ki so cepivo prejeli, so takrat utrpeli težji potek RSV-okužbe, dva cepljena otroka pa sta umrla (12). Razlog za hudo obliko bolezni po cepljenju s tem cepivom je bilo najverjetneje neustrezno proženje protivirusnega imunskega odziva med cepljenimi. Trenutno ne razpolagamo s cepivom, namenjenim otrokom. Od leta 2023 je na voljo rekombinantno cepivo, registrirano tudi za uporabo pri nosečnicah med 24. in 36. tednom nosečnosti, z namenom zaščite novorojenčkov oziroma dojenčkov v prvih šestih mesecih življenja. Registracijska raziskava MATISSE je pokazala, da cepivo Arbysvo® učinkovito zmanjša tveganje za hudo okužbo spodnjih dihal pri novorojenčkih. V prvih 90 dneh je bila učinkovitost 81,8-odstotna, v 180 dneh pa 69,4-odstotna. Žal pa cepivo ni doseglo statističnih kriterijev, da bi lahko govorili o učinkovitem zmanjšanju števila z RSV povzročenih okužb dihal, ki zahtevajo zdravniško obravnavo. V raziskavi so dokazali, da je cepivo varno tako za nosečnice kot za otroke (13).

EMA je leta 2023 priporočila uporabo cepiva Arbysvo® pri nosečnicah med 24. in 36. tednom gestacije (14). Enaka so tudi priporočila slovenskega Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) (7).

Septembra 2023 sta tudi Svetovalni odbor za prakso cepljenja (angl. *Advisory Committee on Immunization Practises – ACIP*) in Centri za nadzor in preprečevanje bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) priporočili cepljenje nosečnic z enkratnim odmerkom med 32. in 36. tednom gestacije za vse, ki bodo rodile v RSV-sezoni (15). Leta 2024 je ACIP priporočila dopolnil. Pri osebah, ki so cepivo prejele v prejšnji sezoni, prejemanje dodatnih odmerkov med naslednjimi nosečnostmi zaenkrat ni priporočljivo, priporočajo pa, da novorojenčki mater, ki so bile cepljene med prejšnjo nosečnostjo, za zaščito prejmejo dolgodelujoče monoklonsko protitelo nirsevimab (16), ki bo obravnavano v nadaljevanju prispevka.

Ameriško združenje porodničarjev in ginekologov (angl. *American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG*) priporoča cepljenje nosečnic med 32. in 36 6/7. tednom gestacije, cepivo pa se glede na njihova priporočila lahko daje sočasno z drugimi cepivi, ki so rutinsko priporočljiva v nosečnosti (17).

Jeseni 2023 so se v CDC-sistemu za spremljanje varnosti cepiv pojavila poročila o številčnem neravnovesju prezgodnjih porodov med prejemnicami cepiva Arbysvo®. Registracijska raziskava MATISSE je pokazala 5,7 % prezgodnjih porodov med cepljenimi, medtem ko je bil pri tistih, ki so prejele placebo, delež 4,7-odstoten, vendar pa razlika ni bila statistično značilna (13). To neravnovesje so opazili samo pri cepljenih nosečnicah iz držav z nizkim do srednjim dohodkom, brez časovne povezave s cepljenjem ali povezave z drugimi neželenimi dogodki pri materi ali novorojenčku. Trenutno razpoložljivi podatki ne zadoščajo za potrditev ali izključitev vzročne povezave med prezgodnjim porodom in cepivom Arbysvo. Ameriška FDA v posodobljenih navodilih za predpisovanje opozarja, da se zaradi teoretičnega tveganja prezgodnjega poroda po dajanju cepiva Arbysvo® pred 32. tednom nosečnosti cepi le nosečnice med 32. in 36. tednom nosečnosti (18). Še ena dvojno slepa s placebom kontrolirana raziskava je namreč nakazala številčno neravnovesje med prezgodnjimi porodi pri prejemnicah cepiva in prejemnicah placeba. V prvi raziskavi so se prezgodnji porodi pojavili pri 5,3 % v skupini cepljenih in pri 2,6 % porodnic v skupini, ki je prejela placebo (19).

Ugotovitve varnostnega nadzora v Vaccine Safety Datalink (VSD) so pokazale, da je bila pojavnost prezgodnjih porodov med nosečnicami, ki so bile cepljene v sezoni 2023/2024, 4,1-odstotna, kar je znotraj pričakovanega razpona pojavnosti

prezgodnjih porodov v razvitih državah (3,1–6,1 %) (20). Med poročili, ki so bila poslana v Sistem za poročanje o neželenih dogodkih pri cepljenju (VAERS), so bili najpogostejši neželeni dogodki, o katerih so poročali, stanja, specifična za nosečnost. Rezultati retrospektivne opazovalne kohortne raziskave, ki je vključevala cepljene nosečnice, ki so rodile v 32. tednu nosečnosti ali pozneje, je pokazala, da cepivo proti RSV ni bilo povezano s povečanim tveganjem za prezgodnji porod ali z drugimi neželenimi perinatalnimi izidi (21).

Preglednica 1. Povzetek slovenskih in tujih priporočil za cepljenje nosečnic s cepivom proti RSV (7, 22–26).

DRŽAVA	ČAS CEPLJENJA (teden)
Avstralija	28.–36.
Avstrija	24.–36.
Kanada	32.–36.
Nemčija	po 32.
Slovenija	24.–36.
Združene države Amerike	32.–36.
Združeno kraljestvo	po 28.

SOČASNA CEPLJENJA V NOSEČNOSTI

Cepivo Abrysvo® lahko damo sočasno s štirivalentnim cepivom proti sezonski gripi. V randomizirani študiji pri odraslih, starih 65 let in več, je skupina s sočasno danima cepivoma izpolnila merila za neinferiornost imunskih odzivov v primerjavi s skupino, ki je prejela cepivi ločeno, vendar pa so pri sočasnem dajanju cepiva Abrysvo® in inaktiviranega cepiva proti sezonski gripi opazili številčno manjše vrednosti nevtralizirajočih titrov proti RSV A in B ter številčno manjše vrednosti titrov inhibicije hemaglutinacije virusov influence A in B kot pri ločenem dajanju. Klinični pomen te ugotovitve zaenkrat še ni razjasnjen. Glede na evropska priporočila je med cepljenjem s cepivom Abrysvo® in cepljenjem s cepivom proti tetanusu, davici in oslovskemu kašlju (acelularnim) (Tdap) priporočljiv časovni razmik najmanj dveh tednov. Imunski odziv na komponento oslovskega kašlja pri sočasnem dajanju obeh cepiv je bil namreč v primerjavi s samostojnim dajanjem manjši in ni izpolnil meril neinferiornosti. Ameriški ACOG po drugi strani priporoča cepljenje nosečnic proti RSV sočasno z vsemi drugimi cepivi, ki so rutinsko priporočljiva v nosečnosti (17).

KEMOPROFILAKSA NOVOROJENCEV

Za zaščito ogroženih novorojenčkov in dojenčkov pred okužbo z RSV se v Sloveniji

trenutno uporablja kratkodelujoče monoklonsko protitelo palivizumab. To zdravilo je indicirano za preprečevanje hude oblike RSV-okužbe pri otrocih, ki so najbolj ogroženi:

- pri otrocih, ki so se rodili z največ 35 gestacijskimi tedni in so na začetku sezone RSV mlajši od šest mesecev,
- pri otrocih, mlajših od dveh let, ki so v zadnjih šestih mesecih potrebovali zdravljenje zaradi bronhopulmonalne displazije,
- pri otrocih, mlajših od dveh let, ki imajo hemodinamsko pomembno prirojeno bolezen srca.

Priporočeni odmerek palivizumaba je 15 mg/kg telesne teže enkrat na mesec v predvidenih obdobjih tveganja za okužbo z RSV. Prvi odmerek je treba aplicirati pred začetkom sezone RSV, nadaljnje pa je treba dajati enkrat mesečno skozi vso sezono (27, 28).

UPORABA NIRSEVIMABA PRI DOJENČKIH

Nirsevimab je dolgodelujoče rekombinantno nevtralizirajoče humano monoklonsko protitelo, usmerjeno proti prefuzijski beljakovini F RSV. Nirsevimab se veže na epitop na antigenskem mestu, zavre membransko fuzijo virusa med procesom vstopa v gostiteljsko celico in virus nevtralizira (29). EMA je uporabo nirsevimaba v državah Evropske unije že potrdila (6), a v Sloveniji zaenkrat še ni na voljo.

Trenutno so glede uporabe nirsevimaba najbolj dodelana priporočila CDC. In sicer se priporoča en odmerek nirsevimaba za dojenčke, mlajše od 8 mesecev, ki so bili rojeni tik pred sezono RSV ali vstopajo v prvo sezono RSV (običajno od jeseni do pomladi), če mati med nosečnostjo ni prejela cepiva proti RSV oziroma cepilni status matere ni znan ali če je bil dojenček rojen v 14 dneh po materinem cepljenju proti RSV. Poleg tega je odmerek nirsevimaba priporočljiv tudi za nekatere otroke, stare od 8 do 19 mesecev, pri katerih je tveganje za hud potek okužbe z RSV povečano in vstopajo v drugo sezono RSV:

- otroci ameriških Indijancev/staroselcev Aljaske,
- otroci s kronično pljučno boleznijo nedonošenčkov, ki potrebujejo zdravniško pomoč v šestih mesecih pred začetkom njihove druge sezone RSV,
- otroci s hudo oslabljenim imunskim sistemom,
- otroci s hudo cistično fibrozo.

Otroci, stari 8 mesecev ali več, pri katerih ni povečanega tveganja za hudo RSV-bolezen, nirsevimaba ne smejo prejemati (30).

Optimalni čas za dajanje zdravila je tik pred začetkom sezone RSV. Zdravilo je kontraindicirano pri dojenčkih in otrocih z anamnezo hudih alergijskih reakcij (npr. anafilaksija) na nirsevimab ali katerokoli njegovo sestavino. Previdno ga je treba dajati dojenčkom in otrokom z motnjami strjevanja krvi, pri otrocih z zmerno ali hudo akutno boleznijo imunizacijo preložimo v čas po okrevanju (30, 31).

Zanimivi podatki prihajajo iz španske pokrajine Galicije, kjer so v lanski RSV-sezoni ponudili univerzalno imunizacijo za dojenčke v njihovi prvi oziroma drugi RSV-sezoni. Za profilakso z nirsevimabom se je odločilo več kot 90 % staršev novorojenčkov, dojenčkov in majhnih otrok. Učinek je bil izjemen v skupini otrok, mlajših od šest mesecev, saj je število hospitalizacij v tej skupini v primerjavi s prejšnjimi sezonami upadlo za 89 %. Profilaksa pri skupini otrok v njihovi drugi sezoni RSV pa števila hospitalizacij ni zmanjšala (32).

ZAKLJUČEK

RSV je globalno gledano najpogostejši razlog hospitalizacije majhnih otrok, zato je izjemnega pomena, da bolezen ustrezno preprečujemo. Poleg ukrepov, kot sta ustrezna higiena in izolacija, lahko od leta 2024 okužbo novorojencev tudi v Sloveniji učinkovito preprečujemo s cepljenjem nosečnic. Kemoprofilaksa novorojenčkov in dojenčkov z novim dolgodelujočim monoklonskim protitelesom nirsevimab je glede na dosedanja dognanja izjemno učinkovita, vendar zdravilo zaenkrat v Sloveniji še ni na voljo.

LITERATURA

1. Mrvič T. Akutni bronhiohilitis. In: Tomažič J, Strle F, ur. Infekcijske bolezni. 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. p. 268–71.
2. Morris JA, Blount RE, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Biol Med.* 156;3:544–9.
3. Respiratory Syncytial Virus (RSV) – an overview [citirano 2024 Sept 17]. Dostopno na: <https://microbenotes.com/respiratory-syncytial-virus-rsv/>.
4. PATH. The global respiratory syncytial virus burden [citirano 2024 Sept 17]. Dostopno na: https://media.path.org/documents/CVIA_RSV_disease_burden_fs.pdf.
5. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax.* 2010;65:1033–4.
6. EMA. Beyfortus [citirano 2024 Sept 17]. Dostopno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>.
7. NIJZ. Cepljenje nosečnic proti RSV [citirano 2024 Sept 17]. Dostopno na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/cepljenje-nosecnic-proti-hpv/>.
8. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al.; AReSVi-006 Study Group. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2023;388:595–608.

9. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al.; RENOIR Clinical Trial Group. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388:1465–77.
10. FDA. Mresvia [citirano 2024 Sept 17]. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/rsv/older-adults/index.html>.
11. Wilson E, Goswami J, Baqui A, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, et al. Efficacy and safety of an mRNA-based RSV PreF vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;389:2233–44.
12. Acosta PL, Caballero MT, Polac FP. Brief history and characterization of enhanced respiratory syncytial virus disease. *Clin Vaccine Immunol*. 2016;23:189–95.
13. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al.; MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023;388:1451–64.
14. EMA. Abrysvo [citirano 2024 Sept 17]. Dostopno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo>.
15. Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, et al. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:1115–1122.
16. ACIP. Maternal/Pediatric RSV Work Group Considerations. Presented June 28, 2024 [citirano 2024 Sept 17]. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2024-06-26-28.html>.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Practice Advisory. Maternal Respiratory Syncytial Virus Vaccination [citirano 2024 Sept 17]. Dostopno na: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2023/09/maternal-respiratory-syncytial-virus-vaccination>.
18. FDA. Prescribing information Abrysvo [citirano 2024 Sept 17]. Dostopno na: <https://www.fda.gov/media/168889/>.
19. Simoes EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, et al. Prefusion F protein-based respiratory syncytial virus immunization in pregnancy. *NEJM*. 2022;386:1615–26.
20. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014;345:760–5.
21. Son M, Riley LE, Staniczenko AP, Cron J, Yen S, Thomas C, et al. Nonadjuvanted bivalent respiratory syncytial virus vaccination and perinatal outcomes. *JAMA Netw Open* 2024;7:e2419268. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.19268.
22. Australian immunisation handbook. Pregnant women are recommended to receive an RSV vaccine during pregnancy [citirano 2024 Sept 17]. Dostopno na: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/recommendations/pregnant-women-are-recommended-to-receive-an-rsv-vaccine-during-pregnancy>.
23. Impfplan Österreich 2023/2024 [citirano 2024 Sept 17]. Dostopno na: [Impfplan_Österreich_2023_2024_Version_2.0_vom_14.5.2024_pdfUA.pdf](#).
24. Respiratory syncytial virus (RSV) vaccines: Canadian Immunization Guide [citirano 2024 Sept 17]. Dostopno na: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/respiratory-syncytial-virus.html>
25. DGGG. Stellungnahme zur RSV-Impfung für Schwangere [citirano 2024 Sept 17]. Dostopno na: https://www.dggg.de/fileadmin/data/Stellungnahmen/GBCOG/2023/Stellungnahme_zur_RSV-Impfung_fuer_Schwangere_final.pdf.
26. UK Health Security Agency. Guidance. RSV vaccination of pregnant women for infant protection: information for healthcare practitioners [citirano 2024 Sept 17]. Dostopno na: <https://www.gov.uk/government/publications/respiratory-syncytial-virus-rsv-programme-information-for-healthcare-professionals/rsv-vaccination-of-pregnant-women-for-infant-protection-information-for-healthcare-practitioners#time>.
27. SMPC. Sinagys [citirano 2024 Sept 17]. Dostopno na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009012654028/anx_54028_sl.pdf.

28. Reeves RM, van Wijhe M, Lehtonen T, Stona L, Teirlinck AC, Vazquez Fernandez L, et al. A systematic review of European clinical practice guidelines for respiratory syncytial virus prophylaxis. *JID*. 2022;XX(Suppl XX). doi: 10.1093/infdis/jiac059/6554001.
29. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants. *NEJM* 2023;389:2425–35.
30. CDC. Healthcare providers: RSV immunization for infants and young children [citirano 2024 Sept 17]. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/hcp/child.html>.
31. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, et al. Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:920–925. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7234a4>.
32. Aires-Gomez S, Mallah N, Santiago-Perez MI, Pardo-Seco J, Perez-Martinez O, Otero-Barros MT, et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalization for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Inf Dis*. 2024;8:817–28.
33. FDA. Beyfortus (nirsevimab-alip) product label [citirano 2024 Sept 17]. Dostopno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761328s000lbl.pdf.

OKUŽBA NOSEČNIC S PARVOVIRUSOM B19 – POT DO DIAGNOZE IN SPREMLJANJA

PREGNANT WOMEN INFECTION WITH PARVOVIRUS B19 – WAY TO DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP

¹Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

⁴Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: sergeja.gregorcic@kclj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: parvovirus B19, nosečnost, mikrobiološko testiranje, plod

Okužbe s parvovirusom B19 so večinoma blago potekajoče ali brezsimptomne. Bolezen pa se lahko kaže v različnih oblikah. Pri otrocih, kjer se pojavi glavnina okužb, najpogosteje v obliki *erythema infectiosum* ali pete (otroške) bolezni. Prekuženost z virusom se s starostjo povečuje. Med nosečnostjo je približno polovica žensk dovzetnih za okužbo s parvovirusom B19. Prenos je večinoma kapljičen in v določeni meri preprečljiv s higienskimi ukrepi. Okužba s parvovirusom B19 ima pri zdravih nosečnicah nespremenjen potek, a se lahko prenese na plod in ga resno ogrozi – razvije se lahko huda anemija, fetalni hidrops, plod lahko celo umre. Za spremljanje in pravočasno prepoznavo zapletov okužbe pri plodu je pri nosečnicah s sumom na okužbo potrebna zgodnja mikrobiološka diagnostika. Zato nosečnice s simptomi bolezni ali po prepoznanem tesnem stiku z bolnikom s peto boleznijo v času kužnosti potrebujejo posvet in testiranje. Vse nosečnice s potrjeno akutno okužbo obravnavamo v terciarnem centru.

ABSTRACT

KEY WORDS: *parvovirus B19, pregnancy, microbiological testing, fetus*

Infections with parvovirus B19 are often mild or asymptomatic. The disease manifests itself in different forms. In children, where the majority of infections occur, most often in the form of *erythema infectiosum* or fifth disease. Seroconversion, which means protection from infection, increases with age. During pregnancy, approximately half of women are susceptible to parvovirus B19 infection. Transmission of the infection is mostly droplet and to a certain extent preventable by hygiene measures. The clinical course of infection with parvovirus B19 during pregnancy is no different, but it can be transmitted to the fetus and seriously endanger it with the appearance of severe anemia, fetal hydrops or even death. Early diagnosis of both symptomatic and asymptomatic infection in pregnant women is necessary for timely action in case of recognized complications of infection in the fetus. Therefore, pregnant women with symptoms of the disease or after a recognized closer contact with a patient with the fifth disease during the infectious period, need consultation and testing. All pregnant women with confirmed acute infection are treated in a tertiary center.

UVOD

Okužba s parvovirusom B19 (B19V) je pogosta otroška bolezen. Parvovirus B19 je globalno razširjen in povzroča okužbe le pri ljudeh (1–3). Pri starosti 30 let ima 30–60 % odraslih izkazano imunost, vendar se le redki spominjajo prebolevanja okužbe, saj ta v večini primerov poteka blago ali brezsimptomno (4). Pojavnost okužb v nosečnosti se spreminja. Zunaj epidemičnega obdobja je letna incidenca pri dovezetnih ženskah v rodnem obdobju 1,5 %, v obdobju epidemije pa tudi do desetkrat večja (3–6). Zaradi možnosti prenosa okužbe na plod, pri katerem ob zgodnji prepoznavi zapletov lahko terapevtsko ukrepamo, je potrebna pravočasna potrditev akutne okužbe pri nosečnici za nadaljnje spremljanje v terciarni ustanovi (7–10). V letu 2024 številne evropske države poročajo o povečanem številu okužb z B19V tako v splošni populaciji kot pri nosečnicah. Potrebno je informiranje in osveščanje laične populacije in strokovnih krogov o tveganjih, ki jih okužba prinaša, in ukrepih, s katerimi jih omejimo (11, 12).

ETIOLOGIJA

Humani B19V taksonomsko uvrščamo v družino *Parvoviridae*, rod *Erythrovirus*, ker je razmnoževanje virusa omejeno na izvirne celice eritroidne vrste. Je majhen, enovijačni DNK-virus brez ovojnice. Razširjen je po vsem svetu. Človek je edini gostitelj (1–4, 13).

Okužbe z B19V se pojavljajo skozi vse leto, več jih je pozno pozimi in spomladi. Epidemije se običajno pojavljajo na tri do štiri leta in trajajo tri do šest mesecev. Seroprevalenca v populaciji je odvisna od starosti in geografskega območja (2, 3, 13). V Evropi in ZDA ima prisotna IgG-protitelesa 2–15 % predšolskih otrok, 15–60 % mladostnikov, 30–60 % mladih odraslih in več kot 85 % starostnikov, kar pomeni, da dovzetnost za okužbe s starostjo upada (14, 15). V rodnem obdobju je 30–40 % žensk dovzetnih za okužbo (2–4). Poleg dovzetnosti na pojav okužbe vplivajo tudi izpostavitveni dejavniki. Tveganje za prenos je največje znotraj gospodinjstva, najpogosteje od lastnih otrok, in za otroke v skupnem kolektivu (vrtci, šole), okrog 55 %. Manjše, 20–30 %, je ob izpostavitvi na delovnem mestu (vzgojitelji, učitelji, negovalci) (2, 16). Serokonverzija med dovzetnimi nosečnicami je zunaj epidemičnega obdobja 1–3 %, v času epidemije naraste na več kot 10 % (3–6, 17).

V »postcovidnem obdobju«, predvsem pa v letu 2024, iz več evropskih, pa tudi drugih držav po svetu (Izrael, ZDA, Kanada), kjer imajo vpeljana laboratorijsko in/ali klinično spremljanje primerov okužb z B19V, poročajo o povečanem in spremenjenem vzorcu pojavljanja okužb glede na pretekla obdobja (11, 18). Spremembe pripisujejo opušcanju oziroma sprostitvi v covidnem obdobju vpeljanih ukrepov: izolacija, higiena rok, socialno distanciranje, uporaba mask (18). Evropski center za nadzor in obvladovanje bolezni (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) trenutno ocenjuje, da je tveganje za splošno populacijo nizko, za plod v času do 20. tedna nosečnosti nizko do zmerno, za paciente z oslabljenim imunskim sistemom, s hematološkimi obolenji z okrnjeno eritropoezo, skrajšano življenjsko dobo eritrocitov ali z odvisnostjo od transfuzijskega zdravljenja, pa zmerno (11).

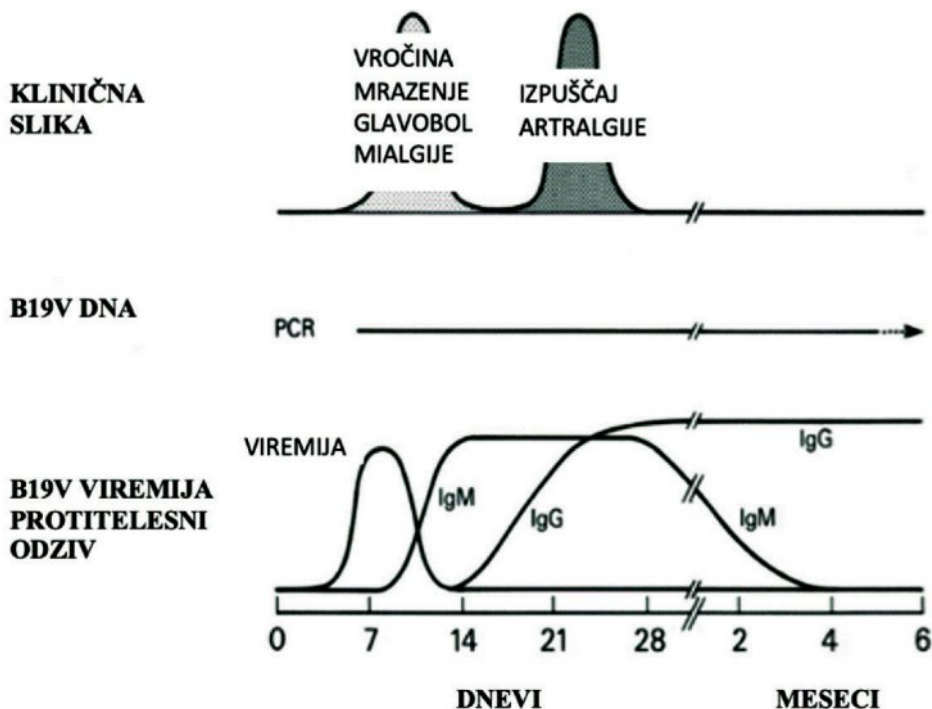
NAČIN OKUŽBE, VIREMIJA IN POJAV IMUNOSTI

Prenos okužbe z B19V je primarno kapljičen z izločki ustne votline in dihal. Okuži se približno polovica dovzetnih oseb po stiku s kužno osebo na razdalji manj kot 1,5 m vsaj 15 min. Mogoč je tudi posreden prenos prek okuženih površin (1–3). Vertikalen prenos z matere na plod se zgodi pri 17–33 % akutnih okužbah nosečnic (17, 19). Vir okužbe so lahko tudi kri in krvni pripravki (1–3).

Oseba je kužna v prvem obdobju bolezni, v času visoke viremije, ki nastopi peti do deseti dan po okužbi in traja en teden (Slika 1) (1–3, 13). Celotno obdobje kužnosti traja šest do enajst dni, pri imunsko oslabljenih lahko dlje (2). Imunsko zdrava oseba je kužna že pred pojavom bolezenskih znakov, ni pa več kužna v času imunske faze

bolezni, ko se pojavijo izpuščaj in/ali težave s sklepi (1–4, 12, 13).

Ob akutni okužbi je viremija visoka, v fazi okrevanja pa upada, a je pogosto zaznavna še mesece, tudi do štiri leta po preboleli okužbi (Slika 1) (13, 20, 21).



Slika 1. Klinični, virološki in imunološki potek okužbe z B19V (13).

Zgodaj v poteku akutne okužbe z B19V nastanejo specifična protitelesa, ki so sposobna nevtralizirati okužbo. Osem do dvanajst dni po okužbi se pojavijo IgM, z nekajdnevno zakasnitvijo še IgG. V naslednjih tednih do mesecih protitelesa IgM postopno upadajo do nezaznavnih vrednosti, prevladovati začnejo IgG, ki vztrajajo vse življenje in zagotavljajo trajno imunost (Slika 1) (13).

KLINIČNA SLIKA

Inkubacijska doba je 4–14 dni, lahko do 21 dni. Okužba z B19V v 25–50 % poteka brezsimptomno. Klinična manifestacija bolezni je pogosto neznačilna in odvisna od starosti, imunskega in hematološkega statusa bolnika (1–4, 22).

Pri zdravih otrocih v 25–50 % bolezen poteka kot *erythema infectiosum* (peta otroška bolezen). Kaže se s povišano telesno temperaturo, utrujenostjo in naknadnim pojavom rdečine lic (t. i. sindrom oklofutanih lic), temu sledi makulozen izpuščaj po trupu in okončinah, ki pozneje postane mrežast in se spreminja s temperaturo. Bolezen praviloma mine v 1–2 tednih in poteka brez zapletov (1–4). V odrasli dobi začetnim neznačilnim simptomom sledijo, pogostejše pri ženskah, simetrične poliartralgijske/artiritis, ki jih včasih spremljajo različni izpuščaji (22). Pri nosečnicah se zaradi hidropsa ploda bolezen redko lahko kaže kot zrcalni sindrom z oteklina, albuminurijo in preeklampsijo (23).

Resnejši potek z aplastično krizo lahko pričakujemo pri osebah z boleznimi s skrajšano življenjsko dobo eritrocitov (npr. hemoglobinopatijo) ali že bolezensko okrnjeno eritropoezo. Pri bolnikih z imunskimi pomanjkljivostmi, ki B19V niso sposobni odstraniti iz kostnega mozga, lahko nastopi kronična okužba z anemijo (1–4, 22).

OKUŽBA PRI PLODU

Nosečnost na potek okužb z B19V ne vpliva, se pa ob primarni okužbi nosečnice, z bolezenskimi znaki ali ob brezsimptomni okužbi, v 17–33 % okužba intrauterino prenese na plod (19, 24). Manifestacije okužbe pri plodu se pojavijo 3–12 tednov po okužbi nosečnice. Okužba se lahko prenese sedem do osem tednov po nastopu amenoreje (25). S trajanjem nosečnosti se možnost prenosa okužbe večja, tveganje za plod, predvsem po 20. tednu nosečnosti, pa zmanjšuje. Večina (60 %) okužb ploda je brez posledic, lahko pa se pojavijo trombocitopenija, prizadetost različnih organov: srca, črevesja, jeter, živčevja. Najpogostejše so zapleti pri plodu posledica zavore eritropoeze, ki se kažejo kot huda anemija, srčno popuščanje, neimunski fetalni hidrops (NIFH) ali fetalna smrt (25–28). Za pojav NIFH je najbolj kritično obdobje med 13. in 16. tednom nosečnosti, ko je jetrna hematopoeza najintenzivnejša (Preglednica 1). Skupna fetalna smrtnost zaradi okužbe je lahko tudi do 15-odstotna (29). Tveganje za fetalno smrt je odvisno od višine nosečnosti, z gestacijsko starostjo pada (Preglednica 1) (3, 25–32). Okužba ploda z B19V je najpogostejši (20 %) vzrok za NIFH, za približno 3 % spontanih splavov v prvem tromesečju in 1 % vseh fetalnih smrti (11, 30–32). Ob pravočasni prepoznavi hude anemije z intrauterino transfuzijo krvi umrljivost ploda zmanjšamo za 20–50 % (33, 34). Prebolela okužba pri plodu lahko pušča trajne, predvsem nevrološke, posledice. Zaenkrat z zanesljivimi dokazi o teratogenosti virusa ne razpolagamo (3, 10).

Preglednica 1. Prikaz izidov okužbe z B19V pri plodu glede na gestacijsko starost (3).

IZID okužbe z B19V	INCIDENCA
SPLAV/INTRAUTERINA SMRT	
< 13 tednov	13 %
13–20 tednov	9 %
> 20 tednov	1 %
NEIMUNI FETALNI HIDROPS	
< 13 tednov	5–10 %
13–20 tednov	5 %
> 20 tednov	< 1 %

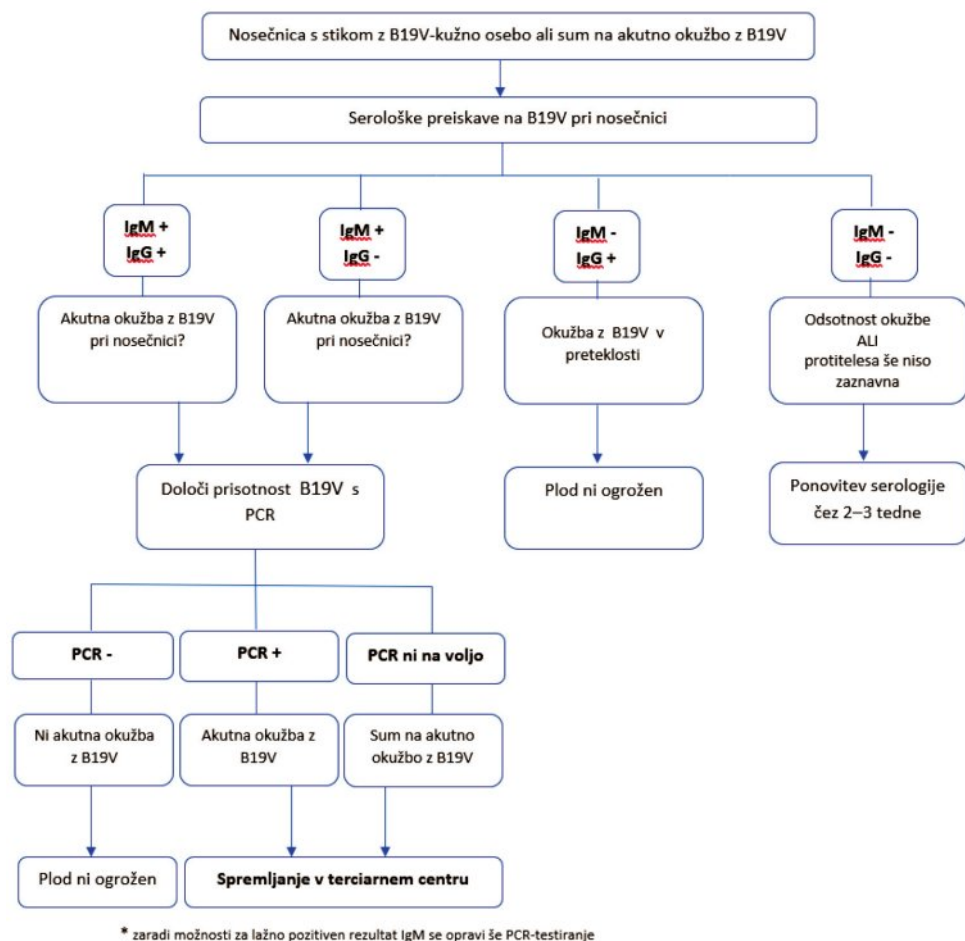
MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA IN UKREPANJE

Večina akutno okuženih z B19V ne potrebuje diagnostike, ker je bolezen kratkotrajna in samoomejujoča. Tudi ob izraženih bolezenskih sindromih, značilnih za B19V pri bolnikih, kjer ne pričakujemo zapletov bolezni, je diagnoza klinična.

Mikrobiološka diagnostika je potrebna pri osebah, kjer pričakujemo zaplete: osebe z imunskimi pomanjkljivostmi ali s hematološkimi obolenji in nosečnice. Zaradi tveganja zapletov pri plodu ob akutni okužbi je potrebno testiranje vseh nosečnic s tvegano izpostavitvijo, možnim prebolevanjem akutne okužbe ali ultrazvočnimi (UZ) znaki hidropsa ploda (3, 7–11).

Akutno okužbo z B19V pri nosečnici ugotavljamo serološko, z določanjem specifičnih IgM- in IgG-protiteles (Slika 2) (7, 35). Serološke preiskave vedno razlagamo v sklopu kliničnega problema, zato so ključni anamnestični podatki o vrsti, načinu in trajanju izpostavitve ter bolezenskih težavah. Za razjasnitev določenih diagnostičnih dilem si pomagamo z molekularnimi metodami, z dokazovanjem genskega materiala z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) (7, 26, 36, 37). Pri nosečnici s pozitivnimi le IgG-protitelesi zaključimo, da je okužbo prebolela v preteklosti in da plod ni ogrožen. Če ni ne IgM- ne IgG-protiteles, je nosečnica za okužbo dovzetna ali pa je v obdobju serološkega okna (še v zgodnjem poteku okužbe pred pojavom specifičnih protiteles), zato serološko testiranje ponovimo čez 2–3 tedne ali ob pojavu bolezni. Zaradi nižje specifičnosti IgM-protiteles je akutna okužba ob serološkem izvidu s prisotnimi samo IgM-protitelesi ali IgM in IgG potrjena s pozitivnim PCR-testom (Slika 2) (7, 35). Nosečnice s potrjeno ali možno svežo okužbo napotimo v terciarno ustanovo, kjer plod 12 tednov po okužbi tedensko

ultrazvočno spremljamo in preverjamo pojav zgodnjih znakov anemije (7–10, 28).



Slika 2. Algoritem mikrobiološkega testiranja in ukrepanj pri nosečnici z možno B19V-okužbo ali po prepoznanem stiku (7, 35).

PREPREČEVANJE IN UKREPANJE

Z upoštevanjem osnovnih priporočil o higieni rok in kašlja, izogibanju zaprtim, množično obiskovanim javnim prostorom v času nosečnosti lahko izpostavljenost okužbi v tem obdobju omejimo. Za zaposlene v zdravstvu je poleg tega potrebno ravnanje skladno s standardnimi in, glede na delovne aktivnosti, izolacijskimi ukrepi. Umik iz delovnega okolja je opravičljiv le izjemoma. Z naštetimi ukrepi ne bomo pomembno zaščitili neprvorodnic, pri katerih je največja verjetnost prenosa okužbe od lastnih otrok znotraj družine. Zato je pomembno ozaveščanje žensk v

rodni dobi in strokovne javnosti o prepoznavanju izpostavitve okužbi in okužbe v času nosečnosti, saj s pravočasno prepoznano akutne okužbe z B19V pri nosečnici lahko plod spremljamo in po potrebi ukrepamo, kar bo prispevalo k boljšemu izidu za plod. V času epidemičnega pojavljanja okužb se zastavlja vprašanje glede smiselnosti testiranja žensk pred zanositvijo, vseh nosečnic ali vsaj tistih z izpostavitvijo zaradi zaposlitve za ugotavljanje že prebolele okužbe, kar bi pomirilo prebolevnice, dovzetne za okužbo pa spodbudilo k aktivnemu ukrepanju (11, 12, 39).

ZAKLJUČEK

Razumevanje epidemioloških trendov, poteka okužbe, njenih pasti in poznavanje ukrepov, s katerimi lahko vplivamo na izid bolezni pri plodu, je pomembno za ustrezno zasnovo zdravstvene oskrbe nosečnic z akutno okužbo z B19V. V Sloveniji že razpolagamo z nacionalnimi priporočili, ki bodo posodobljena na podlagi lastnih rezultatov testiranja nosečnic in izhodih nosečnosti. Potrebne pa so dodatne aktivnosti osveščanja (zloženke, plakati, svetovanja ...), da čim več okužb v tveganem obdobju preprečimo ali pa jih vsaj pravočasno odkrijemo in ukrepamo.

LITERATURA

1. Arnež M. Erythema infectiosum ali pata otroška bolezen. In: Tomažič J, Strle F. Infekcijske bolezni: univerzitetni učbenik. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. p. 146–7.
2. American academy of pediatrics. Parvovirus B19. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2021–2024 report of the Committee on infectious diseases. Itasca, IL: American academy of pediatrics; 2021. p. 563–66.
3. Dittmer FP, Guimarães CdM, Peixoto AB, et al. Parvovirus B19 infection and pregnancy: review of the current knowledge. *J Pers Med*. 2024;14(2):139.
4. Cennimo DJ. Parvovirus B19 infection. *Medscape*. 2024 [citirano 2024 Avg 28]. Dosegljivo na: <https://emedicine.medscape.com/article/961063>.
5. Xiong YQ, Tan J, Liu YM, et al. The risk of maternal parvovirus B19 infection during pregnancy on fetal loss and fetal hydrops: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*; 2019;114:12–20.
6. Valeur-Jensen AK, Pedersen CB, Westergaard T, et al. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy. *JAMA*; 1999;281(12):1099–105.
7. Osvald Avguštin N, Šajina Stritar B, Mujezinović F, et al. Slovenska priporočila pri okužbi s parvovirusom B19 v nosečnosti. *Zdrav Vestn*. 2018;87(1–2):91–101.
8. Crane J, Mundle W, Boucoiran I. Maternal fetal medicine committee. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(12):1107–16.
9. Clinical guideline programme for maternity and gynaecology. clinical practice statement. Parvovirus-B19 in pregnancy. 2024 [citirano 2024 Avg 28]. Dosegljivo na: <https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/woman-infants/clinical-guidelines/parvovirus-b19-in-pregnancy.pdf>
10. Ornoy A, Ergaz Z. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus. *Birth Defects Res*. 2017;109(5):311–23.

11. ECDC. Risks posed by reported increased circulation of human parvovirus B19 in the EU/EEA. 2024 [citirano 2024 Sept 2]. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Risks%20posed%20by%20reported%20increased%20circulation%20of%20human%20parvovirus%20B19%20FINAL.pdf>.
12. NIJZ. Peta bolezni. 2023 [citirano 2024 Sept 2]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/nalezljive-bolezni-od-a-do-z/peta-bolezni/>.
13. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbio Rev*. 2002;15:485–505.
14. Cohen BJ, Buckley MM. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in England and Wales. *J Med Microbiol*. 1988;25:151–53.
15. Anderson LJ, Tsou C, Parker RA, et al. Detection of antibodies and antigens of human parvovirus B19 by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*. 1986;24(4):522–526.
16. Jensen IP, Thorsen P, Jeune B, et al. An epidemic of parvovirus B19 in a population of 3596 pregnant women: A study of sociodemographic and medical risk factors. *BJOG*. 2000;107:637–43.
17. Kagan KO, Hoopmann M, Geipel A, Sonek J, Enders M. Prenatal parvovirus B19 infection. *Arch Gynecol Obstet*. 2024 Jul 29. doi: 10.1007/s00404-024-07644-6. Epub ahead of print.
18. Guillet M, Bas A, Lacoste M, et al. New atypical epidemiological profile of parvovirus B19 revealed by molecular screening of blood donations, France, winter 2023/24. *Euro Surveill*. 2024;29(21).
19. Public health laboratory service working party on fifth disease. Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. *BMJ*. 1990;300:1166–70.
20. Zaaijer HL, Koppelman MH, Farrington CP. Parvovirus B19 viraemia in Dutch blood donors. *Epidemiol Infect*. 2004;132(6):1161–6.
21. Matsukura H, Shibata S, Tani Y, et al. Persistent infection by human parvovirus B19 in qualified blood donors. *Transfusion*. 2008;48(5):1036–7.
22. Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden). Clinical aspects of parvovirus B19 infection (Review). *J Intern Med* 2006;260:285–304.
23. Boissiere J, Watkins V, Kuller JA, et al. Parvovirus B19 in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2024;79(5):281–9.
24. Brochot C, Debever P, Subtil D, et al. Quelles surveillance et thérapeutique appliquer en cas de contagé avec le Parvovirus B19 en cours de grossesse? [Which supervision and treatment to use in case of exposure to Parvovirus B19 during pregnancy?]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008;36(2):204–11.
25. Koch WC, Harger JH, Barnstein B, et al. Serologic and virologic evidence for frequent intrauterine transmission of human parvovirus B19 with a primary maternal infection during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(6):489–94.
26. Bonvicini F, Puccetti C, Salvi NC, et al. Gestational and fetal outcomes in B19 maternal infection: a problem of diagnosis. *J Clin Microbiol*. 2011;49(10):3514–8.
27. Chisaka H, Ito K, Niikura H, et al. Clinical manifestations and outcomes of parvovirus B19 infection during pregnancy in Japan. *Tohoku J Exp Med*. 2006;209(4):277–83.
28. Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E, et al. Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG*. 2011;118(2):175–86.
29. Yaegashi N, Niinuma T, Chisaka H, et al. Serologic study of human parvovirus B19 infection in pregnancy in Japan. *J Infect*. 1999;38(1):30–5.
30. Brown T, Anand A, Ritchie LD, et al. Intrauterine parvovirus infection associated with hydrops fetalis. *Lancet*. 1984;2(8410):1033–4.
31. Nyman M, Tolfvenstam T, Petersson K, et al. Detection of human parvovirus B19 infection in first-trimester fetal loss. *Obstet Gynecol*. 2002;99(5 Pt 1):795–8.

32. Lassen J, Jensen AK, Bager P, et al. Parvovirus B19 infection in the first trimester of pregnancy and risk of fetal loss: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 2011;176(9):803–7.
33. Gigi CE, Anumba DOC. Parvovirus b19 infection in pregnancy – A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;264:358–62.
34. Bascietto F, Liberati M, Murgano D, et al. Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(5):569–76.
35. Bouraddane M, Warda K, Zouhair S. Parvovirus B19 and Pregnant Women: A Bibliographic Review. *Open J Obstet Gynecol.* 2021;11:1543–64.
36. Dijkmans AC, de Jong EP, Dijkmans BA, et al. Parvovirus B19 in pregnancy: prenatal diagnosis and management of fetal complications. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24(2):95–101.
37. de Jong EP, Walther FJ, Kroes AC, et al. Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management. *Prenat Diagn.* 2011;31(5):419–25.
38. Moosazadeh M, Alimohammadi M, Mousavi T. Seroprevalence and geographical distribution of parvovirus B19 antibodies in pregnant women: A-meta analysis. *J Immunoassay Immunochem.* 2023;44(2):103–16.

LISTERIOZA PRI NOSEČNICAH IN NOVOROJENCIH

LISTERIOSIS IN PREGNANCY AND IN NEWBORNS

¹ Enota za intenzivno terapijo in nego novorojencev, Porodnišnica Ljubljana, 1000 Ljubljana

² Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

³ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

⁴ Oddelek za javnozdravstveno mikrobiologijo Ljubljana, Center za medicinsko mikrobiologijo, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Grablovičeva 44, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: tina.perme@kclj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Listeria monocytogenes*, neonatalne okužbe, okužbe v nosečnosti, sekvenciranje celotnega genoma

Listeria monocytogenes lahko povzroča gripi podobno obolenje pri nosečnicah in prinaša veliko tveganje za plod, saj so možne posledice okužbe splav, prezgodnji porod ali mrtvorojenost. Invazivno listeriozo navadno potrdimo z neposrednim dokazom bakterije *L. monocytogenes* v krvi ali likvorju, v primeru predhodnega antibiotičnega zdravljenja pa uporabimo molekularne metode. V prispevku prikazujemo podatke, pridobljene z analizo celotnega genoma desetih izolatov *L. monocytogenes*, ki so jih trije slovenski laboratoriji osamili iz kužnin nosečnic in novorojencev. Izolati niso ozko sorodni, pripadajo različnim serotipom, molekularnim serološkim skupinam in sekvencijskim tipom. Nadalje opisujemo klinični potek sedmih primerov okužb z *L. monocytogenes*, povezanih z nosečnostjo, in pristope k zdravljenju neonatalne listerioze. Čeprav so okužbe novorojencev z *L. monocytogenes* redke, so posledice lahko zelo hude, zlasti če so povezane s prezgodnjim rojstvom.

ABSTRACT

KEY WORDS: *Listeria monocytogenes*, neonatal infections, infections in pregnancy, whole genome sequencing

Listeria monocytogenes can cause a flu-like illness in pregnant women, while posing a great risk to the fetus, as possible outcomes of the infection are miscarriages, premature births or stillbirths. Invasive listeriosis is usually confirmed by direct detection of *L. monocytogenes* in blood or cerebrospinal fluid, and molecular methods are used in the case of previous antibiotic treatment. We present the results of molecular characterization of ten *L. monocytogenes* isolates, obtained from pregnant women and newborns by three Slovenian laboratories. The isolates are not closely related, belonging to different serotypes, molecular serogroups and sequence types. We later describe the clinical course of seven cases of pregnancy-related *L. monocytogenes* infections and describe treatment of neonatal listeriosis. Even though neonatal listeriosis is rare, the consequences of infection can be very serious, especially if associated with premature birth.

UVOD

Bakterija *Listeria monocytogenes* je v naravnem okolju zelo razširjena. Povzroča listeriozo pri ljudeh in živalih, najpogostejši način prenosa pa je z okuženo hrano. Z listerijo so lahko okužena različna živila živalskega in rastlinskega izvora, za najbolj tvegana veljajo surovo oz. toplotno neobdelano mleko ter mlečni izdelki, zlasti mehki siri, delikatesni izdelki, dimljene ribe in toplotno nezadostno obdelano meso (1). Pri nosečnicah se lahko bolezen kaže s povišano telesno temperaturo, z gripi podobnim obolenjem ali blagimi črevesnimi težavami. Hud potek bolezni je pri nosečnicah redek, takrat okužba poteka kot bakteriemija, okužba centralnega živčevja ali kot žariščna okužba. V večini primerov nosečnica ozdravi brez posledic, tudi brez antibiotičnega zdravljenja (2). Okužba pa prinaša veliko tveganje za plod, saj so možne posledice splav, prezgodnji porod, mrtvorojenost ali zgodnja smrt novorojenca. Smrtnost novorojencev je visoka, do 50 %. Pri preživelih so pogoste resne zdravstvene posledice. V primerjavi s splošno populacijo imajo nosečnice 10- do 18-krat povečano tveganje za listeriozo (incidenca 3–12 primerov/100.000 nosečnosti) in več kot stokrat povečano tveganje v primerjavi z ženskami v rodni dobi, ki niso noseče (2). Zaradi povišane ravni progesterona je celična imunost med nosečnostjo zmanjšana, kar poveča dovzetnost za okužbo z *L. monocytogenes* (3). Neonatalna listerioza je posledica prenosa bakterije z matere na plod, do okužbe pa lahko pride prek inhalacije okužene amnijske tekočine, transplacentalno ali prek kolonizirane nožnice matere

(4). Opisani sta dve obliki: (i) zgodnji pojav neonatalne okužbe, ko se simptomi pokažejo v prvih šestih dneh po porodu; in (ii) pozni pojav neonatalne okužbe, ko se simptomi razvijejo več kot sedem dni po porodu in se pogosteje kažejo kot meningitis (5, 6). Incidenca neonatalne listerioze je 1,3–25 primerov na 100.000 živorojenih otrok (2). Neonatalna listerioza se v 62–72 % primerov kaže kot bakteriemija, v 9–13 % primerov kot pljučnica in v 13–19 % primerov kot meningitis (2).

MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA IN TIPIZACIJA BAKTERIJSKIH IZOLATOV

Invazivno listeriozo potrdimo z neposrednim dokazom bakterije *L. monocytogenes* v primarno sterilnih kužninah, najpogosteje v krvi in likvorju. Neposredne razmaze iz likvorja obarvamo po Gramu, vendar je listerij v likvorju navadno malo, posledično je občutljivost preiskave nizka. Za namen osamitve povzročitelja s klasično kultivacijo kužnine s sterilnih mest zasejemo na ustrezna gojišča. *L. monocytogenes* se lahko kultivira na standardnih bakterioloških gojiščih v aerobnih pogojih ali mikroaerofilno v 5-odstotni atmosferi CO₂ pri optimalni temperaturi 35–37 °C. V kulturi v 1–2 dneh zrastejo drobne okrogle kolonije s šibko betahemolizo. Identificiramo jih z metodo masne spektrometrije – MALDI-TOF MS. Predvsem v primerih, ko je bilo antibiotično zdravljenje uvedeno pred odvzemom kužnin, lahko uporabimo molekularne metode, najpogosteje verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) v realnem času, ki omogoča hiter in občutljiv dokaz genoma *L. monocytogenes*. Lahko pa se odločimo za hkratni PCR (angl. *multiplex PCR*) v sklopu sindromske diagnostike bakterijskih povzročiteljev meningitisa ali za bakterijski širokospektralni PCR (angl. *broad-range 16S rDNA PCR*).

Za tipizacijo *L. monocytogenes* se uporabljajo različne fenotipske in genotipske metode. Serotipizacija, ki se pogosto uporablja kot začetna tipizacijska metoda, temelji na aglutinaciji somatskih (O) in flagelarnih (H) antigenov ter omogoča razvrščanje *L. monocytogenes* v vsaj 13 serotipov. Vendar pripada kar okrog 95 % sevov, osamljenih iz bolnikov in hrane, zgolj štirim različnim serotipom, 1/2a, 4b, 1/2b in 1/2c. Zaradi zamudnosti serotipizacije se serotipe lahko identificira tudi s hkratnim PCR (7). Na osnovi fenotipskih in molekularnih lastnosti se sevi *L. monocytogenes* razvrščajo v štiri pglavlitne genetske linije (I–IV). Večina klinično pomembnih sevov se uvršča v linijo I, v katero sodijo serotipi 1/2b, 3b, 3c in 4b, in linijo II, v katero sodijo serotipi 1/2a, 1/2c in 3a (8). Nadaljnjo opredelitev *L. monocytogenes* omogoča tipizacija na osnovi zaporedij več lokusov (angl. *multilocus sequence typing*, MLST), za razlikovanje med sevi pa se je do nedavnega kot zlati standard uporabljala pulzna gelska elektroforeza (angl. *pulsed-field gel electrophoresis*, PFGE). Trenutno najsodobnejša metoda tipizacije

je sekvenciranje celotnih genomov (angl. *whole-genome sequencing*, WGS), ki vse bolj nadomešča druge genotipizacijske metode. Analiza sekvenc nam omogoča vpogled v različne lastnosti izolatov *L. monocytogenes*, kot so serološke skupine, sekvenčni tipi (angl. *sequence type*, ST), klonalni kompleksi (angl. *clonal complex*, CC), pa tudi vpogled v virulenčne dejavnike, odpornost za protimikrobne učinkovine, razkužila, težke kovine in druge odzive na neugodne razmere v okolju. Za določanje sorodnosti med izolati se najpogosteje uporablja tipizacija na osnovi zaporedij lokusov osrednjega genoma (angl. *core-genome MLST*, *cgMLST*), tipizacija na osnovi zaporedij lokusov celotnega genoma (angl. *whole-genome MLST*, *wgMLST*) in tipizacija na osnovi polimorfizmov posameznih nukleotidov (angl. *single nucleotide polymorphism*, SNP) (9) in Austria, *L. monocytogenes* isolates from human and food/food-associated samples have been provided on a mandatory basis by food producers and laboratories to the National Reference Laboratory. Since 2017, isolates undergo routinely whole genome sequencing (WGS).

VIRULENČNI DEJAVNIKI

Pri *L. monocytogenes* se je razvila izjemna sposobnost prilagajanja stresnim razmeram v različnih okoljih (npr. v gostitelju in živilskopredelovalnem okolju). V gostitelju kolonizira prebavni trakt, prehaja skozi črevesno pregrado in se po krvi širi do ciljnih organov. Pri imunsko oslabeledih osebah, starejših in nosečnicah lahko prehaja tudi krvno-možgansko pregrado in pregrado posteljice. Uporablja edinstvene strategije za invazijo različnih tipov celic, preživetje in gibanje znotraj celic gostitelja ter širjenje iz celice v celico (10).

Geni, povezani z virulenco, so bodisi razpršeni po genomu *L. monocytogenes* (npr. lokus *inlA-inlB*, *bsh*, *inlC*, *lap*) ali pa združeni v otokih patogenosti, kot so LIPI-1, LIPI-3 in LIPI-4. Otok patogenosti LIPI-1 nosi zapise za gene *prfA*, *plcA*, *hly*, *mpl*, *actA* in *plcB*, njihovo izražanje regulira transkripcijski aktivator PrfA. Gen *hly* nosi zapis za toksin listeriolizin O (LLO), gena *plcA* in *plcB* pa za fosfolipazi PlcA in PlcB. Bakterijam omogočajo širjenje po gostitelju zaradi uničenja celičnih membran. Lokusa *inlA-inlB* in *LIPI-1* imajo skoraj vse *L. monocytogenes* in sta ključna za njihovo patogenost (10, 11). LIPI-3 imajo nekateri sevi iz linije I, kar poveča njihov virulentni potencial. Nosi zapise za 8 genov, *llsA*, *llsG*, *llsH*, *llsX*, *llsB*, *llsY*, *llsD*, *llsP*, vključenih v sintezo, modifikacijo in transport listeriolizina S (LLS). Ta deluje kot bakteriocin in zavira rast nekaterih po Gramu pozitivnih bakterij (11,12). LIPI-4 so večinoma našli pri nekaterih sevih *L. monocytogenes* iz linije I, zlasti pri CC4 (CC, povezan z okužbami osrednjega živčevja in posteljice pri ljudeh). Našli so ga tudi pri nekaterih sevih iz linij III in IV ter vrsti *L. innocua*. LIPI-2 se pojavlja predvsem pri vrsti *L. ivanovii* (10). Nekateri geni,

povezani z odzivom *L. monocytogenes* na stresne razmere, se nahajajo na genomskih otokih SSI-1 (angl. *stress survival islet-1*) in SSI-2 (angl. *stress survival islet-2*) (12). Patogeni sevi *L. monocytogenes* izdelujejo okrog 25 različnih internalinov, strukturno sorodnih proteinov, med katerimi se najbolj preučujejo InlA, InlB, InlC, InlF in InlP. Pomembni so tako za vstop bakterij v celice gostitelja kot za prečkanje črevesne in krvno-možganske pregrade ter posteljice. V prečkanje črevesne pregrade je vključen InlA, v prečkanje krvno-možganske pregrade pa InlA, InlB in InlF. InlC sodeluje pri širjenju *L. monocytogenes* v sosednje celice. Z okužbo posteljice sta povezana InlA in InlB, pa tudi InlP (13).

MOLEKULARNA OPREDELITEV IZOLATOV *L. monocytogenes* PRI NOSEČNICAH IN NOVOROJENCIH

V prispevku predstavljamo podatke, pridobljene z analizo celotnega genoma desetih izolatov *L. monocytogenes*, sedmih z Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, dveh iz Splošne bolnišnice Slovenj Gradec in enega z Oddelka za medicinsko mikrobiologijo Kranj Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano (NLZOH). Šest izolatov je bilo pridobljenih iz krvi, dva iz brisa sluhovoda ter po en izolat iz brisa cervikalnega kanala in iz posteljice. Dva izolata sta bila osamljena leta 2014, dva 2019, po eden v letih 2020, 2021 in 2022, trije pa leta 2023. Molekularno opredelitev izolatov so izvedli na Oddelku za javnozdravstveno mikrobiologijo v Ljubljani (OJM LJ), NLZOH, kjer od leta 2010 zbirajo vse izolate listerij, ki jih slovenski medicinski mikrobiološki laboratoriji osamijo iz različnih kužnin bolnikov. Izolatom določijo serotip z antiserumi, molekularno serološko skupino s PCR. Celotne bakterijske genome sekvencirajo s tehnologijo Illumina, sekvence pa analizirajo z različnimi bioinformacijskimi orodji. Za ugotavljanje sorodnosti med izolati najpogosteje uporabljajo analizo cgMLST in programsko opremo Ridom SeqSphere. Izolati *L. monocytogenes*, ki imajo ≤ 7 razlik v alelih, so opredeljeni kot genetsko ozko sorodni.

Pet izolatov je pripadalo serotipu 1/2a in molekularni serološki skupini (MSS) IIa, trije serotipu 4b in MSS IVb ter dva serotipu 1/2b in MSS IIb. En izolat serotipa 1/2a je pripadal sekvenčnemu tipu (ST) 14, eden ST37, eden ST451, dva pa ST155. Oba izolata serotipa 1/2b sta pripadala ST5. Izolati serotipa 4b so pripadali sekvenčnim tipom 1, 4 in 6. Testirani izolati so imeli številne gene, povezane z virulenco in odzivom na stresne okoliščine, navajamo pa le nekatere. Vsi izolati so imeli otok patogenosti LIPI-1, vsi trije izolati serotipa 4b so imeli tudi LIPI-3. Vsi izolati so imeli gene za različne internaline, vključno z *inlA*, *inlB* in *inlC*, gen za *inlF* pa je imelo devet izolatov. Pri vseh izolatih sta bila ugotovljena tudi gena *bsh* (hidrolaza žolčnih soli) in *lap*

(adhezin). Otok SSI-1 so imeli štirje izolati, dva serotipa 1/2a in dva 1/2b (Preglednica 1). Z analizo cgMLST (shema *Listeria* s 1701 lokusom, Ridom SeqSphere) smo ugotovili, da testirani izolati niso bili medsebojno genetsko ozko sorodni. Primerjava z izolati, zbranimi na OJM LJ med letoma 2010 in 2023, povezanimi z drugimi okužbami, pa je pokazala, da je bil izolat LM-1-2021-O, osamljen leta 2021, genetsko ozko soroden še z dvema izolatoma iz leta 2021, dvema iz leta 2020, tremi iz leta 2022 in tremi iz leta 2023. Izolat LM-1-2020-N, ki je bil osamljen leta 2020, je bil ozko genetsko soroden še z dvema izolatoma iz leta 2020. Izolat LM-1-2022-O iz leta 2022 je bil ozko soroden še z enim izolatom iz leta 2022. Izolat LM-1-2014-O iz leta 2014 je bil ozko soroden še z enim izolatom iz leta 2021.

Preglednica 1: Serotipi, molekularne serološke skupine, sekvenčni tipi ter geni, povezani z virulenco in odzivi na stresne razmere, preiskovanih izolatov *L. monocytogenes*.

Oznaka izolata	Serotip in serološka skupina	ST	Virulenca in odziv na stres
LM-1-2014-O	1/2a, IIa	155	LIPI-1, inlA, inlB, inlC, inlF, SSI-1
LM-2-2014-O	1/2b, IIb	5	LIPI-1, inlA, inlB, inlC, inlF, SSI-1
LM-1-2019-N	1/2b, IIb	5	LIPI-1, inlA, inlB, inlC, inlF, SSI-1
LM-2-2019-O	4b, IVb	4	LIPI-1, inlA, inlB, inlC, inlF, LIPI-3
LM-1-2020-N	1/2a, IIa	14	LIPI-1, inlA, inlB, inlC
LM-1-2021-O	1/2a, IIa	451	LIPI-1, inlA, inlB, inlC, inlF
LM-1-2022-O	1/2a, IIa	155	LIPI-1, inlA, inlB, inlC, inlF, SSI-1
LM-1-2023-O	4b, IVb	1	LIPI-1, inlA, inlB, inlC, inlF, LIPI-3
LM-2-2023-O	4b, IVb	6	LIPI-1, inlA, inlB, inlC, inlF, LIPI-3
LM-3-2023-O	1/2a, IIa	37	LIPI-1, inlA, inlB, inlC, inlF

KLINIČNI POTEK BOLEZNI

Od desetih izolatov *L. monocytogenes* je bilo sedem osamljenih pri bolnikih iz ljubljanske regije, zato imamo zanje natančne klinične podatke.

Leta 2014 sta bila v ljubljanski porodnišnici dva novorojenčka zdravljeni zaradi konatalne okužbe z *L. monocytogenes*. Septembra 2014 se je rodil deček z gestacijsko starostjo 26 tednov. Do prezgodnjega poroda je prišlo zaradi horioamnionitisa. Deček je bil intubiran že v porodni sobi, kot običajno ob sumu na zgodnjo sepsa je

bil zaščiten z dvotirno antibiotično zaščito z ampicilinom in gentamicinom. Iz brisa sluhovoda in nazofarinksa ter iz hemokulture je bila izolirana *L. monocytogenes*. Likvor je ostal sterilen. Pri dečku se je razvil septični šok, prišlo je tudi do bilateralne možganske krvavitve III. stopnje. Štirinajst dni je bil zdravljen z visokimi odmerki penicilina. Zaradi kombinacije okužb in prezgodnjega rojstva se je pri dečku razvila blaga bronhopulmonalna displazija, vendar je dobro napredoval in ob odpustu ni kazal znakov hudih posledic.

Novembra 2014 je bil v 40. tednu po nezapleteni nosečnosti rojen deček. Drugi dan po rojstvu je postal febrilen, pojavili so se znaki dihalne stiske. Iz površinskih kužnin, hemokulture in likvorja je porasla *L. monocytogenes*. Ob izjemno povišanih vnetnih kazalcih je bila uvedena antibiotična terapija z gentamicinom in ampicilinom v visokem odmerku. Deček je zdravljenje z ampicilinom prejemal skupno tri tedne. Abnormnih nevroloških znakov ali krčev nismo opažali, deček je ob terapiji primerno okreval.

Izolat iz leta 2020 je bil osamljen pri nosečnici, pri kateri je v gestacijski starosti 25 2/7 zaradi horioamnionitisa prišlo do znotrajmaternične smrti ploda.

Maja 2021 se je v gestacijski starosti 29 tednov s carskim rezom zaradi horioamnionitisa rodila deklica. Nekaj ur po rojstvu se je pri deklici razvila huda dihalna stiska, opažali smo tudi krče. Z ultrazvočnim pregledom glave smo postavili sum na meningitis in deklico zaščitili z dvotirno antibiotično terapijo z ampicilinom in gentamicinom. Tako iz hemokulture kot iz likvorja je bila izolirana *L. monocytogenes*. Ampicilin v visokem odmerku je prejela skupno 21 dni. Po meningoencefalitisu se je pri deklici razvil hidrocefalus, ki smo ga sprva zdravili z vstavitvijo podkožnega rezervoarja, pozneje pa je bila vstavljena ventrikulo-peritonealna drenaža. Ob kontrolnih MR-slikanjih glave sta še vedno prisotna obojestranski hidrocefalus in degeneracija možganovine. Deklico spremljajo nevrologi in razvojni terapevti, ki ugotavljajo hud globalni razvojni zaostanek, prisotna pa je tudi epilepsija.

Marca 2022 se je zaradi horioamnionitisa v 26. tednu nosečnosti rodila deklica. Iz površinskih kužnin, iz hemokulture in iz likvorja je bila izolirana *L. monocytogenes*. Deklica je visoke odmerke ampicilina prejela 21 dni. Že kmalu po rojstvu so se pojavili krči, prišlo je do znotrajmožganske krvavitve, razvil pa se je tudi posthemoragični hidrocefalus. Deklica ima vstavljeno ventrikulo-peritonealno drenažo. Viden je celostni razvojni zaostanek, pri deklici sta v ospredju mikrocefalija in generalizirana hipotonija.

Septembra 2023 je bila rojena donošena deklica, pri kateri so bili po rojstvu potrebni ukrepi za oživiljanje. Zaradi suma na hipoksično-ishemično encefalopatijo je bila zdravljena s terapevtsko hipotermijo. Pri deklici je bila iz brisa sluhovoda izolirana *L. monocytogenes*, medtem ko so primarno sterilne kužnine ostale negativne, nizki so bili tudi vnetni parametri. Deklica je 21 dni prejela ampicilin, vendar ni jasno, ali je šlo za pravo okužbo ali le za kolonizacijo.

Zadnji primer okužbe z *L. monocytogenes* smo v Ljubljani obravnavali oktobra 2023, ko se je v 25. tednu nosečnosti rodil deček. Zaradi hude dihalne stiske je bil intubiran že v porodni sobi, takoj ob rojstvu smo opazili močno povišane vnetne parametre. Iz vseh kužnin smo izolirali *L. monocytogenes*, deček je prejel ampicilin v visokem odmerku. Drugi dan po rojstvu smo ultrazvočno zaznali obojestransko znotrajmožgansko krvavitev IV. stopnje, ki smo jo potrdili tudi z MR-slikanjem. Zaradi hudih posledic okužbe in nedonošenosti ter slabe prognoze se je konzilij odločil za opustitev nadaljnega zdravljenja, deček je še isti dan umrl.

Primeri okužbe novorojenčkov z *L. monocytogenes* so k sreči redki, kar lahko vidimo iz majhnega števila opisanih kliničnih primerov. Vendar pa so posledice okužbe zelo hude, zlasti če so povezane s prezgodnjim rojstvom, zato je potrebno redno izobraževanje nosečnic glede ukrepov za preprečevanje okužbe z *L. monocytogenes*, pri vsakem otroku z zgodnjo sepsa pa je treba upoštevati, da gre lahko za okužbo z *L. monocytogenes*, in pravočasno začeti ustrezno antibiotično zdravljenje.

ZDRAVLJENJE

Betalaktamski antibiotiki so med nosečnostjo varni in so prva izbira za zdravljenje listerioze, saj hitro prehajajo skozi placento, zlasti to velja za amoksisicilin in ampicilin. Trimetoprim sulfametoksazol učinkovito prehaja skozi placento in deluje proti *L. monocytogenes*, vendar je v prvem in zadnjem trimesečju kontraindiciran zaradi povečanega tveganja za anomalije v razvoju nevralne cevi in vpliva na presnovo bilirubina (14, 15).

Osnova zdravljenja okužbe z *L. monocytogenes* v neonatalnem obdobju je parenteralno antibiotično zdravljenje. Pravočasna uvedba zdravljenja je ključna pri preprečevanju zapletov, smrti ali dolgotrajnih posledic okužbe (16). Glede protimikrobnega zdravljenja ni opredeljenih smernic, ki bi izhajale iz kontroliranih randomiziranih kliničnih raziskav in bi opredeljevale najbolj primerno zdravilo in čas zdravljenja (15, 16).

Za zdravljenje neonatalne listerioze se priporoča ampicilin v kombinaciji z gentamicinom. Kombinirana antibiotična terapija naj bi bila po raziskavah *in vitro* in na živalskih modelih zaradi sinergističnega učinka učinkovitejša kot le ampicilin (2, 18–22).

Ampicilin je varno zdravilo v neonatalnem obdobju z dobro opredeljenim režimom odmerjanja, ki upošteva telesno težo in starost. Ob sumu na listerijsko okužbo je smiselno začetno odmerjanje v višjih odmerkih (kot za meningitis) tudi ob odsotnosti znakov okužbe osrednjega živčevja ali abnormalnosti likvorja, saj ima *L. monocytogenes* visoko afiniteto za centralno živčevje (18).

Gentamicina se ne sme uporabljati v monoterapiji, saj slabo prodira intracelularno, vendar so v raziskavah *in vitro* ugotavljali sinergistični baktericidni učinek v kombinaciji z ampicilinom oz. penicilinom G (23). Vsekakor pa pri dolgotrajnem zdravljenju ni zanemarljivo potencialno nefrotoksično in ototoksično delovanje gentamicina. Zato ga lahko, ko se klinična slika izboljša in je vzorec likvorja že steril, varno ukinemo in terapijo dokončamo z ampicilinom v monoterapiji (20).

Zaradi prednosti uporabe ampicilina pred drugimi možnostmi antibiotičnega zdravljenja se v primeru alergije na penicilin svetuje aplikacija po desenzitizacijski shemi (17). Od alternativnih možnosti se največkrat priporoča trimetoprim-sulfametoksazol (24), ki ima dobro zunaj- in znotrajcelično baktericidno učinkovanje in poleg tega tudi dobro prehaja krvno-možgansko pregrado (25), a je pri novorojenčkih kontraindiciran zaradi potencialnega vpliva na presnovo bilirubina (sulfametoksazol izriva bilirubin z vezavnih mest na plazemskih albuminih in lahko povzroči nastanek zlatenice in kernikterusa). Meropenem kaže sicer odlično *in vitro* aktivnost proti *L. monocytogenes* in je bil že uspešno uporabljen za zdravljenje, a so poročali tudi o neuspehih. Dobro *in vitro* učinkovitost imajo tudi linezolid, fluorokinoloni, rifampicin, vankomicin, vendar so klinične izkušnje mešane in zaenkrat večinoma omejene le na posamezne prikaze primerov.

Cefalosporini (vključno s širokospektralnimi) proti *L. monocytogenes* niso učinkoviti, ne *in vitro* ne klinično (24). Ta podatek je pomemben predvsem pri izbiri izkustvenega zdravljenja neonatalnega meningitisa in sepse, kjer moramo misliti tudi na možnost okužbe z *L. monocytogenes*. Zaradi tega je v empirično zdravljenje sepse in meningitisa v neonatalnem obdobju vedno vključen ampicilin v kombinaciji (18).

Glede trajanja antibiotičnega zdravljenja velja, da za bakteriemijo brez pridruženih znakov okužbe centralnega živčevja in z negativnim izvidom likvorja zadostuje 10 do

14 dni zdravljenja. Za okužbe s hujšim potekom in meningitis se priporoča najmanj tri tedne, pri okužbah možganskega parenhima (možganski absces, cerebritis) zdravljenje podaljšamo na najmanj šest tednov (17, 19).

Pravočasno antibiotično zdravljenje pri nosečnici ugotovljene okužbe lahko prepreči fetalno ali perinatalno okužbo in njene posledice ter poveča možnost rojstva zdravega otroka (17, 18).

ZAKLJUČEK

V prispevku smo predstavili molekularno opredelitev izolatov *L. monocytogenes*, povezanih z okužbami v nosečnosti in pri novorojencih. Izolati niso bili ozko sorodni, pripadali so različnim serotipom, molekularnim serološkim skupinam in sekvenčnim tipom. Čeprav so okužbe novorojencev z *L. monocytogenes* redke, so posledice zelo hude, zlasti če so povezane s prezgodnjim rojstvom, zato je potrebno redno izobraževanje nosečnic glede ukrepov za preprečevanje okužbe. Pri vsakem otroku z zgodnjo sepsjo je treba pomisliti na okužbo z *L. monocytogenes* in pravočasno začeti ustrezno antibiotično zdravljenje, saj imajo lahko okužbe hujše in/ali dolgotrajne posledice za plod.

ZAHVALA

Zahvaljujemo se Ireni Piltaver Vajdec, dr. med., in prim. dr. Ireni Grmek Košnik, dr. med., za sodelovanje pri posredovanju izolatov *L. monocytogenes*.

LITERATURA

1. Vázquez-Boland JA, Kuhn M, Berche P, et al. *Listeria* pathogenesis and molecular virulence determinants. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(3):584–640.
2. Koopmans MM, Brouwer MC, Vázquez-Boland JA. Human *Listeriosis*. *Clin Microbiol Rev.* 2023;36(1):e0006019.
3. Leber A, Zenclussen ML, Teles A, et al. Pregnancy: tolerance and suppression of immune responses. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2011;677:397–417.
4. Lamont RF, Sobel J, Mazaki-Tovi S, et al. *Listeriosis* in human pregnancy: a systematic review. *J Perinat Med.* 2011;39(3):227–36.
5. Ryser ET, Marth EH. *Listeria, Listeriosis, and Food Safety*. CRC Press; 2007.
6. Abu-Raya B, Jost M, Bettinger JA, et al. *Listeriosis* in infants: Prospective surveillance studies in Canada and Switzerland. *Paediatr Child Health.* 2021;26(7):e277–82.
7. Doumith M, Buchrieser C, Glaser P, Jacquet C, Martin P. Differentiation of the major *Listeria monocytogenes* serovars by multiplex PCR. *J Clin Microbiol.* 2004;42(8):3819–22.
8. Orsi RH, den Bakker HC, Wiedmann M. *Listeria monocytogenes* lineages: Genomics, evolution, ecology, and phenotypic characteristics. *Int J Med Microbiol.* 2011;301(2):79–96.

9. Cabal A, Pietzka A, Huhulescu S, et al. Isolate-Based Surveillance of *Listeria monocytogenes* by Whole Genome Sequencing in Austria. *Front Microbiol.* 2019;10:2282.
10. Quereda JJ, Morón-García A, Palacios-Gorba C, et al. Pathogenicity and virulence of *Listeria monocytogenes*: A trip from environmental to medical microbiology. *Virulence.* 2021;12(1):2509–45.
11. Johansson J, Freitag NE. Regulation of *Listeria monocytogenes* Virulence. *Microbiol Spectr.* 2019;7(4).
12. Wiktorczyk-Kapischke N, Skowron K, Wa E. Genomic and pathogenicity islands of *Listeria monocytogenes* – overview of selected aspects. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1161486.
13. Ireton K, Mortuza R, Gyanwali GC, et al. Role of internalin proteins in the pathogenesis of *Listeria monocytogenes*. *Mol Microbiol.* 2021;116(6):1407–19.
14. Sá del Fiol F, Gerenutti M, Groppo FC. Antibiotics and pregnancy. *Pharm.* 2005;60(7):483–93.
15. Mylonakis E, Paliou M, Hohmann EL, et al. Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(4):260–9.
16. Zhang S, Li J, Wan L, et al. Clinical Features and Antibiotic Treatment of Neonatal Listeriosis: A Hospital-Based Study. *Infect Drug Resist.* 2023;16:6647–59.
17. American Academy of Pediatrics. *Listeria monocytogenes* Infections (Listeriosis). In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, ed: *Red Book: 2024–2027 Report of the Committee on Infectious Diseases*, American Academy of pediatrics; 2024. p. 547.
18. Farley MM. *Listeria monocytogenes*. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, Kimberlin D. eds. *Principles and Practice of pediatric infectious diseases*. Elsevier; 2022. p. 800–11.
19. Gelfand MS, Thompson JL, Swamy GK. Treatment and prevention of *Listeria monocytogenes* infection. In: UpToDate, Connor RF, ed. Wolters Kluwer. 2024 [citirano 2024 Sept 5]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-listeria-monocytogenes-infection>.
20. Edwards MS, Baker CJ. Bacterial meningitis in the neonate: Treatment and outcome. In: UpToDate, Connor RF, ed. Wolters Kluwer. 2023 [citirano 2024 Sept 5]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-the-neonate-treatment-and-outcome>.
21. Cantey JB. Management and outcome of sepsis in term and late preterm neonates. In: UpToDate, Connor RF, ed. Wolters Kluwer. 2023 [citirano 2024 Sept 5]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/management-and-outcome-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-neonates>.
22. Wu F, Nizar S, Zhang L, et al. Clinical features and antibiotic treatment of early-onset neonatal listeriosis. *J Int Med Res.* 2022;50(8):3000605221117207.
23. Edmiston CE, Gordon RC. Evaluation of gentamicin and penicillin as a synergistic combination in experimental murine listeriosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1979;16(6):862–3.
24. Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In: Yu V.L, Weber R, Raoult D, eds. *Antimicrobial therapy and vaccines*. 2nd ed. New York: Apple Trees Productions LLC; 2002. p. 429–36.
25. Polat M, Kara SS, Tapisız A, et al. Successful treatment of refractory listeria meningitis and bacteremia with trimethoprim-sulfamethoxazole in an immunocompetent child. *Turk J Pediatr.* 2016;58(2):220–2.

BAKTERIJSKI POVZROČITELJI OKUŽB KRV PRI NOVOROJENČKIH V SLOVENIJI MED LETOMA 2014–2023

BACTERIAL CAUSES OF BLOOD INFECTIONS IN NEWBORNS IN SLOVENIA FROM 2014 TO 2023

¹ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Novo mesto, Mej vrti 5, 8000 Novo mesto

² Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

³ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

⁴ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

⁵ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje, Gregorčičeva 5, 3000 Celje

⁶ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Koper, Vojkovo nabrežje 10, 6000 Koper

⁷ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota, Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota

⁸ Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

⁹ Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13a, 5290 Šempeter pri Gorici 11

¹⁰ Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola

KORESPONDENCA: neza.omahen@nlzoh.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe krvi, bakteriemija, neonatalna sepsa, novorojenček, Slovenija, etiologija

Izhodišča: Neonatalna sepsa je glavni vzrok obolenosti in umrljivosti novorojenčkov po vsem svetu. Glede na starost novorojenčka ob okužbi ločimo zgodnjo in pozno neonatalno sepsa, ki se razlikujeta glede časa nastanka, načina prenosa okužbe, najpogostejših povzročiteljev in priporočil o izbiri izkustvenega antibiotičnega zdravljenja.

Epidemiologija povzročiteljev neonatalne sepse se skozi čas spreminja in se razlikuje

tudi med državami. Za Slovenijo, razen za nekatere pogostejše povzročitelje, nimamo podatkov o incidenci posameznih povzročiteljev neonatalnih okužb krvi.

Metode: Raziskava je retrospektivna kohortna analiza vseh pozitivnih hemokultur dojenčkov odvzetih v desetletnem obdobju od 1. 1. 2014 do 31. 12. 2023 v Sloveniji. Predstavili smo incidenco in prevalenco vzorca posamičnih izolatov glede na starostne skupine: obdobje zgodnje neonatalne seapse, od 0 do 3 dni starosti, obdobje pozne neonatalne seapse, od 4 do 28 dni, in obdobje od 29 dni do 1 leta. V podanalizi smo ločeno proučili pojavnost bakterij *Escherichia coli* in *Streptococcus agalactiae* ter grafično ponazorili trend osamitev bakterij glede na starost prvih 28 dni po rojstvu otroka.

Rezultati: Analizirali smo podatke 1436 izolatov hemokultur novorojenčkov in 1088 izolatov hemokultur dojenčkov po 28. dnevu starosti, skupno 2524. Najpogostejši izolati v neonatalnem obdobju so bili koagulaza negativni stafilokoki (KNS) (51, 2 %), *E. coli* (9,0 %) in *S. agalactiae* (6,4 %). Po upoštevanju izločitvenih kriterijev so v zgodnjem neonatalnem obdobju prevladovali izolati *S. agalactiae* (28,3 %) in *E. coli* (25,4 %), v poznem neonatalnem obdobju pa *E. coli* (22,2 %) in KNS (22,2 %). Ocena incidence neonatalnih okužb krvi s *S. agalactiae* je 0,4/1000 živorojenih otrok, incidenca okužbe z *E. coli* pa 0,56/1000 živorojenih otrok.

Zaključek: Z raziskavo smo opredelili pogostost posameznih bakterijskih povzročiteljev neonatalnih okužb krvi v Sloveniji v obdobju 1. 1. 2014–31. 12. 2023. Ocena incidence okužb ob upoštevanju zgolj mikrobioloških podatkov podceni dejansko stopnjo incidence. Poznavanje pogostosti nacionalnih povzročiteljev neonatalne okužbe krvi je v pomoč pri oblikovanju smernic za uvedbo ustrezne izkustvene antibiotične terapije, pripravo programov preprečevanja in zgodnjega odkrivanja okužb ter spremljanje dinamike okužb.

ABSTRACT

KEY WORDS: *blood stream infection, bacteraemia, neonatal sepsis, newborn, Slovenia, aetiology*

Background: Neonatal sepsis is the leading cause of neonatal morbidity and mortality worldwide. Depending on the age of the newborn at the time of infection, we distinguish between early and late neonatal sepsis, which differ in terms of the time of onset, the method of transmission of the infection, the most common

pathogens, and recommendations on the choice of empirical antibiotic treatment. The epidemiology of the causative agents of neonatal sepsis varies over time and varies from country to country. For Slovenia, except for some more common pathogens, there are no data on the incidence of individual causes of neonatal blood infections.

Methods: The study is a retrospective cohort analysis of all positive infant blood cultures collected in the 10-year period between 1 January 2014 and 31 December 2023 in Slovenia. We presented the incidence and prevalence of the sample of individual isolates according to age groups: the period of early neonatal sepsis, from 0 to 3 days of age, the period of late neonatal sepsis, from 4 to 28 days, and the period from 29 days to 1 year. In the sub-analysis, we separately examined the incidence of *Escherichia coli* and *Streptococcus agalactiae* and graphically illustrated the trend of bacterial isolation according to the age of the first 28 days after the birth of the child.

Results: We analyzed data from 1436 neonatal blood cultures and 1088 infant blood cultures after 28 days of age, for a total of 2524 blood cultures. The most common isolates in the neonatal period were coagulase-negative staphylococci (CNS) (51.2%), *E. coli* (9.0 %) and *S. agalactiae* (6.4 %). After considering the exclusion criteria, *S. agalactiae* (28.3 %) and *E. coli* (25.4 %) isolates prevailed in the early neonatal period, followed by *E. coli* (22.2%) and CNS (22.2 %) in the late neonatal period. The incidence of blood infections with *S. agalactiae* in the neonatal period is estimated to be 0.4/1000 live births, and the incidence of *E. coli* infection is 0.56/1000 live births.

Conclusions: The study determined the frequency of individual bacterial pathogens of neonatal blood infections in Slovenia in the period from 1 January 2014 to 31 December 2023. Estimating the incidence of infections, considering only microbiological data, underestimates the actual incidence rate. Knowledge of the frequency of national agents of neonatal blood infection is helpful in developing guidelines for the introduction of appropriate empirical antibiotic therapy, the development of prevention and early detection programs for infections, and the monitoring of infection dynamics.

Neonatalna sepsa je glavni vzrok obolenosti in umrljivosti novorojenčkov po vsem svetu. Ocenjujejo, da je v svetovnem merilu vzrok za tretjino neonatalnih smrti letno (1). Ob sumu na neonatalno sepso klinična obravnava vključuje tudi odvzem krvi za hemokulturo. Uspešna identifikacija patogena v krvi prispeva k potrditvi klinične diagnoze in ima pomemben vpliv na izbiro vrste ter trajanja antibiotične terapije (2). Obdobje novorojenčka obsega prvih 28 dni po rojstvu (3). Glede na starost novorojenčka ob okužbi ločimo zgodnjo in pozno neonatalno sepso, ki se razlikujeta glede načina prenosa okužbe, najpogostejših povzročiteljev in priporočil o izbiri izkustvene antibiotične terapije (4).

Zgodnja neonatalna sepsa je posledica vertikalnega prenosa materine mikrobiote sečil in rodil na novorojenčka med ali pred porodom, in sicer – najpogosteje ascendentno prek nožnice in materničnega vratu s kontaminacijo plodovnice, redkeje hematogeno (5, 6). Časovna opredelitev zgodnje neonatalne sepse v strokovni literaturi ni enotna. Opredeljena je ali kot okužba v prvih 24 urah življenja ali v prvih 72 urah ali v prvem tednu¹ (6, 7). Povzročitelji so bakterije, ki so običajno prisotne v sečilih in rodilih mater (9). V razvitih državah sta *Streptococcus agalactiae* in *Escherichia coli* najpogostejša povzročitelja zgodnje neonatalne sepse in sta odgovorna za do dve tretjini vseh okužb (5, 9, 10). Drugi najpogostejši povzročitelji so predstavniki rodu *Enterococcus* spp., po Gramu negativne bakterije (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Haemophilus influenzae*) in *Listeria monocytogenes* (5, 9).

Pozna neonatalna sepsa najpogosteje prizadene novorojenčke, ki zaradi zdravstvenega stanja ostanejo po rojstvu dlje časa v bolnišnici in so podvrženi invazivnim postopkom zdravljenja, lahko pa zbolijo tudi novorojenčki, ki so ob odpustu domov zdravi (9). Do prenosa povzročitelja pride najpogosteje horizontalno v stiku z okoljem in negovalci (6, 9). Pri nedonošenčkih so najpogostejše okužbe s koagulaza negativnimi stafilokoki (KNS) in bakterijo *Staphylococcus aureus*, pri donošenih otrocih pa z *E. coli* in *S. agalactiae* (6, 9, 10). Drugi pogosti povzročitelji so predstavniki rodu *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp. in *Pseudomonas aeruginosa* (6, 7, 9).

Epidemiologija povzročiteljev neonatalne sepse se med državami razlikuje in se skozi čas spreminja (10). Za Slovenijo, razen za nekatere pogostejše povzročitelje (11), podatkov o pogostosti neonatalnih okužb krvi s posameznimi povzročitelji nimamo.

¹ Ameriški Centri za preventivo in nadzor bolezni (angl. Centers for Disease Control and Prevention) definirajo zgodnjo okužbo kot okužbo znotraj prvega tedna po rojstvu, pri spremljanju trenda zgodnje neonatalne sepse pa vključijo vse primere okužb otrok, starih 0–2 dni (8).

Raziskava je retrospektivna kohortna analiza vseh pozitivnih hemokultur otrok, starih od 0 do 365 dni, odvzetih v desetletnem obdobju od 1. januarja 2014 do 31. decembra 2023 in analiziranih na regionalnih oddelkih Centra za medicinsko mikrobiologijo Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano (Oddelek za medicinsko mikrobiologijo /OMM/ Maribor, OMM Celje, OMM Murska Sobota, OMM Koper, OMM Novo mesto in OMM Kranj), Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani ter v bolnišničnih laboratorijih Splošne bolnišnice dr. Franca Derganca Nova Gorica in Splošne bolnišnice Slovenj Gradec.

Iz navedenih mikrobioloških laboratorijev smo pridobili podatke o 2524 izolatih pozitivnih hemokultur z naslednjimi podatki: bakterijski izolat, lokacija odvzema, sprejemni mikrobiološki laboratorij, spol osebe in rojstni datum. Naknadno smo izračunali še starost z razliko med rojstnim datumom in časom odvzema izolata. Po starosti otroka ob odvzemu smo vzorce razdelili v tri skupine, in sicer na vzorce, odvzete od 0 do 3 dni po rojstvu, kar ustreza zgodnji neonatalni okužbi, od 4 do 28 dni po rojstvu, kar ustreza pozni neonatalni okužbi, ter vzorce, odvzete po več kot 28 dneh do enega leta po rojstvu.

Kot podvojen izolat smo opredelili izolacijo iste bakterijske vrste pri istem pacientu znotraj intervala enega leta. Teh je bilo 554 in smo jih iz končne analize izključili, zato smo v nadaljnji analizi upoštevali 1970 izolatov. Manjši delež podatkov (6,3 %) je bil anonimen, zato obstaja možnost, da je nekaj izolatov podvojenih, če je bil bolnik obravnavan v več regijah.

V nadaljevanju analize smo po zgledu nekaterih drugih študij (9, 12, 13, 14) z vnaprej oblikovanimi kriteriji izključili verjetne kontaminante. Razen v primeru dveh pozitivnih hemokultur smo kot kontaminante opredelili izolate KNS, *Achromobacter* spp., *Actinomyces* spp., *Bacillus* spp., *Brachybacterium* spp., *Brevibacterium* spp., *Chryseobacterium* spp., *Corynebacterium* spp., *Dietzia* spp., *Granulicatella* spp., *Herbaspirillum* spp., *Jenibacter* spp., *Kocuria* spp., *Lactococcus* spp., *Leifsonia* spp., *Microbacterium* spp., *Micrococcus* spp., *Moraxella osloensis*, *Oceanobacillus* spp., *Paenibacillus* spp. in *Rothia* spp. Razen v primeru dveh pozitivnih hemokultur smo kot kontaminante opredelili izolate *Neisseria* spp., kot povzročitelje pa smo upoštevali vse izolate *Neisseria meningitidis*. Prav tako smo razen v primeru dveh pozitivnih hemokultur kot kontaminante opredelili izolate *Haemophilus* spp., kot povzročitelje smo upoštevali vse izolate *Haemophilus influenzae*. Vključili smo vse izolate *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* in *Streptococcus constellatus*, ostale

izolate streptokokov skupine viridans pa smo imeli za povzročitelje samo v primeru dveh pozitivnih hemokultur.

Prav tako smo iz končne analize izključili obvezne anaerobne povzročitelje, saj je zgolj en laboratorij za kultivacijo HK uporabljal anaerobne stekleničke, vključili pa smo anaerobne izolate, pri katerih smo imeli pri pacientu dve pozitivni hemokulturi istega povzročitelja. Končni vzorec je sestavljalo 881 izolatov.

Ker ob mikrobioloških nismo imeli na voljo kliničnih podatkov, govorimo o okužbi krvi ali bakteriemiji in ne o sepsi.

Statistično analizo smo opravili v programskem okolju R, verzija 4.4.1, in programu RStudio. Kategorične spremenljivke smo predstavili v obliki frekvenc in deležev. Statistično pomembnost smo izračunali s testom Hi-kvadrat in Fisherjevim eksaktnim testom. Za statistično pomembno smo določili p vrednost $< 0,05$.

Pri izračunu ocene incidence smo uporabili javno dostopne podatke Statističnega urada Republike Slovenije o številu živorojenih otrok v Sloveniji od 1. 1. 2014 do 31. 12. 2023, in sicer 190.693 (15).

REZULTATI

V raziskavo smo vključili 1970 izolatov hemokultur otrok, starih 0–365 dni, odvzetih v Sloveniji od 1. 1. 2014 do 31. 12. 2023. Najpogostejši trije izolati so predstavljali 63,4 % vseh primerov, in sicer KNS (45,8 %), *E. coli* (10,5 %) in streptokoki skupine viridans (7,1 %). Vsi izolati glede na starostne skupine so predstavljeni v Preglednici 1.

Preglednica 1. Izolati hemokultur novorojenčkov in dojenčkov, odvzetih v Sloveniji od 1. 1. 2014– 31.12. 2023, brez upoštevanja izključitvenih kriterijev.

Starost	0–3 dni		4–28 dni		29–365 dni	
Izolat	Število [n]	Delež [%]	Število [n]	Delež [%]	Število [n]	Delež [%]
Po Gramu pozitivne bakterije	426	80,7	510	76,3	557	72,0
Koagulaza negativni stafilokoki	250	47,3	362	54,2	290	37,5
Viridans streptokoki	46	8,7	26	3,9	68	8,8
<i>Streptococcus agalactiae</i>	39	7,4	38	5,7	21	2,7
<i>Enterococcus</i> spp.	13	2,5	25	3,7	18	2,3
<i>Micrococcus</i> spp.	10	1,9	11	1,6	23	3,0
<i>Corynebacterium</i> spp.	10	1,9	0	0	6	< 1
<i>Clostridium</i> spp.	7	1,3	0	0	0	0
<i>Bifidobacterium</i> spp.	7	1,3	0	0	0	0
<i>Listeria monocytogenes</i>	7	1,3	0	0	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	< 1	39	5,8	46	5,9
<i>Rothia</i> spp.	4	< 1	2	< 1	4	< 1
<i>Bacillus</i> spp.	4	< 1	5	< 1	7	< 1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	< 1	0	0	59	7,6
<i>Cutibacterium acnes</i>	2	< 1	0	0	0	0
Ostale po Gramu pozitivne bakterije	20	3,8	3	< 1	15	1,9
Po Gramu negativne bakterije	102	19,3	158	23,7	217	28,0
<i>Escherichia coli</i>	35	6,6	73	10,9	99	12,8
<i>Bacteroides</i> spp.	30	5,7	0	0	0	0
<i>Phocaeicola vulgatus</i>	8	1,5	0	0	0	0
<i>Klebsiella</i> spp.	6	1,1	29	4,3	38	4,9
<i>Neisseria meningitidis</i>	0	0	1	< 1	7	< 1
<i>Neisseria</i> spp., razen <i>N. meningitidis</i>	4	< 1	2	< 1	3	< 1
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	< 1	0	0	4	< 1
<i>Moraxella</i> spp.	2	< 1	3	< 1	6	< 1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	< 1	7	1,0	8	1,0
<i>Enterobacter cloacae</i> kompleks	1	< 1	18	2,7	18	2,3
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	< 1	5	< 1	10	1,3
<i>Serratia</i> spp.	0	0	10	1,5	2	< 1

Starost	0–3 dni		4–28 dni		29–365 dni	
Izolat	Število [n]	Delež [%]	Število [n]	Delež [%]	Število [n]	Delež [%]
<i>Citrobacter</i> spp.	0	0	4	< 1	4	< 1
Ostale po Gramu negativne bakterije	10	1,9	5	< 1	18	2,3
Skupaj	528	100	668	100	774	100

Legenda:

Ostale po Gramu pozitivne bakterije, v oklepaju število izolatov: 0–3 dni: *Actinomyces* spp. (1), *Brevibacterium* spp. (2), *Dietzia papillomatosi* (1), *Granulicatella* spp. (1), *Jenibacter hoylei* (1), *Kocuria* spp. (2), *Lactobacillus* spp. (1), *Lactococcus lactis* (1), *Paenibacillus* spp. (1), *Peptoniphilus harei* (2), *Ruminococcus* spp. (1), *Streptococcus dysgalactiae* (1), ostali izolati (5) niso opredeljeni do rodu. 4–28 dni: *Actinomyces* spp. (1), *Lactobacillus fermentum* (1), ostali izolati (1) niso opredeljeni do rodu. > 28–365 dni: *Actinomyces* spp. (2), *Brachybacterium* spp. (1), *Granulicatella* spp. (1), *Kocuria* spp. (1), *Lactococcus lactis* (1), *Leifsonia* spp. (1), *Microbacterium* spp. (4), *Oceanobacillus* spp. (1) *Streptococcus pyogenes* (2), ostali izolati (1) niso opredeljeni do rodu.

Ostale po Gramu negativne bakterije, v oklepaju število izolatov: 0–3 dni: *Acidaminococcus fermentans* (1), *Fusobacterium nucleatum* (1), *Heamophilus paraphrohaemolyticus* (1), *Megasphaera elsdenii* (1), *Parabacteroides distasonis* (3), *Sphingomonas* spp. (1), *Veillonella* spp. (1), *Pseudomonas massiliensis* (1). 4–28 dni: *Burkholderia cepacia* kompleks (1), *Proteus mirabilis* (1), *Salmonella Typhimurium* (1), *Stenotrophomonas maltophilia* (1), *Pseudomonas oryzihabitans* (1). > 28–365 dni: *Achromobacter spanius* (2), *Capnocytophaga sputigena* (1), *Chryseobacterium* spp. (2), *Herbaspirillum huttiense* (2), *Kingella kingae* (2), *Pantoea* spp. (1), *Prevotella disiens* (1), *Raoultella* (*Klebsiella*) *ornithinolytica* (2), *Sphingomonas paucimobilis* (1), *Salmonella Singapore* (1), *Stenotrophomonas maltophilia* (2), *Pseudomonas oryzihabitans* (1).

Po upoštevanju izključitvenih kriterijev smo 1089 izolatov opredelili kot kontaminante, nadalje smo upoštevali 881 izolatov. Najpogostejši trije izolati so predstavljali 50,9 % vseh izolatov, in sicer je bila najpogostejša *E. coli* (23,5 %), sledili so KNS (16,3 %) in nato *S. agalactiae* (11,1 %). Absolutno število in delež izolatov glede na starostne skupine v preučevanem obdobju po upoštevanju kriterijev izločitve je predstavljen v Preglednici 2.

Preglednica 2. Izolati hemokultur novorojenčkov in dojenčkov, odvzetih v Sloveniji od 1. 1. 2014–31. 12. 2023 po upoštevanju kriterijev izločitve.

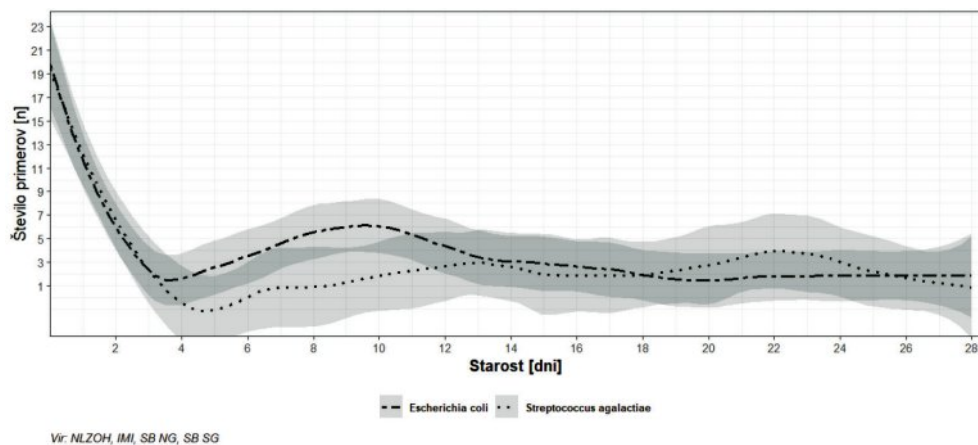
Starost	0–3 dni		4–28 dni		29–365 dni	
Izolat	Število [n]	Delež [%]	Število [n]	Delež [%]	Število [n]	Delež [%]
Po Gramu pozitivne bakterije	426	80,7	510	76,3	557	72,0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	39	28,3	38	11,6	21	5,1
<i>Enterococcus</i> spp.	13	9,4	25	7,6	18	4,3
Koagulaza negativni stafilokoki	11	8,0	73	22,2	60	14,5
Viridans streptokoki	8	5,8	0	0	1	< 1
<i>Listeria monocytogenes</i>	7	5,1	0	0	0	0

Starost	0–3 dni		4–28 dni		29–365 dni	
Izolat	Število [n]	Delež [%]	Število [n]	Delež [%]	Število [n]	Delež [%]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	1,4	0	0	59	14,3
<i>Bifidobacterium</i> spp.	2	1,4	0	0	0	0
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1	< 1	0	0	0	0
<i>Bacillus</i> spp.	0	0	1	< 1	2	< 1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	0	0	0	2	< 1
<i>Rothia</i> spp.	0	0	0	0	1	< 1
<i>Kocuria</i> spp.	0	0	0	0	1	< 1
Po Gramu negativne bakterije	50	36,2	154	46,8	204	49,3
<i>Escherichia coli</i>	35	25,4	73	22,2	99	23,9
<i>Klebsiella</i> spp.	6	4,3	30	9,1	37	8,9
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	2,9	0	0	4	1,0
<i>Pseudomonas</i> spp.	2	1,4	8	2,4	9	2,2
<i>Enterobacter cloacae</i> kompleks	1	< 1	18	5,5	18	4,3
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	< 1	5	1,5	10	2,4
<i>Sphingomonas</i> spp.	1	< 1	0	0	1	< 1
<i>Neisseria meningitidis</i>	0	0	1	< 1	7	1,7
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	0	0	0	4	1,0
<i>Serratia</i> spp.	0	0	10	3,0	2	< 1
<i>Citrobacter</i> spp.	0	0	4	1,2	4	1,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	1	< 1	2	< 1
<i>Kingella kingae</i>	0	0	0	0	2	< 1
<i>Raoultella</i> (<i>Klebsiella</i>) <i>ornithinolytica</i>	0	0	0	0	2	< 1
<i>Burkholderia cepacia</i> kompleks	0	0	1	< 1	0	0
<i>Capnocytophaga sputigena</i>	0	0	0	0	1	< 1
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	1	< 1	0	0
<i>Pantoea</i> spp.	0	0	0	0	1	< 1
<i>Salmonella enteritidis</i>	0	0	1	< 1	1	< 1
Skupaj	138	100	329	100	414	100

Preglednica 3. Ocena incidence pogostejših povzročiteljih okužb krvi novorojenčkov v Sloveniji v obdobju 1. 1. 2014–31. 12. 2023 po upoštevanju kriterijev izločitve.

Starost	0–3 dni	4–28 dni	0–28 dni
Število/1000 živorojenih otrok			
Po Gramu pozitivne bakterije			
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,20/1000	0,20/1000	0,4/1000
<i>Enterococcus</i> spp.	0,07/1000	0,13/1000	0,20/1000
Koagulaza negativni stafilokoki	0,04/1000	0,22/1000	0,26/1000
Viridans streptokoki	0,04/1000	0	0,04/1000
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,04/1000	0	0,04/1000
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,03/1000	0,2/1000	0,23/1000
Po Gramu negativne bakterije			
<i>Escherichia coli</i>	0,18/1000	0,38/1000	0,56/1000
<i>Klebsiella</i> spp.	0,03/1000	0,15/1000	0,18/1000
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,02/1000	0	0,02/1000
<i>Pseudomonas</i> spp.	0,01/1000	0,04/1000	0,05/1000
<i>Enterobacter cloacae</i> kompleks	0,01/1000	0,09/1000	0,1/1000
<i>Acinetobacter</i> spp.	0,01/1000	0,03/1000	0,04/1000
<i>Serratia</i> spp.	0	0,05/1000	0,05/1000
<i>Citrobacter</i> spp.	0	0,02/1000	0,02/1000
Skupaj	0,68/1000	1,51/1000	2,19

Primerjali smo pojavnost *E. coli* in *S. agalactiae* v posamičnih starostnih skupinah s celotnim vzorcem. Razdelitev *E. coli* med posameznimi skupinami je bila primerljiva s celotnim vzorcem (p -vrednost 0,85). Delež *S. agalactiae* je bil pogostejši v starostni skupini 0–3 dni, primerljiv s celotnim vzorcem v skupini 4–28 dni in redkejši v skupini > 28 dni (p -vrednost < 0,001, razlika je statistično značilna).



Slika 1. Število izolatov *Escherichia coli* in *Streptococcus agalactiae* pri novorojenčkih, izoliranih v obdobju 1. 1. 2014–31. 12. 2023 glede na starost.

RAZPRAVA

Z raziskavo smo opredelili pogostost posameznih bakterijskih povzročiteljev neonatalnih okužb krvi v Sloveniji v obdobju od 1. 1. 2014–31. 12. 2023. Najpogostejši izolati v neonatalnem obdobju so bili KNS (51,2 %), *E. coli* (9,0 %) in *S. agalactiae* (6,4 %). Po upoštevanju izločitvenih kriterijev so v zgodnjem neonatalnem obdobju prevladovali izolati *S. agalactiae* (28,3 %) in *E. coli* (25,4 %), v poznem neonatalnem obdobju pa *E. coli* (22,2 %) in KNS (22,2 %).

V analizi podatkov povzročiteljev zgodnje okužbe pred upoštevanjem izključitvenih kriterijev izstopata predvsem velik delež KNS (47,3 %) in anaerobnih bakterij (13,6 %), ki so sicer zelo redki povzročitelji okužb krvi v zgodnjem neonatalnem obdobju in pogosti kontaminanti (4, 12, 16). Kriterij vključitve zgolj tistih KNS, kjer sta bili pozitivni vsaj dve hemokulturi za istega povzročitelja, je bil izbran po zgledu drugih študij (12, 13, 14), so pa nekatere študije pri analizi zgodnjih okužb kot kontaminante opredelile vse izolate KNS (9, 17). Kljub uporabi izključitvenih kriterijev je bil delež KNS v naši raziskavi 8,0 %, kar je nekoliko več kot v primerljivih študijah, v katerih je delež okužb, pripisan KNS, 0,9–5 % (12, 18, 19). Prava bakteriemija, povzročena z anaerobi, je pri novorojencih redka in jo v študijah ocenjujejo na 1,8–12,5 % izolatov hemokultur (16, 20). Delež anaerobov med vsemi povzročitelji zgodnje okužbe v naši raziskavi je bil 13,6 %, od tega je bilo 67/70 (95,7 %) izolatov izoliranih v enem laboratoriju, ki je edini pri kultivaciji hemokultur uporabljal anaerobno stekleničko, vzorec krvi pa je bil v večini primerov odvzet iz popkovne vene. Odvzem krvi iz popkovne vene pri diagnostiki zgodnje okužbe ima, poleg določenih prednosti

(odvzem je tehnično manj zahteven, omogoča odvzem ustreznega volumna krvi, zmanjša se verjetnost razvoja anemije nedonošenčka), tudi pomanjkljivost, in sicer to, da je verjetnost kontaminacije z materino vaginalno in kožno floro večja (21, 22), zato smo te izolate iz končne analize izključili.

Po uporabi izključitvenih kriterijev sta imela *S. agalactiae* (28,3 %) in *E. coli* (25,4 %) največji delež med povzročitelji zgodnjih neonatalnih okužb krvi. Delež zgodnjih neonatalnih okužb krvi, povzročenih s *S. agalactiae* v drugih študijah, se giblje med 29,8 % in 58,5 %, delež okužb, povzročenih z *E. coli*, pa med 21,1 % in 35,3 %. Vsem študijam je skupno, da delež obeh povzročiteljev skupaj presega polovico vseh okužb (5, 9, 13, 14, 18, 19). Ocenjena incidenca okužb krvi s *S. agalactiae* v zgodnjem neonatalnem obdobju je 0,20/1000 živorojenih otrok in je malenkost višja, kot jo opisuje Berardi s sodelavci (0,18/1000), vendar precej nižja kot v študiji (13, 14, 18), ki so jo opravili Stoll in sodelavci (0,32/1000) ter Kuhn in sodelavci (0,75/1000). Ocena incidence zgodnje neonatalne okužbe krvi z *E. coli* je bila v naši raziskavi 0,18/1000 živorojenih otrok in je enaka kot v študiji Schrag in sodelavci ter višja od študije Bernardi in sodelavci, v kateri je bila ocenjena na 0,13/1000 živorojenih otrok (9, 13). Podatki za ostale povzročitelje zgodnje okužbe krvi se med študijami bolj razlikujejo. Delež enterokokov je v naši študiji 9,4 % in je precej višji, kot ga opisujejo druge študije (0,9–5,6 %) (13, 14, 19), delež osamitev *L. monocytogenes* (5,1 %) je primerljiv s študijo Berardi in sodelavci (5,6 %), vendar višji kot v nekaterih drugih študijah, v katerih znaša 0,9 %–1,3 % (4, 10, 12, 13). Delež okužb krvi, povzročenih s *Klebsiella* spp. (4,3 %) in *H. influenzae* (2,9 %), sta primerljiva z ostalimi študijami, v katerih se deleži gibljejo med 0,6 % in 3,3 % za *Klebsiella* spp. ter 3,3 % in 4,5 % za *H. influenzae* (10, 13, 14, 19).

Študija Russell in sodelavci je opravila metaanalizo mikrobiološke epidemiologije pozne neonatalne sepe v letih 1976–2019 (6). Za države z visokimi prihodki je kot najpogostejše povzročitelje pozne neonatalne okužbe opredelila skupino KNS, ki so predstavljali 45,6 % vseh izolatov. Tudi v naših podatkih so bili KNS z deležem 54,2 % prevladujoči izolati, vendar je po upoštevanju izključitvenih kriterijev njihov delež 22,2 %, zato menimo, da morda izključitveni kriterij (vsaj 2 pozitivni hemokulturi pri istem pacientu za isti KNS) pri interpretaciji podatkov pozne neonatalne okužbe krvi ni zadosten in pogostost okužbe močno podceni, zato bi bilo za boljšo interpretacijo treba imeti na voljo dodatne klinične podatke (podatek o prezgodnjem rojstvu, o doma pridobljeni ali v bolnišnici pridobljeni okužbi, vstavljanju žilnih katetrov idr.). V naših podatkih smo za okužbe krvi v poznem neonatalnem obdobju pred upoštevanjem kriterijev izločitve zaznali tudi nekoliko večji delež *S. agalactiae* in *E. coli* (5,7 % in 10,9 %) v primerjavi z Russel in sodelavci (*S. agalactiae* 3,4 % in *E.*

coli 6,8 %). Razlika morda izhaja iz dejstva, da sta *S. agalactiae* in *E. coli* pogostejša povzročitelja pozne neonatalne okužbe pri donošenih otrocih, pri nedonošenčkih pa poleg njih tudi KNS in *S. aureus*, ki sta sicer pri donošenih otrocih brez vstavljenih žilnih katetrov redkejša (9, 10). Razlike v deležih med obema študijama zato lahko izhajajo iz razlik v deležu nedonošenčkov in otrok z vstavljenimi žilnimi katetri (9, 10). Ker v naši študiji nimamo na voljo podatkov o gestacijski starosti otroka ob rojstvu in o vstavljanju žilnega katetra, ne moremo oceniti, ali je preučevana populacija v analizi Russel in sodelavci primerljiva z našo preučevano populacijo.

Deleži ostalih pogostejših povzročiteljev neonatalnih okužb krvi poznega obdobja se s podatki študije Russel in sodelavci bolje ujemajo po upoštevanju izključitvenih kriterijev, in sicer je delež okužb, povzročen s *S. aureus* 11,9 % vs. 13,8 %, enterokokov 7,6 % vs. 7 %, in *Pseudomonas* spp. 2,4 % vs. 2,1 %.

V primerjavi deleža pogostosti posameznih povzročiteljev neonatalnih okužb krvi med dojenčki in novorojenčki nekoliko večji delež izolatov hemokultur pripada novorojenčkom (53,0 %). Opazno je, da nekateri povzročitelji ogrožajo otroka v celotnem prvem letu življenja, npr. *E. coli* in enterokoki. Drugi so pogosti zgolj v obdobju novorojenčka, npr. *L. monocytogenes*, kjer je vseh 7 izolatov v preučevanem desetletnem obdobju pripadalo novorojenčkom, starim 0–3 dni. Nasprotno pa nekatere bakterije postanejo pomembnejši povzročitelji okužb šele v obdobju dojenčka, npr. *Streptococcus pneumoniae*, pri kateri je 59 od 61 (97 %) izolatov pripadalo otrokom starosti 29–365 dni, in *Neisseria meningitidis*, pri katerem je bilo 7/8 izolatov (87,5 %) izoliranih pri otrocih, starih 29–365 dni.

Prednost naše raziskave je v tem, da vključuje podatke izolatov iz hemokultur vseh mikrobioloških laboratorijev v Sloveniji, ki analizirajo hemokulture novorojenčkov in otrok. Med glavnimi pomanjkljivostmi pa je odsotnost kliničnih podatkov, ki bi pripomogli k natančnejši analizi, predvsem podatkov o klinični sliki, o gestacijski starosti otroka ob rojstvu, porodni teži otroka in uporabi žilnih katetrov, saj slednje bistveno vpliva na pogostost okužb s posameznimi povzročitelji in s tem tudi na interpretacijo pomembnosti izolata. Prav tako je potrebno poudariti, da naša ocena incidence okužb upošteva zgolj mikrobiološke podatke, zato najverjetneje podceni dejansko stopnjo incidence.

ZAKLJUČEK

Z raziskavo smo opredelili pogostost posameznih bakterijskih povzročiteljev neonatalnih okužb krvi v Sloveniji v obdobju 2013–2024. Poznavanje nacionalnih

podatkov o pogostosti povzročiteljev neonatalne okužbe krvi je v pomoč pri oblikovanju smernic za uvedbo ustrezne empirične antibiotične terapije, pripravo programov preprečevanja in zgodnjega odkrivanja okužb ter spremljanju dinamike okužb. Če bi želeli kakovostnejše podatke, bi bilo treba v prihodnosti opraviti prospektivno študijo.

LITERATURA

1. Popescu CR, Cavanagh MMM, Tembo B, et al. Neonatal sepsis in low-income countries: epidemiology, diagnosis and prevention. *Expert rev anti infect Ther*. 2020 [citirano 2024 Avg 15]; 18(5):443–452. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32070161/>.
2. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr crit care med*. 2020 [citirano 2024 Avg 17]; e52–e106. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32032273/>.
3. A Pathirana J, Muñoz FM, Abbing-Karahagopian V, et al. Neonatal death: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2016 [citirano 2024 Avg 20]; 34(49):6027–6037. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27449077/>.
4. Cailes B, Kortsalioudaki C, Buttery J, et al. Epidemiology of UK neonatal infections: the neonIN infection surveillance network. *Arch dis child fetal neonatal ed*. 2018 [citirano 2024 Avg 20]; 103(6):547–553. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29208666/>.
5. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, et al. Neonatal Sepsis: A review of pathophysiology and current management strategies. *Adv neonatal care*. 2021 [citirano 2024 Avg 21]; 21(1):49–60. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32956076/>.
6. Russell N, Barday M, Okomo U, et al. Early-versus late-onset sepsis in neonates – time to shift the paradigm? *Clin microbiol infect*. 2024 [citirano 2024 Avg 22]; 30(1):38–43. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37517521/>.
7. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr clin north am*. 2013 [citirano 2024 Avg 13]; 60(2):367–89. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23481106/>.
8. Active Bacterial Core surveillance (ABCs): Early-onset neonatal sepsis surveillance and trends. Atlanta: Centers for disease control and prevention (CDC); c1946–2024 [citirano 2024 Sept 21]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/abcs/reports/neonatal-sepsis.html>.
9. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016 [citirano 2024 Avg 27]; 138(6):e20162013. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27940705/>.
10. Flannery DD, Puopolo KM. Neonatal early-onset sepsis. *Neoreviews*. 2022 [citirano 2024 Avg 27]; 23(11):756–770. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36316253/>.
11. Lasič M, Lučković M, Pavčnik M, et al. Invazivne okužbe novorojenčkov z bakterijo *Streptococcus agalactiae* v Sloveniji, 2003–2013. *Zdrav vestn*. 2017 [citirano 2024 Avg 26]; 86:493–506. Dosegljivo na: https://www.researchgate.net/publication/322815527_Invazivne_okužbe_novorodenckov_z_bakterijo_Streptococcus_agalactiae_v_Sloveniji_2003-2013.
12. Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, et al. Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of *Escherichia coli*, and the need for novel prevention strategies. *JAMA Pediatr*. 2020 [citirano 2024 Avg 27]; 174(7):e200593. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32364598/>.
13. Berardi A, Baroni L, Bacchi Reggiani ML, et al. The burden of early-onset sepsis in Emilia-Romagna (Italy): a 4-year, population-based study. *J Matern fetal neonatal med*. 2016 [citirano 2024 Avg 28]; 29(19):3126–3131. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26515917/>.

14. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011 [citirano 2024 Avg 28]; 127(5):817–26. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21518717/>.
15. SiStat: Osnovni podatki o rojenih, Slovenija, letno. Ljubljana: Statistični urad republike Slovenije; c1944–2024 [citirano 2024 Avg 30]. Dosegljivo na: <https://pxweb.stat.si/>.
16. Gross I, Gordon O, Benenson S, et al. Using anaerobic blood cultures for infants younger than 90 days rarely showed anaerobic infections but increased yields of bacterial growth. *Acta paediatr*. 2018 [citirano 2024 Avg 27]; 107(6):1043–1048. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405376/>.
17. Vergnano S, Menson E, Kennea N. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch dis child fetal neonatal ed*. 2011 [citirano 2024 Avg 28]; 96:9–14. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20876594/>.
18. Kuhn P, Dheu C, Bolender C, et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. *Paediatr perinat epidemiol*. 2010 [citirano 2024 Avg 28]; 24(5):479–487. Dosegljivo na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-3016.2010.01132.x?msockid=2234a8fb9f6a651612d5bc139edb642b>.
19. Bizzarro MJ, Shabanova V, Baltimore RS, et al. Neonatal sepsis 2004–2013: the rise and fall of coagulase-negative staphylococci. *J Pediatr*. 2015 [citirano 2024 Avg 29]; 166(5):1193–9. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25919728/>.
20. Brook I. The role of anaerobic bacteria in bacteremia. *Anaerobe*. 2010 [citirano 2024 Avg 2026]; 16(3):183–189. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20025984/>.
21. Reuther S, Floegel K, Ceusters G, et al. Contamination rate of cryopreserved umbilical cord blood is inversely correlated with volume of sample collected and is also dependent on delivery mode. *Stem cells transl med*. 2022 [citirano 2024 Avg 29]; 22;11(6):604–612. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35486383/>.
22. Anu Thukral. Umbilical cord blood culture for neonatal sepsis: Do we have an answer? *Indian J pediatr*. 2020 [citirano 2024 Avg 30]; 87(10):779–780. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860587/>.

SPOLNO PRENOSLJIVE OKUŽBE V SLOVENIJI: REZULTATI EPIDEMIOLOŠKEGA SPREMLJANJA

SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN SLOVENIA: SURVEILLANCE RESULTS

¹Nacionalni inštitut za javno zdravje, Center za nalezljive bolezni, Zaloška 29, Ljubljana, Slovenija

KORESPONDENCA: irena.klavs@nijz.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *epidemiološko spremljanje, spolno prenosljive okužbe, klamidijska okužba, gonoreja, okužba s humanimi papilomavirusi, genitalne bradavice, sifilis*

Izhodišča: Za na dokazih temelječe oblikovanje nacionalne doktrine ter politike preprečevanja in obvladovanja spolno prenosljivih okužb potrebujemo rezultate epidemiološkega spremljanja in občasnih poglobljenih raziskav.

Metode: Epidemiološko spremljanje temelji na zbiranju, analiziranju in interpretiranju podatkov o prijavljenih primerih. Ocene pogostosti okužb s humanimi papilomavirusi in okužb z bakterijo *Chlamydia trachomatis* smo pridobili z dvema nacionalnima raziskavama.

Rezultati: Leta 2023 je bila najpogostejše prijavljena klamidijska okužba (21,4/100.000 prebivalcev). Sledile so gonoreja (12,9/100.000), genitalne bradavice (11,2/100.000), genitalni herpes (7,4/100.000) in zgodnji sifilis (3,7/100.000). Naraščanje števila primerov gonoreje in zgodnjega sifilisa v zadnjih letih je bilo predvsem posledica povečevanja števila primerov med moškimi, ki imajo spolne odnose z moškimi. Število okužb s povzročiteljem gonoreje pa se je povečalo tudi med ženskami, starimi 20–24 let. Več kot polovica spolno aktivnih oseb se je v življenju okužila z vsaj enim od 12 visoko rizičnih (onkogenih) genotipov humanih papilomavirusov. Ocenjena prevalenca klamidijskih okužb pa je bila najvišja med starimi 18–24 let, med moškimi 2,8 % in med ženskami 4,7 %.

Zaključki: Prebivalci Slovenije imajo veliko spolno prenosljivih okužb, predvsem okužb s humanimi papilomavirusi (vključno z genitalnimi bradavicami) in klamidijami. Podatki o prijavljenih primerih spolno prenosljivih okužb podcenjujejo njihovo pogostost. V okviru promocije spolnega in reproduktivnega zdravja moramo vse prebivalce, predvsem mlade, izobraževati o spolno prenosljivih okužbah ter jih spodbujati k odgovornemu in varnemu spolnemu vedenju, vključno z uporabo kondoma, ter takojšnjemu obisku zdravnika ob znakih in bolezenskih težavah spolno prenosljive okužbe.

ABSTRACT

KEY WORDS: *surveillance, sexually transmitted infections, chlamydial infection, gonorrhea, human papiloma virus, genital warts, syphilis*

Background: Surveillance and periodic in depth research projects are needed to inform a national doctrine and policy for the prevention and control of sexually transmitted infections.

Methods: Surveillance is based on the collection, analysis and interpretation of data on reported cases. Estimates of the frequency of infections with human papillomaviruses and *Chlamydia trachomatis* were obtained from two national surveys.

Results: In 2023, the most frequently reported sexually transmitted infection was chlamydial infection (21.4/100,000 inhabitants). This was followed by gonorrhea (12.9/100,000), genital warts (11.2/100,000), genital herpes (7.4/100,000) and early syphilis (3.7/100,000). The increase in gonorrhea and early syphilis in recent years was mainly due to an increase in cases among men who have sex with men. The number of gonorrhea cases also increased among women aged 20–24 years. More than half of sexually active persons have been infected with at least one of the 12 high-risk (oncogenic) genotypes of human papillomaviruses during their lifetime. The estimated prevalence of chlamydial infections was highest among 18–24 years old, 2.8% among men and 4.7% among women.

Conclusions: The inhabitants of Slovenia have many sexually transmitted infections, especially infections with human papillomaviruses (including genital warts) and chlamydial infections. Data on reported cases of sexually transmitted infections underestimate their frequency. As part of the promotion of sexual and reproductive

health, we must educate all residents, especially young people, about sexually transmitted infections and encourage them to engage in responsible and safe sexual behavior, including the use of condoms, and to visit a doctor immediately in case of signs and symptoms of a sexually transmitted infection.

UVOD

Spolno prenosljive okužbe (SPO) so pomemben javnozdravstveni problem. Lahko povzročijo resne dolgoročne posledice za zdravje. Številne med njimi niso prepoznane. Za oblikovanje na dokazih temelječe nacionalne doktrine in politike preprečevanja, za obvladovanje SPO in sledenje učinkovitosti teh aktivnosti potrebujemo podatke o pogostosti SPO, dejavnikih tveganja in spremembah v času, ki jih pridobimo z epidemiološkim spremljanjem in občasnimi bolj poglobljenimi raziskavami.

METODE

Epidemiološko spremljanje SPO poteka v okviru epidemiološkega spremljanja nalezljivih bolezni v skladu s slovenskimi zakonskimi določili, Zakonom o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (1) in Zakonom o nalezljivih boleznih (2) ter v skladu z Izvedbenim sklepom Komisije EU 2018/945 o nalezljivih boleznih in z njimi povezanih posebnih zdravstvenih problemih, zajetih v epidemiološko spremljanje, ter o zadevnih opredelitvah primerov (3), in Uredbo Evropske unije (EU) 2022/2371 Evropskega parlamenta in Sveta o resnih čezmejnih grožnjah za zdravje in razveljavitvi Sklepa št. 1082/2013/EU (4). Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji koordiniramo na NIJZ v skladu z določili Zakona o zdravstveni dejavnosti (5).

Epidemiološko spremljanje SPO temelji predvsem na rednem zbiranju, analiziranju in interpretiranju podatkov o prijavljenih primerih gonoreje, okužbe s klamidijo po lokalizaciji in po povzročiteljih (vključno s klamidijskim limfogranulomom / *lymphogranuloma venereum*, LGV/), sifilisa ter drugih SPO po sindromih in/ali povzročiteljih. Za zagotavljanje dobre primerljivosti podatkov o prijavljenih primerih se uporabljajo evropske definicije za namene epidemiološkega spremljanja (6, 7) in metodološka navodila Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) (8). V prispevku povzemamo nekaj podatkov o SPO, ki so bile prijavljene NIJZ v letu 2023 in tudi v desetletnem obdobju 2014–2023.

Ocene pogostosti okužbe s humanimi papilomavirusi (HPV) povzemamo iz že objavljenih rezultatov nacionalne presečne raziskave *Opozorilno epidemiološko*

spremljanje okužb s humanimi virusi papiloma (HPV) med ženskami vključenimi v Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA (9, 10). Ocene pogostosti SPO po okužbi z bakterijami *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* in s parazitom *Trichomonas vaginalis* ter ocene dejavnikov tveganja za klamidijske okužbe žensk povzemamo iz že objavljenih rezultatov druge nacionalne presečne raziskave v verjetnostnem vzorcu prebivalcev Slovenije, starih od 10 do 49 let, *Življenjski slog, stališča, zdravje in spolnost* (11, 12).

Podrobnejši rezultati epidemiološkega spremljanja SPO so navedeni v letnem poročilu *Spolno prenosljive okužbe v Sloveniji v letu 2023* (13).

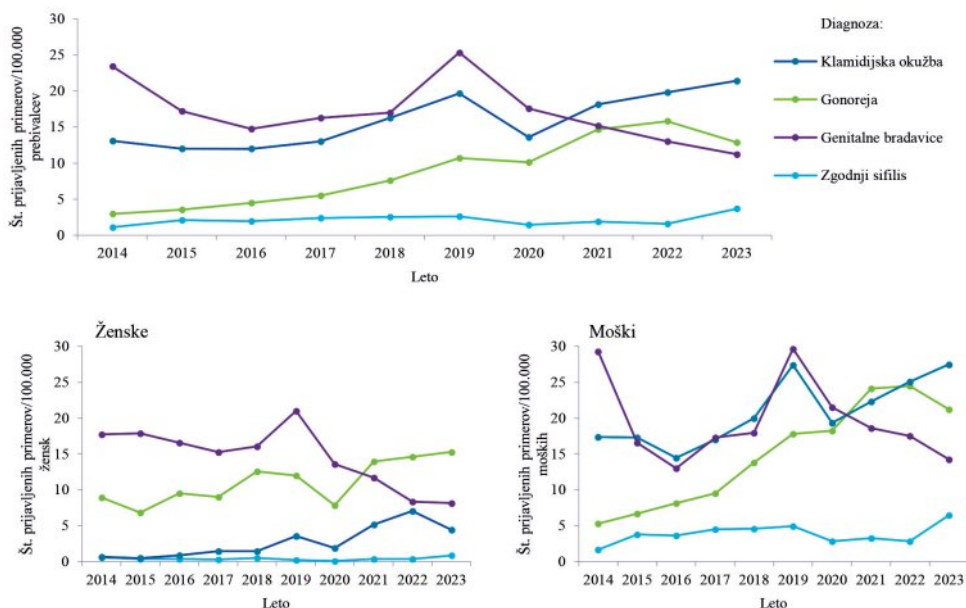
REZULTATI

V letu 2023 je bilo prijavljenih 1332 primerov SPO (62,8/100.000 prebivalcev), 216 primerov manj kot leta 2022. To število ne vključuje primerov okužb z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*, HIV), z virusom hepatitisa B in virusom hepatitisa C.

Najpogostejše je bila prijavljena klamidijska okužba s 454 primeri (21,4/100.000 prebivalcev), kar je bilo 36 primerov več kot leta 2022. Med prijavljenimi primeri klamidijskih okužb v letu 2023 je bil prijavljen en primer LGV pri moškem. Sledili so primeri gonoreje z 273 primeri (12,9/100.000 prebivalcev), 60 primerov manj kot leta 2022 in genitalne bradavice z 238 primeri (11,2/100.000 prebivalcev), 36 primerov manj kot leta 2022. Četrta najpogostejše prijavljena SPO je bil genitalni herpes s 156 prijavljenimi primeri (7,4/100.000 prebivalcev), 16 primerov več kot leta 2022. Prijavljenih je bilo tudi 78 primerov zgodnjega sifilisa (3,7/100.000 prebivalcev), kar 44 primerov več kot leta 2022. Sledilo je 69 primerov nespecifičnega uretritisa (3,3/100.000 prebivalcev), 255 primerov manj kot leta 2022; 22 primerov neopredeljenega sifilisa (1,0/100.000 prebivalcev), en primer več kot leta 2022; dva primera poznega sifilisa (0,1/100.000 prebivalcev), enako kot leta 2022. Prejeli smo tudi tri prijave izcedka iz sečnice moškega. V letu 2023 nismo prejeli nobene prijave trihomonioze, mehkega čankarja in ingvinalnega granuloma. V letu 2023 smo prejeli tudi prijave 37 primerov neopredeljene SPO (1,7/100.000 prebivalcev).

Slika 1 prikazuje letne prijavne incidence štirih SPO, in sicer za klamidijske okužbe (vključno z LGV), gonorejo, genitalne bradavice in zgodnji sifilis za obdobje zadnjih deset let, skupaj in posebej za ženske in moške.

Med 454 prijavljenimi primeri klamidijskih okužb v letu 2023 jih je bilo 293 med moškimi (27,5/100.000 moških) in 161 med ženskami (15,3/100.000 žensk). Skupno število prijavljenih primerov klamidijske okužbe je bilo za 8 % višje kot leto prej in najvišje v zadnjih desetih letih. Starostno specifična prijavna incidenca v letu 2023 je bila najvišja v starostni skupini 20–24 let (131,6/100.000 prebivalcev), tako pri moških (137,1/100.000 moških) kot tudi pri ženskah (125,2/100.000 žensk). Podatki o prijavni incidenci močno podcenjujejo pogostost klamidijskih okužb v prebivalstvu, kar je predvsem posledica majhnega obsega testiranja in delno tudi nepopolnega prijavljanja mikrobiološko potrjenih primerov. Manjša nihanja prijavne incidence iz leta v leto so predvidoma posledica nihanj v obsegu testiranja ter nepopolnega prijavljanja in ne posledica sprememb v pogostosti okužb med prebivalstvom. Kako nepopolno je lahko prijavljanje klamidijske okužbe, pove podatek, da so v obdobju 2007–2010 zdravniki prijavili le 35 % okužb, ki so bile prepoznane z mikrobiološkimi preiskavami na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo (IMI) Medicinske fakultete v Ljubljani (12).



Vir: Evidenca pojavnosti spolno prenosljivih bolezni (NIJZ 53), 19. 7. 2024.

Slika 1. Prijavne incidence spolno prenosljive klamidijske okužbe, gonoreje, genitalnih bradavic in zgodnjega sifilisa, skupaj in po spolu, Slovenija, 2014–2023.

Med 238 prijavljenimi primeri genitalnih bradavic v letu 2023 jih je bilo 152 med moškimi (14,3/100.000 moških) in 86 med ženskami (8,2/100.000 žensk). Skupno število prijavljenih primerov genitalnih bradavic je bilo za 13 % manjše v primerjavi z letom 2022. Starostno specifične prijavne incidence genitalnih bradavic v letu 2023 so bile med moškimi najvišje v starostni skupini 20–24 let (43,9/100.000 moških), medtem ko je bila med ženskami najvišja prijavna incidenca v starostni skupini 25–29 let (35,1/100.000 žensk).

Med 273 prijavljenimi primeri gonoreje v 2023 je bilo 226 primerov pri moških (21,2/100.000 moških) in 47 primerov pri ženskah (4,5/100.000 žensk). Skupno število prijavljenih primerov gonoreje je bilo za 18 % nižje kot v letu 2022, a približno petkrat višje kot pred desetimi leti. Gre za izrazito naraščanje števila primerov v zadnjih petih letih predvsem na račun rasti števila primerov med moškimi, predvsem med moškimi, ki imajo spolne odnose z moškimi (MSM). V letih 2021 in 2022 pa se je izrazito povečalo tudi število prijavljenih primerov med ženskami, starimi 20–24 let. Med 78 prijavljenimi primeri zgodnjega sifilisa v letu 2023 je bilo 69 primerov pri moških (6,5/100.000 moških) in devet primerov pri ženskah (0,9/100.000 žensk). V zadnjih desetih letih je število prijavljenih primerov zgodnjega sifilisa nihalo, od najnižjega, 23, v letu 2014 do najvišjega, 78, v letu 2023. Zgodnjega sifilisa je nesorazmerno veliko med MSM. V letu 2023 je bilo med 69 prijavljenimi primeri pri moških 50 primerov, kjer smo prejeli podatek o najmanj enem moškem spolnem partnerju v zadnjih treh mesecih pred postavitvijo diagnoze.

V prvi presečni raziskavi ocene pogostosti okužb z visoko rizičnimi HPV med ženskami v Sloveniji smo v priložnostnem vzorcu 3259 žensk, starih 20–64 let, ugotovili, da se več kot polovica spolno aktivnih oseb v življenju okuži z vsaj enim od 12 visoko rizičnih (onkogenih) genotipov HPV, ki lahko povzročajo raka materničnega vratu in tudi nekatere druge oblike rakavih obolenj (10). V času raziskave pa je imelo okužbo materničnega vratu z vsaj enim od 12 visoko rizičnih genotipov HPV 12,9 % žensk, s HPV16 3,5 % in in s HPV18 1,0 %. Ocene starostno specifične prevalence so bile najvišje med ženskami, starimi 20–24 let (9).

V drugi nacionalni presečni raziskavi *Življenjski slog, stališča, zdravje in spolnost* smo pridobili zanesljive ocene pogostosti SPO z bakterijami *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* in s parazitom *Trichomonas vaginalis* v splošnem prebivalstvu Slovenije v starosti od 18 do 49 let (11). Od 1929 udeležencev raziskave jih je 1087 prispevalo vzorce urina, ki so bili zaupno testirani na *C. trachomatis*. Nekaj manj, 1023 vzorcev urina, pa smo testirali tudi na okužbe z *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium* in *T. vaginalis*. Ocenjena prevalenca SPO s *C. trachomatis* je bila 0,5 %

(95-odstotni interval zaupanja, IZ: 0,1–1,8) pri moških in 1,7 % (95-odstotni IZ: 0,9–3,2) pri ženskah. Starostno specifična prevalenca je bila najvišja med starimi 18–24 let, med moškimi 2,8 % (95-odstotni IZ: 0,7–10,6) in med ženskami 4,7 % (95-odstotni IZ: 1,7–12,3). Med spolno izkušenimi ženskami, starimi 18–49 let, je bila prevalenca klamidijske okužbe v primerjavi z ostalimi enaindvajsetkrat višja med tistimi, ki so poročale vsaj enega novega heteroseksualnega partnerja v zadnjem letu ($p < 0,01$) (12). Rezultati multivariatne analize so pokazali, da je bil pri tistih, ki so imele vsaj enega novega heteroseksualnega partnerja v zadnjem letu, obet za klamidijsko okužbo devetkrat višji (prilagojeno razmerje obetov): 8,9; (95-odstotni IZ: 2,5–31,9; $p < 0,01$) (12). Prevalenca *M. genitalium* je bila 0,5 % (95-odstotni IZ: 0,1–2,2) pri moških in 0,3 % (95-odstotni IZ: 0,1–1,1) pri ženskah, najvišja med moškimi, starimi 25–34 let (1,1 %; 95-odstotni IZ: 0,2–7,5), in ženskami, starimi 35–49 let (0,5 %; 95-odstotni IZ: 0,1–2,0) (11). Primerov gonoreje ni bilo (8). Odkrita je bila tudi ena okužba s *T. vaginalis* pri ženski (0,2 %; 95-odstotni IZ: 0,1–1,2) (11).

ZAKLJUČEK

Prebivalci Slovenije imajo veliko SPO, predvsem okužb s HPV, vključno z genitalnimi bradavicami, in klamidijskih okužb. Podatki o prijavljenih primerih podcenjujejo njihovo pogostost (14).

V okviru promocije spolnega in reproduktivnega zdravja moramo vse prebivalce, predvsem mlade, izobraževati o SPO ter jih spodbujati k odgovornemu in varnemu spolnemu vedenju, vključno z uporabo kondoma, ter takojšnjemu obisku zdravnika ob znakih in bolezenskih težavah SPO. Vsem prebivalcem z znaki ali težavami SPO moramo zagotoviti dober dostop do specialistične zdravstvene oskrbe v ambulantah za SPO. Od 2021 je v okviru obveznega zdravstvenega zavarovanja zagotovljen specialistični pregled in zdravljenje oseb s SPO brez napotitve izbranega osebnega zdravnika.

Ker na klamidijske okužbe testiramo zelo malo prebivalcev, številne niso prepoznane in tako zamujamo priložnost za zdravljenje in preprečevanje poznih posledic, predvsem za reproduktivno zdravje žensk. Zaradi zelo pogostih klamidijskih okužb med mladimi ženskami bi bilo smiselno uvesti oportunistično testiranje na klamidijsko okužbo pri spolno aktivnih ženskah, mlajših od 25 let, tudi če nimajo bolezenskih znakov ali težav, na primarni ravni zdravstvenega varstva v ginekoloških ambulantah v okviru obveznega zdravstvenega zavarovanja, in sicer enkrat na leto. Poleg tega bi bilo smiselno ponuditi testiranje tudi vsem starejšim ženskam, ki poročajo o novem spolnem partnerju v preteklem letu.

V Sloveniji moramo zagotoviti tudi čim višjo precepljenost 11–12 let starih deklet s cepivom proti okužbi s HPV, ki preprečuje raka materničnega vratu in nekatere druge oblike raka ter genitalne bradavice. Doseči bi morali tudi čim višjo precepljenost dečkov. V program cepljenja proti okužbi s HPV bi bilo smiselno dodati tudi cepljenje MSM.

Vir financiranja: Koordiniranje epidemiološkega spremljanja spolno prenosljivih okužb, upravljanje z nacionalno zbirko podatkov in priprava poročila poteka v okviru nacionalnega programa, ki ga financira Ministrstvo za zdravje, in terciarne dejavnosti, ki jo financira Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Avtorice nimamo navzkrižja interesov.

LITERATURA

1. Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (Uradni list RS, št. 65/00, 47/15, 31/18, 152/20 – ZZUOP, 175/20 – ZIUOPDVE, 203/20 – ZIUPOPdVE, 112/21 – ZNUPZ, 196/21 – ZDOsk, 206/21 – ZDUPŠOP, 141/22 – ZNUNBZ, 18/23 – ZDU-10 in 84/23 – ZDOsk-1). 2023 [citirano 2024 Sept 24]. Dosegljivo na: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO1419>.
2. Zakon o nalezljivih boleznih (Uradni list RS, št. 33/06 – uradno prečiščeno besedilo, 49/20 – ZIUZEOP, 142/20, 175/20 – ZIUOPDVE, 15/21 – ZDUOP, 82/21, 178/21 – odl. US in 125/22). 2022 [citirano 2024 Sept 24]. Dosegljivo na: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO433>.
3. Izvedbeni sklep komisije (EU) 2018/945 z dne 22. junija 2018 o nalezljivih boleznih in z njimi povezanih posebnih zdravstvenih problemih, zajetih v epidemiološko spremljanje, ter o zadevnih opredelitvah primerov. Uradni list Evropske unije, št. L 170(61), 6. 7. 2018. 2018 [citirano 2024 Sept 24]. Dosegljivo na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945>.
4. Uredba (EU) 2022/2371 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 23. november 2022 o resnih čezmejnih grožnjah za zdravje in razveljavitvi Sklepa št. 1082/2013/EU. 2022 [citirano 2024 Sept 24]. Dosegljivo na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/HTML/?uri=CELEX:32022R2371xxx>.
5. Zakon o zdravstveni dejavnosti (Uradni list RS, št. 23/05 – uradno prečiščeno besedilo, 15/08 – ZPacP, 23/08, 58/08 – ZZdrS-E, 77/08 – ZDZdr, 40/12 – ZUJF, 14/13, 88/16 – ZdZPZD, 64/17, 1/19 – odl. US, 73/19, 82/20, 152/20 – ZZUOP, 203/20 – ZIUPOPdVE, 112/21 – ZNUPZ, 196/21 – ZDOsk, 100/22 – ZNUZSZS, 132/22 – odl. US, 141/22 – ZNUNBZ, 14/23 – odl. US in 84/23 – ZDOsk-1). 2023 [citirano 2024 Sept 24]. Dosegljivo na: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO214xxx>.
6. Izvedbeni sklep komisije (EU) 2018/945 z dne 22. junija 2018 o nalezljivih boleznih in z njimi povezanih posebnih zdravstvenih problemih, zajetih v epidemiološko spremljanje, ter o zadevnih opredelitvah primerov. Uradni list Evropske unije, št. L 170(61), 6. 7. 2018. 2018 [citirano 2024 Sept 24]. Dosegljivo na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945>.
7. Sočan M, Šubelj M, Grilc E, et al Definicije prijavljivih nalezljivih bolezni za namene epidemiološkega spremljanja. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje. 2024 [citirano 2024 Sept 24]. Dosegljivo na: <https://niz.si/publikacije/definicije-prijavljivih-nalezljivih-bolezni-za-namene-epidemioloskega-spremljanja/>.
8. Grgič Vitek M, Klavs I. Navodila za prijavo spolno prenosljivih okužb. Zdrav Var, 2000;39.
9. Učakar V, Poljak M, Klavs I. Pre-vaccination prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus (HPV) types in Slovenian women: a cervical cancer screening based study. Vaccine, 2012;30(2):116–20.

10. Učakar V, Jelen MM, Faust H, et al. Pre-vaccination seroprevalence of 15 human papillomavirus (HPV) types among women in the population-based Slovenian cervical screening program. *Vaccine*. 2013 Oct 9;31(43):4935–9. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.038
11. Klavs I, Milavec M, Berlot L, et al. Prevalence of sexually transmitted infections with *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* and *Trichomonas vaginalis*: findings from the National Survey of Sexual Lifestyles, Attitudes and Health, Slovenia, 2016 to 2017. *Euro Surveill*. 2022; 27(14) [citirano 2024 Sept 24]. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.14.2100284>.
12. Klepac P, Berlot L, Klavs I. Prevalence of and risk factors for sexually transmitted infection with *Chlamydia trachomatis* to guide control measures: findings from the Slovenian National Survey of Sexual Lifestyles, Attitudes, and Health in 2016–2017. *Acta Dermatovenereol APA*, 2021;30:141–147. doi: 10.15570/actaapa.2021. 34.
13. Klavs I, Berlot L, Kustec T, Avsec M, Učakar V, Germ J, et al. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji v letu 2023. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji. 2025:1–23. [citirano 2025 Jant 31]. Dosegljivo na: <https://niz.si/nalezljive-bolezni/spremljanje-nalezljivih-bolezni/spolno-prenesene-okuzbe-v-sloveniji/>
14. Kustec T, Keše D, Klavs I. Under-reporting of sexually transmitted infection with *chlamydia trachomatis* – a revision of surveillance system is required. *Zdrav Var*, 2016;55:174–178. doi: 10.1515/sjph-2016-0022.

SPOLNO PRENOSLJIVE OKUŽBE VČERAJ, DANES, JUTRI: GLOBALNI IN LOKALNI IZZIV, KI MU NI VIDETI KONCA

SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS YESTERDAY, TODAY, TOMORROW: AN ENDLESS GLOBAL AND LOCAL CHALLENGE

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: mojca.maticic@kclj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *spolno prenosljive okužbe, diagnostika, zdravljenje, preventiva, strategija*

Spolno prenosljive okužbe (SPO) so pomemben in poseben globalni javnozdravstveni problem, saj se že več kot dve desetletji pojavljajo pandemično, število ozdravljivih SPO pa vseskozi narašča. Še zlasti so jim izpostavljeni mladi in skupine z bolj tveganim spolnim vedenjem, kot so moški, ki imajo spolne odnose z moškimi. V novem tisočletju zaznavamo tudi nova tveganja za tovrstne okužbe, kot so kemseks, mobilne aplikacije za hitro pridobivanje spolnih partnerjev in izrazito povečanje mednarodnih potovanj, kar je globalno povzročilo spremembe njihovih značilnosti. Predstavljene so temeljne in epidemiološke značilnosti SPO ter priporočila za preventivo, diagnostiko in zdravljenje SPO v preteklosti, danes in izzivi za prihodnost. Izpostavljene so novosti pri njihovem obvladovanju, ki jih prinaša nova globalna strategija Svetovne zdravstvene organizacije za integrirano zaježitev epidemij okužbe s HIV, virusnih hepatitisov in SPO do leta 2030. V Sloveniji sledimo strokovnim smernicam in priporočilom, težimo k poenostavljanju obravnave v nestigmatizirajočem okolju, največji problem, ki zahteva čim prejšnjo rešitev, pa je izrazito pomanjkanje ambulant za obravnavo oseb s SPO.

ABSTRACT

KEY WORDS: *sexually transmitted infections, diagnostics, treatment, prevention, strategy*

Sexually transmitted infections (STI) represent an important and special global public health problem since for over two decades they appear anaemically, and the incidence of curable bacterial STIs has been permanently increasing. Young people and those with high risk sexual behaviour, such as men who have sex with men are the two populations most affected. The new millennium has brought about new risks for acquiring STIs, such as chemsex, mobile applications for getting instant sex partners, and a huge increase in international travelling, all causing global changes of their characteristics. The review focuses on basic and epidemiological characteristics of STIs and recommendations for their prevention, diagnosing and treatment in the past, as well as at present and in the future. The recommendations for their management within the updated strategy of the World Health Organization to integrated termination of HIV, viral hepatitis and STI by the year 2030 are presented. In Slovenia the STI management has been following the recommendations regarding updating clinical guidelines that are realised in a simple manner in a nonstigmatizing environment, however the lack of STI healthcare services presents the crucial barrier which needs an immediate action.

UVOD

Spolno prenosljive okužbe (SPO) spadajo med najpogostejše zaznane okužbe v svetu. Kljub izjemnim sodobnim diagnostičnim in terapevtskim ukrepom za njihovo obvladovanje, ki so se začeli uvajati v devetdesetih letih prejšnjega stoletja, prelomnici v obravnavi SPO, te povsod po svetu še vedno predstavljajo pomemben in naraščajoč javnozdravstveni problem (1). Ker vse SPO lahko potekajo brez simptomov, njihovega pravega bremena ne poznamo. Že leta 2001 pa je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) ocenila, da se SPO pojavljajo v pandemični obliki, in spodbujala k celostni rešitvi njihovega obvladovanja (2). Zaradi nadaljnega izrazitega naraščanja SPO v novem tisočletju sta v letih 2012/2013 SZO in Evropski center za preprečevanje in nadzor bolezni (angl. *European Center for Disease Prevention and Control*, ECDC) izdala posebna priporočila za diagnostiko in zdravljenje bolnikov s sumom na SPO v posamezni državi (3, 4). Spodbujajo k informiranosti in ozaveščanju splošne in strokovne javnosti o SPO, čimprejšnjemu odkrivanju SPO, razpoložljivosti ustreznih

diagnostičnih metod in nadzoru nad odpornostjo spolno prenosljivih mikrobov proti antibiotikom, ustrezno usmerjenemu zdravljenju SPO, ki naj ne bo sindromno, raziskovalni dejavnosti o SPO na določenem geografskem območju in ustreznemu epidemiološkemu nadzoru. Ker tudi ta in vrsta drugih priporočil, izdanih v naslednjih letih, niso obrodila ustreznih sadov, je SZO leta 2023 izdala strategijo za integrirano zaježitev epidemij okužbe s HIV, virusnih hepatitisov in SPO do leta 2030 (5).

Kje se skriva problem? Poznamo vsaj 37 mikrobov, ki se, nekateri praviloma, drugi pa potencialno, prenašajo s tveganim spolnim odnosom in povzročajo najmanj 25 različnih kliničnih sindromov. V vsakodnevni klinični praksi zaradi določenih posebnosti SPO njihova diagnostika in zdravljenje zahtevata posebno umestitev v sistem zdravstvene oskrbe (6). Že zaradi načina prenosa številni socialni, antropološki, religiozni in drugi dejavniki ovirajo odkrivanje SPO, saj te še vedno nosijo pečat stigmatizacije. Nepoznavanje ali napačne in nasprotujoče si informacije o SPO lahko vodijo do strahu pred klinično obravnavo v povezavi z načinom njihovega odkrivanja in zdravljenja, še zlasti, če gre za družbeno ali geografsko majhna območja, kot je Slovenija. Pomembna ovira pri diagnosticiranju SPO je tudi pogosto potek okužbe brez simptomov, saj bolnika k zdravniku dostikrat privedejo šele posledice nezdravljenih ali nepravilno zdravljenih SPO, ki so lahko kronične narave in lahko celo ogrozijo življenje okuženega.

Za uspešno obravnavo SPO tako na ravni posameznika kot širše skupnosti so v posamezni državi ključni poznavanje epidemiološkega stanja SPO in razširjenosti skupin z dejavniki tveganja zanje, sodoben način diagnostike in zdravljenja bolnikov s SPO v vsakodnevni klinični praksi, ki upošteva svetovne trende in nacionalne posebnosti, ter ustrezna organizacija zdravstvene službe za obvladovanje SPO na nacionalni ravni.

SPOLNO PRENOSLJIVE OKUŽBE VČERAJ

Sredi devetdesetih let prejšnjega stoletja je za t. i. ozdravljivimi SPO (sifilis, gonoreja, klamidijska okužba in trihomonoza) letno zbolelo 250 milijonov ljudi, leta 2005 pa je njihova letna incidenca v starostnem obdobju 15–48 let narasla na 448 milijonov (7, 8). Tovrstnim SPO se pridružujejo še virusne okužbe, kot so okužba s humanim virusom papiloma (*angl. human papilloma virus*, HPV), ki je najpogostejša SPO, okužba z virusom herpes simpleks (*angl. herpes simplex virus*, HSV) in človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (*angl. human immunodeficiency virus*, HIV), ki je v pomembni soodvisnosti z epidemiologijo ostalih SPO, spolno pridobljena okužba z virusom hepatitisa B (*angl. hepatitis B virus*, HBV), z ocenjenimi 350 milijoni okuženih konec prvega desetletja novega tisočletja, ter vse pogostejše spolno prenosljiv virus

hepatitisa C (angl. *hepatitis C virus*, HCV), s tedaj ocenjenimi 170 milijoni okuženih (9–11).

V novem tisočletju smo prepoznali tudi najpomembnejše vzroke za naraščanje SPO, povezane predvsem z novimi tveganji pri spolnem vedenju. Zaradi vse učinkovitejših protiretrovirusnih zdravil je strah pred okužbo s HIV popustil, kar je najbolj vplivalo na ponoven porast nezaščitenih spolnih odnosov, predvsem med mladimi in moškimi, ki imajo spolne odnose z moškimi (MSM). Svoje sta prispevala tudi kemseks in mobilne aplikacije za hitro pridobivanje večinoma neznanih spolnih partnerjev/partnerk. Izrazit porast mednarodnih potovanj, ki že od nekdaj predstavljajo enega najpomembnejših dejavnikov tveganja za globalno razširjanje SPO, je pomembno prispeval k porastu SPO in vnosu za endemična področja značilnih SPO v zahodni svet, še zlasti med MSM (12, 13).

Obsežne migracije prebivalstva in različni vzorci potovanj so konec prvega desetletja novega tisočletja nakazovali »globalizacijo« tudi na tem področju. Tako smo v Evropi začeli zaznavati epicentre izbruhov mehkega čankarja, katerega letna incidenca se je ponekod, npr. v Veliki Britaniji, leta 2010 podvojila, prav tako tudi izbruhi klamidijskega limfogranuloma, predvsem med MSM (9). Iz nekaterih vlemest Nizozemske, Velike Britanije, Francije in Nemčije, pa tudi iz New Yorka, so poročali o epicentrih pojava spolno prenesenega, hitro napredujočega hepatitisa C z življenje ogrožajočimi posledicami, predvsem med HIV-pozitivnimi MSM (9), od leta 2016 dalje pa o izbruhih spolno prenesenega akutnega hepatitisa A med MSM, sprva v Berlinu, nato v vlemestih Nizozemske, Velike Britanije, Portugalske in Italije (14). V novem tisočletju pa so se pojavile tudi številne spremembe na področju SPO, tako zaradi razvoja specifičnih diagnostičnih in preventivnih metod (cepivo proti okužbi z določenimi tipi HPV), pojava in naraščanja odpornosti spolno prenosljivih mikrobov proti priporočenim protimikrobnim učinkovinam kot tudi zaradi spremenjenih načinov spolnega vedenja.

Če smo konec prejšnjega tisočletja spremljali upad incidence sifilisa, smo že v prvem desetletju novega tisočletja zaznali njeno naraščanje, še zlasti v določenih skupinah z bolj tveganim spolnim vedenjem (MSM) (9).

Medtem ko je konec prejšnjega tisočletja vodilno vlogo med bakterijskimi SPO imela *Chlamydia trachomatis*, ji je konec prvega desetletja novega tisočletja po podatkih SZO po pogostnosti postala enakovredna *Neisseria gonorrhoeae*, s katero se je po svetu samo leta 2008 na novo okužilo 106 milijonov ljudi (8).

Še večji problem »globalizacije« pa je bil vse bolj naraščajoč delež v tujini pridobljenih SPO, odpornih proti priporočenemu izkustvenemu antibiotičnemu zdravljenju. Neuspešno zdravljeno genitalno in faringealno gonorejo s priporočenimi oralnimi cefalosporini so leta 2011 najprej zaznali na Japonskem, nato pa se je razširila po svetu, tudi v Evropo, njena pojavnost pa je strmo naraščala, zato so znanstveniki resno svarili pred možnostjo, da bi gonoreja v nekaterih primerih lahko postala neozdravljiva bolezen (15).

SLOVENIJA

Epidemiološke značilnosti SPO v Sloveniji so bile v marsičem podobne tistim v drugih evropskih državah, z nekaj izjemami (npr. nizka pojavnost okužbe s HIV). Tudi pri nas smo od leta 2014 dalje beležili sporadične primere HCV med HIV-pozitivnimi MSM, pridobljene v tujini, leta 2015 pa smo v isti populaciji zaznali prvi primer klamidijskega limfogranuloma in dve leti pozneje prvi večji izbruh spolno prenesenega hepatitisa A (16). Zagotovo pa tudi v novem tisočletju nismo poznali dejanskega bremena SPO, o čemer npr. zgovorno priča podatek, da je bilo v obdobju od 2007 do 2010 Nacionalnemu inštitutu za javno zdravje (NIJZ) prijavljenih le 35,8 % vseh klamidijskih okužb, ki so jih z ustreznimi mikrobiološkimi diagnostičnimi preiskavami prepoznali na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani (17).

Izrazit razmah diagnostike in zdravljenja SPO smo v Sloveniji beležili v drugi polovici devetdesetih let prejšnjega stoletja (18). Po zgodovinsko tradicionalni obravnavi sifilisa in gonoreje v mreži dermatoveneroloških ambulant so od tedaj bolnike s SPO obravnavali različni specialisti, pač tisti, ki so bili pristojni za reševanje njihovih zdravstvenih težav (19). S sprejetjem Zakona o nalezljivih boleznih je bilo potrebno obvezno prijaviti vse SPO, po letu 2001 s posebnim obrazcem, ki ščiti identiteto okuženega (20). Interdisciplinarna skupina specialistov je pod vodstvom Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani leta 1994 izdelala prve Nacionalne smernice odkrivanja in zdravljenja SPO, ki se redno posodablja in vključuje sodoben in slovenskim razmeram prilagojen diagnostični in terapevtski način obravnave bolnika s sumom na SPO, ki vodi k usmerjenemu zdravljenju SPO, ne k zdravljenju sindromov, ter spodbuja presejalno testiranje na vse SPO (21).

Na področju mikrobiološke diagnostike so se v novem tisočletju posodabljal laboratorijske zmožnosti, z epicentrom na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Vse bolj so se v rutinski rabi uveljavljale molekularne metode zaznave povzročiteljev SPO, vendar s pozornostjo, posvečeno njihovi osamitvi za odkritje morebitnega pojava odpornosti proti priporočenemu

protimikrobnemu zdravljenju. Izstopajoč tovrstni primer je bila hitra zaznava na novo odpornih sevov *N. gonorrhoeae* leta 2011 ob neuspešnem zdravljenju faringealne gonoreje s priporočenimi parenteralnimi cefalosporini (22). Z molekularnimi metodami dokazovanja je bilo redno spremljano tudi gibanje klamidijskih okužb in okužb z urogenitalnimi mikoplazmami (23). Uvedena je bila molekularna diagnostika za odkrivanje okužbe s HSV in s trihomonasom ter sodobnejša serološka metoda za dokazovanje sifilisa (kemiluminiscenčni imunski test, CIA), ki tudi zaradi večje občutljivosti olajša diagnozo zgodnjega in latentnega sifilisa. Izjemno je bilo udejstvovanje kliničnih virologov na področju HPV, HIV in virusnih hepatitisov, ki so ažurno uvajali svetovne trende mikrobioloških preiskav (24). Spreminjale pa so se tudi nacionalne smernice diagnostike SPO (25, 26) in se zastavljala nova vprašanja, npr. potreba po rutinskem diagnosticiranju okužb z urogenitalnimi mikoplazmami (27).

Tudi smernice zdravljenja SPO v Sloveniji so se posodabljele upoštevajoč svetovne trende in nacionalne značilnosti (28, 29). Spolno prenosljive okužbe so bile zdravljene usmerjeno glede na rezultate mikrobioloških preiskav, vključujoč tudi občutljivost mikrobov na protimikrobne učinkovine, kar je omogočalo prilagajanje nacionalne strategije zdravljenja glede na lokalni nadzor pojavnosti odpornih sevov. Pomemben primer so leta 2014 posodobljene nacionalne smernice za zdravljenje gonoreje, ki upoštevajo mednarodne smernice in temeljijo na izsledkih lastne raziskave (25, 30). Daleč največji problem obvladovanja SPO v Sloveniji pa je bila vseskozi izrazita podhranjenost ambulantnih zmožnosti obravnave bolnikov s SPO. V vsakodnevni klinični praksi so jo v novem tisočletju izvajali dermatovenerologi, infektologi, ginekologi in tudi proktologi, vendar z izrazito neenakomerno razporeditvijo po slovenskih regijah. Leta 2012 tako ni bilo uradno evidentiranega nobenega primera gonoreje v goriški, kranjski, novomeški in koroški regiji; 60% primerov gonoreje so tedaj prijavili dermatovenerologi, po nekaj primerov pa infektologi, proktologi, ginekologi in družinski zdravniki (31). Razen izbranega ginekologa je bila tedaj dostopnost do vseh ostalih specialistov možna le z napotnico izbranega osebnega zdravnika, edina možnost brezplačnega anonimnega testiranja brez napotnice pa je bilo presejalno testiranje na okužbe s HIV, HBV in HCV na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani. Še posebno problematična pa je bila obravnava SPO v skupinah z večjim tveganjem za SPO, ki kljub mednarodnim strokovnim priporočilom v sistemu javnega zdravstva niso bile posebej opredeljene (29). Za MSM je bila za »analno zdravje« na voljo le zasebna ambulanta, leta 2009 pa se je v skupnosti MSM začelo prvo organizirano testiranje na HIV, HBV, HCV, sifilis in gonorejo zunaj zdravstvenega sistema, pod okriljem nevladne organizacije Legebitra in s podporo Ministrstva za zdravje Republike Slovenije.

EPIDEMIOLOŠKE RAZMERE

Najnovejše poročilo SZO navaja, da se na svetu vsak dan s štirimi ozdravljivimi SPO okuži več kot milijon ljudi (1). V letu 2020 je bilo evidentiranih 374 milijonov tovrstnih SPO v starostni skupini 15–49 let. V naslednjih dveh letih je število novih primerov sifilisa s 7,1 milijona naraslo na 8 milijonov. Leta 2022 smo v svetu odkrili 662.000 novih primerov raka materničnega vratu, povzročenega s HPV; eden od petih moških pa je okužen z vsaj enim visoko rizičnim tipom HPV. Kar 520 milijonov ljudi ima zaznano okužbo s HSV tipa 2 (HSV-2) in več kot tretjina med njimi je imela v letu 2020 vsaj en izbruh genitalnega herpesa.

Tudi v Evropi je stanje zelo zaskrbljujoče. V zadnjih desetih letih narašča število SPO v vseh skupinah prebivalstva, še zlasti v skupini MSM. V letih 2020/2021 je na obvladovanje SPO močno vplivala pandemija COVID-19, tako zaradi omejenih možnosti diagnostike in zdravljenja kot tudi neizvajanja pred- in po-izpostavitvene imunizacije (32). Že naslednje leto je sledila prava »eksplodacija« SPO, predvsem med mladimi. V primerjavi z letom 2018 je bilo leta 2022 zabeleženih 59% več primerov gonoreje, kar je največ po letu 2009, s 60% pri MSM, ter 41% več primerov sifilisa, ki je bil osemkrat pogostejši pri moških, od tega 74% pri MSM, kjer se je delež HIV-negativnih povečal kar za 59% (33, 34). V istem opazovanem obdobju je za 15% naraslo število klamidijskih okužb, ki jih je bilo med ženskami največ v starostni skupini 20–24 let, med MSM pa je število naraslo kar za 72% (35). V primerjavi z letom 2021 je število bolnikov s klamidijskim limfogranulomom, skoraj izključno iz skupine MSM, leta 2022 naraslo za 58%, velika večina pa je bila zaznana v štirih evropskih državah (Španija, Francija, Belgija, Nizozemska) (36).

Leta 2022 smo zunaj endemičnih predelov Afrike zaznali izbruh opičjim kozam podobne bolezni, poimenovane bolezen mpox (angl. MPOX disease), ki je v razvitem svetu večinoma prizadela skupnost MSM in bo najverjetneje uvrščena med nove SPO (37, 38).

Zaradi izrazitega naraščanja in spreminjanja SPO se v zadnjih letih vse bolj aktivno uvajajo tudi novi ukrepi na področju preventive, diagnostike in zdravljenja SPO.

PREVENTIVA

Poleg splošnih preventivnih ukrepov in usmerjenih priporočil za cepljenje proti štirim virusnim SPO (HBV, HPV, HAV, virus mpox) sta pri določenih SPO učinkoviti

tudi predizpostavitvena (angl. *pre-exposure prophylaxis*, PrEP) in poizpostavitvena profilaksa (angl. *post-exposure prophylaxis*, PEP) (39).

Po že zelo uveljavljeni PrEP s tenofovirom pomembno upade število novih primerov okužbe s HIV med MSM (ena okužba s HIV na 15 MSM, ki so v zadnjem letu imeli gonorejo), pa tudi med heteroseksualnimi moškimi, medtem ko za ženske podatka še nimamo; 48-tedensko prejetje PrEP z doksiciklinom v pilotni študiji je poskrbelo za 73% manj primerov SPO (39).

Tudi prav tako že uveljavljena PEP s protiretrovirusnimi zdravili prepreči več kot 80% okužb s HIV (39). Glede preprečevanja bakterijskih SPO pa so raziskave o PEP z doksiciklinom med MSM in transspolnimi ženskami pokazale 73-odstotno zmanjšanje incidence sifilisa in 70-odstotno zmanjšanje incidence klamidijske okužbe, pa tudi gonoreje, vendar ne v Evropi, kjer je velik delež sevov gonokokov, odpornih proti doksiciklinu (40). Nekaj evropskih držav, ki se jim je junija 2024 pridružila tudi evropska Mednarodna unija proti SPO (angl. *International Union against Sexually Transmitted Infections*, IUSTI), je že izdalo priporočila za PEP z doksiciklinom v odmerku 200 mg p.o. v prvih 24–72 urah po tveganem spolnem odnosu, vendar zgolj za MSM in transspolne ženske z zelo tveganim spolnim vedenjem (41).

DIAGNOSTIKA

Tvegano spolno vedenje pomeni možnost okužbe s katerimkoli spolno prenosljivim mikrobom, zato je v vsakodnevni praksi potrebno testirati na vse najpogostejše SPO in odvzeti brise z vseh mest penetracije za testiranje z molekularnimi testi verižne reakcije s polimerazo (42).

Posebna skrb je v zadnjih letih namenjena bakteriji *Mycoplasma genitalium*, ki ne sodi v rutinski nabor presejalnega testiranja na SPO, vendar pri moških povzroča 10–35% neklamidijskega negonokoknega uretritisa, pri ženskah pa 10–25% cervicitisov in vnetij v mali medenici, velikokrat pa poteka brez simptomov (43). Mednarodne smernice priporočajo testiranje le v določenih primerih in ne v sklopu rutinskega presejanja na SPO, zaradi naraščanja števila sevov *M. genitalium*, odpornih proti priporočeni izkustveni antibiotični monoterapiji nespecifičnega uretritisa, pa priporočajo uporabomolekularnih testov za določanje občutljivosti za antibiotike.

Zaradi precejšnje dinamike razvoja sevov *N. gonorrhoeae*, odpornih proti priporočeni izkustveni antibiotični terapiji, mednarodne smernice ob potrditvi okužbe z molekularnimi testi priporočajo še test osamitve gonokoka v kulturi brisa za preverbo njegove občutljivosti za antibiotike (39).

Okužba s HCV, ki večinoma poteka brez simptomov, se spolno prenaša predvsem med MSM, še posebno med HIV-pozitivnimi, z incidenco 6,35 na 1000 osebnih let (39). Zato se v sklopu presejalnega testiranja na SPO v tej populaciji priporoča tudi testiranje na antiHCV (39). Ob vse pogostejših in vse izrazitejših izbruhih hepatitisa A med MSM je ob vsakem kliničnem sumu na hepatitis potrebno testirati na antiHAV IgM (39).

ZDRAVLJENJE

V zadnjih letih izziv pri obvladovanju SPO še vedno predstavlja zdravljenje gonoreje, zaradi česar je nujno potrebno redno sledenje občutljivosti gonokokov na nacionalni ravni in ustrezno prilagajanje smernic zdravljenja (39).

Največji in še nerešen izziv pa je zdravljenje okužbe z *M. genitalium*, tako glede samih indikacij za zdravljenje kot tudi izbire protimikrobnih učinkovin, saj se delež sevov, odpornih proti priporočenemu zdravljenju, hitro povečuje in geografsko razlikuje, ob tem pa niti nimamo na voljo najučinkovitejših zdravil (43). Ker je pojavnost odpornih sevov po svetu različna, se razlikujejo tudi smernice priporočenega zdravljenja (39, 43).

SLOVENIJA

EPIDEMIOLOGIJA

Po zadnjih podatkih NIJZ je leta 2022 vsaka dvajseta ženska, stara 18–24 let, imela klamidijsko okužbo, ki je najpogostejša bakterijska SPO v Sloveniji (44). Tedaj je bilo prijavljenih tudi petkrat več primerov gonoreje kot pred desetimi leti, večinoma pri MSM, izrazito pa je naraščanje okužbe v skupini žensk, starih 20–24 let. Najpogostejša virusna SPO je bila po pričakovanju tista s HPV, poročana pri 73,4/100.000 prebivalcev. V letu 2022 smo beležili tudi dva izbruha SPO: izbruh hepatitisa A, ki se je začel med MSM z vnosom iz Madžarske in se nato razširil tudi na druge skupine prebivalstva, ter izbruh bolezni mpox, ki je bil uspešno zajezen po 49 primerih zbolelih, s skupnim ukrepanjem zdravstvenega sistema in skupnosti MSM (45, 46).

Štiriinštiridesetodstotna precepljenost deklic proti okužbi s HPV, ki je celo za 6% nižja od leta poprej, in 22-odstotna precepljenost dečkov bijeta plat zvona. K temu je potrebno dodati še upadanje precepljenosti otrok proti hepatitisu B, ki je v šolskem letu 2021/2022 dosegla le 77,3%, kar je močno pod zastavljenim ciljem SZO (95%) (47).

DIAGNOSTIKA

Glede na natančno anamnezo, način spolnih odnosov in morebitne vedenjske posebnosti spolnega partnerja ali partnerke ter kliničnih simptomov in znakov izpostavljene osebe opravimo pregled in presejalno testiranje brisov z vseh mest penetracije in vzorca krvi na SPO (48). Presejalne preiskave se nekoliko razlikujejo glede na spol in način spolnega vedenja (Preglednica 1). Pri nosečnicah ne izvajamo brisa materničnega vratu.

Preglednica1. Priporočila za odkrivanje spolno prenosljivih okužb glede na različne skupine bolnikov (48). (MSM – moški, ki imajo spolne odnose z moškimi, V – vagina, C – cerviks, U – uretra, Ž – žrelo, R – rektum, PCR – verižna reakcija s polimerazo /angl. polymerase chain reaction/, ATB – antibiogram, RPR – hitri plazemski reaginski test/ angl. rapid plasmareagin/, TPPA – aglutinacijski test s pasivnimi delci/angl. Treponema pallidum particle agglutination/, antiHIV – protitelesa proti humanemu virusu imunske pomanjkljivosti, antiHBs – protitelesa proti plaščnemu antigenu virusa hepatitisa B, antiHBc – protitelesa proti jedrnemu antigenu virusa hepatitisa B, HBsAg – plaščni antigen virusa hepatitisa B, antiHCV – protitelesa proti virusu hepatitisa C, antiHAV – protitelesa proti virusu hepatitisa A, HSV-1 – virus herpesa simpleksa tipa 1, HSV-2 – virus herpesa simpleksa tipa 2, x – vedno opraviti, (x) – opraviti pogojno, glede na opombe)

Preiskave	Ženske					Moški – hetero		MSM		
Brisi	V	C	U	Ž ^a	R ^a	U	Ž ^a	U	Ž	R
Direktno mikroskopiranje	x	x	x			x		x		
Klamidija in gonoreja (PCR)		x	x	(x)	(x)	x	(x)	x	x	x
Gonoreja (kultura in ATB)		x	x	(x)	(x)	x	(x)	x	x	x
Urogenitalne mikoplazme (PCR) ^b		x	x	(x)	(x)	x	(x)	x	x	x
Trihomonas (PCR)	x		x							
Patogene bakterije (kultura)	x	x								
Klamidija L1–L3 (PCR) ^c								(x)	(x)	(x)
Serologija										
RPR/TPPA			x			x			x	
AntiHIV			x			x			x	
AntiHBs (rojeni ≥ 1.1992/cepljeni)			x			x			x	

AntiHBc (rojeni < l. 1992/necepljeni)	x	x	x
HBsAg (če antiHBc pozitiven)	x	x	x
AntiHCV	x	x	x
AntiHAV IgM ^d			(x)
Brisiulkusa (če je prisoten)			
Treponema pallidum (PCR)	(x)	(x)	(x)
HSV-1 in HSV-2 (PCR)	(x)	(x)	(x)
Klamidija L1–L3 (PCR)	(x)	(x)	(x)

^adodatno glede na simptome/znake in mesto penetracije; ^bče je test na *Mycoplasma genitalium* pozitiven, opravimo PCR-test za antibiotično občutljivost; ^cče je test na klamidijo pozitiven v uretri in so prisotni simptomi/znaki veneričnega limfogranuloma ali če je test pozitiven v rektumu; ^dče so prisotni simptomi/znaki hepatitisa ali kontakt s hepatitisom A

ZDRAVLJENJE

Priporoča se, da SPO zdravimo usmerjeno glede na rezultate mikrobioloških preiskav, ki vključujejo tudi občutljivost spolno prenosljivih mikrobov za protimikrobne učinkovine, predvsem pri okužbah z *N. gonorrhoeae* in z *M. genitalium* (Preglednica 2). Slednja tudi pri nas predstavlja še nerešen problem, tako glede indikacij za zdravljenje kot tudi izbire protimikrobnih zdravil (49–53).

Preglednica 2. Priporočila za zdravljenje spolno prenosljivih okužb (49–53). (i. m. – intramuskularno, p. o. – per os, i. v. – intravenozno, IE – mednarodne enote)

Okužba	Priporočeno zdravljenje	Alternativno zdravljenje	Nosečnice	Komentar
Gonoreja (48)				
cervicitis uretritis	ceftriakson enkrat 1 g i. m. ^a ali ceftriakson enkrat 1 g i. m. + azitromicin enkrat 2 g p. o. ^b	Če je i. m. aplikacija kontraindicirana: cefiksime 400 mg p. o. + azitromicin 2 g p. o. ^a	ceftriakson enkrat 1 g i. m. ^a ali ceftriakson enkrat 1 g i. m. + azitromicin enkrat 2 g p. o. ^b	V primeru faringitisa, proktitisa, epididimo- orhitisa, medenične vnetne bolezni, diseminirane gonoreje, konjunktivitisa, ophthalmia neonatorum: priporočila za zdravljenje v prispevku Kokošar Ulčar B in sod. ⁱ
Okužba s Chlamydia trachomatis (49)				
urogenitalna	azitromicin enkrat 1 g p. o.	doksiciklin dvakrat 100 mg p. o. 7dni	azitromicin enkrat 1 g p. o.	/
rektalna/ faringealna	doksiciklin dvakrat 100 mg p. o. 7dni	azitromicin enkrat 1 g p. o.	/	/
Sifilis (48)				
zgodnji (primarni, sekundarni, zgodnji latentni)	benzatinpenicilin G enkrat 2,4 M IE im.	doksiciklin enkrat 100 mg p. o. 14 dni	benzatinpenicilin G enkrat 2,4 M IE i. m.	Nosečnice: desenzibilizacija v primeru alergije na penicilin!
pozni latentni/ srčno-žilni/ gume	benzatinpenicilin G 2,4 M IE i. m. enkrat tedensko 3tedne (1., 8. in 15. dan)	doksiciklin dvakrat 100 mg na 12 ur p. o. 21–28 dni	benzatinpenicilin G 2,4 M IE i. m. enkrat tedensko 3tedne (1., 8. in 15. dan)	
nevrosifilis (tudi okularni in avrikularni)	benzilpenicilin G 18–24 M IE i. v. (3–4 M IE/4h) 10–14 dni	ceftriakson 1–2 g na 24 ur i. v. 10–14 dni	benzilpenicilin G 18–24 M IE i. v. (3–4 M enot/4h) 10–14 dni	
Genitalni herpes (50)				
prvi zagon	valaciklovir dvakrat 500 mg p. o. 5–10dni	aciklovir trikrat 400 mg p. o. 5–10 dni ali petkrat 200 mg p. o. 5–10dni	<u>prvo in drugo trimesečje:</u> aciklovir petkrat 200 mg p. o. 5–10 dni <u>tretje trimesečje:</u> aciklovir petkrat 200mg p. o. 5–10 dni; carski rez	Nosečnice: pri prvem zagonu od 36. tedna do poroda profilaksa aciklovir 3 x 400 mg; pri ponavljajočih se zagonih tovrstna profilaksa opcijsko
ponavljajoči se zagoni – epizodno zdravljenje	valaciklovir dvakrat 500 mg p. o. 3dni	aciklovir trikrat 800 mg p. o. 2dni	<u>prvo in drugo trimesečje:</u> brez <u>tretje trimesečje:</u> glej komentar	

Okužba z <i>Mycoplasma genitalium</i> (48)				
	azitromicin 500 mg/dan p. o. 1.dan, nato 250 mg/dan p. o. še 4dni ^d	moksifloksacin 400 mg/dan p.o. 7dni ^e	azitromicin 500 mg/dan p. o. prvi dan, nato 250 mg/dan p. o. še 4dni	Če je zdravljenje neuspešno ali sevidoporni: ⁱ pristinamicin štirikrat 1 g p. o. 10 dni ^f ali minociklin dvakrat 100 mg p. o. 14 dni ^g ali doksiciklin dvakrat 100 mg p. o. 14 dni ^h
Klamidijski limfogranulom (51)				
	doksiciklin dvakrat 100 mg p. o. 21 dni	azitromicin 1 g enkrat tedensko p. o. 3 tedne	/	/
Trihomonoza (52)				
	metronidazol dvakrat 400 mg p. o. 5–7 dni	metronidazol enkrat 2 g p. o.	metronidazol dvakrat 400 mg p. o. 5–7dni	/
Bakterijska vaginoza (53)				
	metronidazol dvakrat 400 mg p. o. 5–7dni	metronidazol enkrat 2 g p. o.	klindamicin dvakrat 300 mg p. o. 7dni	/

^ače je dobra občutljivost ali možnost kontrolnega pregleda, ^bni možnosti kontrolnega pregleda ali dokazana prisotnost odpornih sevov, ^cdokazana dobra občutljivost, ^ddokazano dobra občutljivost za makrolide, ^edokazana prisotnost odpornih sevov ali občutljivosti za antibiotike ni mogoče opredeliti, ^f75–odstotna učinkovitost, ^g70–odstotna učinkovitost, ^h40–odstotna učinkovitost, ⁱKokošar Ulčar B, et al. Zdravljenje odpornih sevov bakterij v ambulantni za SPO: *Mycoplasma genitalium* in *Neisseria gonorrhoeae*, *Med Razgl.* 2024 (v tisku).

ORGANIZACIJA OBRAVNAVE SPO

Od maja leta 2021 so v okviru obveznega zdravstvenega zavarovanja specialistične ambulate za SPO dostopne brez napotitve izbranega osebnega zdravnika, kar je velik prispevek k izboljšanju stanja obravnave teh bolezni. Vendar pa se je število ambulant za SPO v zadnjih nekaj letih še zmanjšalo, saj so na voljo le v Ljubljani (Klinika za dermatovenerologijo ter Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana), v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor in deloma v Splošni bolnišnici Novo mesto. V manjši meri SPO obravnavajo ginekologi. Delujeta tudi dve zasebni proktološki ambulantni v Ljubljani in Mariboru. Precej pa se je razmahnilo testiranje v skupnosti MSM pod okriljem nevladne organizacije Legebitre, ki pa je zaradi omejevanja sredstev novembra 2023 kljub

ustreznim mednarodnim smernicam žal opustila testiranje na antiHCV. Januarja 2024 pa je pod okriljem Legebitre v okviru razpisa financiranja Evropske unije zaživel nacionalni projekt Expand, ki omogoča anonimno brezplačno testiranje na HIV, HBV, HCV, gonorejo, klamidijo, M. genitalium in T. vaginalis tudi v nizkopražnih programih za osebe, ki si injicirajo droge, za spolne delavke in delavce ter za migrante.

SPOLNO PRENOSLJIVE OKUŽBE JUTRI

Zaradi izredno zaskrbljujočih razmer na področju SPO je SZO na svoji 75. letni skupščini leta 2022 sprejela globalno strategijo za zaježitev epidemij okužbe s HIV, virusnih hepatitisov in SPO do leta 2030 (5). Do tedaj naj bi se letno število okužb s štirimi ozdravljivimi SPO zmanjšalo pod 150 milijonov, 90% deklic naj bi bilo do 15. leta starosti cepljenih proti HPV, v skupinah z velikim tveganjem za sifilis in gonorejo naj bi bilo testiranih več kot 90% ljudi in zdravljenih več kot 95% okuženih, več kot 90% držav članic pa naj bi imelo nacionalni načrt obvladovanja SPO, ustrezna klinična priporočila in urejen sistem epidemiološkega nadzora SPO. Predvsem pa mora obvladovanje SPO v državah dobiti prioriteto, obnoviti in okrepiti je potrebno kampanje ozaveščanja o SPO, obravnavo SPO pa je treba poenostaviti in vanjo vključiti skupnost.

SLOVENIJA

V Sloveniji praktično sledimo smernicam SZO predvsem s poenostavljenim dostopom do ambulant za SPO, saj so te pri dermatovenerologih in infektologih od leta 2021 dostopne neposredno, brez napotnic. Pripravili smo tudi poenostavljene »diagnostične pakete«, ki bodo omogočali hitro, preprosto in, upamo, cenovno ugodno diagnostiko SPO (48). Vendar pa bi bilo potrebno v obvezno zdravstveno zavarovanje vključiti tudi rutinsko presejalno testiranje na *C. trachomatis* za vse mlade ženske in tudi za nekoliko starejše z dejavniki tveganja, vsem MSM pa bi bilo potrebno vsaj enkrat letno omogočiti testiranje na HIV, sifilis, gonorejo, klamidijo, HBV in HCV. Tudi smernice zdravljenja so že prilagojene novim dognanjem, ustrezna zdravila pa dostopna.

Testiranje v skupnosti za različne skupine s tveganim vedenjem je v polni meri že zaživel pod okriljem nacionalnega projekta Expand (Legebitra), upamo pa, da se bo nadaljevalo tudi v vsakodnevni praksi. Žal pa še vedno močno primanjkuje ambulant za SPO, kjer bi se klinično obravnavali bolniki s SPO. Rešitev tega dolgoletnega problema mora biti ključna prioriteta odločevalcev in snovalcev prihodnje zdravstvene politike, saj v nasprotnem primeru v Sloveniji lahko pričakujemo zelo hud javnozdravstveni problem – neobvladljivo naraščanje SPO. Dodatno pa k temu lahko pripomore tudi

zelo nizka precepljenost dekllic proti okužbi s HPV in usihajoča precepljenost otrok proti hepatitisu B, zato je nujno poleg promocije in izobraževanja o varni spolnosti okrepiti tudi promocijo tovrstne preventive.

ZAKLJUČEK

Kljub spremljanju pojavnosti, razmer in rednemu posodabljanju priporočil za obvladovanje SPO v svetu iz leta v leto bolj naraščajo, še zlasti v določenih skupinah. Nova strategija SZO, ki bo združevala ukrepe za zaježitev epidemij okužbe s HIV, virusnih hepatitisov in SPO do leta 2030, temelji na preprostem, medicinsko čim bolj učinkovitem in destigmatizirajočem pristopu, ki združuje ukrepanje v zdravstvenem sistemu in v skupnosti. V Sloveniji sledimo strokovnim smernicam in priporočilom, težimo k poenostavljanju obravnave v nestigmatizirajočem okolju, največji problem, ki zahteva čimprejšnjo rešitev, pa je izrazito pomanjkanje ambulant za obravnavo oseb s SPO.

LITERATURA

1. World Health Organisation (WHO). Implementing the global health sector strategies on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2022–2030: Report on progress and gaps 2024, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024.
2. World Health Organisation (WHO). Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: Overviews and estimates, 2001. Geneva: World Health Organization; 2021 [citirano 2024 Sept 12]. Dosegljivo na: <http://who.int/hiv/pub/sti/who.hiv.aids2001.02.pdf>.
3. World Health Organisation (WHO). Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: World Health Organisation, 2012.
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Sexually transmitted infections in Europe 2013. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control ECDC, 2015. p. 43–72.
5. World Health Organisation (WHO). Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. Geneva: World Health Organization; 2022.
6. Aral SO, Holmes KK. Epidemiology of sexual behaviour and sexual diseases. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, eds. Sexually Transmitted Diseases. 4th ed. New York: McGraw Hill; 2007. p. 19–36.
7. Gerbase AC, Rowley JT, Mertens TE. Global epidemiology of sexually transmitted diseases. Lancet. 1998;351:2–4.
8. World Health Organisation (WHO). Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections – 2008. Geneva: World Health Organization; 2012. p. 1–20.
9. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Sexually transmitted infections in Europe 1990–2010. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control ECDC; 2012. p. 1–10.
10. Hatzakis A, Van Damme P, Alcorn K, et al. The state of hepatitis B and C in the Mediterranean and Balkan countries: report from a summit conference. J Viral Hepat. 2013;20Suppl2:1–20.
11. World Health Organisation (WHO). AIDS Epidemic Update, 2007. Geneva: World Health Organization; 2007 [citirano 2024 Sept 12]. Dosegljivo na: <http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007.epiupdate.en.pdf>.

12. Apostolopoulos Y, Sonmez S, Yu CH. HIV-risk behaviours of American spring break vacationers: a case of situational disinhibition? *Int J STD&AIDS*. 2002;13:733–43.
13. Batalla-Duran E, Oakeshott P, Hay P. Sun, sea and sex? Sexual behavior of people on holiday in Tenerife. *Fam Pract*. 2003;20:493–4.
14. Kraigher A, Sočan M, Klavs I, Frelih T, et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2014. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; 2015. p. 33–45.
15. Kraigher A, Sočan M, Klavs I, et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2015. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2016. p. 35–50.
16. Zupanič Slavec Z, Planinšek Ručigaj T. The history of dermatology, venereology, and dermatopathology in different countries – Slovenia. *Global Dermatol*. 2016;2 Suppl7:64–70.
17. Zakon o nalezljivih boleznih. Ur l RS 33/2006.
18. Matičič M. Spolno prenosljive bolezni danes v svetu in doma. *Zdrav Vestn*. 1995;64:197–201.
19. Unemo M, Golparian D, Potočnik M, et al. Treatment failure of pharyngeal gonorrhoea with internationally recommended first-line ceftriaxone verified in Slovenia. *Euro Surveill*. 2011;17:1–4.
20. Kese D, Potocnik M, Maticic M, et al. Genotyping of *Chlamydia trachomatis* directly from urogenital and conjunctiva samples using an ompA gene pyrosequencing-based assay. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011;63:210–6.
21. Poljak M. Review of 20 years of HPV research in Slovenia. *Acta Dermatovenereol APA*. 2011;20:99–112.
22. Bignell C, Unemo M, on behalf of the European STI Guidelines Editorial Board. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2013;24(2):85–92.
23. Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(12):1581–93.
24. Marovt M, Keše D, Miljkovic J, et al. Clinical role of *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* presence in female lower urogenital tract: Is there a place for routine screening and treatment? *Zdrav Vestn*. 2014;83:629–37.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR*. 2012;61:590–4.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2015. *MMWR*. 2015;64 (RR-3):1–137.
27. Jeverica S, Golparian D, Maticic M, et al. Phenotypic and molecular characterization of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Slovenia, 2006–12: rise and fall of the multidrug-resistant NG-MAST genogroup 1407 clone? *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:1517–25.
28. Kraigher A, Sočan M, Klavs I, et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2012. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; 2013. p. 26–39.
29. Werber D, Michaelis K, Hausner M, et al. Ongoing outbreaks of hepatitis A among men who have sex with men (MSM), Berlin, November 2016 to January 2017 – linked to other German cities and European countries. *Euro Surveill*. 2017;22(5):30457.
30. Unemo M, Shafer WM. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: origin, evolution, and lessons learned for the future. *Ann NY Acad Sci*. 2011;1230:19–28.
31. Matičič M, Klavs I, Videčnik Zorman J, et al. Confirmed inguinal lymphogranuloma venereum genovar L2c in a man who had sex with men, Slovenia. 2015. *Euro Surveill*. 2016;21(5):2–5.
32. Bouceiro-Mendes R, Borges-da-Costa J. The impact of COVID-19 pandemic on sexually transmitted infections. *J Port Soc Dermatol Venereol*. 2021;79:247–51.
33. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Gonorrhoea. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024.

34. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Syphilis. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024.
35. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Chlamydia. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024.
36. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Lymphogranuloma venereum. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024.
37. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)/WHO Regional Office for Europe (WHO Europe). MPOX. Joint Epidemiological Overview, 15 February 2023. Stockholm: ECDC 2023 [citirano 2024 Sept 12]. Dosegljivona: <https://monkeypoxreport.ecdc.europa.eu/>.
38. Mitjà O, Ogoina D, Titanji BK, et al. Monkeypox. Lancet. 2023;401:60–74.
39. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4):1–187.
40. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, et al; DoxyPEP Study Team. Postexposure doxycycline to prevent bacterial sexually transmitted infections. N Engl J Med. 2023;388(14):1296–1306.
41. Sherrard J, Gokengin D, Winter A, et al; IUSTI Europe Guideline Board. IUSTI Europe position statement on use of DoxyPEP: June 2024. Int J STD AIDS. 2024;9564624241273801.
42. Minetti C, Rocha M, Duque LM, et al. Orogenital and anal infection by *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, and other sexually transmitted infections in men who have sex with men in Lisbon. Int J STD AIDS. 2024;35(5):379–88.
43. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, et al. 2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(5):641–50.
44. Klavs I, Berlot L, Kustec T, et al. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji v letu 2022. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji. 2024:1–22.
45. Videčnik J, Pirnat Z, Poljak M, et al. Hepatitis A – ali smo nanj pozabili? Infektološki simpozij 2023: protimikrobno zdravljenje in zaščita; 2023 Mar 29–30; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD: Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center: Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo MF Univerze; 2023. p. 53–62.
46. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Spread of hepatitis A virus strains of genotype IB in several EU countries and the United Kingdom. Stockholm: ECDC; 2022 [citirano 2024 Sept 12]. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/spread-hepatitis-virus-strains-genotype-ib-several-eu-countries-and-united-kingdom>.
47. Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). Preliminarno poročilo o precepljenosti šolskih otrok v Sloveniji v šolskem letu 2021/2022. Ljubljana: NIJZ; 2023 [citirano 2024 Sept 30]. Dosegljivo na: NIJZ. https://www.nijz.si › uploaded › solarji_2021-2022_30012023.
48. Matičič M, Kokošar Ulčar B. Spolno prenosljive okužbe pri popotnikih. Med Razgl. 2023;62Suppl2;155–70.
49. Mitjà O, Suñer C, Giacani L, Vall-Mayans M, et al. Treatment of bacterial sexually transmitted infections in Europe: gonorrhoea, *Mycoplasma genitalium*, and syphilis. Lancet Reg Health Eur. 2023;34:100737.
50. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, et al. 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. Int J STD AIDS. 2016;27:333–48.
51. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. Int J STD AIDS. 2017;28:1366–79.
52. de Vries HJC, de Barbeyrac B, de Vrieze NHN, et al. 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33:1821–28.
53. Sherrard J, Wilson J, Donders G, et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018;29:1258–72.

HIV PREP IN UVEDBA DOXY PEP: DA ALI NE?

HIV PREP AND IMPLEMENTATION OF DOXY PEP: YES OR NO?

¹Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: andrej.tomasic@kclj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: spolno prenosljive okužbe, doksiciklin, poizpostavitvena profilaksa, protimikrobna odpornost

Poizpostavitvena profilaksa z doksiciklinom (Doxy PEP) je nova strategija za preprečevanje spolno prenosljivih okužb, ki je v zadnjem času dvignila precej prahu ter strokovno javnost v veliki meri razdelila na podpornike in nasprotnike. V prispevku predstavljamo strokovna izhodišča, študije učinkovitosti in možne neželene posledice široke uporabe strategije Doxy PEP.

ABSTRACT

KEY WORDS: sexually transmitted infections, Doxycycline, postexposure prophylaxis, antimicrobial resistance

Doxycycline Post-Exposure Prophylaxis (Doxy PEP) is a novel strategy for preventing sexually transmitted infections, which has caused a lot of commotion lately and has largely divided the medical community into supporters or opponents. Here we present the scientific background, effectiveness studies and possible unwanted consequences of widespread use of Doxy PEP.

Pojavnost spolno prenosljivih okužb (SPO), zlasti okužb z bakterijami *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* in *Treponema pallidum*, se povečuje. Ocenjujejo, da je v svetovnem merilu 374 milijonov okužb na leto (1). Tudi v Sloveniji v zadnjih letih opažamo naraščanje števila SPO. Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) je bilo leta 2022 prijavljenih 1548 SPO oziroma 73,4 na 100.000 prebivalcev. Najpogostejša je bila okužba s *C. trachomatis* s 418 prijavljenimi primeri (19,8 na 100.000 prebivalcev), od tega je bilo šest primerov veneričnega limfogranuloma. Sledila je okužba z *N. gonorrhoeae* s 333 prijavljenimi primeri (15,8 na 100.000 prebivalcev). Nesorazmerno velik delež novih okužb predstavljajo moški, ki imajo spolne odnose z moškimi (MSM). Poleg tega prijavljeni primeri SPO verjetno močno podcenjujejo dejansko število okužb (2).

Poleg vedenjskih načel varne spolnosti, kot so uporaba barierne zaščite (npr. kondom), »zaprtro« partnersko razmerje, abstinenca od spolnih odnosov itd., se za preprečevanje SPO začenjajo uporabljati tudi farmakološke metode. Že med prvo in drugo svetovno vojno so se pojavljali poskusi uporabe različnih učinkovin z namenom preprečevanja SPO, npr. mazila iz živega srebra za preprečevanje okužbe s *T. pallidum* ter sulfatiazol, penicilin in minociklin za preprečevanje okužbe z *N. gonorrhoeae* (3–5). Zelo uspešno se za preprečevanje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) uporabljajo protiretrovirusna zdravila, takoj po tveganem spolnem odnosu ali pred njim, t. i. poizpostavitvena (HIV PEP) in predizpostavitvena profilaksa (HIV PrEP). Zlasti strategija HIV PrEP se je javnozdravstveno izkazala za zelo učinkovito (6–8) in v zadnjem času stopila v veljavo ter postala del priporočil vseh večjih združenj, ki se ukvarjajo s smernicami glede zdravljenja in preprečevanja okužbe s HIV (9–11). Uspehi strategije HIV PrEP pa so izpostavili problematiko SPO, predvsem bakterijskih, ker so rezultati večine velikih raziskav o učinkovitosti HIV PrEP pri osebah, ki so ga prejemale, ugotovili večje tveganje za bakterijske SPO in posledično povečano število bakterijskih SPO, predvsem zaradi opustitve uporabe kondomov (6,12–14). Izkazalo se je, da znotraj MSM-populacije, ki uporablja HIV PrEP, obstaja manjša podskupina oseb, ki zaradi velikega števila različnih partnerjev in nezaščitenih spolnih odnosov predstavljajo večino novoodkritih SPO (14). Iz tega sledi, da lahko največji učinek za zmanjšanje bremena bakterijskih SPO dosežemo, če večino naših ukrepov osredotočimo na to podskupino oseb.

POIZPOSTAVITVENA PROFILAKSA (PEP) Z DOKSICIKLINOM

Doksiciklin je polsintetični tetraciklinski antibiotik z bakteriostatskim učinkom.

Zavira sintezo bakterijskih beljakovin z vezavo na 30S podenoto ribosomske mRNA, kar preprečuje vezavo aminoacil tRNA na mRNA-ribosomski kompleks. Ima širok spekter delovanja, saj učinkuje na po Gramu pozitivne bakterije, po Gramu negativne bakterije, spirohete, atipične bakterije (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Rickettsia* itd.) ter na nekatere mikobakterije in praživali (15). V raziskavah so preučevali uporabo doksiciklina tudi za preprečevanje različnih drugih okužb, kot so lymfska borelioza, povratna vročina, ki jo prenašajo klopi, malarija, leptospiroza ter okužbe kože in mehkih tkiv (16–21). Glede na to, da se doksiciklin uporablja za zdravljenje številnih SPO, se je porodila zamisel o uporabi z namenom njihovega preprečevanja.

Bolan in sodelavci so leta 2015 objavili rezultate pilotne raziskave, v kateri so proučevali učinkovitost doksiciklina v obliki predizpostavitvene profilakse (PrEP). V raziskavo je bilo vključenih 30 HIV-pozitivnih MSM, od teh je polovica prejemala doksiciklinski PrEP 100 mg/dan 48 tednov. Doksiciklin se je izkazal za učinkovitega pri zmanjšanju incidence katerekoli SPO (22).

Prvi odmevnejši podatki o uporabi Doxy PEP so bili objavljeni leta 2018, v sklopu podanalize podatkov francoske HIV PrEP kohorte (ANRS Ipergay). Izmed 232 vključenih MSM na HIV PrEP jih je 116 prejelo Doxy PEP v obliki enkratnega odmerka 200 mg v 24 do 72 urah po spolnem odnosu. Dokazali so statistično pomembno manj okužb s *T. pallidum* in *C. trachomatis* v Doxy PEP skupini, pri okužbah z *N. gonorrhoeae* pa ni bilo statistično pomembne razlike (23).

Leta 2023 je sledila raziskava v ZDA, v katero je bila vključena 501 oseba (327 v HIV PrEP in 174 HIV-pozitivnih). Obe skupini so razdelili v razmerju 2 : 1 na tiste, ki so prejeli Doxy PEP, in na tiste, ki ga niso. V obeh skupinah je Doxy PEP statistično pomembno zmanjšal incidence okužb tako s *T. pallidum* in *C. trachomatis* kot tudi z *N. gonorrhoeae* (24).

Glede na spodbudne podatke pri uporabi Doxy PEP v MSM-populaciji so raziskovalci skupine Stewart in sodelavci poskušali oceniti, ali bi bila uporaba Doxy PEP učinkovita tudi pri ženskah. Vključili so ženske iz Kenije, stare med 18 in 30 let, v HIV PrEP, 224 jih je prejelo Doxy PEP, 225 pa ne. Vendar po 12 mesecih spremljanja med obema skupinama ni bilo nobene razlike (50 proti 59 diagnoz SPO). Ko so analizirali vsebnost doksiciklina v skupno 200 vzorcih las, pobranih s 50 naključno izbranih preiskovank, je bila le v 29 % vzorcev zaznavna raven doksiciklina. Po mnenju avtorjev bi lahko negativen rezultat raziskave razložila neustrezna aderenza jemanja Doxy PEP (25). Leta 2024 so Molina in sodelavci objavili končne rezultate raziskave ANRS 174 DoxyVAC, kjer so poleg učinkovitosti Doxy PEP preučevali tudi učinkovitost cepljenja

proti meningitisu, povzročenemu z bakterijo *Neisseria meningitidis* seroskupine B, na preprečevanje okužbe z *N. gonorrhoeae*. Uporaba Doxy PEP je bila povezana s statistično pomembno manj okužbami s *C. trachomatis* in/ali *T. pallidum*, pri okužbi z *N. gonorrhoeae* pa je bila razlika manj izrazita. Poleg tega uporaba cepiva proti *N. meningitidis* ni pokazala statistično pomembnega vpliva na zmanjšanje števila okužb z *N. gonorrhoeae* (26).

PRIPOROČILA GLEDE UPORABE DOKSICIKLINSKE POIZPOSTAVITVENE PROFILAKSE

Glede na spodbudne rezultate omenjenih raziskav so se številna mednarodna združenja, ki objavljajo priporočila o SPO, začela opredeljevati glede uporabe Doxy PEP.

ZDA so bile ena izmed prvih držav, ki so Doxy PEP umestile v priporočila. Najprej sta to izvedli javnozdravstveni združenji v Kaliforniji in v New Yorku, junija 2024 pa so ameriški Centri za nadzor in preprečevanje bolezni (CDC) izdali priporočila za uporabo Doxy PEP pri vseh MSM in transspolnih ženskah, ki so imeli vsaj eno bakterijsko SPO v zadnjih dvanajstih mesecih. Zdravnik mora bolniku predstaviti tako koristi kot potencialno škodljivost Doxy PEP, odločitev o začetku Doxy PEP pa naj bi bila sprejeta skupaj z bolnikom (27).

Evropska združenja so do vpeljave Doxy PEP v vsakodnevno klinično prakso precej bolj zadržana. Nemško združenje za SPO (DSTIG) je leta 2023 izdalo priporočilo proti širši uporabi kakršnekoli antibiotične profilakse za preprečevanje SPO. Zdravniku dopuščajo presojo glede uporabe Doxy PEP glede na individualne primere (28). Britansko združenje za spolno zdravje in HIV (BASHH) je že leta 2022 izdalo priporočilo, v katerem uporabo Doxy PEP (29) odsvetuje. Junija 2023 je imela Evropska mreža za SPO, ki spada pod okrilje evropskega Centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ECDC), srečanje, katerega sklep je bil, da je treba pridobiti več podatkov, zlasti z vidika pojava in širjenja protimikrobne odpornosti, preden se lahko Doxy PEP priporoči zunaj izključno raziskovalnih namenov (30).

Junija 2024 je uredniški odbor evropske sekcije Mednarodnega združenja proti SPO (IUSTI) sprejel uradno stališče, v katerem potrjujejo učinek Doxy PEP na preprečevanje okužb s *C. trachomatis* in *T. pallidum*, hkrati pa menijo, da obstaja še veliko nejasnosti glede dolgoročnih koristi, vpliva na pojav protimikrobne odpornosti, vpliva na populacije in zdravstvene sisteme. Zato predlagajo razpravo glede uvedbe Doxy PEP v luči lokalne epidemiološke situacije in želenega učinka, zmožnosti javnozdravstvene

mreže in zmožnosti mreže institucij, ki se ukvarjajo s spolno medicino in SPO, skupaj z bolniki, ki morajo biti seznanjeni z omejitvami in zadržki predlaganega zdravljenja (31).

Avstralsko-azijsko društvo za HIV, virusne hepatitis in spolno zdravje (ASHM) je leta 2024 izdalo priporočilo, kjer svetujejo premislek o uporabi Doxy PEP predvsem z namenom preprečevanja okužbe s *T. pallidum* pri MSM, ki so to okužbo pred kratkim že preboleli; ki so v zadnjih 6 do 12 mesecih preboleli dve ali več drugih SPO; ki pričakujejo večje število spolnih partnerjev v kratkem obdobju; ki imajo spolne odnose tudi s cispolnimi ženskami (32).

RAZVOJ PROTIMIKROBNE ODPORNOSTI

Glavni pomislek številnih strokovnjakov glede širše uporabe Doxy PEP je razvoj protimikrobne odpornosti. *N. gonorrhoeae* ima naravno prisotne številne mehanizme, ki ji pomagajo v zelo kratkem času razviti odpornost proti številnim protimikrobnim zdravilom (33). Marsikje po svetu že zaznavajo visok delež odpornosti *N. gonorrhoeae* proti doksiciklinu, med drugim tudi v Franciji, kar potrjuje v raziskavah prikazan neuspeh Doxy PEP pri preprečevanju okužb z *N. gonorrhoeae* (23, 26). Unemo in sodelavci so februarja 2024 objavili podatke o odpornosti *N. gonorrhoeae* za leto 2022 iz devetnajstih evropskih držav, zajetih v Evropski program protimikrobnega nadzora nad gonokoki (Euro-GASP). Iz podatkov je razvidno, da obstaja velik razpon odpornosti proti doksiciklinu pri *N. gonorrhoeae* med različnimi državami.

V povprečju je bilo proti doksiciklinu odpornih kar 63,4 % vseh testiranih vzorcev. Med njimi je bila zajeta tudi Slovenija, kjer je bilo 24,9 % testiranih vzorcev *N. gonorrhoeae* odporno proti doksiciklinu. Za primerjavo, v Franciji je bila odpornost proti doksiciklinu zaznana pri 92,3 % testiranih vzorcev (34). Visok delež odpornosti *N. gonorrhoeae* po svetu omejuje uporabnost Doxy PEP kot strategije za preprečevanje bakterijskih SPO. Poleg tega nekatere strokovnjake skrbi vpliv široke uporabe doksiciklina na razvoj odpornosti tudi proti drugim protimikrobnim zdravilom, vključno s ceftriaksonom, ki je trenutno še vedno najprimernejše zdravilo za zdravljenje okužbe z *N. gonorrhoeae* (35–37).

Vendar pa odpornost *N. gonorrhoeae* proti doksiciklinu ni edina težava. Dolgoročna uporaba doksiciklina ima verjetno vsaj prehodni vpliv na ustno, dihalno in črevesno mikrobioto, kakor tudi na potencialno škodljive bakterijske vrste, npr. pojav odpornosti proti doksiciklinu pri okužbah s *Staphylococcus aureus* ali pojav proti meticilinu odpornega *S. aureus* (MRSA) in pojav odpornosti proti širokemu spektru

betalaktamaz pri bakteriji *Escherichia coli* (ESBL) (38). To so tudi potrdile zgoraj omenjene raziskave Doxy PEP (24, 26).

Čeprav do zdaj še ni bilo dokazanega pojava odpornosti proti doksiciklinu pri *C. trachomatis* in *T. pallidum*, bi njen potencialni razvoj pomenil hud udarec za uspešno zdravljenje tovrstnih okužb. Poleg tega bi lahko neoptimalna uporaba Doxy PEP zabrisala klinično sliko in protitelesni odziv po okužbi ter tako otežila diagnozo (38). *Mycoplasma genitalium* je drugi najpogostejši povzročitelj negonokoknega uretritisa v svetovnem merilu (takoj za *C. trachomatis*) in v zadnjih letih postaja pomemben javnozdravstveni problem zaradi širjenja odpornosti proti makrolidom in fluorokinolonom. Podanaliza podatkov o uporabi Doxy PEP iz ANRS Ipergay kohorte je pokazala, da uporaba DoxyPEP ni imela vpliva na pojavnost okužb z *M. genitalium*, obenem pa so dokazali prisotnost genske mutacije, ki je povezana z razvojem odpornosti proti tetraciklinom, pri 12,5 % vseh oseb, ki so prejemale doksiciklin (profilaktično ali terapevtsko) (39). Glede na to, da je trenutno doksiciklin temelj dvostopenjskega zdravljenja okužb z *M. genitalium* (40), bi razširitev odpornosti proti doksiciklinu zaradi široke uporabe Doxy PEP lahko pomenila javnozdravstveno katastrofo.

ZAKLJUČEK

Doxy PEP je potencialno močno orožje v naboru ukrepov za preprečevanje in obvladovanje SPO, obenem pa bi njegova nekritična in preširoka uporaba lahko močno zožila izbor protimikrobnih zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje SPO. Ozaveščenost zdravniške stroke je vsekakor nujna, saj je, kot so pokazali rezultati številnih raziskav, uporaba različnih antibiotikov, vključno z doksiciklinom, z namenom preprečevanja SPO že zelo razširjena predvsem med MSM-populacijo. Večina MSM antibiotike pridobi od znancev, prek spleta ali na črnem trgu in si jih nato odmerja po lastni presoji (41–45). Veliko bolje je, če imajo te osebe na voljo ozaveščenega zdravnika, ki jim lahko svetuje ter se z njimi pogovori, ne samo o koristih, temveč tudi o morebitnih škodljivih neželenih učinkih uporabe tovrstne antibiotične profilakse.

O tem, da se zgodovina ponavlja, pa priča objava Harrisona s sodelavci iz leta 1979, kjer so predstavili rezultate uporabe minociklina (še enega tetraciklinskega antibiotika) za poizpostavitveno profilakso proti okužbi z *N. gonorrhoeae*. Čeprav se je minociklin v raziskavi izkazal za zelo učinkovitega, so avtorji sklenili, da bi bila javnozdravstvena korist minociklinskega PEP verjetno omejena zaradi razvoja odpornosti pri *N. gonorrhoeae* (3).

1. Zhang J, Ma B, Han X, Ding S, Li Y. Global, regional, and national burdens of HIV and other sexually transmitted infections in adolescents and young adults aged 10–24 years from 1990 to 2019: a trend analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(11):763–76.
2. Klavs I, Berlot L, Kustenc T, Kastelic Z, Klepac P, Učakar V et al. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji v letu 2022. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji. Ljubljana; 2024 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <https://nizj.si/nalezljive-bolezni/spremljanje-nalezljivih-bolezni/spolno-prenesene-okuzbe-v-sloveniji/>.
3. Harrison WO, Hooper RR, Wiesner PJ, Campbell AF, Karney WW, Reynolds GH, et al. A Trial of Minocycline Given after Exposure to Prevent Gonorrhea. *New England Journal of Medicine*. 1979;300(19):1074–8.
4. Eagle H. Prevention of gonorrhea with penicillin tablets. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1949 Jul16;140(11):940 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1949.02900460010004>.
5. Loveless JA. The oral use of sulfathiazole as a prophylaxis for gonorrhea. *J Am Med Assoc*. 1943;121(11):827.
6. Molina JM, Charreau I, Spire B, Cotte L, Chas J, Capitani C, et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2017;4(9):e402–10.
7. Molina JM, Capitani C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(23):2237–46.
8. Antoni G, Tremblay C, Delaunay C, Charreau I, Cua E, Rojas Castro D, et al. On-demand pre-exposure prophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine among men who have sex with men with less frequent sexual intercourse: a post-hoc analysis of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet HIV*. 2020;7(2):e113–20.
9. Brady M, Rodger A, Asboe D, Cambiano V, Clutterbuck D, Desai M, et al. BHIVA/BASHH guidelines on the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) 2018. *HIV Med*. 2019;20:s2–80.
10. EACS Guidelines version 12.0, October 2023 [cited 2024 Avg 28]. Dosegljivo na: <https://eacs.sanfordguide.com/>.
11. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection. *JAMA*. 2019;321(22):2203 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2019.6390>.
12. Ong JJ, Baggaley RC, Wi TE, Tucker JD, Fu H, Smith MK, et al. Global Epidemiologic Characteristics of Sexually Transmitted Infections Among Individuals Using Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019;2(12):e1917134 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2757370>.
13. Riddell J, Amico KR, Mayer KH. HIV Preexposure Prophylaxis. *JAMA*. 2018;319(12):1261 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.1917>.
14. Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J, Price B, Roth NJ, Willcox J, et al. Association of HIV Preexposure Prophylaxis With Incidence of Sexually Transmitted Infections Among Individuals at High Risk of HIV Infection. *JAMA*. 2019;321(14):1380–90.
15. Joshi N. Doxycycline Revisited. *Arch Intern Med*. 1997;157(13):1421.
16. Spiro J, Wisniewski P, Schwartz J, Smith AG, Burger S, Tilley DH, et al. Doxycycline Prophylaxis for Skin and Soft Tissue Infections in Naval Special Warfare Trainees, United States. *Emerg Infect Dis*. 2024;30(1):89–95 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/30/1/23-0890_article.
17. Hasin T, Davidovitch N, Cohen R, Dagan T, Romem A, Orr N, et al. Postexposure Treatment with Doxycycline for the Prevention of Tick-Borne Relapsing Fever. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(2):148–55 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa053884>.

18. Harms MG, Hofhuis A, Sprong H, Bennema SC, Ferreira JA, Fonville M, et al. A single dose of doxycycline after an ixodes ricinus tick bite to prevent Lyme borreliosis: An open-label randomized controlled trial. *Journal of Infection*. 2021;82(1):98–104.
19. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with Single-Dose Doxycycline for the Prevention of Lyme Disease after an Ixodes scapularis Tick Bite. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(2):79–84.
20. Wormser GP, Warshafsky S, Visintainer P. Aggregation of data from 4 clinical studies demonstrating efficacy of single-dose doxycycline postexposure for prevention of the spirochetal infections: Lyme disease, syphilis, and tick-borne relapsing fever. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;99(4):115293 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0732889320306702>.
21. Wormser GP, Warshafsky S, Visintainer P. Postexposure prophylaxis with single-dose doxycycline is effective for prevention of Lyme disease in both the United States and Europe and is also effective for prevention of syphilis and tick-borne relapsing fever. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;100(3):115367 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0732889321000602>.
22. Bolan RK, Beymer MR, Weiss RE, Flynn RP, Leibowitz AA, Klausner JD. Doxycycline Prophylaxis to Reduce Incident Syphilis among HIV-Infected Men Who Have Sex With Men Who Continue to Engage in High-Risk Sex. *Sex Transm Dis*. 2015;42(2):98–103.
23. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, Pialoux G, Cua E, Delaugerre C, et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomized substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):308–17 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309917307259>.
24. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, Cohen S, Grabow C, Brown CE, et al. Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(14):1296–306 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2211934>.
25. Stewart J, Oware K, Donnell D, Violette LR, Odoyo J, Soge OO, et al. Doxycycline Prophylaxis to Prevent Sexually Transmitted Infections in Women. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(25):2331–40 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2304007>.
26. Molina JM, Bercot B, Assoumou L, Rubenstein E, Algarte-Genin M, Pialoux G, et al. Doxycycline prophylaxis and meningococcal group B vaccine to prevent bacterial sexually transmitted infections in France (ANRS 174 DOXYVAC): a multicentre, open-label, randomised trial with a 2 × 2 factorial design. *Lancet Infect Dis*. 2024 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309924002366>.
27. Bachmann LH, Barbee LA, Chan P, Reno H, Workowski KA, Hoover K, et al. CDC Clinical Guidelines on the Use of Doxycycline Postexposure Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infection Prevention, United States, 2024. *MMWR Recommendations and Reports*. 2024;73(2):1–8 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/rr/rr7302a1.htm?s_cid=rr7302a1_w.
28. Werner RN, Schmidt AJ, Potthoff A, Spornraft-Ragaller P, Brockmeyer NH. Position statement of the German STI Society on the prophylactic use of doxycycline to prevent STIs (Doxy-PEP, Doxy-PrEP). *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2024;22(3):466–78 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ddg.15282>.
29. Kohli M, Medland N, Fifer H, Saunders J. BASHH updated position statement on doxycycline as prophylaxis for sexually transmitted infections. *Sex Transm Infect*. 2022;98(3):235–6 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <https://sti.bmj.com/lookup/doi/10.1136/sextrans-2022-055425>.
30. Mårdh O, Plachouras D. Using doxycycline for prophylaxis of bacterial sexually transmitted infections: considerations for the European Union and European Economic Area. *Eurosurveillance*. 2023;28(46) [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.46.2300621>.
31. Sherrard J, Gokengin D, Winter A, Marks M, Unemo M, Jensen JS, et al. IUSTI Europe position statement on use of DoxyPEP: June 2024. *Int J STD AIDS*. 2024.

32. Cornelisse VJ, Riley B, Medland NA. Australian consensus statement on doxycycline post-exposure prophylaxis (doxy-PEP) for the prevention of syphilis, chlamydia and gonorrhoea among gay, bisexual and other men who have sex with men. *Medical Journal of Australia*. 2024;220(7):381–6 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.5694/mja2.52258>.
33. Siguier M, Molina JM. Doxycycline Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infections: Promises and Perils. *ACS Infect Dis*. 2018;4(5):660–3 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsinfecdis.8b00043>.
34. Unemo M, Cole MJ, Kodmon C, Day M, Jacobsson S, Balla E, et al. High tetracycline resistance percentages in *Neisseria gonorrhoeae* in Europe: is doxycycline post-exposure prophylaxis unlikely to reduce the incident gonorrhoea cases? *The Lancet Regional Health - Europe*. 2024;38:100871 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666776224000371>.
35. Whiley DM, Tickner JA, Kundu RL, Hogan TR, van Hal SJ, Lahra MM. Selection of *Neisseria gonorrhoeae* ceftriaxone resistance using doxycycline post-exposure prophylaxis. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(8):e268–9 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309923003596>.
36. Vanbaelen T, Manoharan-Basil SS, Kenyon C. Doxycycline Postexposure Prophylaxis Could Induce Cross-Resistance to Other Classes of Antimicrobials in *Neisseria gonorrhoeae*: An In Silico Analysis. *Sex Transm Dis*. 2023;50(8):490–3 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <https://journals.lww.com/10.1097/OLQ.0000000000001810>.
37. Unemo M, Ross J, Serwin A, Gomberg M, Cusini M, Jensen J. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2020;095646242094912.
38. Kong FYS, Kenyon C, Unemo M. Important considerations regarding the widespread use of doxycycline chemoprophylaxis against sexually transmitted infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;78(7):1561–8. Dosegljivo na: <https://academic.oup.com/jac/article/78/7/1561/7147823>.
39. Berçot B, Charreau I, Rousseau C, Delaugerre C, Chidiac C, Pialoux G, et al. High Prevalence and High Rate of Antibiotic Resistance of *Mycoplasma genitalium* Infections in Men Who Have Sex With Men: A Substudy of the ANRS IPERGAY Pre-exposure Prophylaxis Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(7):e2127–33. Dosegljivo na: <https://academic.oup.com/cid/article/73/7/e2127/6030928>.
40. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recommendations and Reports*. 2021;70(4):1–187.
41. Vanbaelen T, Reyniers T, Rotsaert A, Vuylsteke B, Florence E, Kenyon C, et al. Prophylactic use of antibiotics for sexually transmitted infections: awareness and use among HIV PrEP users in Belgium. *Sex Transm Infect*. 2022;98(8):625–625 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <https://sti.bmj.com/lookup/doi/10.1136/sextrans-2022-055511>.
42. Hornuss D, Mathé P, Usadel S, Zimmermann S, Müller M, Rieg S. Already current practice? A snapshot survey on doxycycline use for prevention of sexually transmitted infections in parts of the German MSM community. *Infection*. 2023;51(6):1831–4. Dosegljivo na: <https://link.springer.com/10.1007/s15010-023-02086-9>.
43. Evers YJ, van Liere GAFS, Dukers-Muijters NHTM, Hoebe CJP. Use of doxycycline and other antibiotics to prevent STIs among men who have sex with men visiting sexual health clinics in the Netherlands. *Sex Transm Infect*. 2020;96(7):550–1 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <https://sti.bmj.com/lookup/doi/10.1136/sextrans-2019-054325>.
44. Chow EPF, Fairley CK. Use of doxycycline prophylaxis among gay and bisexual men in Melbourne. *Lancet HIV*. 2019;6(9):e568–9. Dosegljivo na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352301819301869>.
45. Carveth-Johnson T, Stingone C, Nwokolo N, Whitlock G. Doxycycline use in MSM taking PrEP. *Lancet HIV*. 2018;5(9):e482 [citirano 2024 Avg 27]. Dosegljivo na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352301818302108>.

PREPREČEVANJE OKUŽBE S HIV IN SPREMLJANJE BOLNIKOV

PREVENTION OF HIV INFECTION AND FOLLOW-UP OF PATIENTS

- ¹ Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Ljubljanska 5, 2000 Maribor
² Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za kožne in spolne bolezni, Ljubljanska 5, 2000 Maribor
³ Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Prvomajska 1, 2000 Maribor

KORESPONDENCA: barbara.robnik@ukc-mb.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *PrEP, HIV, zaščitno zdravljenje pred izpostavitvijo, oralni PrEP, spolno prenosljive bolezni*

PrEP (zaščitno zdravljenje pred izpostavitvijo okužbi z virusom HIV) pomeni v klinični praksi vsakodnevno ali občasno uporabo protiretrovirusnih zdravil, ki se sicer kot del širše kombinacije uporabljajo tudi pri zdravljenju okužbe z virusom HIV. Ob ustreznem jemanju PrEP v visokem odstotku ščiti pred okužbo z virusom HIV. Največkrat se v praksi uporablja kombinacija dizoproksiltenofovirata in emtricitabina (TDF/FTC). Pilotna raziskava, izvedena na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v UKC Ljubljana med letoma 2018 in 2020, je bila izhodišče za poznejšo uvedbo programa PrEP v Sloveniji. Od marca 2022 Ambulanta za PrEP deluje tudi v UKC Maribor. V tem obdobju smo dalj časa (povprečno 15 mesecev) spremljali 54 posameznikov iz skupine MSM (moški, ki imajo spolne odnose z moškimi), ki so redno uporabljali PrEP (48 % vsakodnevno). Okužbe s HIV nismo v tem času potrdili pri niti eni osebi. Na podlagi zbranih podatkov nismo ugotavljali bistvene rasti tveganega vedenja ali spolno prenosljivih okužb (relativno konstanten odstotek pozitivnih izvidov PCR na *Neisseria gonorrhoeae* in *Chlamydia trachomatis* v obdobju šestih let). Pridobljeni podatki izhajajo iz majhnega vzorca in zaradi več spremenljivk niso statistično reprezentativni – služijo predvsem kot oris delovanja naše ambulante ter kot izhodišče za nadaljnje analize in izboljšave pri vodenju PrEP v UKC Maribor.

ABSTRACT

KEY WORDS: *PrEP, HIV, pre-exposure prophylaxis, oral PrEP, sexually transmitted diseases*

PrEP (pre-exposure prophylaxis against HIV infection) in clinical practice means daily or »on-demand« use of antiretroviral drugs which are otherwise also used in combination with other antiretrovirals in treatment of established HIV infection. Usually, combination of tenofovir-disoproxyl and emtricitabine (TDF/FTC) is used as oral PrEP. With appropriate compliance PrEP is highly effective in prevention of HIV infection. Following a pilot study, conducted at Clinic for Infectious Diseases in UKC Ljubljana during 2018–2020, PrEP was later introduced into national health program in Slovenia. Since March 2022 PrEP is available also in UKC Maribor. In this period, 54 persons from group of MSM (»men who have sex with men«) have been using PrEP for a mean period of 15 months, 48% on daily basis. No HIV infection was recorded. With recorded data we did not register an apparent increase in high-risk behaviour or in the incidence of sexually transmitted diseases (percentage of positive results of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in the region remains constant in the past 6 years). Data have been acquired on a small sample of patients and variables have not been strictly defined – results serve mainly as an illustration and as a set-out for further analysis and improvement of PrEP in UKC Maribor.

UVOD

PrEP je kratica za angleško besedno zvezo »**Pre-Exposure Prophylaxis**« in v neposrednem prevodu pomeni »zaščitno zdravljenje pred izpostavitvijo«. Uporablja se za poimenovanje preventivnega zdravljenja pred izpostavitvijo okužbi z virusom HIV (virus pridobljene imunske pomanjkljivosti, angl. *human immunodeficiency virus*) pri ogroženih populacijah (1, 2).

V praksi predstavlja PrEP vsakodnevno ali občasno uporabo zdravil, ki se sicer kot komponenta večtirne kombinacije protiretrovirusnih zdravil uporabljajo tudi pri zdravljenju okužbe z virusom HIV. Največkrat je v sklopu PrEP uporabljena kombinacija dveh nukleotidnih zaviralcev reverzne transkriptaze, dizoproksiltenofovirata in emtricitabina (TDF/FTC), v obliki tablete. Ob ustreznem jemanju PrEP učinkovito zaščiti izpostavljeno osebo pred okužbo (1–3).

Povečano tveganje za okužbo s HIV je predvsem v zahodnem svetu povezano z vedenjskimi vzorci, ki hkrati vodijo tudi v povečano izpostavljenost drugim spolno

prenosljivim boleznim (SPB). Kmalu po začetku vpeljevanja PrEP v nacionalne sheme obvladovanja epidemije HIV v Evropi in ZDA so se zato pojavile pobude za vpeljavo spremljanja in preprečevanja še drugih SPB v sklopu vodenja PrEP (4–6).

Namen prispevka je kratka predstavitev PrEP kot pristopa k obvladovanju pandemije HIV in pridruženih SPB, ob tem pa želimo orisati delovanje nedavno vzpostavljene Ambulante za PrEP v UKC Maribor. Zgolj informativno smo, na podlagi odvzetih mikrobioloških vzorcev in njihovih izvidov, opravljenih na Oddelku za medicinsko mikrobiologijo Maribor (OMM) Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano (NLZOH), skušali predstaviti tudi podatke spremljanja in pojavljanja najpogostejših spolno prenosljivih bolezni v UKC Maribor v zadnjih nekaj letih.

UVEDBA IN OBLIKE PREP PO SVETU

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je leta 2014 na podlagi podatkov raziskav o uspešnosti rabe TDF/FTC kot oralne oblike PrEP izdala priporočilo za njeno uvedbo pri MSM, med katerimi je pojavnost okužbe s HIV v zahodnem svetu največja. Leta 2015 je bilo priporočilo kot del strategije pri obvladovanju pandemije HIV razširjeno na vse ogrožene skupine s povečanim tveganjem za okužbo z virusom HIV, vključno z ogroženimi ženskami, leta 2016 pa je enako priporočilo izdal tudi Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC). Različne raziskave so večkrat potrdile uspešnost rabe PrEP pri zmanjševanju pojavnosti HIV v skupini MSM in transspolnih žensk. Uspeh je bil ne glede na shemo jemanja po podatkih več raziskav ob ustreznem sodelovanju bolnikov dosežen v zelo visokem odstotku. Podatki so bili manj zanesljivi v drugih skupinah ogroženih posameznikov – predvsem med izpostavljenimi ženskami, kar je v veliki meri posledica drugačne farmakokinetike, slabšega sodelovanja, težke sledljivosti, slabih družbenoekonomskih razmer in stigmatizacije v tistih okoljih po svetu, kjer je ogroženost za okužbo s HIV pri ženskah in dekletih najvišja. Leta 2021 je SZO izdala priporočilo za uvedbo vaginalnega obročka z dapivirinom kot dodatne možnosti izbire PrEP pri ženskah z visokim tveganjem za okužbo s HIV, vendar je njegova učinkovitost nižja od oralnih pripravkov (1–3, 7–9).

Ob opisani oralni obliki PrEP je SZO od leta 2022 med možnosti izbire PrEP za vse izpostavljene osebe v priporočila vključila tudi druge oblike pripravkov, integradni inhibitor kabotegravir (analog dolutegravirja) v obliki dolgodelujočih intramuskularnih injekcij. Slednji je v Evropi odobren od leta 2023 in šele prihaja v rabo, vendar ga v Sloveniji zaenkrat ne predpisujemo. Dilemo pri odločitvi za rabo kabotegravirja v sklopu PrEP prinašajo poročila o pojavljanju nizke viremije ob

odsotnosti serokonverzije pri uporabnikih. Dodatno težavo predstavljajo stranski učinki, izraženi z bolečino na mestu aplikacije, ki pa po poročilih iz študij ne vplivajo negativno na odločitev za izbor tovrstne oblike PrEP pri uporabnikih (1, 10, 11).

DIZOPROKSILTENOFOVIRAT/EMTRICITABIN (TDF/FTC)

Dizoproksiltenofovirat se v zdravljenju potrjene okužbe s HIV v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili uporablja že od leta 2001. Je nukleotidni zaviralec reverzne transkriptaze in se v sklopu PrEP uporablja v kombinaciji z emtricitabinom. Farmakokinetična študija, v kateri so spremljali koncentracijo tenofovir difosfata in emtricitabin trifosfata v sluzničnih tkivih, je privedla do izdelave modela, po katerem se zadostna zaščitna koncentracija v genitalni sluznici vzpostavi po tretjem dnevnem odmerku zdravila in v takšnem primeru varuje pred okužbo v 98 %. Ob tem je nujna doslednost jemanja zdravil za vzdrževanje ustrezne zaščitne ravni zdravila v sluznici ženskega genitalnega trakta znatno višja kot za enak odgovor pri moških. Posledično je kombinacija posebno uporabna in zanesljiva v skupini MSM, kjer je zato možna tudi prilagojena shema jemanja po potrebi (ne nujno vsakodnevno kot pri ženskah) (3, 12–14).

Kombinacija TDF/FTC je povezana z določenimi stranskimi učinki, med katerimi so najpomembnejši vpliv na glomerulno filtracijo in zmanjšanje kostne gostote. Zmanjšanje glomerulne filtracije je po podatkih dosedanjih študij majhno in reverzibilno. Ob vsakodnevem jemanju v obdobju 24 mesecev ni povezano s pomembno tubulno okvaro, v daljšem obdobju pa lahko poveča tveganje za razvoj tubulne disfunkcije. TDF/FTC znižuje kostno gostoto pri osebah, ki se več let zdravijo zaradi okužbe s HIV. Minimalen vpliv so zaznali tudi pri osebah, ki so TDF/FTC prejemale v sklopu PrEP v daljšem obdobju. Med subjektivnimi stranskimi učinki so najpogostejši slabost, driska in glavobol (1–3).

Klinične raziskave, ki so ocenjevale uspešnost TDF/FTC za preprečevanje okužbe s HIV, so ob dobri vodljivosti poročale o uspešnosti preprečitve prenosa nad 86 %, ob popolni doslednosti jemanja pa tudi > 95 %. Večina novonastalih okužb v času prejemanja PrEP je bila povezana s slabšim sodelovanjem in doslednostjo jemanja ali že razvito okužbo ob uvedbi PrEP, ki je bila predhodno neprepoznana. Jemanje TDF/FTC ob novonastali okužbi po dosedanjih podatkih ni vplivalo na čas do serokonverzije in posledično pozitivnega presejalnega testa na HIV (2, 7, 13, 15).

TDF/FTC je pripravek v obliki tablete, ki jo lahko posamezniki iz skupine MSM jemljejo »po potrebi«, z začetkom pred tveganim spolnim odnosom, ali vsakodnevno

(kontinuirano), v primeru pogostejših izpostavitvev. Če se zdravilo jemlje po potrebi, je treba vzeti 2 tableti vsaj 2 uri (do 24 h) pred stikom in nato še po 1 tableto 24 h in 48 h po stiku. Pri ženskah je ustrezno zaščitna le vsakodnevna shema jemanja zdravil (14, 16).

PREP V SLOVENIJI

V Sloveniji sta prevalenca in incidenca okužbe z virusom HIV v primerjavi z drugimi evropskimi državami nizki. Po epidemioloških kriterijih so zadnjih 10–15 let ogrožena populacija za okužbo z virusom HIV v Sloveniji predvsem MSM. Do leta 2022 so ukrepi zmanjševanja prenosa HIV v Sloveniji vključevali predvsem zaščitne ukrepe v obliki izobraževanja, rabe kondoma, rednega testiranja in zgodnjega zdravljenja v primeru okužbe, v sodelovanju med zdravstvenim sistemom in nevladnimi organizacijami (npr. Legebitra) (16, 17).

Pilotna raziskava, izvedena v Sloveniji v obdobju dveh let (2018–2020) na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v UKC Ljubljana, je na podlagi spremljanja 69 udeležencev, ki jim je bil uveden PrEP v oralni obliki TDF/FTC, potrdila uspešnost in smiselnost rabe PrEP tudi v slovenski populaciji MSM. V dveletnem obdobju prejemanja PrEP ni prišlo do okužbe s HIV pri nobenem od udeležencev, ob tem pa jemanje terapije ni prineslo pomembnih stranskih učinkov (16). Upoštevajoč izsledke pilotne raziskave in postopnega naraščanja prevalence HIV, poteka v Sloveniji od leta 2022 redni program PrEP s TDF/FTC, do katerega so upravičeni posamezniki z dejavniki tveganja za okužbo s HIV.

VKLJUČITVENI DEJAVNIKI, NAČINI JEMANJA PREP IN SPREMLJANJE PARAMETROV V AMBULANTI

V Sloveniji je PrEP namenjen predvsem polnoletnim MSM in transspolnim osebam, ki ob vključitvi v program navajajo tvegane nezaščitene spolne odnose, rabo PEP (poizpostavitvena zaščita po izpostavljenosti okužbi s HIV) v zadnjem letu, pogoste okužbe s spolno prenosljivimi boleznimi ali prakticiranje kemseksa (uporaba psihoaktivnih drog v spolno stimulatívne namene). PrEP je primerna zaščita tudi za vse HIV-negativne osebe, katerih spolni partnerji imajo HIV, a se še ne zdravijo ali ob zdravljenju še niso dosegli nezaznavnega bremena virusa v krvi v trajanju vsaj 6 mesecev. Ob tem so dodatni vključitveni pogoji negativen presejalni test na HIV ob izpolnjenem diagnostičnem časovnem oknu, očistek glomerulne filtracije $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ter nejeemanje redne terapije s pomembno interakcijo s TDF/FTC ali s pomembnim vplivom na ledvično funkcijo. Ob uvedbi PrEP s TDF/FTC je potrebno izključiti okužbo z virusom hepatitisa B, saj je tenofovir, komponenta TDF/FTC, tudi

zdravilo za hepatitis B in lahko ob aktivni okužbi s hepatitisom B (pozitiven HBsAg in/ali anti HBc ter hkrati negativen anti HBs) neredna raba tenofovirja vodi v odpornost virusa hepatitisa B (13, 16).

Spremljanje v ambulantni nato poteka na 3 mesece z laboratorijskim preverjanjem vrednosti jetrnih testov in dušičnih retentov ter s serološkimi preiskavami na HIV. Obravnava vključuje tudi svetovanje in izobraževanje o varnem spolnem vedenju ter o pomenu sočasnih drugih preventivnih ukrepov.

PREP IN SPOLNO PRENOSLJIVE BOLEZNI

Ob uporabi zdravil program PrEP v kliničnem delu vključuje tudi celostni pristop k preprečevanju in omejevanju pojavnosti drugih spolno prenosljivih bolezni. V večini držav je to zaenkrat zagotovljeno z rednim, po priporočilih praviloma z ambulantnim spremljanjem in testiranjem vključenih oseb 4-krat na leto. V sklopu drugih SPB se bolnike običajno spremlja s serološkim testiranjem na hepatitis B in C, sifilis ter z odvzemom brisov za preiskavo na bakteriji *Chlamydia trachomatis* ter *Neisseria gonorrhoeae*. Večinoma se omenjene preiskave izvajajo vsake 3 mesece, izbor preiskav in povzročiteljev pa med državami in centri variira, skladno s finančnimi in organizacijskimi možnostmi. Presejalno testiranje na virus hepatitisa A ni v priporočenih shemah spremljanja v PrEP – izvaja se le v manjšem odstotku v različnih državah in večinoma le ob vključitvi v program. Udeleženci si brise pogosto odvzamejo sami (to velja za brise žrela in anusa), praviloma za določitev polimerazne verižne reakcije (PCR) na *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* in ponekod *Mycoplasma genitalium* ter *Trichomonas vaginalis*. Mesta odvzemov brisov so žrelo, sečnica in anus (4, 5, 16, 18).

PROGRAM PREP V UKC MARIBOR

V UKC Maribor je bil program PrEP uveden marca 2022. Do julija 2024 je prvi pregled v ambulantni opravilo 66 oseb, od tega jih 6 na poznejšo kontrolo ni prišlo, zato jih tudi več ne spremljamo. Eden od teh na kontrolo ni prišel po uvedbi PEP v UKC Ljubljana. Šest oseb kontrole še ni opravilo zaradi nedavne vključitve. Šest dlje spremljanih oseb se je po določenem času odločilo za izpis in vključitev v drug center (tujina ali celjska regija iz logističnih razlogov po vzpostavitvi tamkajšnje ambulante za PrEP). PrEP so pred vključitvijo v tukajšnjo ambulanto drugod prejemale le tri osebe. Povprečna starost vseh obravnavanih oseb je bila 35 let (mediana 34 let, razpon 21–49 let), povprečna starost tistih šestih oseb, ki na naročeno kontrolo niso prišle, pa 29 let (v razponu 25–39 let).

Povprečno obdobje spremljanja 54 oseb, ki so do zbiranja podatkov opravile več kot le prvi pregled, je bilo 15 mesecev, povprečno število obiskov ambulate pa pet do šest. Šestindvajset od 54 oseb (48 %) je v tem času PrEP uporabljalo večinoma po kontinuirani shemi, od tega jih je vsaj 15 navajalo 15 ali več različnih partnerjev letno in tvegane spolne odnose večkrat tedensko. Poročana doslednost jemanja je bila 95–100 %. Največkrat poročani stranski učinki so bili prebavne težave in napihnenost ob začetku jemanja terapije, pri eni osebi glavobol.

Petindvajset (46 %) spremljanih oseb je poročalo o vsaj občasni rabi kondoma pred vključitvijo v program, po vključitvi pa 27 (50 %). Med spremljanimi osebami PEP ni potreboval nihče. Bolniki so kontrolne preglede opravljali večinoma vsake 3–4 mesece, s spremljanjem vrednosti jetrnih testov in dušičnih retentov vsakih 3–6 mesecev, odvisno od sheme in pogostosti jemanja PrEP. Nobeden od pacientov jemanja terapije ni trajno prekinil zaradi stranskih učinkov ali sprememb v ledvični funkciji oziroma vrednosti jetrnih testov.

Vseh 54 spremljanih oseb je imelo ob vključitvi negativne izvide presejalnega testa na hepatitis C. Proti hepatitisu B je bilo med vsemi spremljanimi cepljenih 41 oseb (76 %). Od preostalih 13 oseb sta dve hepatitis B že preboleli (pozitiven anti HBs in anti HBc). Med 41 cepljenimi osebami jih devet (22 %) ni imelo zadostne ravni zaščitnih protiteles (< 10 IU/l), od teh jih je pet (55 %) po začetku spremljanja opravilo poživitveno cepljenje. Med 11 necepljenimi sta dva (11 %) pozneje opravila cepljenje proti hepatitisu B. V času spremljanja nismo zaznali oziroma potrdili okužbe s HCV ali HBV.

SPREMLJANJE POJAVNOSTI SPOLNO PRENOSLJIVIH BOLEZNI V UKC MARIBOR

Ob vključitvi v program je 11 od 54 (20 %) pacientov poročalo o že preboleli vsaj eni spolno prenosljivi bolezni (SPB), pet od 54 (9 %) bolnikov o dveh različnih SPB, le dva (4 %) pa o treh ali več. Ob preboleli okužbi s *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium* in *T. pallidum* so bile med poročanimi boleznimi še genitalne bradavice in pri dveh bolnikih opičje koze. Sifilis je do vključitve prebolelo šest od 54 (11 %) bolnikov.

Bolniki so bili v sklopu spolno prenosljivih bolezni z jemanjem brisov v UKC Maribor spremljani v Ambulanti za spolno prenosljive bolezni UKC Maribor. Prvi obisk so v sklopu presejalnega testiranja praviloma opravili ob vključitvi v program, nato pa vsakih 3–6 mesecev (nekateri redkeje) po predhodnem dogovoru. Povprečno število

obiskov ambulate za SPB v času spremljanja je bilo za posameznega pacienta 1–2 v obdobju šestih mesecev. Štirinajst od 54 (26 %) bolnikov je poročalo tudi o testiranju pri nevladni organizaciji Legebitra.

V Preglednici 1 je prikazano število odvzemov in pozitivnih izvidov na bakterije *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* in *T. pallidum* pri osebah, vključenih in spremljanih v Ambulanti za PrEP v obdobju od marca 2022 do avgusta 2024.

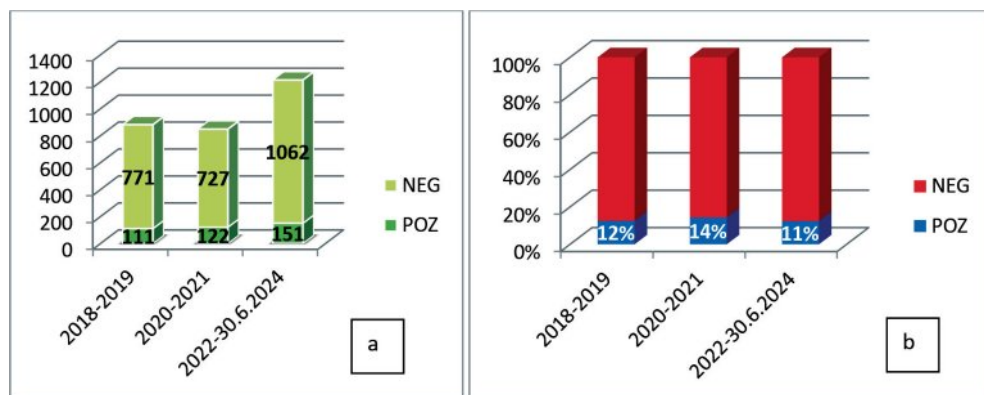
Preglednica 1. Odvzemi in pozitivni izvidi preiskav na povzročitelje SPB pri 54 bolnikih, spremljanih povprečno v obdobju 15 mesecev (do največ 27 mesecev).

Povzročitelj	Vrsta preiskave	Mesta odvzema	Št. odvzemov	Št. pozitivnih izvidov	Mesto pozitivnih izvidov	% pozitivnih izvidov med vsemi odvzetimi vzorci
N. gonorrhoeae	PCR	žrelo, sečnica, rektum	128	18	žrelo, sečnica, rektum	14
C. trachomatis	PCR	žrelo, sečnica, rektum	128	9	žrelo, sečnica, rektum	7
T. pallidum	RPR/TPHA anti-Treponema pallidum	kri	95	2		2

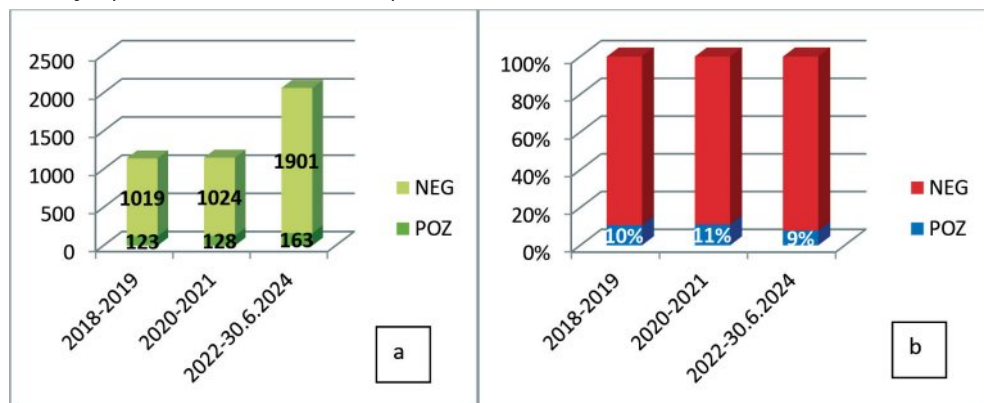
POJAVNOST SPB V MARIBORSKI REGIJI PO PODATKIH NLZOH

Spodnji grafi so namenjeni prikazu okvirnega števila testiranj in odstotka pozitivnih izvidov po bolniku in po odvzetih vzorcih, opravljenih v NLZOH, OMM Maribor v zadnjem šestletnem obdobju (vključno z obdobjem pandemije covida-19).

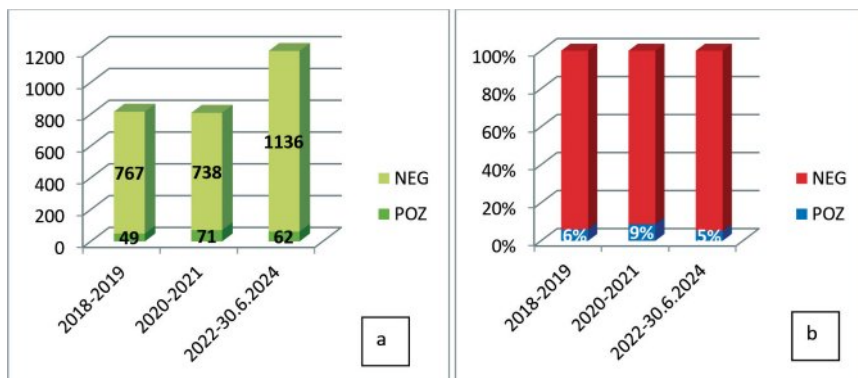
Slika 1. Število moških bolnikov iz UKC Maribor s pozitivnim in negativnim izvidom PCR na *C. trachomatis* v dveletnih obdobjih po številu (a) in odstotku pozitivnih izvidov (b).



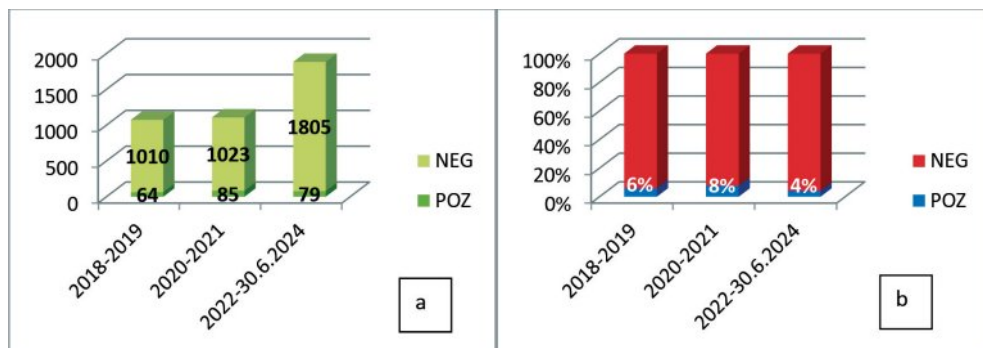
Slika 2. Število pozitivnih in negativnih izvidov različnih vzorcev (bris sečnice, žrela, anusa idr.) PCR na *C. trachomatis*, odvzetih pri moških bolnikih v UKC Maribor v dveletnih obdobjih po številu (a) in odstotku pozitivnih izvidov (b).



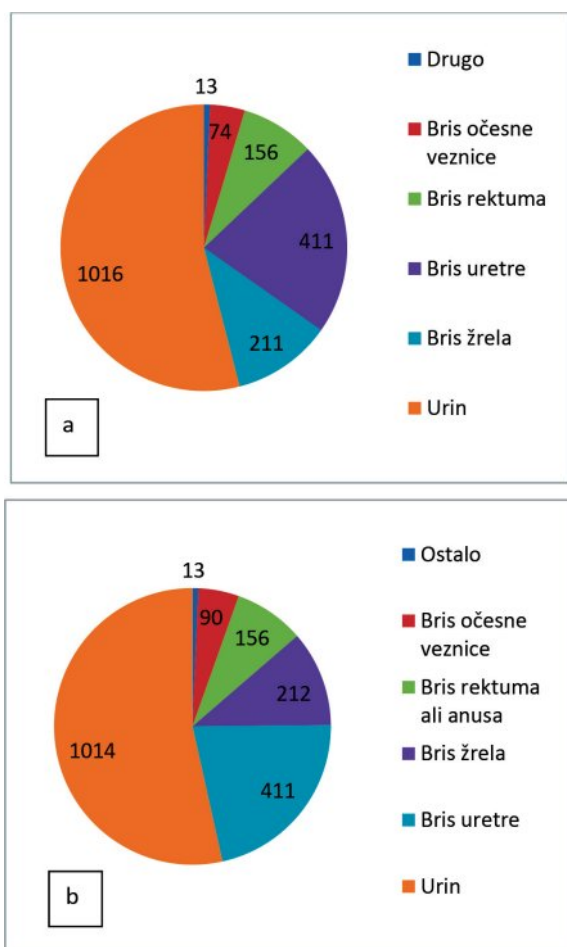
Slika 3. Število moških bolnikov iz UKC Maribor s pozitivnim in negativnim izvidom PCR na *N. gonorrhoeae* v dveletnih obdobjih po številu (a) in odstotku pozitivnih izvidov (b).



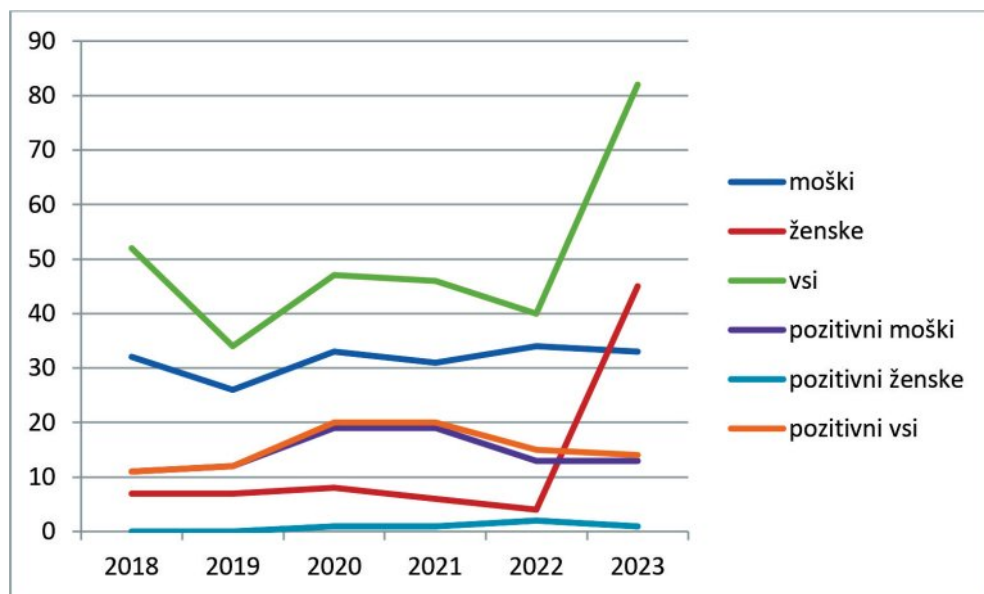
Slika 4. Število pozitivnih in negativnih izvidov PCR iz različnih vzorcev (bris sečnice, žrela, anusa idr.) na *N. gonorrhoeae*, odvzetih pri moških bolnikih iz UKC Maribor v dveletnih obdobjih po številu (a) in odstotku pozitivnih izvidov (b).



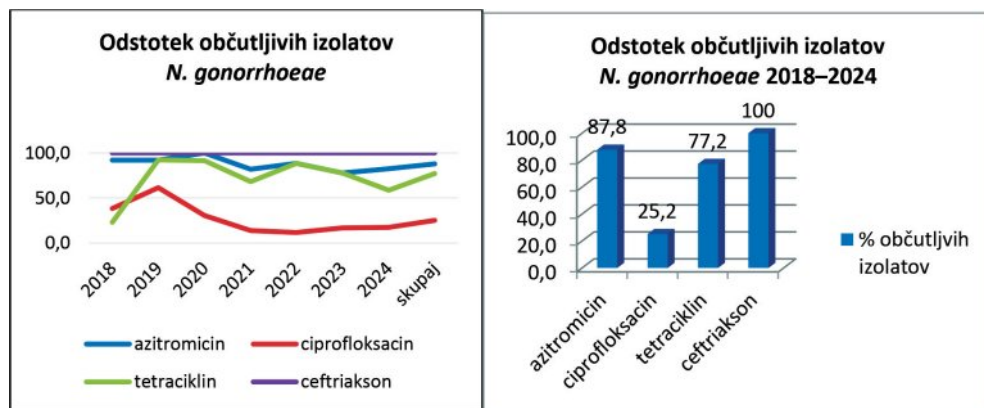
Slika 5. Najpogostejša mesta odvzemov za preiskavo PCR na *C. trachomatis* (a) in *N. gonorrhoeae* (b) pri moških bolnikih v UKC Maribor v obdobju 2022–30. 6. 2024.



Slika 6. Število preiskovanih bolnikov za kulturo na *N. gonorrhoeae* in število pozitivnih bolnikov v obdobju 2018–2023.



Slika 7. Odstotek občutljivih izolatov *N. gonorrhoeae* iz UKC Maribor za posamezne antibiotike po letih in v kumulativnem obdobju 2018–2024 (skupno 123 izolatov).



ZAKLJUČEK

Od uvedbe PrEP je v Sloveniji pogostost novoodkritih okužb z virusom HIV v skupini MSM v blagem upadu, kar je skladno z dosedanjimi poročili iz drugih držav (15, 17, 18).

Med spremljanimi posamezniki v ambulanti UKC Maribor izstopa relativno visok odstotek vsakodnevnne sheme jemanja PrEP, ki je posledica poročanega tveganega vedenja in izražene želje udeležencev po vsakodnevni shemi namesto sheme »po potrebi«. Okužbe s HIV v tem času med spremljanimi posamezniki zaenkrat nismo potrdili. Ob analizi dosedanjih podatkov nismo opazili znakov naraščanja tveganega vedenja med udeleženci. Pogostnost rabe kondoma pred uvedbo PrEP in po njej je ostajala pri spremljanih osebah nespremenjena, prav tako tudi menjava spolnih partnerjev – tega podatka v prispevku nismo prikazali. Povprečna starost spremljanih oseb je primerljiva s poročanimi podatki iz tujine, prav tako pa je bila povprečna starost posameznikov, ki se v program niso vključili (oziroma so opravili le prvi pregled), podobno kot drugod, nižja (18).

Od začetka delovanja ambulante so bolniki v sklopu SPB spremljani v Ambulanti za spolno prenosljive bolezni Oddelka za kožne in spolne bolezni UKC Maribor. Ob tem je bil ustanovljen interdisciplinarni tim za obravnavo bolnikov v ambulanti za PrEP. Spremljanje bolnikov je potekalo ob neposrednem sodelovanju specialistov obeh strok. Pogostost obiskov ambulante za SPB je bila v procesu vzpostavljanja delovanja ambulante pri posameznikih v preteklih dveh letih spremenljiva in marsikdaj nezadostna, s povečanim odstotkom obiskov (in posledično odvzemov) zaradi simptomatskih okužb – deloma kot posledica slabše compliance pri nekaterih udeležencih, pa tudi kot posledica začetnih težav pri vzpostavljanju organizacije dela na novem področju.

Kljub povečevanju absolutnega števila preiskav in pozitivnih izvidov na SPB v zadnjih letih odstotek pozitivnih izvidov na *C. trachomatis* in *N. gonorrhoeae* v UKC Maribor ostaja konstanten – na podlagi pridobljenih podatkov ni zaznano izrazito naraščanje pogostosti spolno prenosljivih okužb. Za zanesljivejšo oceno bi bila potrebna natančnejša opredelitev podatkov. Večkrat so ob pregledih v Ambulanti za SPB odvzeti brisi tudi na *M. genitalium* in *T. vaginalis*, vendar teh podatkov v tukajšnji predstavitvi nismo prikazali, saj je vzorec premajhen.

Upoštevajoč tukajšnje podatke in posamezne navedbe v literaturi se po drugi strani zastavi vprašanje o nujnosti preverjanja prisotnosti asimptomatskih okužb z *N. gonorrhoeae* in *C. trachomatis* pri udeležencih štirikrat na leto – predvsem v okoljih, kjer je pogosto sledenje in testiranje iz logističnih ali finančnih razlogov težje izvedljivo. Po podatkih nemške študije iz leta 2023 prehod na testiranje vsakih šest mesecev vodi v zamujeno diagnozo približno 50 % asimptomatskih okužb s *C. trachomatis* in *N. gonorrhoeae*, posledica pa je lahko njihovo širjenje v populaciji. Po drugi strani je asimptomatsko nosilstvo tako ene kot druge bakterije večkrat

prehodno in nezdravljena okužba ne pušča trajnih hudih posledic, pogosta raba antibiotične terapije pa lahko vodi v povečevanje odpornosti (19).

Prikazan profil (Slika 7) antibiogramov *N. gonorrhoeae* v šestletnem obdobju priča o stoodstotni občutljivosti sevov za ceftriakson in relativno visoki občutljivosti za azitromicin v kumulativnem vzorcu. Podatki po posameznih letih so zaradi majhnosti vzorca predvsem ilustrativni.

Prikazani podatki, tako ambulantni kot mikrobiološki, v našem primeru niso statistično zanesljivi in služijo tudi v celoti zgolj kot oris delovanja in izhodišče za nadaljnjo analizo, spremljanje ter uvedbo izboljšav v vsakodnevno prakso v UKC Maribor.

Na podlagi tukaj opisanih podatkov smo zaenkrat v sklopu spremljanja SPB uvedli redno naročanje v Ambulanto za SPB vsake tri mesece (neodvisno od terminov v Ambulanti za PrEP). Hkrati smo, upoštevajoč podatke o slabi precepljenosti predhodno nezaščitene udeležencev proti hepatitisu B, predvideli krepitev poudarka na cepljenju proti hepatitisu B in hepatitisu A. Ob tem bi bila smiselna vpeljava presejalnega testiranja na hepatitis A ob prvem pregledu, kar v zadnjem času opravljamo kot dodatek obstoječi predvideni shemi.

S prihajajočimi demografskimi spremembami (predvsem migracijami) tako drugod po Evropi kot v Sloveniji bo vodenje PrEP v prihodnosti prinašalo dodatne zahteve in izzive, saj ponekod dejansko stanje uspešnosti PrEP ni enako do zdaj poročanim uspehom iz študij (20).

Dostopnost PrEP v različnih delih Slovenije je bistvena za vzdrževanje boljše compliance pri prejemnikih, kar je bilo zastavljeno že ob uvedbi programa. Naloga posameznih centrov ob tem pa je vzpostavitev optimalnega sistema vodenja teh bolnikov, upoštevajoč dane možnosti v okolju, kjer ambulate obratujejo.

LITERATURA

1. O Murchu E, Marshall L, Teljeur C, Harrington P, Hayes C, Moran P, idr. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV: a systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness, safety, adherence and risk compensation in all populations. *BMJ Open*. 2022;12(5):e048478.
2. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, idr. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587–99.
3. Yap PK, Loo Xin GL, Tan YY, Chellian J, Gupta G, Liew YK, idr. Antiretroviral agents in pre-exposure prophylaxis: emerging and advanced trends in HIV prevention. *J Pharm Pharmacol*. 2019;71(9):1339–52.

4. Gökengin D, Noori T, Alemany A, Bienkowski C, Liegon G, İnkaya AÇ, idr. Prevention strategies for sexually transmitted infections, HIV, and viral hepatitis in Europe. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;34:100738.
5. Ong JJ, Fu H, Baggaley RC, Wi TE, Tucker JD, Smith MK, idr. Missed opportunities for sexually transmitted infections testing for HIV pre-exposure prophylaxis users: a systematic review. *J Int AIDS Soc.* 2021;24(2):e25673.
6. Jansen K, Steffen G, Potthoff A, Schuppe AK, Beer D, Jessen H, idr. STI in times of PrEP: high prevalence of chlamydia, gonorrhea, and mycoplasma at different anatomic sites in men who have sex with men in Germany. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):110.
7. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, idr. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10013):53–60.
8. Organization WH. Policy brief: pre-exposure prophylaxis (PrEP): WHO expands recommendation on oral pre-exposure prophylaxis of HIV infection (PrEP). 2015 [citirano 2024 Sept 17]. Dosegljivo na: <https://iris.who.int/handle/10665/197906>.
9. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, idr. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 2012;367(5):411–22.
10. Landovitz RJ, Hanscom BS, Clement ME, Tran HV, Kallas EG, Magnus M, idr. Efficacy and safety of long-acting cabotegravir compared with daily oral tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine to prevent HIV infection in cisgender men and transgender women who have sex with men 1 year after study unblinding: a secondary analysis of the phase 2b and 3 HPTN 083 randomised controlled trial. *Lancet HIV.* 2023;10(12):e767–78.
11. Lorenzetti L, Dinh N, van der Straten A, Fonner V, Ridgeway K, Rodolph M, idr. Systematic review of the values and preferences regarding the use of injectable pre-exposure prophylaxis to prevent HIV acquisition. *J Int AIDS Soc.* 2023;26 Suppl 2(Suppl 2):e26107.
12. Cottrell ML, Yang KH, Prince HMA, Sykes C, White N, Malone S, idr. A Translational Pharmacology Approach to Predicting Outcomes of Preexposure Prophylaxis Against HIV in Men and Women Using Tenofovir Disoproxil Fumarate With or Without Emtricitabine. *J Infect Dis.* 2016;214(1):55–64.
13. Molina JM, Ghosn J, Assoumou L, Delaugerre C, Algate-Genin M, Pialoux G, idr. Daily and on-demand HIV pre-exposure prophylaxis with emtricitabine and tenofovir disoproxil (ANRS PREVENIR): a prospective observational cohort study. *Lancet HIV.* 2022;9(8):e554–62.
14. Molina JM, Capitán C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I idr. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2237–46.
15. Schmidt D, Kollan C, Bartmeyer B, Bremer V, Schikowski T, Friebe M idr. Low incidence of HIV infection and decreasing incidence of sexually transmitted infections among PrEP users in 2020 in Germany. *Infection.* 2023;51(3):665–78.
16. Pečavar B, Kokošar Ulčar B, Kordiš M, Pleško M, Turel G, Vovko T idr. Pre-exposure prophylaxis for HIV with oral tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in men who have sex with men: Slovenian national demonstration project. *Int J STD AIDS.* 2021;32(11):1060–5.
17. Prijavljeni primeri okužbe s HIV v Sloveniji. Četrtno letno poročilo, 1. januar – 31. marec 2024 [citirano 2024 Sept 22]. Dosegljivo na: https://niz.si/wp-content/uploads/2024/07/HIV_1cet2024.pdf
18. Sullivan AK, Saunders J, Desai M, Cartier A, Mitchell HD, Jaffer S, idr. HIV pre-exposure prophylaxis and its implementation in the PrEP Impact Trial in England: a pragmatic health technology assessment. *Lancet HIV.* 2023;10(12):e790–806.
19. Jongen VW, Zimmermann HML, Goedhart M, Bogaards JA, Davidovich U, Coyer L, idr. Can we screen less frequently for STI among PrEP users? Assessing the effect of biannual STI screening on timing of diagnosis and transmission risk in the AMPPrEP Study. *Sex Transm Infect.* 2023;99(3):149–55.
20. Jourdain H, Gage SB de, Desplas D, Dray-Spira R. Real-world effectiveness of pre-exposure prophylaxis in men at high risk of HIV infection in France: a nested case-control study. *Lancet Public Health.* 2022;7(6):e529–36.

TESTIRANJE V SKUPNOSTI: ODZIV NA HIV IN EXPAND

COMMUNITY TESTING: HIV RESPONSE AND EXPAND

¹Društvo kulturno, informacijsko in svetovalno središče Legebitra, Trubarjeva 76a, 1000 Ljubljana

²Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

³Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

⁴Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: sebastjan.sitar@legebitra.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *testiranje v skupnosti, HIV, spolno prenosljive okužbe, moški, ki imajo spolne odnose z moškimi, migranti, osebe, ki injicirajo droge, spolni delavci*

Testiranje na okužbo s HIV v skupnosti moških, ki imajo spolne odnose z moškimi (MSM), v Sloveniji poteka pod okriljem Društva Legebitra v sodelovanju z Inštitutom za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani že od leta 2009. Ob HIV se nudi tudi brezplačno testiranje na okužbo z virusoma hepatitisa B in C, sifilis in gonorejo. Program testiranja so finančno podprli Norveški finančni mehanizem, Ministrstvo za zdravje, Mestna občina Ljubljana ter Fundacija za financiranje invalidskih in humanitarnih organizacij v Sloveniji. Število testiranih MSM je postopoma naraslo s 50 v letu 2009 na 1915 v letu 2023. V okviru programa Odziv na HIV se zdaj vsako leto odkrije pomembno število novih okužb s HIV v Sloveniji – v letu 2019 skoraj polovico novoodkritih oseb, ki živijo s HIV med MSM. V sklopu evropskega projekta Expand v sodelovanju s Stigmo in Slovensko filantropijo je od leta 2024 testiranje na HIV, hepatitisa B in C ter spolno prenosljive okužbe omogočeno še migrantom, spolnim delavkam in delavcem ter osebam, ki injicirajo droge. Do konca avgusta 2024 se je testiranja udeležilo 315 uporabnikov (35 oziroma 11,1 % spolnih delavk in delavcev, 147 oziroma 46,7 % oseb, ki injicirajo droge, ter 133 oziroma 42,2 % migrantov). V okviru dejavnosti testiranja se pozornost posveča tudi podpori uporabnikom in pomoči pri povezovanju v zdravstveno oskrbo, pri

čemer organizacije sodelujejo s Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana. Testiranje v skupnosti je izjemnega pomena pri odkrivanju HIV in drugih spolno prenosljivih okužb med MSM v Sloveniji, kažejo pa se tudi že uspehi projekta Expand.

ABSTRACT

KEY WORDS: *community testing, HIV, sexually transmitted infections, men who have sex with men, migrants, people who inject drugs, sex workers*

Community-based HIV testing for men who have sex with men (MSM) has been available in Slovenia since 2009, offered by the non-governmental organization Legebitra in collaboration with the Institute of Microbiology and Immunology MF, UL. In addition to HIV, free testing is provided for hepatitis B, hepatitis C, syphilis and gonorrhea. The initiative has been financially supported by Norway Grants, the Ministry of Health, the City of Ljubljana and the Foundation for Financing Disabled Persons and Humanitarian Organizations in Slovenia. The number of MSM tested has gradually increased from 50 in 2009 to 1,915 in 2023. The HIV Response Program has played a key role in identifying new HIV infections in Slovenia, with nearly half of the newly diagnosed MSM living with HIV in 2019 being detected through this program. From 2024, testing for HIV, hepatitis B and C and sexually transmitted infections (STIs) was expanded to include migrants, sex workers and people who inject drugs (PWID), under the European-founded Expand project, in collaboration with Stigma and Slovene Philanthropy. By the end of August 2024, 315 individuals were tested, including 35 (11,1%) sex workers, 147 (46,7%) PWID and 133 (42,2%) migrants. As part of this community testing initiative, users receive social support and assistance in accessing care, facilitated through cooperation with the Department of Infectious Diseases, University Medical Center Ljubljana. Community testing has contributed significantly to the early detection of HIV and STIs among MSM in Slovenia, and the first results of the Expand project are already evident.

UVOD

Testiranje v skupnosti na okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus, HIV*) je vsak program ali storitev, ki ponuja prostovoljno svetovanje in testiranje na HIV zunaj zdravstvenih ustanov. Zasnovano je za skupine z višjim tveganjem za okužbo, ki jim je tudi jasno prilagojeno in dostopno. Poleg tega

mora zagotavljati dejavno sodelovanje skupnosti z vključevanjem predstavnikov skupnosti bodisi v načrtovanje bodisi v izvajanje intervencij in strategij za testiranje na HIV (1). Storitve testiranja v skupnosti pogosto izvajajo laični izvajalci v sodelovanju z zdravstvenimi strokovnjaki, odvisno od vrste testov, ki se pri izvedbi storitve uporabljajo. Testiranje v skupnosti kot eno od strategij za odkrivanje okužb s HIV priporočata tudi Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) in Evropski center za nadzor bolezni (ECDC) (2, 3).

RAZVOJ TESTIRANJA V SKUPNOSTI V SLOVENIJI

Testiranje v skupnosti na okužbo s HIV in virusnimi hepatitisimi ter na druge spolno prenosljive okužbe (SPO) je že bilo uveljavljena praksa v tujini, ko ga je v Sloveniji leta 2009 za testiranje moških, ki imajo spolne odnose z moškimi (angl. *men who have sex with men*, MSM), pilotno uvedlo društvo Legebitra v sodelovanju z Inštitutom za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani (IMI MF UL). Leta 2010 je Legebitra testiranje uvrstila med svoje redne dejavnosti, poleg testiranja na okužbo s HIV in virusom hepatitisa B pa je bilo leta 2012 uvedeno še testiranje na gonorejo (bris zadnjika in žrela) in sifilis. Testiranje na sifilis je sprva potekalo na Zavodu Republike Slovenije za transfuzijsko medicino. Leta 2015 je bilo uvedeno še testiranje na okužbo z virusom hepatitisa C. V obdobju od 2012 do 2023 se je ob pozitivnih izvidih preiskav na bakterijo *Neisseria gonorrhoeae* določila še občutljivost izolata za antibiotike, kar je omogočalo takojšnjo uvedbo usmerjenega antibiotičnega zdravljenja pri prvem obisku zdravnika, brez potrebe po dodatnem testiranju v zdravstveni ustanovi.

Organizacijski in svetovalni del dejavnosti testiranja že od začetka izvajajo usposobljeni laični (in večinoma) vrstniški izvajalci, odvzem vzorcev zdravstveno osebje, analizo vzorcev pa laboratoriji IMI MF UL. Testiranje je od leta 2015 umeščeno v program Odziv na HIV, ki ga v partnerstvu izvajata Legebitra in IMI MF UL. Program je v letih 2015 in 2016 financiral Norveški finančni mehanizem, od leta 2017 pa je testiranje v skupnosti predvideno v Nacionalni strategiji preprečevanja in obvladovanja okužbe s HIV 2017–2025 in ga sofinancirajo Ministrstvo za zdravje RS, Mestna občina Ljubljana ter Fundacija za financiranje invalidskih in humanitarnih organizacij v Republiki Sloveniji. Smernice in strokovno podporo laičnim izvajalcem testiranja poleg IMI MF UL od 2019 zagotavljajo tudi člani Strokovne svetovalne skupine testiranja v skupnosti, ki jo sestavljajo klinični mikrobiolog, dva infektologa in epidemiolog, član ekipe za testiranje pa je tudi zdravnik infektolog, ki skrbi za ustrezno usposobljenost laičnih izvajalcev.

Testiranja so se najprej izvajala v Ljubljani na sedežu društva Legebitra in na terenskih lokacijah (klubi, savne), kjer je bilo najlažje doseči ciljno populacijo, pozneje pa so se začela izvajati tudi v različnih krajih po Sloveniji, tako da je bil zagotovljen lažji dostop za uporabnike zunaj prestolnice. Trenutno se testiranja za MSM razen v Ljubljani izvajajo še v Mariboru, Kopru, Novi Gorici, Celju, Novem mestu, Murski Soboti, Radovljici in na Ptuj, v preteklosti pa so se tudi v Slovenj Gradcu, Brežicah, Idriji in Postojni. Testiranja so bila v skladu z nacionalno strategijo in razpisnimi pogoji Ministrstva za zdravje namenjena zgolj MSM; osebe, ki ne sodijo v to skupino prebivalstva, so bile zavržene in seznanjene z drugimi možnostmi testiranja.

V letu 2009 je bilo testiranih 50 oseb (enkratni dogodek v nočnem klubu), nato pa je število testirancev od začetka rednega izvajanja dejavnosti v letu 2010 naraščalo; začasno je rast prekinila šele pandemija covida-19, ko se je dejavnost testiranja dvakrat ustavila, vmes in pozneje v pandemičnem obdobju pa je bila močno omejena. V letu 2023 je število testiranih doseglo 1915. Naraščanje števila testiranih MSM je razvidno iz Slike 1. Testiranje v skupnosti za MSM pomembno prispeva k odkrivanju okužb s HIV in drugih SPO med MSM v Sloveniji; v letu 2019 je bilo tako med vsemi osebami z novimi diagnozami okužbe s HIV med MSM skoraj polovica (8 od 20) takih, ki so imele prvi reaktiven rezultat testa na okužbo s HIV po testiranju na Legebitri (4).



Slika 1: Število testiranih MSM v skupnosti po letih (2009–2023).

Na podlagi pridobljenih izkušenj in uspešnosti programa testiranja v skupnosti sta se Legebitra in IMI MF UL leta 2021 odločila za prijavo na razpis Evropske komisije v okviru programa EU4Health za podporo izvajanju najboljših praks na področju skupnostnih storitev za okužbo s HIV, tuberkulozo, virusnimi hepatitis in SPO. S predlaganim projektom bi storitve testiranja v skupnosti razširili na nove ciljne skupine z višjim tveganjem za okužbo s HIV, virusnimi hepatitis in SPO, in sicer na

osebe, ki injicirajo droge (OID), migrante ter spolne delavke in delavce. K sodelovanju v projektu sta bili povabljeni dve organizaciji z izkušnjami na področju dela z migranti in OID, Slovenska filantropija in društvo Stigma. Partnerji so bili na razpisu uspešni, triletni projekt Expand (EXPANDING access to Community-based testing for HIV, viral hepatitis and STIs in Slovenia; št. projekta: 101079884; vir financiranja Evropska unija) se je začel izvajati leta 2023, testiranje za tri ciljne skupine pa z letom 2024. Testiranja potekajo v Ljubljani in periodično po večjih krajih po Sloveniji.

OPRAVLJENE PREISKAVE IN REZULTATI

Uporabnikom programa Odziv na HIV je na voljo testiranje krvi na okužbo s HIV s presejalnim testom četrte generacije (dokaz protiteles anti HIV 1/2/0 in HIV-1 antigena p24), presejalnim testom na beljakovino virusne ovojnice, HBsAg, in celokupna protitelesa proti beljakovini virusne kapside, anti HBc, za testiranje na okužbo z virusom hepatitisa B (HBV) in preverjanje statusa cepljenja proti HBV preiskovancev s testom za določanje protiteles anti HBs (kvantitativno).

Testiranje na okužbo z virusom hepatitisa C (HCV) je potekalo s presejalnim testom za dokaz protiteles anti HCV. Ker je za HCV značilna izjemno visoka viremija kmalu po okužbi in pojav protiteles anti HCV šele več kot en mesec po okužbi, je negativnemu presejalnemu testu anti HCV sledilo tudi testiranje na virusno HCV RNK v strategiji združevanja 24 vzorcev v t. i. mini-pool (5). Testiranje na sifilis poteka z encimskim imunskim testom s kemiluminiscenco (CIA) za dokaz protiteles proti bakteriji *Treponema pallidum* ter v primeru pozitivnega rezultata še s potrditvenim testom za netreponemska protitelesa (RPR) ter treponemska protitelesa (TPHA). Brise žrela in rektuma se na prisotnost bakterije *N. gonorrhoeae* testira z osamitvijo v kulturi na selektivnem gojišču za najserije VCA3. V primeru rasti se izolat identificira s testom za določanje prisotnosti katalaze in masno spektrometrijo MALDI-TOF. V obdobju 2012–2023 se je določala tudi občutljivost izolatov za antibiotike.

Število testiranj v okviru progama Odziv na HIV narašča (Preglednica 1), in sicer se je v letu 2019 na okužbo s HIV testiralo 1373 uporabnikov, v letu 2023 pa 1818. V zadnjih petih letih je bilo letno v povprečju 0,6 % reaktivnih rezultatov na HIV; 0,5 % HBsAg reaktivnih rezultatov; 0,3 % anti HCV reaktivnih rezultatov; 6,9 % reaktivnih rezultatov na sifilis; ter 4,7 % pozitivnih rezultatov na gonorejo. Letno je bilo tako prepoznanih 2–8 novih oseb, ki živijo s HIV, kar je predstavljalo 6,9–23,5 % vseh novoodkritih okužb s HIV na leto v Sloveniji (Preglednica 1) (4, 6, 7, 8, 9).

Preglednica 1. Število opravljenih testov in število reaktivnih/pozitivnih rezultatov testiranja na HIV, HBsAg, anti HCV, sifilis in gonorejo v letih 2019–2023.

		2019	2020	2021	2022	2023
HIV	št. testov	1373	915	1347	1696	1818
	reaktivni	11 (0,8 %)	4 (0,4 %)	9 (0,7 %)	7 (0,4 %)	11 (0,6 %)
	nove okužbe	8 (0,6 %)	2 (0,2 %)	5 (0,4 %)	5 (0,3 %)	8 (0,4 %)
HBsAg	št. testov	417	308	346	449	625
	reaktivni	0 (0,0 %)	3 (1,0 %)	2 (0,6 %)	4 (0,9 %)	2 (0,3 %)
anti HCV	št. testov	1360	911	1396	1706	1534
	reaktivni	2 (0,1 %)	2 (0,2 %)	8 (0,6 %)	6 (0,4 %)	2 (0,1 %)
sifilis	št. testov	1255	824	1341	1657	1780
	reaktivni	41 (3,3 %)	22 (2,7 %)	88 (6,6 %)	130 (7,8 %)	193 (10,8 %)
gonoreja	št. testov	2230	878	1412	1735	1856
	pozitivni	75 (3,4 %)	63 (7,2 %)	56 (4,0 %)	113 (6,5 %)	75 (4,0 %)

Za testiranje v okviru projekta Expand je bil pripravljen algoritem testiranja na okužbo s HIV, HBV, HCV ter SPO, ki je predstavljen v Preglednici 2. Uporabnike se testira na okužbo s HIV s presejalnim testom četrte generacije, na okužbo z virusom hepatitisa B s presejalnim testom HBsAg in anti HBc ter na okužbo z virusom hepatitisa C s presejalnim testom anti HCV. Na sifilis se preseja s testom CIA na protitelesa proti bakteriji *T. pallidum*, v primeru pozitivnega rezultata se izvede potrditvena testa RPR in TPHA. Prisotnost bakterije *N. gonorrhoeae* dokazujemo iz brisa žrela, rektuma ali vagine, iz brisa vagine pa dokazujemo še prisotnost bakterij *Chlamydia trachomatis* in *Mycoplasma genitalium* ter parazita *Trichomonas vaginalis*. Svetovalec pri vsaki testirani osebi na podlagi dejavnikov tveganja in drugih podatkov oceni, katere preiskave bo naročil. Vsakemu testirancu pojasni, zakaj je določena preiskava potrebna oziroma smiselna in zakaj nekaterih preiskav ni mogoče, potrebno ali smiselno opraviti.

	Spolni delavke in delavci	Migranti	Osebe, ki injicirajo droge
HIV: presejalni test četrte generacije	X	X	X
HBV: presejalni test HBsAg in anti HBc	X-necepljeni	X	X-necepljeni
HCV: presejalni test anti HCV	X-injiciranje drog ali migranti	X	X
sifilis: presejalni test CIA	X	X-spolno delo ali MSM	X-spolno delo ali MSM
<i>N. gonorrhoeae</i> : bris rektuma in/ali bris žrela	X	X-spolno delo ali MSM	X-spolno delo ali MSM
<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>M. genitalium</i> , <i>T. vaginalis</i> : bris vagine	X	X-spolno delo	X-spolno delo

MSM = moški, ki ima spolne odnose z moškimi

Testiranje v okviru projekta Expand se je začelo januarja 2024 in se ga je do konca avgusta 2024 udeležilo 315 uporabnikov (35 oziroma 11,1 % spolnih delavk in delavcev, 147 oziroma 46,7 % OID ter 133 oziroma 42,2 % migrantov) (Preglednica 3). Med migranti sta bila 2/133 (1,5 %) reaktivna rezultata na HIV, 2/131 (1,5 %) reaktivna rezultata na HBsAg in anti HBc ter 6/132 (4,5 %) reaktivnih na anti HCV. Med OID je bil 1/116 (0,9 %) reaktiven na HBsAg in anti HBc ter 27/113 (23,9 %) reaktivnih rezultatov na anti HCV. Odkritih je bilo tudi nekaj primerov drugih SPO (Preglednica 3).

Preglednica 3. Delež reaktivnih/pozitivnih rezultatov testiranja na okužbo s HIV, hepatitisom B in C ter druge spolno prenosljive okužbe od januarja do avgusta 2024 v okviru projekta Expand.

	Spolni delavke in delavci	Migranti	Osebe, ki injicirajo droge
HIV	0/34 (0 %)	2/133 (1,5 %)	0/138 (0 %)
HBV			
HBsAg in anti HBc	0/8 (0 %)	2/131 (1,5 %)	1/116 (0,9 %)
anti HBc	0/8 (0 %)	12/131 (9,2 %)	3/116 (2,6 %)
anti HCV	0/20 (0 %)	6/132 (4,5 %)	27/113 (23,9 %)
sifilis	0/35 (0 %)	1/11 (9,1 %)	4/13 (30,8 %)

<i>N. gonorrhoeae</i> :			
bris rektuma	0/4 (0 %)		0/1 (0 %)
bris žrela	0/4 (0 %)	0/1 (0 %)	0/5 (0 %)
<i>N. gonorrhoeae</i> ,	0/30 (0 %)		0/23 (0 %)
<i>C. trachomatis</i> ,	3/30 (10,0 %)		0/23 (0 %)
<i>M. genitalium</i> ,	1/30 (3,3 %)		3/23 (13,0 %)
<i>T. vaginalis</i> :	0/30 (0 %)		2/23 (8,7 %)
bris vagine			

V primeru reaktivnega oziroma pozitivnega ali nejasnega rezultata se uporabnike napoti na nadaljnjo specialistično obravnavo oziroma zdravstveno oskrbo.

POVEZAVA V ZDRAVSTVENO OSKRBO

Povezava v zdravstveno oskrbo (angl. *linkage to care*) je bistven del storitve testiranja v skupnosti, saj uporabniku z zaznano okužbo omogoči čimprejšnji vstop v zdravstveni sistem in zdravljenje okužbe. Povezava lahko zajema pomoč pri pridobitvi termina za pregled v zdravstveni ustanovi, pomoč pri pridobivanju napotnice, spremljanje na nadaljnjo obravnavo v zdravstveno ustanovo na željo testiranca ipd. Podpora izvajalcev pri povezavi ranljivih uporabnikov olajša njihov vstop v zdravstveni sistem, saj ga sami morda ne bi zmogli, kar še zlasti velja za tujce, ki ne poznajo slovenskega jezika. Del dejavnosti testiranja je tudi celostna psihosocialna podpora za osebe, ki živijo s HIV; tudi to nudijo laični/vrstniški svetovalci.

Za potrebe povezave v zdravstveno oskrbo smo izvajalci testiranja v skupnosti vzpostavili dobro sodelovanje s Klinikom za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana (KIBVS). V tej ustanovi se obravnava vse osebe z reaktivnim ali nejasnim rezultatom testiranja na HIV in druge SPO (sifilis, gonoreja, HBV ter HCV). Glede na kraj testiranja in okužbo se uporabnike programa Odziv na HIV lahko usmeri tudi v druge zdravstvene ustanove po Sloveniji, vse uporabnike projekta Expand pa praviloma usmerjamo na KIBVS, kjer prejmejo ustrezno nadaljnjo oskrbo in zdravljenje.

Reaktivni oziroma pozitivni rezultati testiranj na *T. pallidum*, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium* in *T. vaginalis*, ki se izvajajo v okviru testiranja v skupnosti, omogočajo takojšnjo uvedbo terapije pri prvem obisku zdravnika, brez potrebe po nadaljnjem testiranju v zdravstveni ustanovi. Reaktivne rezultate testiranja na HIV, HBV in HCV je treba potrditi z dodatnimi preiskavami v zdravstveni ustanovi.

Eden od izzivov, s katerim smo se soočili pri izvajanju testiranja v skupnosti, tako v okviru programa Odziv na HIV kot v okviru projekta Expand, je bila vzpostavitev zaupanja pri ciljnih skupinah. Ker gre pri nagovarjanju k testiranju za poseganje na občutljivo področje spolnosti, spolno prenesenih okužb in uporabe drog, ki so stigmatizirane tako v slovenskem kot v okoljih, od koder prihajajo migranti, je proces ustvarjanja zaupanja dolgotrajen, poleg tega pa je treba migrante, ki prihajajo iz neevropskih okolij, pogosto ozavestiti o potrebi po testiranju, saj svojih dejanj marsikdaj ne dojemajo kot tveganih ali pa tveganj sploh ne poznajo.

Zagotavljanje rednega in zadostnega financiranja za nemoteno in kontinuirano dejavnost že od začetka delovanja testiranja v skupnosti predstavlja velik in še vedno ne popolnoma razrešen izziv. Čeprav je za program Odziv na HIV do novembra 2025 zagotovljeno sofinanciranje države, pa dodeljena sredstva, ki ne upoštevajo rasti števila uporabnikov, ne zadoščajo več za izvedbo nemotene testiranja na način, kot ga od izvajalcev terja stroka. Tako smo bili prisiljeni opustiti testiranje v nekaterih krajih po Sloveniji, v letu 2023 pa smo opustili tudi testiranje na okužbo s HCV in testiranje občutljivosti za antibiotike. Sofinanciranje projekta Expand, ki ga zdaj zagotavlja Evropska komisija, se bo izteklo s koncem leta 2025; glede na rezultate prvih osmih mesecev testiranja bi bilo nadaljevanje projekta smiselno. Vendar glede na trenutno stanje največjo skrb za nadaljnjo zdravstveno obravnavo in zdravljenje prinašajo osebe s pozitivnim izvidom testiranja, ki nimajo ustreznega zdravstvenega zavarovanja oziroma finančnega kritja zdravstvenih storitev. To so predvsem osebe z začasno zaščito in prosilci za mednarodno zaščito, zato se zastavlja vprašanje etičnosti testiranja teh oseb, če jim ni mogoče nuditi ustrezne zdravstvene oskrbe. Smiselno bi bilo torej razmisliti o sistemski ureditvi zagotavljanja zdravljenja osebam brez zavarovanja, še zlasti tistih stanj, ki ne pomenijo zgolj grožnje za okužene posameznike, ampak tudi tveganje za javno zdravje.

ZAKLJUČEK

Testiranje na okužbo s HIV v skupnosti se v Sloveniji izvaja za štiri ciljne skupine, pri katerih obstaja večje tveganje za okužbo s HIV, virusnimi hepatitis, od katerih se testira na dva najpomembnejša (HBV in HCV), ter SPO. Legebitrina testirna dejavnost v skupnosti za MSM pomembno prispeva k odkrivanju okužb s HIV in SPO med MSM v Sloveniji, kažejo pa se tudi že uspehi testiranj v okviru projekta Expand.

Testiranje v skupnosti je dejavnost, ki dopolnjuje in razbremenjuje delovanje zdravstvenega sistema. Organizacije civilne družbe, ki jo izvajajo, imajo dober dostop do ranljivih oziroma ciljnih skupin, zato lahko ustvarijo zaupanje, ki je eden od pogojev za uspešnost takšnega programa.

Uspeh testiranja v skupnosti je odvisen tudi od kakovosti sodelovanja med organizacijami, ki izvajajo testiranje, in medicinsko stroko. Slednja zagotavlja izvedbo laboratorijskih preiskav, usposabljanje laičnih izvajalcev in ostalo strokovno podporo ter vključevanje oseb z reaktivnimi oziroma pozitivnimi rezultati testiranj v zdravstveno oskrbo. V Sloveniji pri izvedbi obeh storitev, testiranj za MSM v okviru programa Odziv na HIV in testiranj za OID, migrante ter spolne delavke in delavce v okviru projekta Expand, civilna družba in medicinska stroka odlično sodelujeta, kar je lahko zgled tudi drugim potencialnim pobudam na področju skupnostnega zdravja.

LITERATURA

1. EURO HIV EDAT Project: Optimal linkage to care among MSM: a practical guide for CBVCT's and Points of Care [citirano 2024 Sept 17]. Dosegljivo na: <https://msm-checkpoints.eu/content/wp-content/uploads/2017/03/EURO-HIV-EDAT-WP-6-Practical-Guide-FINAL.pdf>.
2. World Health Organization (WHO): Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva: World Health Organization (WHO); 2019 [citirano 2024 Sept 17]. Dosegljivo na: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336323/9789241550581-eng.pdf?sequence=1>.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): Public health guidance on HIV, hepatitis B and C testing in the EU/EEA – An integrated approach. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2018 [citirano 2024 Sept 17]. Dosegljivo na: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/hiv-hep-testing-guidance_0.pdf.
4. Nacionalni inštitut za javno zdravje RS (NIJZ): Okužba s HIV v Sloveniji, Letno poročilo 2019. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje RS (NIJZ); 2020 [citirano 2024 Sept 17]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2021/05/hiv_letno_porocilo_2019_-_koncna_verzija-1.pdf.
5. Seme K, Mocilnik T, Fujs K, et al. Twenty-four mini-pool HCV RNA screening outside a blood transfusion setting: results of a 2-year prospective study. *J Virol Methods*. 2007;140(1–2):218–21.
6. Nacionalni inštitut za javno zdravje RS (NIJZ): Okužba s HIV v Sloveniji, Letno poročilo 2020. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje RS (NIJZ); 2021 [citirano 2024 Sept 19]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2021/05/06_hiv_letno_porocilo_2020_-_koncno-popravek.pdf.
7. Nacionalni inštitut za javno zdravje RS (NIJZ): Okužba s HIV v Sloveniji, Letno poročilo 2021. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje RS (NIJZ); 2022 [citirano 2024 Sept 19]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2022/12/letno_porocilo_hiv_2021_koncno.pdf.
8. Nacionalni inštitut za javno zdravje RS (NIJZ): Okužba s HIV v Sloveniji, Letno poročilo 2022. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje RS (NIJZ); 2023 [citirano 2024 Sept 19]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/wp-content/uploads/2023/11/Okuzba-s-HIV-v-Sloveniji-v-letu-2022.pdf>.
9. Nacionalni inštitut za javno zdravje RS (NIJZ): Okužba s HIV v Sloveniji, Podatki o prijavljenih primerih do vključno 20. novembra 2023. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje RS (NIJZ); 2023 [citirano 2024 Sept 19]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/wp-content/uploads/2023/11/Okuzba-s-HIV-v-Sloveniji-do-vkljucno-20.11.2023.pdf>.

ODPORNOST PROTI ANTIBIOTIKOM PRI *Neisseria gonorrhoeae* – POMEN SPREMLJANJA IN NADZORA

ANTIBIOTIC RESISTANCE IN *Neisseria gonorrhoeae* – THE IMPORTANCE OF SURVEILLANCE AND CONTROL

¹ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

² Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

KORESPONDENCA: mateja.brecl-jakob@mf.uni-lj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: gonoreja, odpornost proti antibiotikom, spremljanje, nadzor

Neisseria gonorrhoeae je pomemben povzročitelj spolno prenosljivih bolezni. Genetske lastnosti bakteriji omogočajo izjemno prilagodljivost pri razvoju odpornosti proti vsem antibiotikom, ki so se uporabljali ali se še uporabljajo pri zdravljenju gonoreje. Zaenkrat s prilagajanjem zdravljenja in posodabljanjem smernic uspešno zamejujemo možnost, da bi gonoreja postala neozdravljiva bolezen, predvsem po zaslugi natančnega in pravočasnega zaznavanja vseh morebitnih odklonov v občutljivosti *N. gonorrhoeae* za antibiotike. Tako kot v številnih drugih evropskih državah tudi v Sloveniji spremljanje in nadzor izvajamo v okviru programa Euro-GASP za spremljanje in nadzor odpornosti *N. gonorrhoeae*, v okviru katerega se z izbranimi metodami periodično tipizirajo in analizirajo tudi slovenski izolati.

Na podlagi zadnjih raziskav opazamo rast občutljivosti izolatov bakterije za širokospektralne cefalosporine in, nasprotno, rast odpornosti proti azitromicinu. Trend v zaznani fenotipski občutljivosti bakterije sovпада z izpodrivanjem klonalnega kompleksa genske skupine G1407, ki velja za mednarodni klon večkratne odpornosti z zmanjšano občutljivostjo ali odpornostjo proti širokospektralnim cefalosporinom s klonalnimi kompleksi NG-STAR genske skupine G12302 (NG-STAR CC63 in CC168) in novim kompleksom NG-STAR CC1031, ki je povezan predvsem z ekstrapenitalnimi

okužbami gonoreje pri moških, ki imajo spolne odnose z moškimi. Molekularno-epidemiološke analize so razgalile tudi izrazito rast števila okužb med mladimi heteroseksualnimi ženskami. Zaznane dinamične spremembe v odpornosti bakterije pozivajo k natančnemu in rednemu spremljanju dogajanja tudi v prihodnje, saj bomo le s stalnim in zanesljivim nadzorom ob ključnih spremembah pravočasno ukrepali in preprečili širjenje odpornih sevov *N. gonorrhoeae*.

ABSTRACT

KEY WORDS: *gonorrhea, antibiotic resistance, surveillance, control*

Neisseria gonorrhoeae is an important pathogen of sexually transmitted infections. The genetic characteristics of the bacterium allow for an extraordinary adaptability in the development of resistance to all antimicrobial agents previously used against gonorrhea. By adapting treatment and guidelines, we are currently succeeding in limiting the possibility of gonorrhea becoming an untreatable disease, mainly thanks to the accurate and timely detection of possible deviations in the susceptibility of *N. gonorrhoeae* to antimicrobial drugs. In Slovenia, surveillance and monitoring are carried out in cooperation with the Euro-GASP program, which monitors and tracks the resistance of *N. gonorrhoeae* using selected methods and regularly typing analyzes.

Based on recent studies, we observe an increase in the susceptibility of bacterial isolates to broad-spectrum cephalosporins and, conversely, an increase in resistance to azithromycin. The phenotypically observed trends in bacterial susceptibility coincide with the displacement of the clonal complex of the genetic group G1407, which is considered an international multidrug-resistant clone with reduced susceptibility or resistance to broad-spectrum cephalosporins, by clonal complexes of the genetic group G12302 (NG-STAR CC63 and CC168) and the new NG-STAR complex CC1031, that are primarily associated with extragenital gonorrhea infections in men who have sex with men. Molecular epidemiologic analyzes have also revealed a significant increase in infections in young heterosexual women. The observed dynamic changes in bacterial resistance require close and regular monitoring in the future, because only through constant and reliable surveillance can we react promptly and prevent the spread of resistant *N. gonorrhoeae* strains.

Okužba z bakterijo *Neisseria gonorrhoeae* je tako v Sloveniji kot v svetu velik javnozdravstveni problem, saj po zadnjih podatkih o pojavnosti spolno prenosljivih okužb zaseda drugo mesto, takoj za spolno prenosljivo klamidijsko okužbo (1, 2). Ob razvoju in uporabi zdravljenja z antibiotiki je bakterija postala izjemno prilagodljiva. Genetske lastnosti, kot je prevzem komponent odpornosti proti antibiotikom prek horizontalne transformacije dednega materiala s pomočjo pilusov in plazmidov, bakteriji dopuščajo sprotno izmenjavo genov z drugimi gonokoki in komenzalnimi bakterijami rodu *Neisseria* in tako omogočijo uspešno prilagajanje na spremembe (3, 4). Razvoj odpornosti bakterije proti vsem razredom antibiotikov, ki so se do zdaj uporabljali za izkustveno zdravljenje (sulfonamidi, penicilini, tetraciklini, fluorokinoloni, makrolidi in širokospektralni cefalosporini), je postal velika javnozdravstvena grožnja, ki poziva k zanesljivemu in rednemu spremljanju pojavljanja odpornosti ter opredelitvi mehanizmov odpornosti bakterije (5, 6, 7). Nevarnost, da bi okužba z *N. gonorrhoeae* postala neozdravljiva bolezen, se zaenkrat s prilagajanjem zdravljenja in posodabljanjem smernic uspešno zamejuje, vendar je natančno in pravočasno zaznavanje vseh morebitnih odklonov v občutljivosti *N. gonorrhoeae* za antibiotike bistvenega nacionalnega in globalnega pomena (5, 8).

V okviru programa Euro-GASP (angl. *European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme*) se v Evropski uniji in Evropskem gospodarskem prostoru redni nadzor odpornosti gonokokov izvaja že od leta 2006. Od začetka izolate gonokokov in epidemiološke podatke prispeva tudi Slovenija. Shranjevanje izolatov, dosledno spremljanje odpornosti bakterije in izvajanje tipizacije izbranih izolatov evropskega prostora pomembno prispeva k nadzoru in ukrepanju na področju širjenja in zdravljenja okužb z *N. gonorrhoeae* (9, 10, 11, 12, 13).

V prispevku bomo pojasnili pomen spremljanja in nadzora občutljivosti bakterije *Neisseria gonorrhoeae* za antibiotike in predstavili analizo podatkov o občutljivosti izolatov *N. gonorrhoeae*, osamljenih iz vzorcev posameznikov, ki so bili ob sumu na okužbo gonoreje poslani v slovenske laboratorije v okviru rutinske mikrobiološke diagnostike od leta 2020 dalje.

MATERIALI IN METODE

V raziskavi smo retrogradno zajeli podatke o občutljivosti bakterije *N. gonorrhoeae* od leta 2020 dalje, vključno s podatki osamljenih izolatov do konca septembra 2024. Analizirali smo podatke 1014 bakterijskih izolatov, ki smo jih na Inštitutu za

mikrobiologijo in imunologijo Univerze v Ljubljani osamili iz kužnin posameznikov, ki so bile poslone v okviru redne mikrobiološke diagnostike z namenom potrditve okužbe z gonokokom iz ambulant ali bolnišnic Osrednjeslovenske regije (565 oziroma 55,7 %) in do novembra 2023 v okviru projekta Legebitra (300 oziroma 29,6 %). Vključeni so bili tudi izolati, katerih kulturo smo prejeli iz drugih laboratorijev območnih enot Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano – NLZOH v skupnem deležu 14,6 % (Maribor 108, Celje 28, Koper 8, Murska Sobota 4) in en izolat, poslan v letu 2020 iz bolnišničnega laboratorija Splošne bolnišnice Nova Gorica.

Brisi kužnin so bili po standardnem mikrobiološkem postopku zasejani na čokoladni agar (ČA) in selektivno gojišče VCA3 (Biomerieux). Po inkubaciji do 72 ur v termostatu v atmosferi z dodanim CO₂ pri 35±2 °C je bila s standardnimi metodami (MALDI-TOF) ter dodatnimi testi ugotavljanja oksidaze in katalaze izvedena identifikacija bakterijskih kolonij, poraslih na gojišču.

Pri vseh bakterijskih izolatih je bila testirana občutljivost za penicilin, cefiksim, ceftriakson, azitromicin, ciprofloksacin, tetraciklin in spektinomycin. Minimalna inhibitorna koncentracija – MIK (angl. *minimal inhibitory concentration*) je bila določena z metodo gradient difuzije z Etesti (mg/l) po navodilih proizvajalca (Biomerieux). Ugotavljanje izločanja betalaktamaze je potekalo z metodo nitrocefinskega diska. MIK je bil interpretiran po evropskem standardu za testiranje protimikrobne občutljivosti EUCAST (angl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* – EUCAST). Nadzor kakovosti je bil zagotovljen z uporabo izbranega WHO referenčnega bakterijskega seva *N. gonorrhoeae*.

REZULTATI

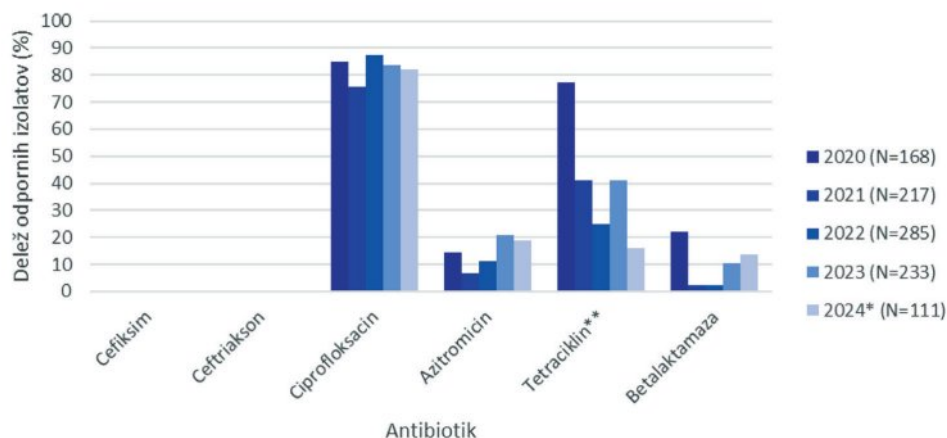
Skupno smo v obdobju od 1. januarja 2020 do 30. septembra 2024 iz kužnin osamili 1014 izolatov bakterije *N. gonorrhoeae*. Pri analizi smo upoštevali zgolj prvi izolat znotraj ene epizode bolezni (= 28 dni) in navodilo Evropskega centra za preventivo in nadzor bolezni (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) za prednostno upoštevanje izolatov v zaporedju: žrelo, zadnjik in sečnica pri moških ter žrelo, maternični vrat, anogenitalne kužnine (nožnica, zadnjik, sečnica) pri ženskah (14).

Iz kužnin moških v starosti od 16 do 76 let smo osamili 941 (92,8 %) izolatov (povprečna starost: 38 let), iz kužnin žensk v starosti od 17 do 67 let pa 71 (7 %) izolatov (povprečna starost: 34 let), dve osebi se nista identificirali ne kot moški ne kot ženska (povprečna starost: 25 let). Glede na vrsto kužnine so prevladovali brisi

sečnice (45,8 %), sledili so brisi rektuma (25,8 %) in žrela (15 %). Bakterija je bila v posameznih primerih osamljena tudi iz primarno sterilnih kužnin, kot so kri, punktati kolena, iz materničnega vložka, pa tudi iz rane na roki in urina ter pri štirih odraslih posameznikih iz očesne veznice.

Čeprav incidenca gonoreje v zadnjih letih v Sloveniji narašča, število izolatov *N. gonorrhoeae*, ki jih osamimo v mikrobioloških laboratorijih, od leta 2022 dalje upada zaradi vse pogostejše uporabe molekularne diagnostike pri dokazovanju okužbe z gonokoki. Prednost molekularnih metod je v tem, da so hitrejša in da rezultat testa ni odvisen od transportnih pogojev kliničnega vzorca. *N. gonorrhoeae* je namreč izredno občutljiva za okoljske dejavnike, zato je za uspešno kultivacijo nujen hiter transport brisa, ki mora biti shranjen v posebno transportno gojišče z dodatkom oglja. Žal se z vse bolj razširjeno uporabo molekularne diagnostike, ki ponekod že nadomešča kultivacijo, izgubljajo pomembni podatki o občutljivosti krožečih klonalnih kompleksov, ki se lahko hitro zamenjajo, ter zmanjšuje zbirka izolatov, ki so na voljo za molekularno-epidemiološke raziskave.

Zmanjšana občutljivost izolatov za testirane antibiotike oziroma odpornost proti njim za celotno obdobje je predstavljena na Sliki 1. V zadnjem petletnem obdobju zaenkrat še nismo zaznali odpornosti proti cefalosporinom razširjenega spektra, opazamo pa trend povečevanja odpornosti proti azitromicinu, ki se je s slabih 7 % v letu 2021 v naslednjih dveh letih povišala na 21 %. V prvi polovici leta 2024 zbrani izolati nakazujejo na skoraj 19-odstotno odpornost. Odpornost proti ciprofloksacinu ostaja visoka in v zadnjih treh letih presega 80 %. Odpornost proti tetraciklinom v zadnjih štirih letih niha med 20 in 41 %. Za celotno obdobje smo MIK za tetraciklin interpretirali po standardu EUCAST različice 14.0, veljavne od 1. 1. 2024, ki opredeljuje odpornost proti tetraciklinu pri razmejitveni vrednosti MIK > 0,5 mg/l. Kategorija »I« (do 2023 opredeljena kot MIK > 0,5 mg/l in < 1 mg/l) ne obstaja več. Betalaktamaza je bila v petletnem obdobju ugotovljena pri 88 izolatih (8,7%).



Slika 1. Fenotipska odpornost proti antibiotikom bakterije *Neisseria gonorrhoeae* v Sloveniji v obdobju januar 2020– september 2024. * za leto 2024 so zajeti izolati do 30. septembra 2024 ** MIK za tetraciklin je za celotno obdobje interpretiran po standardu EUCAST različice 14.0, veljavne od 1. 1. 2024. Kategorija »I« (do 2023 opredeljena kot MIK > 0,5 mg/l in < 1 mg/l) ne obstaja več. Razmejitvena vrednost, ki opredeljuje odpornost proti tetraciklinu, je od 2023 dalje MIK > 0,5 mg/l.

RAZPRAVA

Leta 2009 so na Japonskem zaznali pojav izolata bakterije z visoko stopnjo odpornosti proti ceftriaksonu (15, 16). Izolati iz skupine ekstremno odpornih bakterij (angl. *extensively drug-resistant*, XDR) so se začeli nato pojavljati tudi v Franciji (17) in Španiji (18).

Poročilo, ki je zajelo izbrane izolate iz več evropskih držav v obdobju 2009–2010, je na podlagi tipizacijskih molekularnih metod razkrilo prevladovanje NG-MAST (angl. *Neisseria gonorrhoeae* Multi-Antigen Sequence Typing) genske skupine G1407 (23 % vseh izolatov), ki je povezana z odpornostjo proti ciprofloksacinu, z zmanjšano občutljivostjo za cefiksīm in povečano minimalno inhibitorno koncentracijo za ceftriakson in azitromicin (10). Prevlada te genske skupine se je v naslednjih letih postopno znižala na 16,5 % (2013), 2,1 % (2018) in 0,9 % (2020). Opaziti je bilo tudi preusmeritev pojavnosti te genske skupine iz populacije moških, ki imajo spolne odnose z moškimi (MSM), v populacijo heteroseksualnih posameznikov (11, 12, 13).

Zadnja večja raziskava odpornosti slovenskih izolatov bakterije *N. gonorrhoeae* v obdobju med letoma 2006 in 2012, ki je temeljila na molekularnih tipizacijskih metodah, je tudi pri nas pokazala prevlado sekvenčnega tipa ST1407 genske skupine G1407 (9 % vseh izbranih slovenskih izolatov), ki velja za mednarodni klon večkratne odpornosti z zmanjšano občutljivostjo ali z odpornostjo proti širokospektralnim cefalosporinom. Na srečo se je pojavnost tega klona v Sloveniji od leta 2009 do 2012 postopno zmanjševala zaradi pojavnosti drugih, bolj občutljivih klonov genskih skupin G21, G1195 in G2992 (19). Tudi v ostalem evropskem prostoru zmanjševanje pojavnosti genske skupine G1407 sovпада z naraščanjem občutljivosti bakterije za cefiksim in ceftriakson (12, 20). V Sloveniji v zadnjih letih nismo zaznali odpornosti proti cefalosporinom. Kljub temu pa globalno še vedno opažajo sporadično pojavljanje izolatov z odpornostjo proti ceftriaksonu, tudi s hkratno odpornostjo proti azitromicinu (21, 22, 23, 24). Kljub ugodnemu trendu večje občutljivosti izolatov za cefalosporine pa raziskave v letih 2018 in 2020 kažejo, da se delež odpornosti bakterije proti azitromicinu povečuje na račun prevladujočih klonalnih kompleksov NG-STAR genske skupine G12302 (NG-STAR CC63 in CC168) in novega kompleksa NG-STAR CC1031, ki je povezan predvsem z ekstragenitalnimi okužbami gonoreje pri MSM (13). Leta 2018 se je delež izolatov, odpornih proti azitromicinu, povečal na 8 % in po raziskavi leta 2020 vztraja na 9,5 % (13, 20). V poročilu ECDC o protimikrobni občutljivosti gonokokov za leto 2022 navajajo povečanje deleža odpornih izolatov proti azitromicinu s 14,2 % v letu 2021 na 25,6 % v letu 2022. Od tega je vsaj polovica evropskih držav poročala tudi o izolatih z visoko stopnjo odpornosti proti azitromicinu ($\text{MIK} \geq 256 \text{ mg/l}$) (25). Odpornost slovenskih izolatov proti azitromicinu od leta 2020 dalje je ocenjena na 14,5 % (povprečje 4,5 leta). V tem obdobju smo zaznali štiri izolate z visoko stopnjo odpornosti proti azitromicinu, tri v letu 2023 in enega v letu 2021.

Odpornost proti ciprofloksacinu je v obdobju od 2020 do septembra 2024 med slovenskimi izolati v povprečju ocenjena na 82,8 % in ostaja tudi v večini evropskih držav na visoki ravni (13). Tetraciklini se za zdravljenje gonoreje ne uporabljajo že več desetletij, zato tudi rednega spremljanja na ravni Evrope ni bilo. V zadnjih letih pa so se začele pojavljati objave o vplivu uporabe doksiciklina v sklopu preventivnega zdravljenja po izpostavitvi tveganemu spolnemu stiku (angl. *doxycycline postexposure prophylaxis*, *doxy-PEP*) na pojavnost spolno prenosljivih okužb, tudi gonoreje. Ameriški Centri za nadzor nad nalezljivimi boleznimi (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) priporočajo svetovanje z možnostjo tovrstnega zdravljenja pri MSM in transspolnih ženskah, ki so imeli v zadnjem letu vsaj eno spolno prenosljivo bolezen, predvsem sifilis, klamidijo in gonorejo (26). Vpliv na zmanjšanje incidence gonoreje v populaciji MSM so opazili prav v Združenih državah Amerike (27),

medtem ko v Evropi statistično značilne spremembe v številu primerov gonoreje med uporabniki doksicilin-PEP niso zaznali, kar gre najverjetneje pripisati visokemu deležu odpornosti bakterije proti tetraciklinom v Evropi (28). V Sloveniji testiranje izolatov za tetracikline še vedno izvajamo v sklopu rutinske mikrobiološke diagnostike. Podatki testiranih izolatov kažejo visok delež odpornosti proti tetraciklinom, ki je v obdobju od leta 2020 do danes v povprečju znašala 40,1 %. Padec odpornosti proti tetraciklinu v letu 2024 bi morda lahko bil tudi posledica dejstva, da v analizo niso bili več vključeni izolati preiskovancev iz programa Legebitra, kjer se testiranje odpornosti v letu 2024 ni izvajalo.

V Sloveniji v zadnjih letih opazamo večjo rast števila primerov gonoreje med moškimi, predvsem MSM (1). Vsekakor ne gre zanemariti dejstva, da smo v letih 2021 in 2022 zaznali tudi izrazito povečanje števila primerov med ženskami, starimi 20–24 let (1). Tudi epidemiološko poročilo ECDC za leto 2022 navaja naraščanje števila primerov gonoreje pri mladih ženskah v starosti 20–24 let, ki se je v primerjavi z letom 2021 povečalo za 63 % (29). Nerlander s sodelavci je prav tako objavila raziskavo, kjer so v isti starostni skupini mladih žensk iz 15 evropskih držav v obdobju 2022–2023 zaznali od 75 do 89 % več prijavljenih primerov, kot se je pričakovalo glede na preteklo obdobje 2015–2019 (30).

Čeprav je gonoreja v Sloveniji v večjem deležu še vedno prisotna med MSM, kjer je ta v letu 2022 ocenjen na 60 % vseh prijavljenih primerov gonoreje, pa je povečanje števila okužb med mladimi, predvsem ženskami, skrb vzbujajoče. Morebitna okužba z *N. gonorrhoeae* ima lahko v tej populaciji precejšen vpliv na plodnost in v primerih, ko ostane neodkrita, pripomore k številnim zapletom na področju ženskega reproduktivnega zdravja (29). Na mestu je vprašanje, ali je naraščanje števila okužb posledica drugačnih spolnih praks v najbolj spolno aktivni populaciji, ali so krožeči sevi bakterije v tej populaciji bolj prenosljivi in se zato lažje širijo med mladimi oziroma povzročajo okužbo brez simptomov ali z blažjimi simptomi, zaradi katere ta ostane neprepoznana (29, 31, 32).

Genetsko ozadje bakterij *N. gonorrhoeae*, ki v zadnjih letih prispevajo k povečani pojavnosti gonoreje med mladimi heteroseksualnimi posamezniki, za zdaj ostaja nejasno. Pristop z opredelitvijo genoma izoliranih bakterij in ugotavljanjem virulentnih dejavnikov pomembno prispeva k razjasnitvi tovrstnega pojava v Evropi in svetu (32). V ta namen ECDC v dokumentu najnovejšega poročila poziva k dodatnemu zbiranju epidemioloških podatkov in k molekularnim preiskavam s tipizacijo izolatov za molekularno-epidemiološke analize in ugotavljanje raznolikosti izoliranih sevov, ki se širijo v določenih populacijah, kjer opazamo naraščanje števila okužb (29).

Opazovane dinamične spremembe v prevladovanju različnih genskih skupin NG-MAST in klonalnih kompleksov NG-STAR pozivajo k natančnemu in rednemu spremljanju dogajanja tudi v prihodnje, s poudarkom na metodah sekvenciranja naslednje generacije, ki je postalo temelj za natančno proučevanje mikroorganizmov. Le na podlagi stalnega in zanesljivega nadzora bo mogoče ob ključnih spremembah pravočasno ukrepati in preprečiti širjenje odpornih sevov bakterije.

LITERATURA

1. Klavs I, Berlot L, Kustec T, et al. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji v letu 2022. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji. 2024;1–22. [citirano 2024 Okt 1] Dostopno na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/spremljanjenalezljivih-bolezni/spolno-prenesene-okuzbe-v-sloveniji/>.
2. Jensen JS, Unemo M. Antimicrobial treatment and resistance in sexually transmitted bacterial infections. *Nat Rev Microbiol.* 2024;22(7):435–450.
3. Unemo M, Seifert HS, Hook EW 3rd, Hawkes S, Ndowa F, Dillon JR. Gonorrhoea. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):79.
4. Raisman JC, Fiore MA, Tomin L, et al. Evolutionary paths to macrolide resistance in a *Neisseria* commensal converge on ribosomal genes through short sequence duplications. *PLoS One.* 2022;17(1):e0262370.
5. WHO. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. Geneva: World Health Organization; 2021 [citirano 2024 Okt 1] Dostopno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>.
6. Unemo M, Lahra MM, Escher M, et al. WHO global antimicrobial resistance surveillance for *Neisseria gonorrhoeae* 2017–2018: a retrospective observational study. *Lancet Microbe.* 2021;2:e627–36.
7. Unemo M, Lahra MM, Cole M, et al. World Health Organization Global Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program (WHO GASP): Review of new data and evidence to inform international collaborative actions and research efforts. *Sex Health.* 2019;16:412–25.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Response plan to control and manage the threat of multi- and extensively drug-resistant gonorrhoea in Europe – Indicator monitoring 2019. Stockholm: ECDC; 2021.
9. Martin IMC, Hoffmann S, Ison CA. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI): the first combined antimicrobial susceptibility data for *Neisseria gonorrhoeae* in Western Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(3):587–93.
10. Chisholm SA, Unemo M, Quayle N, et al. Molecular epidemiological typing within the European Gonococcal Antimicrobial Resistance Surveillance Programme reveals predominance of a multidrug-resistant clone. *Euro Surveill.* 2013;18:20358.
11. Harris SR, Cole MJ, Spiteri G, et al; Euro-GASP study group. Public health surveillance of multidrug-resistant clones of *Neisseria gonorrhoeae* in Europe: a genomic survey. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:758–68.
12. Sánchez-Busó L, Cole MJ, Spiteri G, et al.; Centre for Genomic Pathogen Surveillance and the Euro-GASP study group. Europe-wide expansion and eradication of multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* lineages: a genomic surveillance study. *Lancet Microbe.* 2022;3:e452–e63.
13. Golparian D, Cole MJ, Sánchez-Busó L, et al. Antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Europe in 2020 compared with in 2013 and 2018: a retrospective genomic surveillance study. *Lancet Microbe.* 2024;5(5):e478–e488.

14. European Centre for Disease Prevention and Control. TESSy – The European Surveillance System. Gonococcal Antimicrobial Surveillance Reporting Protocol 2024. Euro-GASP Surveillance data for 2023. Stockholm: ECDC; 2024.
15. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, et al. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3538–3545.
16. Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, et al. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:148–149.
17. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, et al. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:1273–1280.
18. Camara J, Serra J, Ayats J, et al. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1858–1860.
19. Jeverica S, Golparian D, Matičič M, et al. Phenotypic and molecular characterization of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Slovenia, 2006–12: rise and fall of the multidrug-resistant NG-MAST genogroup 1407 clone? *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(6):1517–25.
20. Day MJ, Jacobsson S, Spiteri G, et al. Significant increase in azithromycin „resistance“ and susceptibility to ceftriaxone and cefixime in *Neisseria gonorrhoeae* isolates in 26 European countries, 2019. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):524.
21. Poncin T, Fouere S, Braille A, et al. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* failing treatment with ceftriaxone and doxycycline in France, November 2017. *Euro Surveill*. 2018;23(21):1800264.
22. Eyre DW, Sanderson ND, Lord E, et al. Gonorrhoea treatment failure caused by a *Neisseria gonorrhoeae* strain with combined ceftriaxone and high-level azithromycin resistance, England, February 2018. *Euro Surveill*. 2018;23(27):1800323.
23. Jennison AV, Whiley D, Lahra MM, et al. Genetic relatedness of ceftriaxone-resistant and high-level azithromycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* cases, United Kingdom and Australia, February to April 2018. *Euro Surveill*. 2019;24(8):1900118.
24. Pleininger S, Indra A, Golparian D, et al. Extensively drug-resistant (XDR) *Neisseria gonorrhoeae* causing possible gonorrhoea treatment failure with ceftriaxone plus azithromycin in Austria, April 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(24):2200455.
25. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in the European Union/European Economic Area, 2022. Stockholm: ECDC; 2024.
26. Bachmann LH, Barbee LA, Chan P, et al. CDC Clinical Guidelines on the Use of Doxycycline Postexposure Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infection Prevention, United States, 2024. *MMWR Recomm Rep*. 2024;6;73(2):1–8.
27. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, et al. Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. *N Engl J Med*. 2023;388(14):1296–1306.
28. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):308–317.
29. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonorrhoea. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024.
30. Nerlander L, Champezou L, Gomes Dias J, et al. Sharp increase in gonorrhoea notifications among young people, EU/EEA, July 2022 to June 2023. *Euro Surveill*. 2024;29(10):2400113.
31. Pedersen TR, Wessman M, Lindegaard M, et al. Gonorrhoea on the rise in Denmark since 2022: distinct clones drive increase in heterosexual individuals. *Euro Surveill*. 2024;29(7):2400059.
32. van Hal SJ, Whiley DM, Le T, et al. Rapid expansion of *Neisseria gonorrhoeae* ST7827 clone in Australia, with variable ceftriaxone phenotype unexplained by genotype. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(9):2203–08.

***Mycoplasma genitalium* IN ODPORNOST PROTI ANTIBIOTIKOM**

***Mycoplasma genitalium* AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE**

¹ Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Center za medicinsko mikrobiologijo Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano, Prvomajska 1, 2000 Maribor

² Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

³ Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje, Center za medicinsko mikrobiologijo Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano, Gregorčičeva 5, 3000 Celje

KORESPONDENCA: jure.crepinsek@nlzoh.si

IZVLEČEK

Ključne besede: spolno prenosljive okužbe, *Mycoplasma genitalium*, odpornost proti antibiotikom, makrolidi, fluorokinoloni

Izhodišča: *Mycoplasma genitalium* je pomemben povzročitelj spolno prenosljivih okužb. Naraščajoča odpornost proti zdravilom izbora, makrolidom in fluorokinolonom, predstavlja pomemben izziv zdravljenja okužb z *M. genitalium*. V prispevku se osredotočamo na pojavnost *M. genitalium* v Sloveniji in izzive, povezane z odpornostjo proti antibiotikom.

Metode: V tem retrospektivnem pregledu smo analizirali podatke o testiranju na okužbo z *M. genitalium* in odpornost proti antibiotikom v dveh največjih slovenskih mikrobioloških ustanovah od januarja 2018 do junija 2024. Vzorce smo preiskovali z metodo PCR v realnem času za detekcijo specifičnih mutacij, odgovornih za odpornost proti makrolidom (azitromicin) in fluorokinolonom (moksifloksacin).

Rezultati: V obdobju od 2018 do 2023 smo testirali 29.076 vzorcev na *M. genitalium*, od tega je bilo 759 (2,6 %) pozitivnih. Rezultati so pokazali naraščajočo prevalenco odpornosti proti makrolidom, ki je v zadnjih letih presegla 50 %. Odpornost proti fluorokinolonom je bila v opazovanem obdobju prisotna v 23,9 % primerov okužb.

Te ugotovitve kažejo na rastočo težavo z odpornostjo, kar ima resne posledice za zdravljenje okužb.

Zaključki: Povečanje odpornosti *M. genitalium* proti antibiotikom je resen javnozdravstveni izziv. Natančna molekularna diagnostika je ključna za ustrezno zdravljenje in preprečevanje širjenja odpornih sevov. Za učinkovito obvladovanje okužb je nujno testiranje bolnikov in prilagoditev terapevtskih pristopov na podlagi ugotovitev o odpornosti sevov.

ABSTRACT

Key words: *sexually transmitted infections, Mycoplasma genitalium, antimicrobial resistance, macrolides, fluoroquinolones*

Background: *Mycoplasma genitalium* is an important cause of sexually transmitted infections. A significant challenge in treating *M. genitalium* infections is the increasing resistance to first-line antibiotics, macrolides and fluoroquinolones, which complicates the search for effective therapeutic options. This article focuses on the prevalence of *M. genitalium* in Slovenia and the challenges related to antibiotic resistance.

Methods: In this retrospective study, we analyzed data on *M. genitalium* testing and antibiotic resistance from two major microbiological institutions in Slovenia from January 2018 to June 2024. Samples were analyzed using real-time PCR to detect specific mutations responsible for resistance to macrolides (azithromycin) and fluoroquinolones (moxifloxacin).

Results: Between 2018 and 2023, we tested 29,076 samples for *M. genitalium*, of which 759 (2.6%) were positive. The results showed an increasing prevalence of macrolide resistance, which has surpassed 50% in recent years. Resistance to fluoroquinolones was present in 23.9% of cases. These findings indicate a growing problem with resistance, which has serious implications for the treatment of infections.

Conclusions: The increasing antibiotic resistance of *M. genitalium* is a significant public health challenge. Accurate molecular diagnostics are essential for proper treatment and preventing the spread of resistant strains. To effectively manage infections, further testing and adjustment of therapeutic approaches based on resistance findings are necessary.

Mycoplasma genitalium (tudi *Mycoplasma genitalium*, *M. genitalium*) je drobna bakterija, ki kolonizira sluznice urogenitalnih poti in povzroča spolno prenosljive okužbe (SPO). Prvič so jo osamili leta 1981 iz kliničnih vzorcev moških z negonokoknim uretritisom, kjer so rast bakterije dosegli s specializiranim gojiščem in dolgotrajnim gojenjem bakterije (1). Preučevanje bakterije in njene vloge v bolezenskem procesu je zaradi zahtevnega in dolgotrajnega gojenja potekalo zelo počasi, vse do razvoja molekularnih diagnostičnih metod, ki so olajšale in pospešile rutinsko diagnostiko okužb (2, 3).

M. genitalium je danes nedvomno povezana z negonokoknim in neklamidijskim uretritisom pri moških. Pri moških z uretritisom je prevalenca mikoplazemskih okužb med 10 in 35 %, medtem ko je v splošni populaciji nižja, ocenjuje se na 1 do 3,3 % (2). Po podatkih iz raziskave o spolno prenosljivih okužbah v Sloveniji je pri splošni populaciji (2016/2017) prevalenca *M. genitalium* 0,5 % pri moških in 0,3 % pri ženskah (4).

Pri ženskah lahko *Mycoplasma genitalium* povzroča urethritis, cervicitis in medenično vnetno bolezen, kar lahko vodi do reproduktivnih zapletov. Obstajajo dokazi, ki kažejo na povezavo med okužbo z *M. genitalium* ter povečanim tveganjem za spontani splav in prezgodnji porod. Kljub temu je prevalenca te bakterije pri nosečnicah relativno nizka, kar zmanjšuje verjetnost, da bi bila *M. genitalium* glavni vzročni dejavnik teh zapletov. Tudi povezava med prisotnostjo bakterije in neplodnostjo še vedno ni pojasnjena. Glede na nekatere študije naj bi povzročala tubarno neplodnost (5), medtem ko v drugih raziskavah te povezave niso mogli potrditi (6).

Zaradi svojih edinstvenih bioloških značilnosti, kot sta majhen genom in odsotnost celične stene, se *M. genitalium* razlikuje od večine drugih bakterijskih patogenov. Bakterija je naravno odporna proti betalaktamskim antibiotikom, zato smo pri zdravljenju omejeni na uporabo makrolidov (vežejo se na ribosomalno podenoto 50S in preprečijo sintezo proteinov), fluorokinolonov (inhibirajo DNK-girazo in topoizomerozo IV ter preprečijo pomnoževanje bakterijske DNK) in tetraciklinov. Glede na evropske smernice je zdravilo izbora pri zdravljenju okužbe azitromicin. V primeru odpornosti proti makrolidom je zdravilo drugega izbora moksifloksacin, medtem ko so tetraciklini za zdravljenje razmeroma neučinkoviti (2).

Odpornost *M. genitalium* proti antibiotikom se je v zadnjih letih povečala, kar močno vpliva na zdravljenje okužb. Fenotipsko določanje odpornosti je zaradi zahtevnega

gojenja bakterije oteženo. Zato določanje odpornosti temelji predvsem na molekularni detekciji specifičnih točkovnih mutacij in na kliničnih informacijah o neuspešnem zdravljenju. Odpornost *M. genitalium* proti makrolidom je posledica točkovnih mutacij v domeni V gena 23S rRNK, predvsem na mestih A2058 ali A2059 (številčenje glede na *Escherichia coli*). Odpornost proti fluorokinolonom je lahko posledica nekaterih mutacij v regijah kinolonskih odpornostnih determinant genov za topoizomerozo IV *parC* in DNK-girazo *gyrA*. Najmočnejše so z odpornostjo povezane mutacije *parC*, ki privedejo do substitucij aminokislin na mestih S83 ali D87 (številčenje glede na *M. genitalium*) (7).

Diagnostika *M. genitalium* temelji na pomnoževanju tarčne nukleinske kisline (NK) bakterije z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) v realnem času in s pomnoževanjem, posredovanim s prepisovanjem (angl. *transcription-mediated amplification*, TMA). Komercialno dostopni diagnostični testi pogosto omogočajo hkratno določanje NK *M. genitalium* in drugih povzročiteljev SPO, najpogostejše *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* ter ostalih urogenitalnih mikoplazem (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* in *Ureaplasma urealyticum*) (5). Nabor ustreznih vzorcev za izvedbo preiskave se lahko od testa do testa razlikuje, splošnih smernic ni. Pri sumu na urogenitalno okužbo sta pri moških vzorca izbora običajno prvi curek urina in bris sečnice, pri ženskah pa bris vagine ali materničnega vratu. Primerna kužnina pri moških, ki imajo spolne odnose z moškimi (MSM), je tudi bris zadnjika (2, 5).

Diagnostični testi za dokazovanje odpornosti *M. genitalium* proti makrolidom in fluorokinolonom omogočajo zaznavo točkovnih mutacij. Testiranje lahko izvajamo z metodo PCR v realnem času ali s sekvenciranjem (5). Dokazovanje točkovnih mutacij, ki vplivajo na odpornost *M. genitalium*, je v Sloveniji dostopno v Laboratoriju za diagnostiko okužb z atipičnimi bakterijami (KLM) Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani (IMI), kjer po dogovoru z naročnikom iz vzorca izvedejo preiskavo na prisotnost točkovnih mutacij, odgovornih za odpornost proti makrolidom (angl. *macrolide resistance-associated mutations*, MRM) in v primeru pozitivnega rezultata še preiskavo na prisotnost mutacij, povezanih z odpornostjo proti fluorokinolonom (angl. *fluoroquinolone resistance-associated mutations*, QRAM).

Odpornost bakterij proti antibiotikom predstavlja resen javnozdravstveni izziv. Ustrezno testiranje in učinkovito zdravljenje sta ključna za preprečevanje širjenja bakterije in zaježitev razvoja odpornosti, zato je natančna diagnostika odpornih sevov še toliko pomembnejša. Retrospektivno smo pregledali laboratorijske podatke

o testiranju na *M. genitalium*, ki smo jih v okviru diagnostike bakterijskih spolno prenosljivih okužb z molekularnimi metodami v obdobju od januarja 2018 do vključno junija 2024 izvedli v dveh največjih slovenskih ustanovah, ki delujeta na področju mikrobiološke strokovne zdravstvene dejavnosti – Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano (NLZOH) in IMI. Zbrali smo priložnostni nabor na *M. genitalium* pozitivnih vzorcev iz obravnavanega obdobja in jih testirali na prisotnost mutacij, odgovornih za odpornost. Z rezultati smo želeli predstaviti obseg odpornosti *M. genitalium* v Sloveniji ter poudariti pomen ustreznega testiranja in zdravljenja na podlagi molekularnega določanja odpornosti proti antibiotikom.

METODE

PACIENTI, VZORCI IN IZBOR PODATKOV

Podatke o pacientih in vzorcih za pregled odkritih SPO z bakterijami *M. genitalium*, *C. trachomatis* in *N. gonorrhoeae* iz laboratorijskega informacijskega sistema MBL (SRC Infonet, Slovenija) smo pridobili od podjetja SRC Infonet. Zbrali smo podatke o pacientih, ki smo jih v okviru redne zdravstvene dejavnosti diagnostike bakterijskih SPO z vpeljanimi molekularnimi metodami v obdobju od januarja 2018 do vključno junija 2024 pregledali v laboratoriju KLM IMI in v laboratorijih Centra za medicinsko mikrobiologijo (CMM) NLZOH.

V laboratoriju KLM IMI so pripravili pregled rezultatov testiranja 605 kliničnih vzorcev z dokazano *M. genitalium* na prisotnost mutacij, povezanih z odpornostjo proti azitromicinu in moksifloksacinu (Allplex™ MG & AziR Assay in Allplex™ MG & MoxiR Assay, Seegene, Republika Koreja) na aparatu CFX96 Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, ZDA).

Arhivirane klinične vzorce, v katerih smo v obdobju od januarja 2018 do vključno junija 2024 v laboratorijih CMM NLZOH dokazali prisotnost *M. genitalium*, smo zbrali v Laboratoriju za klinično molekularno mikrobiologijo OMM Maribor, kjer smo jih testirali na prisotnost mutacij, odgovornih za odpornost proti makrolidom in fluorokinolonom. Nabor 157 vzorcev smo pridobili iz OMM Maribor (110), OMM Celje (34), OMM Koper (8) in OMM Novo mesto (5).

DOLOČANJE TOČKOVNIH MUTACIJ ODPORNOSTI PROTI ANTIBIOTIKOM

Bakterijsko DNK smo izolirali iz 200 µl vzorca s kompletom reagentov Viral DNA and RNA Extraction Kit na avtomatiziranem sistemu Generotex 96 (XI'an TianLong Science and Technology Co., Ltd., Ljudska republika Kitajska). Vzorcem urina smo pred izolacijo dodali 10 µl interne kontrole, ki je del kompletov reagentov Allplex™

MG & AziR in Allplex™ MG & MoxiR Assay (Seegene). Po izolaciji smo DNK v nadaljnjih postopkih uporabili takoj ali jo do uporabe shranili pri -20°C .

Vzorci, ki smo jih prejeli iz OMM Celje, so bili že izolirana bakterijska DNK. Izolacijo DNK iz kliničnih vzorcev so izvedli s kompletom reagentov STARMag 96×4 Universal Cartridge Kit na avtomatiziranem sistemu Microlab Nimbus IVD (Hamilton Company, Združene države Amerike) ali s kompletom reagentov STARMag 96 ProPrep na avtomatiziranem sistemu SEEPREP32 (Seegene). Po izolaciji so DNK shranili pri -20°C .

Določanje mutacij, povezanih z odpornostjo *M. genitalium* proti antibiotikom, smo izvedli s kompleti reagentov Allplex™ MG & AziR Assay (Seegene) in Allplex™ MG & MoxiR Assay (Seegene). Test Allplex™ MG & AziR Assay (Seegene) je namenjen detekciji *M. genitalium* in določanju odpornosti te bakterije proti azitromicinu. Poleg tarčnega zaporedja za *M. genitalium* zaznava mutacije A2059T, A2058T, A2058C, A2058G, A2059C in A2059G gena 23S rRNK. Test Allplex™ MG & MoxiR Assay (Seegene) je namenjen detekciji *M. genitalium* in določanju odpornosti te bakterije proti moksifloksacinu. Poleg tarčnega zaporedja za *M. genitalium* zaznava mutacije A247C/S83R, G248A/S83N, G248T/S83I, G259A/D87N, G259C/D87H in G259T/D87Y gena *parC*.

ANALIZA PODATKOV

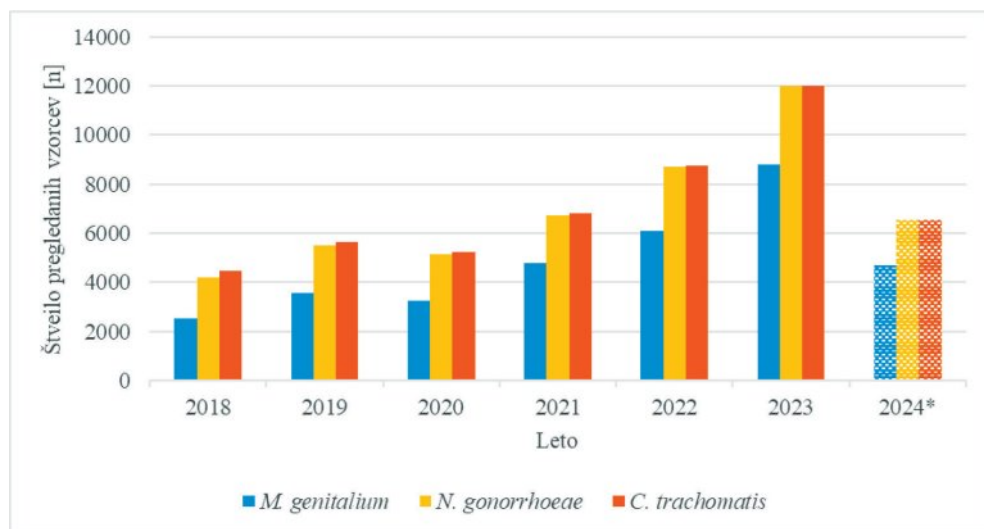
V analizo deležev okužb s povzročitelji SPO smo vključili rezultate za obdobje od leta 2018 do vključno leta 2023, podatke za prvo polovico leta 2024 pa smo predstavili le na grafih in v preglednicah. Okužbo pacienta s posameznim povzročiteljem smo definirali kot vsaj en pozitiven rezultat v letu.

V analizo podatkov o odpornosti smo vključili le vzorce, pri katerih smo *M. genitalium* uspešno potrdili z obema testoma za določanje odpornosti bakterije proti antibiotikom. Iz analize smo izključili vse kontrolne vzorce (pozitivni vzorci v seriji z razliko v datumu odvzema ≤ 90 dni) in vzorce pacientov z več kot enim genotipom *M. genitalium*.

Analizo in predstavitev podatkov smo izvedli v programih Microsoft Excel (Microsoft, ZDA) in R različica 4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Avstrija). Pri analizi smo uporabili ustrezne statistične teste, kot je χ^2 test. Stopnja značilnosti je bila določena pri $p < 0,05$.

MOLEKULARNA DIAGNOSTIKA OKUŽB Z *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* IN *M. genitalium*

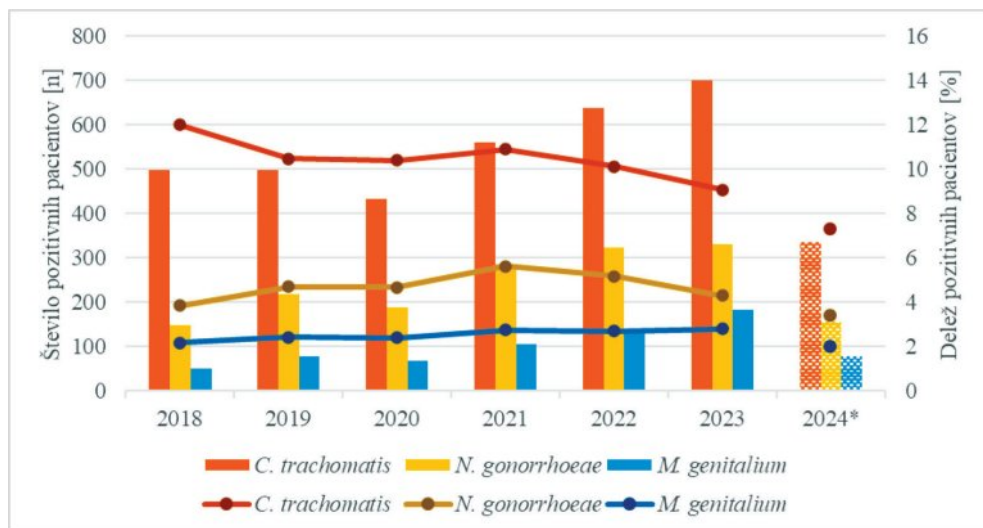
V laboratoriju KLM IMI in v laboratorijih CMM NLZOH smo v okviru redne zdravstvene dejavnosti diagnostike bakterijskih SPO z molekularnimi metodami v obdobju od leta 2018 do vključno leta 2023 pregledali 42.977 vzorcev 32.211 pacientov na prisotnost *C. trachomatis*, 42.268 vzorcev 31.473 pacientov na prisotnost *N. gonorrhoeae* in 29.076 vzorcev 23.889 pacientov na prisotnost *M. genitalium*. Število testiranih vzorcev na posameznega povzročitelja v opazovanem obdobju za vse tri bakterije po letih narašča. Podatki o številu testiranih vzorcev v obdobju od leta 2018 do vključno junija 2024 so predstavljeni na Sliki 1. Podatki za prvo polovico leta 2024 nakazujejo, da se bo trend nadaljeval tudi v tem letu. Nekolikšen upad števila testiranih vzorcev v letu 2020 je najverjetneje posledica čezmerne obremenitve izvajalcev zdravstvenih storitev (ambulantnih in laboratorijskih) zaradi epidemije virusa SARS-CoV-2.



Slika 1. Pregled testiranih vzorcev v laboratoriju KLM IMI in v laboratorijih CMM NLZOH na SPO po letih od 2018 do 2023. Za leto 2024 so predstavljeni podatki do vključno junija (*).

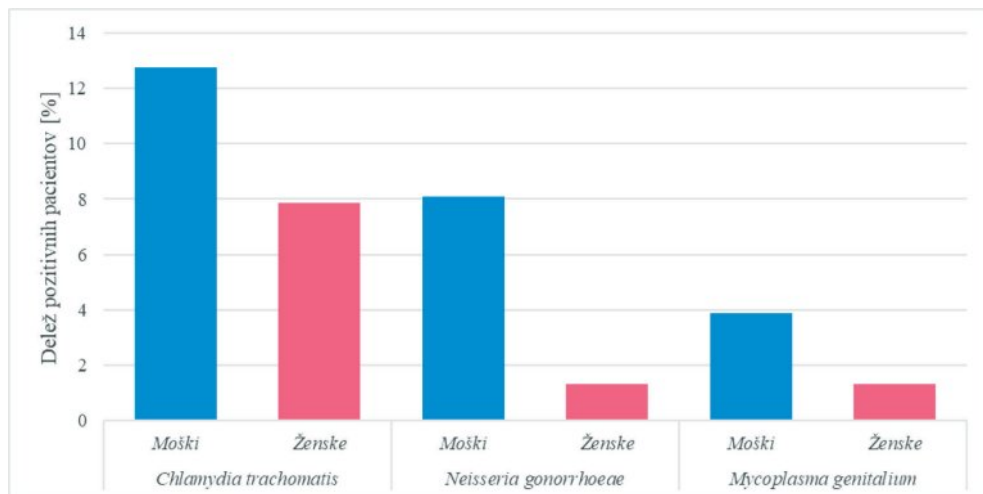
Število in deleži pacientov, pozitivnih na *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* ali *M. genitalium* v obdobju od leta 2018 do vključno junija 2024 so prikazani na Sliki 2. Število pozitivnih pacientov po letih za vse tri vrste bakterij v obdobju 2018–2023 narašča. Ta rast se ne odraža v deležih pozitivnih pacientov, zato jo lahko pripišemo večjemu obsegu testiranja. Najpogostejše smo v tem obdobju pri pacientih dokazali okužbo s *C. trachomatis*, in sicer v 10,3 % (3.324/32.211) testiranih vzorcev pacientov.

N. gonorrhoeae smo dokazali v 4,7 % (1.492/31.473) pregledanih vzorcev pacientov, medtem ko *M. genitalium* v 2,6 % (623/23.889) vzorcev pacientov. Deleži pozitivnih pacientov glede na povzročitelja so v opazovanem obdobju ostajali relativno konstantni in se med posameznimi povzročitelji pomembno razlikujejo.



Slika 2. Število pozitivnih pacientov (primarna os) in pripadajoči delež pozitivnih pacientov (sekundarna os) s posameznim povzročiteljem SPO po letih od 2018 do 2023. Za leto 2024 so predstavljeni podatki do vključno junija (*).

Deleži pozitivnih pacientov glede na povzročitelja okužbe in spol testiranih pacientov so predstavljeni na Sliki 3. Deleži pozitivnih pacientov so pri vseh treh povzročiteljih pomembno višji pri pacientih moškega spola v primerjavi z ženskami.



Slika 3. Deleži pozitivnih pacientov, okuženih s *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* ali z *M. genitalium* glede na spol. Deleži pozitivnih moških pri vseh povzročiteljih (*C. trachomatis*: $\chi^2 = 168,13$; $p < 0,001$, *N. gonorrhoeae*: $\chi^2 = 723,82$; $p < 0,001$ in *M. genitalium*: $\chi^2 = 146,06$; $p < 0,001$).

Diagnostika okužb z *M. genitalium* v laboratorijih KLM IMI in CMM NLZOH

Preiskavo na *M. genitalium* izvajajo laboratorij KLM IMI in laboratoriji vseh Oddelkov za medicinsko mikrobiologijo CMM NLZOH, razen OMM Murska Sobota. Podrobna porazdelitev števila pregledanih vzorcev na *M. genitalium* med posameznimi laboratoriji v obdobju od januarja 2018 do vključno junija 2024 je prikazana v Preglednici 1.

Preglednica 1. Pregled števila in deležev pregledanih vzorcev na *M. genitalium* v posameznem laboratoriju po letih od 2018 do 2023. Za leto 2024 so predstavljeni podatki do vključno junija (*). Stolpci OMM CMM NLZOH (od MB do NM) in IMI prikazujejo število in v oklepajih delež vzorcev, ki jih je posamezen laboratorij pregledal v primerjavi z vsemi vzorci.

Leto	OMM CMM NLZOH						IMI	Skupaj
	MB	CE	KP	KR	NG	NM		
2018	22 (0,9 %)	482 (19,0 %)	28 (1,1 %)	83 (3,3 %)	0 (0,0 %)	145 (5,7 %)	1.783 (70,1 %)	2.542
2019	359 (10,0 %)	255 (7,1 %)	120 (3,4 %)	170 (4,7 %)	1 (0,0 %)	368 (10,3 %)	2.309 (64,5 %)	3.580
2020	299 (9,2 %)	234 (7,2 %)	124 (3,8 %)	161 (5,0 %)	0 (0,0 %)	293 (9,0 %)	2.138 (65,9 %)	3.246
2021	675 (14,1 %)	338 (7,1 %)	133 (2,8 %)	304 (6,4 %)	2 (0,0 %)	438 (9,2 %)	2.897 (60,6 %)	4.777
2022	1.153 (18,9 %)	335 (5,5 %)	212 (3,5 %)	360 (5,9 %)	3 (0,0 %)	472 (7,7 %)	3.583 (58,6 %)	6.122
2023	1.525 (17,3 %)	382 (4,3 %)	256 (2,9 %)	638 (7,2 %)	29 (0,3 %)	772 (8,8 %)	5.221 (59,2 %)	8.819
2024*	997 (21,3 %)	223 (4,8 %)	147 (3,1 %)	368 (7,8 %)	18 (0,4 %)	464 (9,9 %)	2.472 (52,7 %)	4.688
Skupaj 2018–23	4.033 (13,9 %)	2.026 (7,0 %)	873 (3,0 %)	1.716 (5,9 %)	35 (0,1 %)	2.488 (8,6 %)	17.931 (61,7 %)	29.076

V obdobju od leta 2018 do vključno leta 2023 smo v laboratoriju KLM IMI in v laboratorijih CMM NLZOH na prisotnost *M. genitalium* testirali 29.076 vzorcev 23.889 pacientov in prisotnost bakterije dokazali v 759 vzorcih 623 pacientov. V laboratoriju KLM IMI so na prisotnost točkovnih mutacij odpornosti proti makrolidom in fluorokinolonom v tem obdobju testirali 551 vzorcev 434 pacientov. V laboratorijih CMM NLZOH smo za namen določanja odpornosti *M. genitalium* proti omenjenim

antibiotikom pridobili 133 vzorcev 101 pacienta, ki smo jih v laboratorij prejeli od leta 2018 do vključno leta 2023. Podrobnejša razdelitev na *M. genitalium* pozitivnih vzorcev po laboratorijih je predstavljena v Preglednici 2.

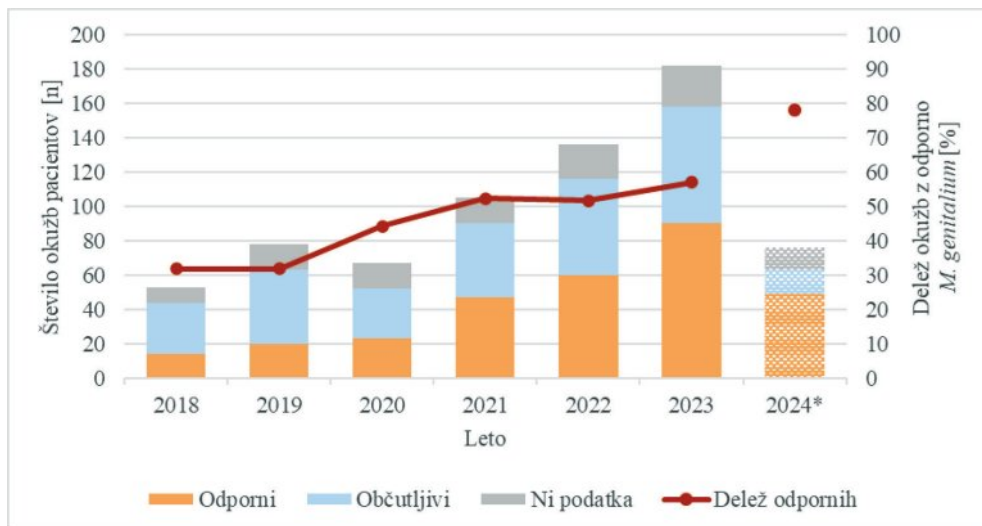
Preglednica 2. Porazdelitev na *M. genitalium* pozitivnih vzorcev, vključenih v testiranje na točkovne mutacije odpornosti proti antibiotikom po laboratorijih NLZOH in IMI za obdobje od leta 2018 do vključno junija 2024.

Laboratorij	Število vseh vzorcev, pozitivnih na <i>M. genitalium</i>	Število vzorcev, testiranih na prisotnost MRM in QRAM
OMM Maribor	129	110
OMM Celje	37	34
OMM Koper	27	8
OMM Novo mesto	20	5
Ostali OMM	50	0
KLM IMI	605	605
Skupaj	848	762

V laboratoriju KLM IMI in v laboratorijih CMM NLZOH smo z molekularnimi diagnostičnimi testi na prisotnost točkovnih mutacij, odgovornih za odpornost *M. genitalium* proti antibiotikom, testirali 684 pozitivnih vzorcev 535 pacientov, ki smo jih v laboratorijih prejeli od leta 2018 do vključno leta 2023. Ti predstavljajo 90,1 % (684/759) vseh pozitivnih vzorcev in 85,9 % (535/623) vseh okuženih pacientov. Za 16 testiranih vzorcev CMM NLZOH nam ni uspelo pridobiti veljavnega rezultata testiranja (pozitivnega rezultata tarče za *M. genitalium* z obema testoma za določanje odpornosti), kar pripisujemo nizki koncentraciji bakterijske DNK v vzorcu in vplivu dolgotrajnega shranjevanja teh vzorcev.

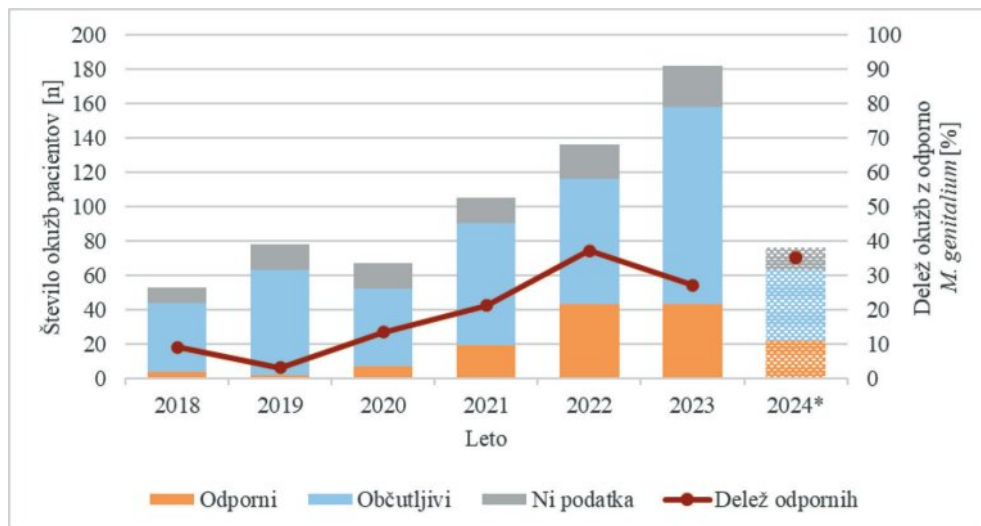
Odpornost *M. genitalium* proti antibiotikom

M. genitalium, odporno proti makrolidom, smo dokazali v 48,6 % (254/523) primerov okužb pacientov, testiranih v obdobju od leta 2018 do leta 2023 (Slika 4). Opazili smo naraščanje deleža okužb s proti makrolidom odporno *M. genitalium* z manj kot 35 % v letih 2018 in 2019 na več kot 50 % v letih 2022 in 2023, razlika v deležih je statistično značilna ($\chi^2 = 15,35$; $p < 0,001$). Glede na podatke iz leta 2024 predvidevamo, da se bo trend naraščanja odpornosti proti makrolidom nadaljeval.



Slika 4. Število in delež okužb pacientov z *M. genitalium*, odporno proti makrolidom v letih od 2018 do 2023. Za leto 2024 so predstavljeni podatki do vključno junija (*). Na primarni osi je prikazano število okužb pacientov, pri katerih smo v laboratorijih KLM IMI in CMM NLZOH dokazali okužbo z *M. genitalium*. Stolpci so razdeljeni glede na podatke o prisotnosti mutacij, odgovornih za odpornost *M. genitalium* proti makrolidom (MRM) v vzorcih posameznega pacienta. Na sekundarni osi je prikazan delež okužb pacientov s proti makrolidom odpornim sevom *M. genitalium*.

Okužbo z *M. genitalium*, odporno proti fluorokinolonom, smo dokazali v 22,6 % (118/523) primerov okužb pacientov, v obdobju od leta 2018 do leta 2023 (Slika 5). Opazili smo naraščanje deleža okužb s proti fluorokinolonom odpornimi sevi *M. genitalium* z manj kot 10 % v letih 2018 in 2019 na več kot 25 % v letih 2022 in 2023, razlika v deležih med temi obdobji je statistično značilna ($\chi^2 = 26,53$; $p < 0,001$). Glede na podatke iz leta 2024 predvidevamo, da se bo trend naraščanja odpornosti proti fluorokinolonom nadaljeval.



Slika 5. Število in delež okužb pacientov z *M. genitalium*, odporno proti fluorokinolonom v letih od 2018 do 2023. Za leto 2024 so predstavljeni podatki do vključno junija (*). Na primarni osi je prikazano število okužb pacientov, pri katerih smo v laboratorijih KLM IMI in CMM NLZOH dokazali okužbo z *M. genitalium*. Stolpci so razdeljeni glede na podatke o prisotnosti mutacij, povezanih z odpornostjo proti fluorokinolonom (QRAM) v vzorcih posameznega pacienta. Na sekundarni osi je prikazan delež okužb pacientov, okuženih s proti fluorokinolonom odpornim sevom *M. genitalium*.

Podatke o kontrolnih vzorcih smo podrobneje pregledali le za laboratorije CMM NLZOH. Pri 37 pacientih je bil vsaj en kontrolni vzorec pozitiven (odvzet v razponu ≤ 90 dni po predhodno pozitivnem vzorcu). Na prisotnost točkovnih mutacij odpornosti smo vsaj dva vzorca uspešno testirali pri 22 pacientih. Spremembo rezultata testiranja na mutacije, povezane z odpornostjo, smo zaznali pri šestih pacientih. Pri treh pacientih smo po predhodno negativnem rezultatu dokazali prisotnost MRM, pri enem od teh tudi QRAM. Pri treh pacientih po predhodno pozitivnem rezultatu na MRM tega nismo potrdili.

V prispevku smo prikazali pojavnost *M. genitalium* v populaciji pacientov, testiranih na povzročitelje spolno prenosljivih okužb v dveh največjih slovenskih ustanovah, ki delujeta na področju mikrobiološke strokovne zdravstvene dejavnosti. Podrobneje smo opredelili obseg odpornosti *M. genitalium* proti antibiotikom v Sloveniji. V preteklih letih so Keše in sod. (2023) v mednarodnem prostoru predstavili podatke za območje osrednje Slovenije (8). Podatki z drugih območij države do zdaj niso bili pregledani in predstavljeni, čeprav testiranje na bakterijske povzročitelje SPO izvajamo tudi v laboratorijih NLZOH z lokacijami v vseh regijah.

V Sloveniji smo v obdobju od leta 2018 do vključno leta 2023 z molekularnimi metodami v vzorcih dokazali okužbo s *C. trachomatis* pri 10,3 % pacientov, sledile so okužbe z *N. gonorrhoeae* pri 4,7 % pacientov, okužbo z *M. genitalium* smo dokazali pri 2,6 % pacientov.

Prevalenco bakterijskih povzročiteljev SPO v splošni populaciji je za Slovenijo predstavil NIJZ v okviru druge slovenske Nacionalne raziskave življenjskega sloga, stališč, zdravja in spolnosti v letih 2016 in 2017. Prevalenco okužb v populaciji ljudi, starih od 18 do 49 let, so ocenili na 1,0 % za *C. trachomatis*, 0,0 % za *N. gonorrhoeae* in na 0,4 % za *M. genitalium* (4). Pojavnost okužb pri simptomatskih pacientih iz osrednje Slovenije so za leto 2017 predstavili Benko in sod. leta 2019. Okužbo z *M. genitalium* so dokazali pri 1,8 % pacientov, s *C. trachomatis* pri 12,5 % in z *N. gonorrhoeae* pri 5,2 % pacientov (8). Nekoliko višji delež z *M. genitalium* okuženih pacientov so sicer ugotovili pri pregledu podatkov iz obdobja od leta 2017 do leta 2022, ko je bilo okuženih 3,6 % pacientov (9). Naši rezultati so bili po pričakovanjih precej višji od ocen prevalence v splošni populaciji, ki jih je pripravil NIJZ (4) in so bolj primerljivi s podatki pregleda iz leta 2019 (8), od katerih odstopajo le za nekaj odstotkov. NIJZ ocenjuje višjo prevalenco okužb z *M. genitalium* kot z *N. gonorrhoeae*, čeprav slednjo v laboratorijih dokažemo pogosteje.

Delež pacientov z okužbo z *M. genitalium* v Sloveniji je primerljiv s podatki raziskav iz drugih evropskih držav. Na Hrvaškem so pri moških s severozahoda države okužbo z *M. genitalium* dokazali v 2,2 %, kar je nekoliko manj kot pri nas (10). V Avstriji so v Dunajski splošni bolnišnici v populaciji pacientov, ki so v obdobju 2018–2022 obiskali ambulantno za HIV in SPO, *M. genitalium* dokazali pri 10 % pacientov (11). Višja vrednost v primerjavi z našimi rezultati je lahko posledica visokega deleža moških in med njimi MSM. Primerljive vrednosti so namreč predstavili v Univerzitetni bolnišnici Verona, kjer je bilo med pripadniki MSM, ki so obiskali ambulantno za SPO v obdobju

od leta 2017 do leta 2021, pozitivnih 9,2 % pacientov (12). V eni izmed bolnišnic na jugu Italije so okužbo z *M. genitalium* dokazali pri 1,0 % pacientov, testiranih na SPO v obdobju od leta 2014 do leta 2020. Pozitivnih je bilo 3,03 % moških in 0,85 % žensk (13).

V Sloveniji smo z molekularnimi metodami na prisotnost točkovnih mutacij, odgovornih za odpornost *M. genitalium* proti antibiotikom, uspešno testirali 85,9 % vseh pozitivnih pacientov v obdobju od leta 2018 do leta 2023. MRM smo dokazali v 48,6 % okužb pacientov. Opazili smo statistično značilno naraščanje deleža MRM z 31,8 % v letu 2018 na 57,0 % v letu 2023, ki se bo glede na podatke iz prve polovice leta 2024 nadaljeval. QRAM smo dokazali pri 22,6 % pozitivnih pacientov. Opazili smo statistično značilno naraščanje deleža QRAM z manj kot 10 % v letih 2018 in 2019 na več kot 25 % v letih 2022 in 2023. Tudi tu se bo trend rasti glede na podatke iz prve polovice leta 2024 nadaljeval.

Naši rezultati so primerljivi s predhodno predstavljenimi podatki za osrednjeslovensko regijo v obdobju od leta 2017 do leta 2022, ko je bil delež okužb s proti makrolidom odporno bakterijo 50,6 % in delež okužb s proti fluorokinolonom odporno bakterijo 22,8 %. Avtorji prispevka so opozorili tudi na 18,7%-odstotni delež okužb s sevi *M. genitalium*, potencialno odpornimi proti makrolidom in fluorokinolonom hkrati (9).

V svetovnem merilu je bilo že v letih 2016 in 2017 51,4 % okužb odpornih proti makrolidom, 7,7 % proti fluorokinolonom, delež dvojno odpornih sevov pa je bil 2,8 %. Med posameznimi geografskimi območji so precejšnje razlike, najvišji deleži točkovnih mutacij odpornosti so bili določeni v regiji Zahodnega Pacifika in obeh Amerikah ter za makrolide presegajo 65 % (14). V Evropi je bil v posameznih državah delež odpornosti proti makrolidom več kot 50%-odstoten in do 5%-odstoten proti fluorokinolonom (14, 15).

V raziskavi, izvedeni leta 2024 na Hrvaškem, so pri pacientih moškega spola, dokazali MRM pri 60,4 % pozitivnih pacientov in QRAM pri 19,2 %. Delež dvojno odpornih je bil 18,2%-odstoten (10). V primerjavi z našimi podatki je bil delež točkovnih mutacij odpornosti proti makrolidom nekoliko višji, niso pa opazili naraščanja. Vrednosti za fluorokinolone so primerljive. V raziskavi, opravljeni v Dunajski splošni bolnišnici, so MRM dokazali pri vzorcih 68 % pacientov. Višja vrednost v primerjavi z našimi rezultati je lahko posledica visokega deleža moških in med njimi MSM. Kljub visokemu deležu mutacij, odgovornih za odpornost proti makrolidom, je bil odziv na empirično zdravljenje z azitromicinom dober (11).

Omejitve prispevka so predvsem pomanjkanje informacij o pacientih in priložnostni način izbire na *M. genitalium* pozitivnih vzorcev za testiranje na točkovne mutacije, odgovorne za odpornost proti makrolidom in fluorokinolonom. Demografski in klinični podatki o pacientih, kot so starost, spolna usmerjenost, prisotnost kliničnih znakov in simptomov, bi nam lahko ponudili globlji vpogled v epidemiologijo okužb z *M. genitalium* in odpornosti te bakterije v Sloveniji. Tveganje za napake pri štetju okuženih pacientov predstavlja morebitno večkratno štetje anonimnih pacientov, tistih, ki so bili testirani na IMI in na NLZOH, ter pacientov z morebitnimi pozitivnimi kontrolnimi vzorci, testiranimi v letu po dokazu primarne okužbe. Retrospektivni izbor priložnostnega vzorca na *M. genitalium* pozitivnih vzorcev nam je omogočil določitev odpornosti pri kar največjem številu pacientov, vendar zaradi tega rezultate težko posplošujemo na celotno populacijo okuženih pacientov v Sloveniji. Pri testiranju na *M. genitalium* pozitivnih vzorcev na točkovne mutacije, povezane z odpornostjo proti fluorokinolonom, smo bili omejeni na nabor tarč, ki jih je določil proizvajalec testa. Ker vloga posameznih mutacij *parC* pri pojavu odpornosti še ni povsem jasna, moramo rezultate interpretirati previdno.

Navzkrižje interesov: Complete reagentov Allplex MG & AziR Assay in Allplex MG & MoxiR Assay, ki smo jih na OMM Maribor (NLZOH) uporabili v raziskavi, nam je dobavitelj reagentov proizvajalca Seegene (Republika Koreja), podjetje Promed d. o. o., za namen preizkusa reagentov priskrbel po znižani ceni.

LITERATURA

1. Tully JG, Taylor–Robinson D, Cole RM, et al. A newly discovered *Mycoplasma* in the human urogenital tract. *Lancet*. 1981;1(8233):1288–91.
2. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, et al. 2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(5):641–50.
3. Van Der Pol B, Waites KB, Xiao L, et al. *Mycoplasma genitalium* detection in urogenital specimens from symptomatic and asymptomatic men and women by use of the cobas TV/MG test. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6):e02124–19.
4. Klavs I, Milavec M, Berlot L, et al. Prevalence of sexually transmitted infections with *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* and *Trichomonas vaginalis*: findings from the National Survey of Sexual Lifestyles, Attitudes and Health, Slovenia, 2016 to 2017. *Euro Surveill*. 2022;27(14):2100284.
5. Waites KB, Crabb DM, Ratliff AE, et al. Latest Advances in laboratory detection of *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol*. 2023;61(3):e0079021.
6. Lis R, Rowhani–Rahbar A, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):418–26.
7. Jensen JS, Unemo M. Antimicrobial treatment and resistance in sexually transmitted bacterial infections. *Nat Rev Microbiol*. 2024;22(7):435–50.

8. Benko M, Murnik Rauh A, Keše D. P-25 Detection of *Mycoplasma genitalium* in symptomatic and asymptomatic patients attending a STD department. IUSTI 2019 European Congress; 2019 Sep 5–7; Tallinn, Estonia.
9. Keše D, Murnik Rauh A, Matičič M, et al. P-039 Macrolide and Fluoroquinolone Resistance in *Mycoplasma genitalium* in Central Slovenia, 2017–2022. 24th Congress of the International Organization for Mycoplasmaology. 2023; Jul 16–20; Osaka, Japan.
10. Ljubić-Sternak S, Meštrović T, Marijan T, et al. Detection of macrolide and/or fluoroquinolone resistance genes in *Mycoplasma genitalium* strains isolated from men in the northwest region of Croatia in 2018–2023. *Genes (Basel)*. 2024;15(4):470.
11. Chromy D, Starossek L, Grabmeier-Pfistershammer K, et al. High cure rates of *Mycoplasma genitalium* following empiric treatment with azithromycin alongside frequent detection of macrolide resistance in Austria. *Infection*. 2024;52(5):1921–30.
12. Sandri A, Carelli M, Visentin A, et al. *Mycoplasma genitalium* antibiotic resistance-associated mutations in genital and extragenital samples from men-who-have-sex-with-men attending a STI clinic in Verona, Italy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1155451.
13. Angela A, Raffaele DP, Federica R, et al. Multi-year prevalence and macrolide resistance of *Mycoplasma genitalium* in clinical samples from a southern Italian hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(4):893–5.
14. Machalek DA, Tao Y, Shilling H, et al. Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium*: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(11):1302–14.
15. Fernández-Huerta M, Barberá MJ, Serra-Pladevall J, et al. *Mycoplasma genitalium* and antimicrobial resistance in Europe: a comprehensive review. *Int J STD AIDS*. 2020;31(3):190–7.

ZDRAVLJENJE ODPORNIH SEVOV SPOLNO PRENOSLJIVIH BAKTERIJ V AMBULANTI SPO: *Mycoplasma genitalium* IN *Neisseria gonorrhoeae*

TREATMENT OF RESISTANT STRAINS OF SEXUALLY TRANSMITTED BACTERIAL INFECTIONS IN THE STI CLINIC: *Mycoplasma genitalium* AND *Neisseria gonorrhoeae*

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

² Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Gradiškova ulica 10, 1000 Ljubljana

³ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

KORRESPONDENCA: barbara.kokosar@kclj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Mycoplasma genitalium*. spolno prenosljive okužbe, odporni sevi, gonoreja

Spolno prenosljive okužbe spadajo med najpogostejše zdravljene okužbe na svetu. Zaradi stigme, pogostega tihega prenosa in hitrega širjenja s tveganim spolnim vedenjem lahko pri okuženem pripeljejo do dolgotrajnih in življenje ogrožajočih posledic. V članku se osredotočamo na izzive zdravljenja okužb z bakterijama *Neisseria gonorrhoeae* in *Mycoplasma genitalium*, predvsem v kontekstu naraščajoče odpornosti proti antibiotikom. Z razumevanjem mikrobioloških lastnosti, diagnostičnih izzivov, epidemiološke razsežnosti in klinične pomembnosti želimo osvetliti večplastnost problematike zdravljenja teh okužb in opozoriti na pomembnost individualnega pristopa s poudarkom na testiranju glede antibiotične odpornosti in posledične smotrne rabe antibiotikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: *Mycoplasma genitalium*, sexually transmitted infections, resistant strains, gonorrhea.

Sexually transmitted infections are among the most commonly treated infections globally. Due to stigma, frequent silent transmission and rapid spread associated with risky sexual behavior, these infections can lead to long-term and life-threatening consequences for those infected. This article focuses on the challenges of treating infections caused by *Neisseria gonorrhoeae* and *Mycoplasma genitalium*, particularly in the context of rising antibiotic resistance. By understanding the microbiological characteristics, diagnostic challenges, epidemiological scope, and clinical significance, we aim to highlight the complexity of treating these infections and emphasize the importance of an individualized approach, focusing on antibiotic resistance testing and the responsible use of antibiotics.

UVOD

Spolno prenosljive okužbe (SPO) so pomemben javnozdravstveni problem. Po svetu se vsakodnevno evidentira več kot milijon SPO, pri čemer je večina okužb brezsimptomnih. Spolno prenosljive okužbe pomembno vplivajo na spolno in reproduktivno zdravje, prispevajo k stigmatizaciji, neplodnosti, raku in zapletom pri nosečnosti ter povečujejo tveganje za prenos virusa HIV. Uspešno obvladovanje SPO zahteva multidisciplinarni pristop, kjer so pomembni preventivno ozaveščanje, zgodnje odkrivanje, destigmatizacija, hitra in dostopna diagnostika, ustrezno zdravljenje in dober epidemiološki nadzor. Po oceni Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je bilo v letu 2020 v starostni skupini od 15 do 49 let s t. i. ozdravljivimi SPO (klamidijo, gonorejo, sifilisom in trihomonozo) na novo okuženih kar 374 milijonov oseb, zaznanih pa je bilo 82,4 milijona novih primerov gonoreje, največ v afriški in zahodnopacifiški regiji (1). Naraščajoča odpornost gonokokov proti različnim skupinam antibiotikov in pojav večkratno odpornih sevov sta zdravljenje gonoreje postavila pred velik izziv. Svetovna zdravstvena organizacija je leta 1992 vzpostavila program GASP (angl. *Global Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program*), s katerim že več kot tri desetletja spremlja antimikrobno odpornost gonokokov v različnih regijah sveta in poskuša izboljšati nadzor nad širjenjem odpornih sevov ter smotrno rabo antibiotikov (2). V zadnjem desetletju se po svetu širijo sevi večkratno odporne »super« bakterije *Neisseria gonorrhoeae*, ki kažejo visoko odpornost tudi proti ceftriaksonu (2). V Evropi se epidemiološki podatki o odpornih sevih zbirajo v programu Euro-GASP (3).

V Sloveniji je bilo leta 2022 prijavljenih 1548 primerov SPO (73,4/100.000 prebivalcev) (številka ne vključuje novih primerov okužbe z virusi hepatitisa B in C ter virusom človeške imunske pomanjkljivosti, HIV). Pojavnost je zaradi nizke stopnje prijavljivosti najverjetneje močno podcenjena. Najpogosteje prijavljena bakterijska SPO s 418 prijavljenimi primeri (19,8/100.000 prebivalcev) še vedno ostaja klamidijska okužba, sledijo pa primeri gonoreje (333 primerov oziroma 15,8/100.000 prebivalcev), nespecifičnega uretritisa (324 primerov oziroma 15,4/100.000 prebivalcev), genitalnih bradavic (274 primerov oziroma 13/100.000 prebivalcev), genitalnega herpesa (140 primerov oziroma 6,6/100.000 prebivalcev), zgodnjega sifilisa (34 primerov oziroma 1,6/100.000 prebivalcev) in latentnega sifilisa (21 primerov oziroma 1/100.000). V zadnjih petih letih je bila zaznana izrazita rast števila primerov gonoreje pri moških, predvsem pri tistih, ki imajo spolne odnose z moškimi (MSM). V tej skupini je evidentiranih tudi nesorazmerno veliko primerov zgodnjega sifilisa (4). Urethritis, povzročen z bakterijo *Mycoplasma genitalium* (MG), je v Sloveniji prijavljiv le v sklopu negonokoknega neklamidijskega uretritisa, zato jasna prevalenca na državni ravni ni opredeljena.

V prispevku se osredotočamo na problematiko zdravljenja okužb z bakterijama *Neisseria gonorrhoeae* (NG) in *Mycoplasma genitalium* (MG), ki zaradi naraščanja antibiotične odpornosti tako na globalni kot tudi na nacionalni ravni v zadnjih letih klinike postavljata pred velik izziv. Ob bakterijah sta pomembni povzročitelji uretritisa in drugih urogenitalnih okužb, ki ob neustreznem ali zamujenem zdravljenju lahko vodijo do zapletov. Medtem ko je gonoreja že dolgo javno zdravstveni problem, je bila MG kot patogen in povzročitelj negonokoknega uretritisa odkrita šele na začetku osemdesetih let dvajsetega stoletja (5). V nasprotju z gonorejo je okužba pogosto brezsimptomna, kar sproža vprašanja glede potrebe po rutinskem diagnosticiranju in doslednem zdravljenju, še zlasti v moški populaciji, kjer so zapleti redkejši.

***Mycoplasma genitalium* (MG)**

Mycoplasma genitalium spada med urogenitalne mikoplazme, kamor uvrščamo tudi bakterije *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* in *Ureaplasma parvum*. Mikoplazme so po velikosti bakterijske celice in genoma najmanjše bakterije, ki so sposobne samostojnega razmnoževanja. Zaradi omejene biosintetske sposobnosti so vezane na parazitski način življenja, njihova patogeneza pa še ni povsem pojasnjena. Poškodbe sluznice urogenitalnega trakta so odsev gostiteljevega imunskega in vnetnega odziva (6, 7).

Bakterija MG se prenaša z vaginalnimi ali analnimi spolnimi odnosi. Kolonizacija žrelne sluznice je redka, zato je prenos z oralnim spolnim odnosom malo verjeten. Dejavniki tveganja za okužbo so enaki kot pri drugih SPO (starost < 22 let, kajenje, nedavni spolni odnos, večje število spolnih partnerjev). Pogoste so sočasne okužbe z drugimi povzročitelji SPO, najpogosteje z znotrajcelično bakterijo *Chlamydia trachomatis* (CT), NG, pa tudi s parazitom *Trichomonas vaginalis* (TV) (8). Zaradi poškodbe sluznice so okuženi bolj dovzetni za okužbo s HIV (9, 10).

Pri moških se okužba z MG najpogosteje kaže s simptomi in znaki **negonokoknega uretritisa** – z dizurijo, nelagodnim občutkom in srbenjem v predelu sečnice ter izcedkom (11, 12). Simptomi so pogostejši kot pri klamidijskem uretritisu (13). V ambulantah za SPO jih navaja kar 70 % bolnikov, pri katerih je okužba dokazana (13). Opisani so tudi primeri balanopostitisa (14), možen je tudi zaplet v obliki epididimitisa (15). Pri ženskah MG najpogosteje povzroča **cervicitis**, redkeje uretritis. Kar 40–75 % okužb je brezsimptomnih, v primeru simptomatske okužbe pa pacientke navajajo spremenjen vaginalni oziroma cervikalni izcedek (mukopurulenten), dizurične težave, vaginalno srbenje, zunajciklične krvavitve in menoragijo (11). Okužba se, sicer redkeje kot pri klamidiji, lahko ascendentno razširi tudi v rodila in povzroči medenično vnetno bolezen (MVB) (16). Glede možne neplodnosti je trenutno na razpolago še premalo raziskav, pri nosečnicah pa nekatere opazovalne študije opisujejo možnost prezgodnjega poroda ali spontanega splava (16). **Okužbe žrela in zadnjika** so ponavadi brezsimptomne, redko zaznamo simptome in znake proktitisa, predvsem v skupini MSM (17). Opisani so tudi redki primeri reaktivnega artritisa (18) in konjunktivitisa (19).

Bakterija nima celične stene, zato je ne moremo barvati po Gramu, opazovati s svetlobnim mikroskopom in zdraviti z betalaktamskimi antibiotiki (6, 7). Ker jo zelo težko osamimo iz bolnikove kužnine, okužbo z MG dokazujemo z molekularno diagnostiko (z metodo verižne reakcije s polimerazo – PCR). Primerne kužnine so bris sečnice ali prvi curek urina pri moških, bris sečnice ter bris materničnega vratu pri ženskah, v primeru simptomov in znakov proktitisa pa tudi bris zadnjika (11). Zaradi vse višje prevalence sevov, odpornih proti prvi in drugi izbiri zdravljenja (proti makrolidom in kinolonom), se ob potrditvi prisotnosti bakterije priporoča takojšnje ugotavljanje občutljivosti izolata na makrolide (točkovne mutacije v genu za 23 S rRNK), če je zdravljenje neuspešno, pa tudi testiranje izolata na kinolone (mutacije v področju genov *parC* in *gyrA*) (11, 12).

Prevalenca okužbe z MG se v splošni populaciji giblje med 1 in 3,3 % (11). Pri moških jo ob simptomih negonokoknega neklamidijskega uretritisa (NCNGU) dokažemo

v kar 10–35 % primerov (20). Neredko gre za perzistentni ali rekurentni NCNGU, predvsem v primeru neuspešnega sindromnega zdravljenja z doksiciklinom (21). Prevalenca okužb z MG pri nosečnicah v Evropi je nizka (22, 23).

V Sloveniji natančnih podatkov glede prevalence okužbe z MG ni na voljo, saj je okužba na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje (NIJZ) prijavljiva le v sklopu NCNGU. Na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja (KIBVS) smo v zadnjih petih letih (od leta 2018 do 2023) zdravili 61 bolnikov, od tega 10 žensk (Preglednica 1). Skrb vzbuja dejstvo, da je bilo od dokazanih okužb kar 67,2 % sevov odpornih proti azitromicinu, za moksifloksacin pa so bile mutacije zaznane v 27,9 % dokazanih sevov. Kombinirane mutacije (na azitromicin in moksifloksacin) smo dokazali pri kar 15 bolnikih (24,6 %). Število testiranih bolnikov na KIBVS se je v zadnjih dveh letih povečalo predvsem zaradi pogostejšega testiranja posameznikov, ki so zaradi tveganega spolnega vedenja vključeni v program predekspozicijske profilakse (PrEP) proti HIV.

Preglednica 1. Število bolnikov, zdravljenih na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja zaradi okužbe z *Mycoplasma genitalium* med letoma 2018 in 2023. (MG – *Mycoplasma genitalium*, R – rezistenten/odporen, AZI – azitromicin, MOX – moksifloksacin)

Leto	Št. testiranih oseb	Št. bolnikov z MG	Št. bolnikov z MG, R proti AZI	Št. bolnikov z MG, R proti MOX	Št. bolnikov z MG, R proti AZI + MOX
2018	209	5	3	0	0
2019	222	9	3	0	0
2020	151	2	1	0	0
2021	124	4	2	1	1
2022	189	6	5	3	3
2023	455	35	27	13	12
Skupaj	1350	61	41	17	15

TESTIRANJE NA OKUŽBO Z *Mycoplasma genitalium*: KOGA TESTIRATI IN KAKO?

Okužba z MG je, posebno pri ženskah, pogosto brezsimptomna. Zaenkrat v literaturi ni dovolj podatkov o hujših zapletih, ki bi podprli nujnost testiranja in zdravljenja pri brezsimptomnih nosilcih, zato se testiranje v luči vse večje odpornosti bakterije proti razpoložljivim antibiotikom pri teh osebah ne priporoča (11, 12). Bakterija je v primeru nezdravljene okužbe v sluznici urogenitalnega trakta žensk prisotna tudi več mesecev ali celo do dveh let, nato pa spontano izgine (23, 24). V raziskavi med ženskimi spolnimi delavkami v Ugandi je okužba pri 55 % spontano izzvenela že po treh mesecih, po 12 mesecih pa so okužbo dokazali le še pri 7 % bolnic. Pri okuženih s HIV s slabim imunskim statusom ($CD4 < 350$ celic/mm³) je okužba vztrajala dlje (25). Pri moških gre pogosteje za perzistentne simptomatske okužbe, pri katerih je potrebno zdravljenje, zato podatkov o spontani eradikaciji ni na voljo (7). V Preglednici 2 so našteje klinične slike, pri katerih se priporoča testiranje na prisotnost MG.

Preglednica 2. Klinične slike, pri katerih je potrebno testiranje na prisotnost *Mycoplasma genitalium*, in vzorci, primerni za testiranje (11). (NG – *Neisseria gonorrhoeae*, CT – *Chlamydia trachomatis*, MVB – *medenična vnetna bolezen*)

SPOL	Klinična slika	Vzorec
MOŠKI	uretritis	bris sečnice, prvi curek urina
	akutni epididimo-orhitis (< 50 let)	bris sečnice, prvi curek urina
	proktitis (po izključitvi okužbe z NG in CT)	bris zadnjika
	mukopurulentni cervicitis	bris materničnega vratu, bris nožnice
	zunajciklične krvavitve	bris materničnega vratu, bris nožnice
ŽENSKE	dizurija brez dokazanega povzročitelja	bris sečnice
	akutna pelvična bolečina/MVB	bris materničnega vratu
	proktitis (po izključitvi okužbe z NG in CT)	bris zadnjika

Ker bakterija MG nima celične stene, ni občutljiva za betalaktamske antibiotike, možnosti zdravljenja so zato omejene na makrolide, tetracikline, fluorokinolone in streptogranine.

Ob dokazu okužbe z MG se priporoča takojšnje molekularno genotipsko testiranje odpornosti proti makrolidom, s katerim iščemo točkovne mutacije v genu za 23 S rRNK, ki so razlog za neuspešnost zdravljenja (11). Terapija izbora v primeru dobre občutljivosti za makrolide pri nezapletenih okužbah ostaja **azitromicin**, vendar se zaradi manjšega tveganja za pojav odpornosti in večje učinkovitosti priporoča podaljšan režim zdravljenja (11, 26). V metaanalizi, kjer so zdravljenje z enkratnim odmerkom (1 g p. o.) primerjali z zdravljenjem s podaljšano shemo azitromicina (pet dni, skupno 1,5 g p. o.), so namreč ugotavljali, da so se pri bolnikih, ki so prejeli enkratni odmerek, pri kar 12 % naknadno razvili odporni sevi, zdravljenje pa je bilo neuspešno, medtem ko je bil pri podaljšani shemi odstotek neuspešno zdravljenih zaradi razvoja mutacij le 3,7 % (26).

V evropskih smernicah je zato priporočena petdnevna shema azitromicina v skupnem odmerku 1,5 g (prvi dan 500 mg, nato štiri dni po 250 mg), ameriške pa svetujejo zdravljenje z azitromicinom z višjim skupnim odmerkom 2,5 g (prvi dan 1 g, nato tri dni po 500 mg) (11, 12). V zadnjih letih odpornost MG proti makrolidom dosega 40–80 % in je odvisna predvsem od geografske lege in preučevane skupine bolnikov (27–29). Machalek in sod. so v metaanalizi, objavljeni leta 2020, primerjali delež odpornih sevov v letih pred 2010 s tistimi v letih 2016–2017 in na globalni ravni opazili visoko rast z 10 na 50 % (30).

V primeru molekularno dokazane odpornosti MG proti azitromicinu se pri nezapleteni okužbi priporoča sedemdnevno zdravljenje z **moksifloksacinom** v odmerku 400 mg/dan (11). V zadnjih 15 letih zaznavamo naraščanje števila sevov, ki so odporni tudi proti moksifloksacinu. Odpornost je povezana z mutacijami v genih *parC* in *gyrA*, pri čemer je najpogostejša mutacija S83I v genu *parC* (31). Nekatere mutacije v genih *parC* in *gyrA* pri zdravljenju s kinoloni ne odsevajo vedno neuspešnosti zdravljenja (32). Klinično pomembna odpornost proti kinolonom je pogosto povezana s sočasno odpornostjo proti makrolidom (33). Učinkovitost zdravljenja se je leta 2016 v primerjavi z obdobjem pred letom 2010 zmanjšala za 11 % (s 100 na 89 %) (34).

Pri zapletenih okužbah (MVB, epididimitis) se priporoča 14-dnevno zdravljenje z moksifloksacinom (neodvisno od izvida testiranja odpornosti proti azitromicinu) (11).

Doksiciklin je za zdravljenje okužbe z MG slabo učinkovit, saj je uspešnost zdravljenja le 30 –40 % (11). Kljub slabi zmožnosti dokončne eradikacije pa dobro znižuje bakterijsko breme, zato ga avstralske, severnoameriške in angleške smernice priporočajo za enotedensko zdravljenje pred začetkom eradikacijske terapije z azitromicinom ali moksifloksacinom po tako imenovanem režimu **stopenjskega zdravljenja na temelju testiranja odpornosti** (angl. *resistance-guided sequential therapy*, RGST), ki temelji na rezultatih opazovalnih študij (12, 35–38).

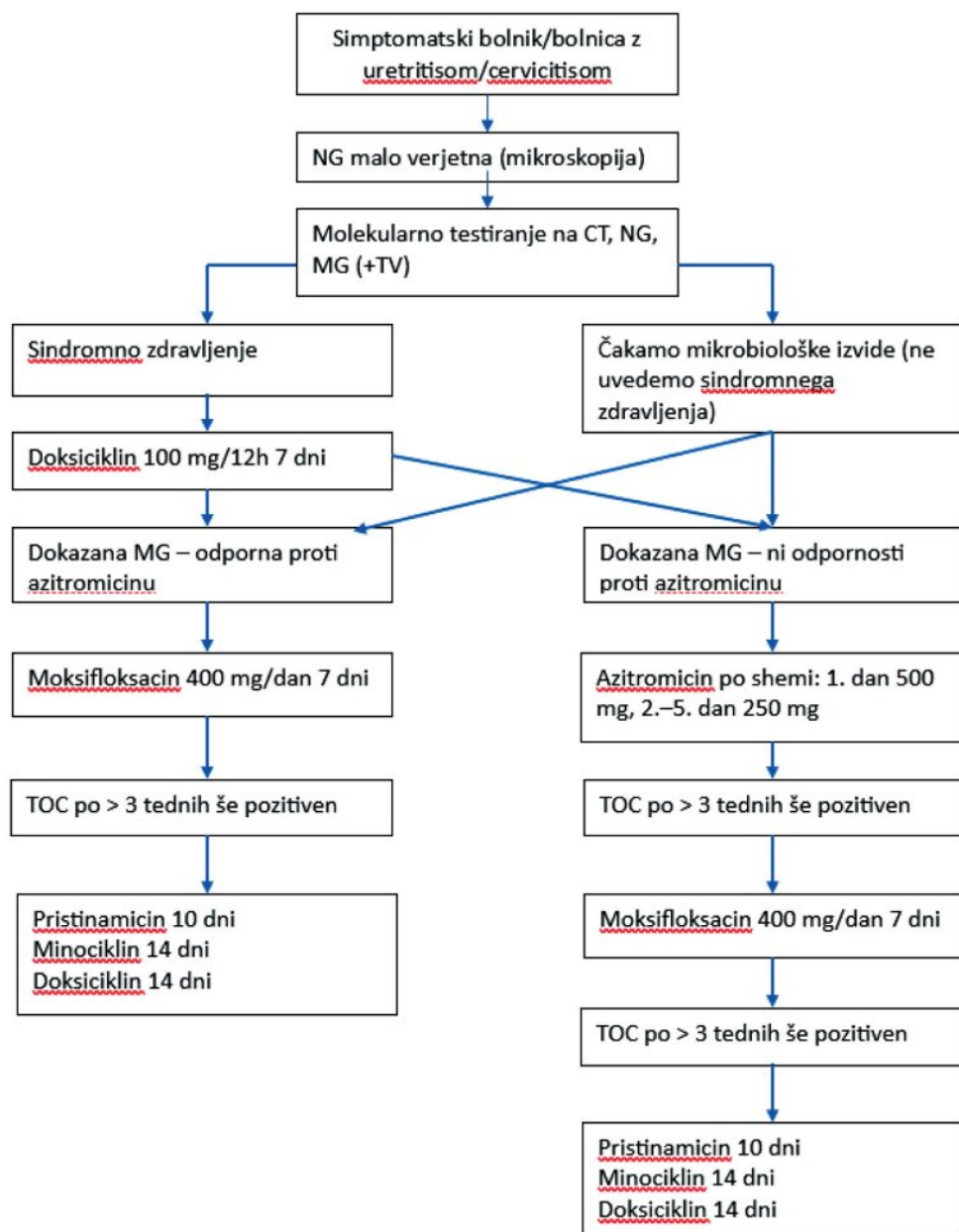
Režim RSGT poleg zniževanja bakterijskega bremena preprečuje tudi čezmerno uporabo makrolidov in napačnega zdravljenja pred pridobitvijo rezultatov testiranja odpornosti. V evropskih smernicah Mednarodne zveze proti SPO (angl. *International Union against Sexually Transmitted Infections*, IUSTI) ta pristop priporočajo le, če je potrebno takojšnje zdravljenje pred pridobitvijo rezultatov mikrobiološkega testiranja. Opozarjajo namreč, da zaporedno zdravljenje z dvema različnima antibiotikoma lahko vodi v selekcijsko odpornost pri drugih (spolno prenosljivih in ostalih) patogenih (11).

V primeru potrjene odpornosti tako proti makrolidom kot tudi proti fluorokinolonom lahko okužbo poskusimo pozdraviti z 10-dnevnim zdravljenjem s **pristinamicinom** (4 x 1 g/dan p. o.) ali 14-dnevnim zdravljenjem z **minociklinom** (2 x 100 mg/dan p. o.), vendar je verjetnost eradikacije pri uporabi pristinamicina le 75-odstotna, pri minociklinu pa še nižja (70 %) (11, 39, 40). Nekateri poskušajo tudi s podaljšanim, 14-dnevnim zdravljenjem z doksiciklinom (11, 41).

V nekaterih primerih okužbe z MG z obstoječimi antibiotiki torej ni mogoče pozdraviti. *In vitro* so dokazali dobro aktivnost proti bakteriji tudi pri nekaterih drugih protimikrobnih zdravilih (npr. lefamudinu, gepotidacinu, zoliflodacinu, solitromicinu, omadaciklinu, eravaciklinu in tinidazolu), vendar njihova klinična učinkovitost ni dokazana (31). Zaradi bojazni glede nadaljnega naraščanja števila večkratno odpornih sevov je ključna nadzorovana in smotrna uporaba antibiotikov, ki za zdaj ne priporoča testiranja brezsimptomnih oseb in temelji predvsem na ciljno usmerjeni strategiji zdravljenja z dokazovanjem občutljivosti na antibiotike (11).

Uspešnost zdravljenja je pri vseh simptomatskih bolnikih potrebno ovrednotiti s ponovnim, kontrolnim odvzemom predhodno pozitivnega vzorca, t. i. testom

ozdravitve (angl. *test of cure*, TOC), ki ga opravimo tri tedne ali več po zaključeni antibiotični terapiji. Treba je testirati in ustrezno zdraviti tudi bolnikovega trenutnega spolnega partnerja, da se bolnik po zdravljenju od njega ponovno ne okuži (11, 12).



Slika 1. Shema diagnostike in zdravljenja okužbe z *Mycoplasma genitalium* (11). NG – *Neisseria gonorrhoeae*, CT – *Chlamydia trachomatis*, MG – *Mycoplasma genitalium*, TV – *Trichomonas vaginalis*; TOC – test učinkovitosti zdravljenja (angl. test of cure).

Gonoreja je najpogostejša klasična SPO. Povzroča jo NG, po Gramu negativni diplokok, ki raste le na obogatenih bakterioloških gojiščih, kot je čokoladni agar v atmosferi z dodatkom CO₂. V Evropski uniji (EU)/Evropskem ekonomskem prostoru (angl. *European Economic Area*, EEA) je gonoreja druga najpogostejša SPO (za klamidijo), incidenca se je od leta 2008 v 10 letih dvignila za 240 % in še naprej strmo narašča. Leta 2022 je bilo na območju EU/EEA potrjenih 70.881 primerov gonoreje, kar 48 % več kot leta 2021. Več kot 60 % okužb je bilo evidentiranih v skupini MSM, kjer se incidenca verjetno deloma večja tudi zaradi boljše dostopnosti do testiranja, predvsem pri brezsimptomnih bolnikih (42). V Sloveniji je bilo leta 2022 prijavljenih 333 primerov gonoreje (15,8/100.000 prebivalcev), kar je 7 % več kot leto prej in približno petkrat več kot pred desetimi leti. Število primerov se je povečalo zlasti zaradi naraščanja incidence okužb med moškimi, predvsem MSM (4).

Gonoreja se kaže kot gnojno vnetje sluznice sečnice, materničnega vratu, zadnjika, žrela in očesne veznice. Pri moških se okužba lahko zaplete s prostatitisom in epididimo-orhitisom, pri ženskah pa se bojimo širitve v zgornji urogenitalni trakt, kjer povzroči MVB. Zapleti pri obeh spolih lahko vodijo v neplodnost. Redkeje se pojavlja razsejana sistemska oblika okužbe, ki poteka kot vročinsko stanje s sindromom artritis-dermatitis, opisani so tudi primeri gonokoknega endokarditisa in meningitisa (43, 44). Simptomatika je odvisna od predela okužbe. Pri moških se akutni uretritis pri več kot 90 % kaže z gnojnim, rumeno-zelenim izcedkom, ki ga spremljata srbenje in dizurične težave. Pri ženskah je simptomatika akutnega cervicitisa in uretritisa (povečan/spremenjen izcedek iz sečnice, bolečina nad sramnico, dizurične težave, zunajciklične krvavitve) redkejša, več kot 50 % okužb materničnega vratu namreč poteka brez simptomov in pogosteje preide v kronično obliko. Okužba zadnjika in ustnožrelnega prostora je navadno brezsimptomna, redko pa bolniki navajajo analni izcedek, analno bolečino ali bolečine v področju žrela (44).

TESTIRANJE NA GONOREJO

Bolezen lahko dokažemo z osamitvijo NG (kultura), mikroskopskim opazovanjem po Gramu negativnih diplokokov ali z molekularnim dokazom bakterije z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) v odvzetem vzorcu. Zaradi visoke občutljivosti testiranja, lažjega transporta in možnosti testiranja manj invazivnih vzorcev (urin, bris nožnice) se je v zadnjem času uveljavilo dokazovanje okužbe z molekularnimi preiskavami (PCR). Za testiranje občutljivosti za antibiotike in ustrezno zdravljenje pa je obenem nujno potrebno bakterijo poskusiti osamiti v kulturi na selektivnem gojišču. Uspešnost kultivacije je pri urogenitalnih vzorcih

(razen urina in brisa nožnice, kjer osamitev ni mogoča) veliko višja kot pri rektalnih ali ustnožrelnih kužninah (44).

Na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani že vrsto let sistematično spremljajo občutljivost izolatov *N. gonorrhoeae* v Sloveniji, podatke pa sporočajo tudi v okviru programa Euro-GASP. V ta namen poleg izolatov, pridobljenih v sklopu lastne rutinske diagnostike, zbirajo tudi seve gonokokov iz ostalih mikrobioloških laboratorijev, predvsem regionalnih laboratorijev Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano (NLZOH). V obdobju od 2020 do 2023 so vsako leto zbrali med 168 (leta 2020) in 285 (leta 2022) izolatov. Od leta 2017 dalje, ko sta bila odkrita zadnja dva izolata *N. gonorrhoeae* z odpornostjo proti cefiksimu, pri nas nismo več zaznali odpornosti proti cefalosporinom. V zadnjih letih narašča odpornost proti ciprofloksacinu, ki je na splošno visoka tudi drugje po svetu, v Sloveniji se giblje okoli 80 %. Opaziti je tudi trend naraščanja odpornosti proti azitromicinu, ki se v zadnjih letih giblje med 7 in 21 %.

ZDRAVLJENJE GONOREJE

Do osemdesetih let 20. stoletja je bil zdravilo izbire penicilin. V devetdesetih letih so se z Daljnega vzhoda začeli širiti sevi, odporni proti kinolonom, odpornost se je širila tudi proti drugim skupinam aktivnih antibiotikov (tetraciklini, sulfonamidi, makrolidi, cefalosporini) (45). Ob odkritju sevov, ki so *in vitro* in klinično odporni tudi proti ceftriaksonu, so pred dobrim desetletjem v prenovljenih evropskih, ameriških, britanskih in drugih svetovnih smernicah vpeljali strategijo sočasnega zdravljenja z dvema antibiotikoma, **ceftriaksonom** in **azitromicinom** (46–48). Cilj zdravljenja z dvojno terapijo, pri kateri sicer antibiotika medsebojno ne delujeta sinergistično, je bil izboljšati učinkovitost eradikacije in s tem preprečiti nadaljnje širjenje večkratno odpornih sevov, predvsem pa ohraniti občutljivost cefalosporinov (44). Zdravljenje s kombinacijo ceftriaksona 500 mg i. m. in azitromicina 1–2 g p. o. je učinkovito zdravilo tudi sočasno okužbo s CT in občutljive seve MG (44). Po uvedbi dvojnega zdravljenja se je odpornost proti cefiksimu s 7,6 % (leta 2010) znižala na 1,4 % (leta 2018) in do vključno leta 2022 ostala nizka (0,3 %). Tudi incidenca izolatov, odpornih proti ceftriaksonu, je ostala nizka (od leta 2018 do leta 2022 v Euro-GASP evidentiranih skupno 11 izolatov, leta 2022 sta bila zaznana dva izolata) (3, 46). Po drugi strani pa se je odpornost proti azitromicinu s 5,3 % (leta 2011) v letu 2018 zvišala na 13,3 %, leta 2022 pa še dodatno zrasla na 24,6 % (42). Naraščanje deleža proti azitromicinu odpornih sevov je bilo najverjetneje posledica množičnega predpisovanja azitromicina za zdravljenje drugih SPO (CT, MG, negonokokni uretritis) in okužb dihal (44). Še naprej se je zviševala tudi odpornost sevov proti ciprofloksacinu; od leta 2020 do 2022 je odstotek odpornih sevov z 58 % zrasel na

65,9 % (42). Zaradi globalnega naraščanja števila sevov z zmanjšano občutljivostjo za ceftriakson (predvsem v azijsko-pacifiški regiji) od leta 2020 tudi v prenovljenih evropskih smernicah za zdravljenje gonoreje svetujejo povečanje enkratnega odmerka ceftriaksona na 1 g i. m., nadaljnje večanje odmerkov pa v primeru visoke odpornosti najverjetneje nima več učinka (44, 49). Zaradi preprečevanja nadaljnjega naraščanja števila odpornih sevov se v evropskih smernicah še naprej svetuje dvojna terapija v kombinaciji z enkratnim večjim odmerkom azitromicina (2 g p. o., če pacient nima gastrointestinalnih neželenih učinkov), v primeru dobre občutljivosti bakterije za ceftriakson (glede na pridobljeni antibiogram) pa dopuščajo tudi monoterapijo s ceftriaksonom, čemur obvezno sledi TOC (49). V ameriških smernicah iz leta 2020 pa glede na naraščajoč delež sevov, odpornih proti azitromicinu, in ob nezadostnih dokazih o večji učinkovitosti dvojne terapije za zdravljenje gonoreje svetujejo enkratni odmerek monoterapije s ceftriaksonom 500 mg i. m. (50). V primeru hude alergije na penicilin je v evropskih smernicah priporočeno kombinirano zdravljenje z azitromicinom in spektinomycinom (ta v Sloveniji ni registriran), ki pa je le slabo učinkovit pri okužbi v žrelu. Alternativno lahko gonorejo zdravimo tudi s kombinacijo gentamicina (enkratni odmerek 240 mg i. m.) in azitromicina (enkratni odmerek 2 g p. o.), ki je pri zdravljenju okužb v predelu žrela in zadnjika prav tako manj učinkovita (80–90 %) (44, 51). Ob dobri občutljivosti za fluorokinolone lahko bolnik prejme enkratni odmerek ciprofloksacina 500 mg p. o. Če bolnik zavrača intramuskularno zdravljenje oziroma je to kontraindicirano, lahko ob dobri občutljivosti zdravimo tudi s kombinacijo cefiksima (enkratni odmerek 400 mg) in azitromicina (enkratni odmerek 2 g p. o.) (49).

Zdravljenje gonoreje v žrelu je zaradi slabega prodiranja antibiotikov v sluznico tega predela težavnejše, obenem pa so bolniki pogosto brez simptomov in okužbo hitro širijo naprej. Za zdravljenje se priporočajo visoki enkratni odmerki ceftriaksona (1 g i. m.) v kombinaciji z azitromicinom (2 g p. o.), alternativno v primeru občutljivosti tudi z enkratnim odmerkom ciprofloksacina (500 mg p. o.). Spektinomycin zaradi slabega učinka ni indiciran (44, 49).

V primeru znane visoke odpornosti proti ceftriaksonu lahko glede na antibiogram predpišemo kombinaciji spektinomicina z azitromicinom ali gentamicina z azitromicinom, kot reševalno zdravljenje pa so opisani primeri uporabe ertapenema (1 g i. m./dan 3 dni) (44).

Preglednica 3. Zdravljenje gonoreje (49, 52, 53). (1x – enkratni odmerek, ATB – antibiotiki, ESC-R – odpornost proti cefalosporinom 3. in 4. generacije (angl. resistance to extended-spectrum cephalosporins), PO – peroralno, IM – intramuskularno, IV – intravensko)

VRSTA OKUŽBE	1. IZBIRA	2. IZBIRA
Okužba sečnice, materničnega vratu, zadnjika (neznana občutljivost za ATB)	ceftriakson 1 g IM (1x) + azitromicin 2 g ^a PO (1x) ALI ceftriakson 1g IM ^b (1x)	Če je IM aplikacija kontraindicirana: cefiksim 400 mg PO + azitromicin 2 g PO ^a (oboje 1x)
Okužba sečnice, materničnega vratu, zadnjika (znana ESC-R)	ceftriakson 1 g IM + azitromicin 2g ^a PO (oboje 1x) – samo če prej monoterapija ali nižji odmerek ALI spektinomycin ^c 2 g IM + azitromicin 2g ^a PO (oboje 1x) ALI gentamicin 240 mg IM + azitromicin 2g ^a PO (oboje 1x)	ertapenem 1 g IM vsakih 24h skupno 3 dni
Okužba žrela	ceftriakson 1 g IM + azitromicin 2g ^a PO (oboje 1x)	ceftriakson 1 g IM (1x) (če azitromicina ni na voljo) ALI ciprofloksacin 500 mg PO (1x)
Gonokokni konjunktivitis	ceftriakson 1 g IM (1x) + azitromicin 2 g ^a PO (1x)	
Medenična vnetna bolezen	ceftriakson 500 mg IM (1x) ^d + doksiciklin 100 mg/12h PO 14 dni + metronidazol 400mg/12h PO 14 dni	
Epididimo-orhitis	ceftriakson 500 mg IM (1x) ^d + doksiciklin 100 mg/12h PO 10-14 dni	
Diseminirana okužba	<u>Začetna parenteralna terapija:</u> ^e ceftriakson 1 g/24h IM/IV ALI cefotaksim 1 g/8h IV ALI spektinomycin ^c 2g/12h IM <u>Nadaljevalna peroralna terapija:</u> cefiksim 400 mg/12h PO ALI ciprofloksacin 500 mg/12h PO	
Nosečnost in dojenje	ceftriakson 1 g IM (1x) + azitromicin 2 g ^a PO (1x)	spektinomycin ^c 2 g IM (1x) + azitromicin 2 g ^a PO (1x) ALI ceftriakson 1 g IM (1x)
Ophthalmia neonatorum	ceftriakson 25–50 mg/kg IV ali IM (kot enkratni odmerek, naj ne preseže 125 mg)	
Alergija na penicilin (anafilaksa)/cefalosporin	spektinomycin ^c 2 g IM + azitromicin 2 g PO (oboje 1x)	ciprofloksacin 500 mg PO (1x) ALI gentamicin 240 mg IM + azitromicin 2g ^a PO (oboje 1x)

^a Če pričakujemo gastrointestinalne težave, lahko skupni odmerek (2 g) azitromicina

razdelimo na dva dela, in sicer: 1 g vzame bolnik takoj, 1 g pa čez 6–12 ur.

^b Le v primeru, če: dobra občutljivost (antibiogram) + po zdravljenju se nujno opravi TOC (»test of cure«); če okužba s *Chlamydia trachomatis* ni izključena, dodamo doksiciklin 2x100 mg 7 dni.

^c Ni registriran v Sloveniji.

^d Evropske smernice za zdravljenje MVB in epididimo-orhitisa od leta 2017 niso bile posodobljene; svetujemo povišan odmerek ceftriaksona 1 g IM (kot v primeru enostavne okužbe).

^e Skupno trajanje zdravljenja 7 dni; pri ugodnem poteku lahko nadaljujemo peroralno zdravljenje že 24–48 ur po izboljšanju simptomatike.

ZAKLJUČEK

Spolno prenosljive okužbe zaradi (pogosto) brezsimptomnega in nenadzorovanega širjenja z epidemiološkega vidika spadajo med težje obvladljive bolezni, ki zahtevajo multidisciplinarni pristop s hitro dostopno diagnostiko in čim učinkovitejšim zdravljenjem. V Evropi se za zdaj kljub veliki bojazni pred širitvijo iz epidemiološko bolj obremenjene azijsko-pacifiške regije z večkratno odpornimi gonokoki srečujemo redko, pri zdravljenju okužbe z MG pa visoka odpornost sevov že postavlja terapevtske ovire. Pri obvladovanju okužb sta ključnega pomena dober epidemiološki nadzor in smotrna raba antibiotikov, ki namesto sindromnemu zdravljenju daje prednost usmerjeni antibiotični terapiji. S temi ukrepi širjenja ne moremo povsem ustaviti, lahko pa si zagotovimo čas za razvoj novih terapevtskih možnosti, za katere upamo, da bodo prišle še v pravem trenutku.

LITERATURA

1. World Health Organization (WHO). Sexually transmitted infections (STIs). Geneva: World Health Organization; 2024 [citirano 2024 Sept 29]. Dosegljivo na: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)).
2. World Health Organization (WHO). Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (GASP). Geneva: World Health Organization; 2024 [citirano 2024 Sept 29]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/initiatives/gonococcal-antimicrobial-surveillance-programme>.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (Euro-GASP). Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2017 [citirano 2024 Sept 29]. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/euro-gasp>.
4. Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). Spolno-prenesene-okuzbe-v-Sloveniji-v-letu-2022.pdf. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2024 [citirano 2024 Sept 29]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/wp-content/uploads/2024/04/Spolno-prenesene-okuzbe-v-Sloveniji-v-letu-2022.pdf>.
5. Tully JG, Taylor-Robinson D, Cole RM, Rose DL. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet Lond Engl*. 1981;1(8233):1288–91.

6. Keše D, Lorenčič Robnik S, Gorišek Miksić N, Kogoj R, Košir G. Urogenitalne mikoplazme pregledno in prikaz primera izven genitalne okužbe z bakterijo *Mycoplasma hominis*. 6. Baničevi dnevi: Okužbe spolovil in spolno prenosljive bolezni. | Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo; 2014 [citirano 2024 Sept 29]. Dosegljivo na: <https://imi.si/meetings/6-banicevi-dnevi-okuzbe-spolovil-in-spolno-prenosljive-bolezni/>.
7. Gnanadurai R, Fifer H. *Mycoplasma genitalium*: A Review. *Microbiology*. 2020;166(1):21–9.
8. Getman D, Jiang A, O'Donnell M, Cohen S. *Mycoplasma genitalium* Prevalence, Coinfection, and Macrolide Antibiotic Resistance Frequency in a Multicenter Clinical Study Cohort in the United States. *J Clin Microbiol*. 2016;54(9):2278–83.
9. Johnston LG, Paz-Bailey G, Morales-Miranda S, Morgan M, Alvarez B, Hickman L, et al. High prevalence of *Mycoplasma genitalium* among female sex workers in Honduras: implications for the spread of HIV and other sexually transmitted infections. *Int J STD AIDS*. 2012;23(1):5–11.
10. Das K, De la Garza G, Siwak EB, Scofield VL, Dhandayuthapani S. *Mycoplasma genitalium* promotes epithelial crossing and peripheral blood mononuclear cell infection by HIV-1. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2014;23:31–8.
11. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H, Wilson J, Unemo M. 2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2022;36(5):6.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Mycoplasma genitalium* – STI Treatment Guidelines. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2022 [citirano 2024 Sept 29]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/mycoplasmagenitalium.htm>.
13. Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Symptomatic urethritis is more prevalent in men infected with *Mycoplasma genitalium* than with *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Infect*. 2004;80(4):289–93.
14. Horner PJ, Taylor-Robinson D. Association of *Mycoplasma genitalium* with balanoposthitis in men with non-gonococcal urethritis. *Sex Transm Infect*. 2011;87(1):38–40.
15. Ito S, Tsuchiya T, Yasuda M, Yokoi S, Nakano M, Deguchi T. Prevalence of genital mycoplasmas and ureaplasmas in men younger than 40 years-of-age with acute epididymitis. *Int J Urol*. 2012;19(3):234–8.
16. Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* Infection and Female Reproductive Tract Disease: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):418–26.
17. Ong JJ, Aung E, Read TRH, Fairley CK, Garland SM, Murray G, et al. Clinical Characteristics of Anorectal *Mycoplasma genitalium* Infection and Microbial Cure in Men Who Have Sex With Men. *Sex Transm Dis*. 2018;45(8):522.
18. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Horowitz S, Horowitz J. *Mycoplasma genitalium* in the joints of two patients with arthritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 1994;13(12):1066–9.
19. Björnelius E, Jensen JS, Lidbrink P. Conjunctivitis associated with *Mycoplasma genitalium* infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004;39(7):e67–69.
20. Taylor-Robinson D, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to multicolored butterfly. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(3):498–514.
21. Wikström A, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: a common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline. *Sex Transm Infect*. 2006;82(4):276–9.
22. Peuchant O, Le Roy C, Desveaux C, Paris A, Asselineau J, Maldonado C, et al. Screening for *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Mycoplasma genitalium* should it be integrated into routine pregnancy care in French young pregnant women? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;82(1):14–9.
23. Oakeshott P, Hay P, Taylor-Robinson D, Hay S, Dohn B, Kerry S, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in early pregnancy and relationship between its presence and pregnancy outcome. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2004;111(12):1464–7.
24. Cohen CR, Nosek M, Meier A, Astete SG, Iverson-Cabral S, Mugo NR, et al. *Mycoplasma genitalium* Infection and Persistence in a Cohort of Female Sex Workers in Nairobi, Kenya. *Sex Transm Dis*. 2007;34(5):274.

25. Vandepitte J, Weiss HA, Kyakuwa N, Nakubulwa S, Muller E, Buvé A, et al. Natural history of *Mycoplasma genitalium* Infection in a Cohort of Female Sex Workers in Kampala, Uganda. *Sex Transm Dis*. 2013;40(5):422.
26. Horner P, Ingle SM, Garrett F, Blee K, Kong F, Muir P, et al. Which azithromycin regimen should be used for treating *Mycoplasma genitalium*? A meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2018;94(1):14–20.
27. Unemo M, Salado-Rasmussen K, Hansen M, Olsen AO, Falk M, Golparian D, et al. Clinical and analytical evaluation of the new Aptima *Mycoplasma genitalium* assay, with data on *M. genitalium* prevalence and antimicrobial resistance in *M. genitalium* in Denmark, Norway and Sweden in 2016. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(5):533–9.
28. Asenjo A, Kusters JG, Severs TT, Alós JI. *Mycoplasma genitalium* in Spain: prevalence of genital infection and frequency of resistance to macrolides. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2018;36(3):169–71.
29. Dionne-Odom J, Geisler WM, Aaron KJ, Waites KB, Westfall AO, Van Der Pol B, et al. High Prevalence of Multidrug-Resistant *Mycoplasma genitalium* in Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men in Alabama. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018;66(5):796–8.
30. Machalek DA, Tao Y, Shilling H, Jensen JS, Unemo M, Murray G, et al. Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium*: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(11):1302–14.
31. Mitjà O, Suñer C, Giacani L, Vall-Mayans M, Tiplica GS, Ross JDC, et al. Treatment of bacterial sexually transmitted infections in Europe: gonorrhoea, *Mycoplasma genitalium*, and syphilis. *Lancet Reg Health – Eur*; 2023 [citirano 2024 Sep 29]. Dosegljivo na: [https://www.thelancet.com/journals/lanepi/article/PIIS2666-7762\(23\)00156-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanepi/article/PIIS2666-7762(23)00156-4/fulltext).
32. Hamasuna R, Le PT, Kutsuna S, Furubayashi K, Matsumoto M, Ohmagari N, et al. Mutations in *ParC* and *GyrA* of moxifloxacin-resistant and susceptible *Mycoplasma genitalium* strains. *PLOS ONE*. 2018;13(6):e0198355.
33. Day MJ, Cole MJ, Fifer H, Woodford N, Pitt R. Detection of markers predictive of macrolide and fluoroquinolone resistance in *Mycoplasma genitalium* from patients attending sexual health services. *Sex Transm Infect*. 2022;98(3):215–8.
34. Li Y, Le WJ, Li S, Cao YP, Su XH. Meta-analysis of the efficacy of moxifloxacin in treating *Mycoplasma genitalium* infection. *Int J STD AIDS*. 2017;28(11):1106–14.
35. Soni S, Horner P, Rayment M, Pinto-Sander N, Naous N, Parkhouse A, et al. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of infection with *Mycoplasma genitalium* (2018). *Int J STD AIDS*. 2019;30(10):1037.
36. Durukan D, Read TRH, Murray G, Doyle M, Chow EPF, Vodstrcil LA, et al. Resistance-Guided Antimicrobial Therapy Using Doxycycline-Moxifloxacin and Doxycycline-2.5 g Azithromycin for the Treatment of *Mycoplasma genitalium* Infection: Efficacy and Tolerability. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;71(6):1461–8.
37. Read TRH, Fairley CK, Murray GL, Jensen JS, Danielewski J, Worthington K, et al. Outcomes of Resistance-guided Sequential Treatment of *Mycoplasma genitalium* Infections: A Prospective Evaluation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2019;68(4):554–60.
38. Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine (ASHM). *Mycoplasma genitalium* | STI Guidelines Australia. Sydney: Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine; 2024 [citirano 2024 Sep 29]. Dosegljivo na: <https://sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/mycoplasma-genitalium/>.
39. Doyle M, Vodstrcil LA, Plummer EL, Aguirre I, Fairley CK, Bradshaw CS. Nonquinolone Options for the Treatment of *Mycoplasma genitalium* in the Era of Increased Resistance. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(8):ofaa291.
40. Read TRH, Jensen JS, Fairley CK, Grant M, Danielewski JA, Su J, et al. Use of Pristinamycin for Macrolide-Resistant *Mycoplasma genitalium* Infection. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(2):328–35.

41. Gossé M, Nordbø SA, Pukstad B. Evaluation of treatment with two weeks of doxycycline on macrolide-resistant strains of *Mycoplasma genitalium*: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2021;21:1225.
42. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Gonorrhoea – Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2024 [citrano 2024 Sep 29]. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/gonorrhoea-annual-epidemiological-report-2022>.
43. Marazzo JM, Apicella MA. *Neisseria gonorrhoeae*. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Ninth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
44. Unemo M, Ross J, Serwin AB, Gomberg M, Cusini M, Jensen JS. Background review for the “2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults.” *Int J STD AIDS*. 2021;32(2):108–26.
45. Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st Century: Past, Evolution, and Future. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(3):587–613.
46. Bignell C, Unemo M, Radcliffe K, Jensen JS, Babayan K, Barton S, et al. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2013;24(2):85–92.
47. C Bignell, M FitzGerald. UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, 2011. *Int J STD AIDS*. 2011;22(10):541–7.
48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(31):590–4.
49. Unemo M, Ross J, Serwin AB, Gomberg M, Cusini M, Jensen JS. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2020; 956462420949126.
50. Cyr SS, Barbee L, Workowski KA, Bachmann LH, Pham C, Schlanger K, et al. Update to CDC's Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(50):1911–1916.
51. Ross JDC, Brittain C, Cole M, Dewsnap C, Harding J, Hepburn T, et al. Gentamicin compared with ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea (G-ToG): a randomised non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2019;393(10190):2511–20.
52. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2018;29(2):108–14.
53. Street EJ, Justice ED, Kopa Z, Portman MD, Ross JD, Skerlev M, et al. The 2016 European guideline on the management of epididymo-orchitis. *Int J STD AIDS*. 2017; 28(8):744–9.

MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA IZPUŠČAJEV PRI VIRUSNIH OKUŽBAH V ANOGENITALNEM PREDELU

Avtorji prispevka niso oddali.

2023 GLOBAL INVENTORY OF COMMERCIAL MOLECULAR TESTS FOR HUMAN PAPILLOMAVIRUSES (HPV)

^a Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

^b Scottish HPV Reference Laboratory, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, Scotland, United Kingdom

^c Belgian Cancer Centre / Unit of Cancer Epidemiology, Sciensano, Brussels, Belgium

KORESPONDENCA: mario.poljak@mf.uni-lj.si

ABSTRACT

KEY WORDS: *Human papillomaviruses HPV, Test, Screening Cervical cancer*

To suit the needs of the human papillomaviruses (HPV) community comprehensively, a range of commercial HPV tests with different performance characteristics are required. Four periodic inventories of commercial HPV molecular tests present in the global market were published previously in 2010, 2012, 2015 and 2020. For the fifth inventory, data were retrieved from internal files and a detailed search using the main bibliographic databases as well as general internet search without period or language restrictions was performed in December 2023. At least 264 distinct HPV tests (and 511 test variants) were available globally in December 2023. A small 2020–2023 net increase in total numbers was observed, but with a strong introduction/withdrawal dynamic: 86 new distinct HPV tests (and 141 variants) were introduced and 76 tests (and 55 variants) were withdrawn from the market in the last four years. Although quality improvement of some tests was recorded, half of all HPV tests are still without a single peer-reviewed publication, and 79 % of tests are without published evidence that demonstrate performance characteristics are in line with requirements agreed in the HPV community. Only a relatively small pool of tests fulfill the operational/performance characteristics required to meet the global cervical cancer screening challenge. Although clinical and analytical performance characteristics of many commercial HPV tests are largely unknown, such tests are used worldwide in daily clinical practice and research, with potentially deleterious consequences. Due to this long-lasting unfavorable situation, significant scope for improvement persists for both manufacturers of HPV tests and the HPV community.

Human papillomaviruses (HPV) are etiologically implicated in the development of number of benign and malignant neoplasms of the skin and cervical, anal, oral, vaginal, vulvar and penile mucosa [1,2]. They are classified by the homology of their genome into five genera, several species, and numerous genotypes [3–5]. Although the highest HPV genotype number officially awarded by The International HPV Reference Center is HPV231, due to recent reclassification, the number of unique, established HPV genotypes as of February 2024 is 225 [5].

HPVs are typically detected by testing for their nucleic acid in clinical specimens using molecular tests. Soon after identification and characterization of the first HPV genomes, laboratory-developed or in-house molecular tests were invented, and such tests have been successfully used in research and clinical laboratories worldwide for more than 40 years (reviewed in [6–8]). Almost in parallel, the first commercial HPV tests were developed in the early 1980s, followed by explosive development of a range of commercial tests in the last 15 years [6,9].

To suit all needs of the HPV community, a range of HPV tests with different performance characteristics are required [10,11]. Thus, the characteristics of HPV tests needed differ considerably depending on whether the application for use serves a screening, diagnostic, individual prognostication, epidemiological or research objective [10,12]. The three most important performance characteristics of a test, which define its suitability to a given testing objective are: (i) the set of targeted HPV genotypes, (ii) level of sensitivity and (iii) level of specificity [9] (Table 1). In clinical settings, HPV tests are most frequently used as a screening tool in HPV-based cervical cancer screening programs [11, 13–17], which are already successfully implemented in a number of countries/regions [13–15,52]. For this purpose, testing must be performed using validated tests targeting only a limited number of high-risk HPV (hr-HPV) genotypes and with sensitivity and specificity calibrated to the detection of high grade cervical intraepithelial lesions rather than minute quantities of virus [11,18]. Given an internationally accepted and applied validation framework and published professional guidance [18–25], there is clear understanding of which HPV tests are suitable for cervical cancer screening [11,26], but widely accepted equivalent metrics to judge the validity of tests in other clinical settings, including management and triage of women with borderline cytological findings and post-treatment follow-up (test of cure), are not yet available [27, 28]. However, in many diagnostic laboratories the same clinically validated tests are used across all major agreed-upon clinical indications for HPV testing, although HPV tests with

improved analytical sensitivity could be potentially beneficial in context of post-treatment follow-up [28]. Compared with tests with clinically validated cut-offs, HPV tests suited for epidemiology, including vaccine impact-monitoring as well as for testing of archived clinical specimens with partially degraded nucleic acids e.g. formalin-fixed, paraffin-embedded tissues, require an expanded or alternative composition of targeted HPV genotypes, higher analytical sensitivity and absolute analytical specificity with accurate type-specific resolution of targeted and non-targeted HPV genotypes [12]. Similarly, tests used for individual prognostication at the time of diagnosis and for the monitoring of treatment success in the context of HPV-attributable oropharyngeal cancer and potentially other HPV-driven cancers (testing of blood and oral rinse/gargles) as well as testing of first-void urine for screening and triage settings require high analytical sensitivity and specificity [12]. Lastly, HPV tests intended for research require performance characteristics tailored to the particular research objective.

Table 1: Preferred performance characteristics of commercial HPV tests (set of targeted HPV genotypes, level of sensitivity and level of specificity) defining its suitability according to chosen application: screening, diagnostic, individual prognostication, epidemiology and research.

HPV-based primary cervical cancer screening
<i>Targeted HPV genotypes:</i> genotyping coverage preferably limited to 12 IARC-2009 hr-HPV genotypes*
<i>Sensitivity:</i> reduced analytical sensitivity calibrated to the detection of women with underlying high grade cervical intraepithelial lesion(s)
<i>Specificity:</i> analytical specificity calibrated to the detection of women without underlying high grade cervical intraepithelial lesion(s)
Management and triage of women with borderline cytological findings and post-treatment follow-up (test of cure)
<i>Targeted HPV genotypes:</i> genotyping coverage preferably limited to 12 IARC-2009 hr-HPV genotypes*
<i>Sensitivity:</i> reduced analytical sensitivity; improved analytical sensitivity could be potentially beneficial in context of post-treatment follow-up
<i>Specificity:</i> analytical specificity calibrated to the detection of women without underlying high grade cervical intraepithelial lesion(s)

Individual prognostication at the time of diagnosis and for monitoring of treatment success of HPV-attributable oropharyngeal cancer and other HPV-driven cancers

Targeted HPV genotypes: balanced and artificially reduced genotyping coverage preferably limited to 12 IARC-2009 hr-HPV genotypes*

Sensitivity: high analytical sensitivity

Specificity: high analytical specificity

Epidemiology, including vaccine impact-monitoring and testing of archived clinical specimens

Targeted HPV genotypes: as broad as possible HPV genotype coverage

Sensitivity: high analytical sensitivity

Specificity: absolute analytical specificity; extremely accurate type-specific resolution of targeted and non-targeted HPV genotypes

Research

Targeted HPV genotypes: tailored to the particular research objective; frequently covering also numerous HPV genotypes outside Alpha genera

Sensitivity: tailored to the particular research objective

Specificity: tailored to the particular research objective

*12 HPV genotypes classified as group 1 carcinogenic agents by the International Agency for Research on Cancer (IARC): HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52, HPV56, HPV58, and HPV59.

In 2010, the first comprehensive inventory of commercial HPV molecular tests available at global market were published [29], followed by inventories in 2012, 2015 and 2020 [9,10,30]. This inventory provides a 2023 update on the subject. The end of 2023 was deliberately chosen for the fifth inventory to identify and capture all potential changes which might occur on the global HPV test market as a result of market consolidation during and near the end of the COVID-19 pandemic [31, 32] and the official launch of the World Health Organization's (WHO) global strategy to accelerate elimination of cervical cancer as a public health problem [51]. In one of the three elimination pillars WHO calls for screening of 70 % of all women with a "high-performance" screening test (test that would have characteristics similar to or better than a HPV test) at ages 35 and 45 until year 2030 [33]. This goal is extremely ambitious and demands large-scale testing using commercial HPV tests [34].

This review, like the four preceding inventories, is restricted only to commercially available tests that identify HPVs through nucleic acid detection. Different HPV-based or non-HPV-based tests for HPV-related biomarkers other than HPV nucleic acids are not addressed in this inventory; instead, comprehensive reviews on this topic are available [12, 35–46].

GENERAL CHARACTERISTICS OF THE COMMERCIAL HPV TESTS AVAILABLE ON THE GLOBAL MARKET IN 2023

To generate a comprehensive and accurate directory of commercial molecular HPV tests available on the global market in December 2023, data from an internal database and corresponding files were retrieved and reviewed. In addition, a search without period/language restrictions was performed using Medline/Pubmed, Web of Science, Scopus and Google Scholar as well as general internet search using Google, Microsoft Bing, Yahoo! and Baidu. An initial search was performed in July 2023 and subsequently in December 2023. Abstracts presented at the most established HPV conferences between 2020 and 2023 were assessed using program content and exhibitor lists were also reviewed. When needed, we directly contacted test manufacturers, key opinion leaders in HPV laboratory testing and national regulatory agencies. Newly identified HPV tests were not simply added to database, but the commercial availability of all previously and newly identified tests was double-checked and independently verified. However, due to continuous expansion and development in HPV testing field, unintentional omission of some tests in this inventory was inevitable and almost certainly not all HPV tests available globally will have been identified.

Table 2: *Commercially available HPV molecular tests present on the global market in December 2023. For the purpose of this inventory distinct HPV tests and their variants are divided into seven main groups and several subgroups based on tests' technology used and targeted HPV genotypes. A full list of all individual HPV tests and their manufacturers is provided in Supplementary Tables S1–S6.*

HPV test group	HPV distinct tests	HPV tests variants
hr-HPV DNA screening tests without genotyping	29	9
Tests targeting 12 IARC-2009 hr-HPV genotypes plus HPV66 and/or HPV68	16	1
Tests targeting 12 IARC-2009 hr-HPV genotypes only	4	2
Tests targeting 12 IARC-2009 hr-HPV genotypes and additional alpha-HPV genotypes	9	4
Tests targeting a subset of 12 IARC-2009 hr-HPV genotypes	0	2

hr-HPV DNA screening tests with concurrent partial (HPV16/18/45), concurrent extended or reflex partial genotyping for the main hr-HPV genotypes	64	10
hr-HPV DNA screening tests with concurrent partial (HPV16/18/45) genotyping for the main hr-HPV genotypes	55	10
hr-HPV DNA screening tests with concurrent extended genotyping for the main hr-HPV genotypes	5	0
hr-HPV DNA screening tests with reflex partial genotyping for the main hr-HPV genotypes	4	0
HPV DNA full genotyping tests	84	29
Strip, filter or microtiter-well hybridisation-based full genotyping tests	21	4
Gel electrophoresis-based full genotyping tests	1	0
Real time PCR-based full genotyping tests	38	21
Medium- or low-density microarray-based full genotyping tests	14	4
Microsphere bead-based full genotyping tests	5	0
Capillary electrophoresis-based full genotyping tests	2	0
Full genotyping tests based on PCR combined with matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry	1	0
Full genotyping tests based on PCR combined with sequencing	2	0
HPV DNA genotype- or group-specific genotyping tests	42	100
Strip, filter or microtiter-well hybridisation-based genotype- or group-specific genotyping tests	2	1
Gel electrophoresis-based genotype- or group-specific genotyping tests	2	22
Real time PCR-based genotype- or group-specific genotyping tests	36	75
Loop-mediated isothermal amplification and electrochemical DNA chip	2	2
hr-HPV E6/E7 mRNA tests	9	3
in situ hybridisation DNA- and mRNA-based HPV tests	35	360
HPV DNA tests targeting multiple non-Alpha HPV genotypes	1	0
Total number of HPV tests	264	511

As shown in Table 2, at least 264 distinct commercial HPV tests and at least 511 test variants were identified on the global market in December 2023. Following the same classification criteria as previous inventories, if a particular HPV test was technologically identical or very similar to the particular test but targeted different HPV genotype(s) it was considered a variant of that particular test. For example, the HPV16&18 Real Time PCR kit (Biotgene, Wuhan, China) targeting HPV16 and HPV18 was considered a distinct HPV test, whereas the HPV6&11 Real Time PCR kit (Biotgene) targeting HPV6 and HPV11 was considered as test variant.

Analysis of the distribution of manufacturers of HPV tests by continent and country revealed that 48 % (127/264) of all distinct HPV tests are currently produced in Asia,

with China globally (35 %; 92/264) and regionally (72 %; 92/127) producing the most (Fig. 1). In addition, China was identified as country with the highest number of HPV tests (90 tests) certified by national authorities. The 2023 continent and country manufacturers' pattern almost resembles the one documented in 2020 [10], but patterns in both years were significantly different from those recorded in 2015 and 2012 [9,30], when Europe as a continent (48 %; 93/193 and 48 %; 60/125, respectively) and the USA as a country (18 %; 34/193 and 19 %; 24/125, respectively) led global production (Fig. 1). Four newcomer countries were identified: India manufacturing five distinct commercial HPV tests, Türkiye with two tests and Indonesia and Vietnam with one test each (Fig. 1; Tables S1–S6). Local production of HPV tests will certainly catalyze implementation of HPV-based screening in populous countries like India which is still struggling with VIA/cytology-based screening due to hardly affordable prices of HPV tests manufactured internationally. Sadly, Africa, a continent with the highest burden of HPV-related cancers globally [47], is still lacking local manufacturers of HPV tests.

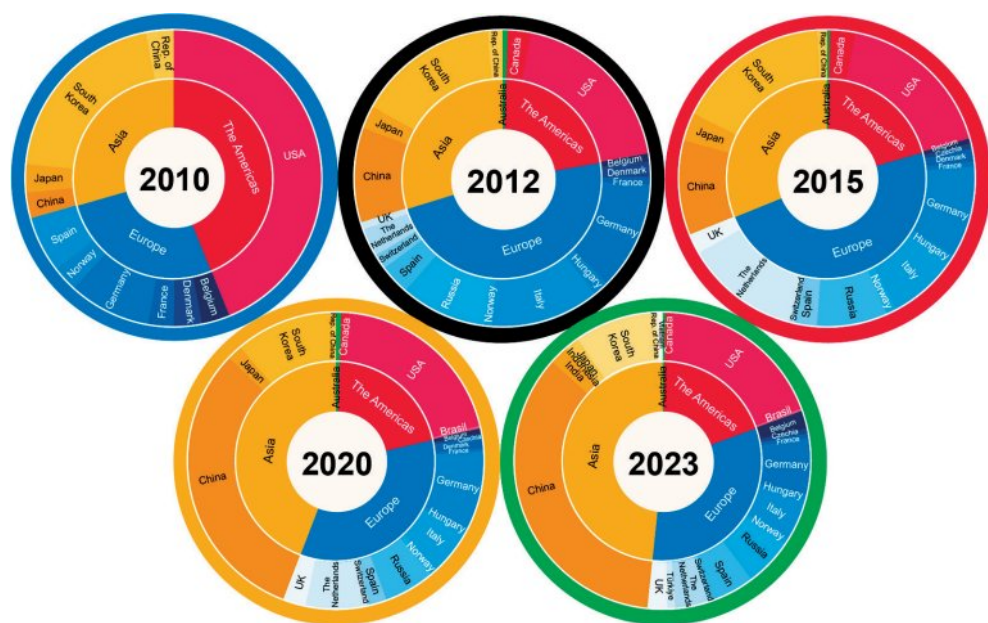


Fig. 1. Distribution of manufacturers of distinct commercial HPV tests available on the global market identified in four previous inventories in 2010, 2012, 2015 and 2020 [9,10,29,30] and current inventory (December 2023) by continent and country. For each continent, standard Olympic colors were used: blue for Europe, yellow for Asia, red for the Americas (North and South America together), green for Australia & Pacific, and black for Africa. For countries belonging to particular continent different tones of five standards colors were applied. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article).

In line with previous findings, the great majority of distinct HPV tests and test variants identified in 2023, target genotypes from the Alpha genus, including the 12 clinically most relevant HPV genotypes with the highest carcinogenic potential. These 12 genotypes: HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52, HPV56, HPV58, and HPV59, referred to as IARC–2009 hr-HPV genotypes, are classified as group 1 carcinogenic agents by the International Agency for Research on Cancer (IARC) [48,49].

As summarized in Table 2, distinct HPV tests and their variants identified in 2023 were stratified by technology and targeted HPV genotypes into seven main groups and several subgroups. In-depth discussion of the clinical and analytical performance of particular HPV tests, including those most frequently used, is beyond the scope of this work, thus only general characteristics of main groups of HPV tests are described below, but all commercial HPV tests identified are individually listed in the Supplementary material (Tables S1–S6). For in-depth description of the most important HPV tests and a summary of their performance data, please consult previous inventories [9,10,29,30] and other recent reviews on the subject [11,14,16,18,27].

MAIN GROUPS AND SUBGROUPS OF THE COMMERCIAL HPV TESTS AVAILABLE ON THE GLOBAL MARKET IN 2023

HR-HPV DNA SCREENING TESTS WITHOUT GENOTYPING

Tests belonging to this group are intended for cervical cancer screening and the group currently comprises 29 distinct tests and 9 tests variants that target all 12 IARC–2009 hr-HPV genotypes, without distinguishing individual HPV genotype(s). Based on the targeted HPV genotypes, they are divided into four subgroups, the largest subgroup covering tests that target IARC–2009 hr-HPV genotypes plus HPV66 and/or HPV68 with 16 distinct HPV tests currently available (Tables 2 and S1). In comparison to 2020 [10], there were significantly fewer commercially available distinct HPV tests in this group (– 28 %; from 40 to 29), potentially as a result of an increased use of partial/extended genotyping for cervical screening and disease management.

HR-HPV DNA SCREENING TESTS WITH CONCURRENT PARTIAL (HPV16/18/ 45), CONCURRENT EXTENDED OR REFLEX PARTIAL GENOTYPING FOR THE MAIN HR-HPV GENOTYPES

Tests belonging to the second largest group are also intended for cervical cancer screening and the group currently comprises 64 distinct tests and 10 tests variants that target all 12 IARC–2009 hr-HPV genotypes and differentiate HPV genotypes

with the highest oncogenic potential using concurrent partial (HPV16/18/45) or extended (beyond HPV16/18/45) genotyping or reflex partial genotyping (genotyping test performed if screen test positive). They are divided into three subgroups, the great majority (55 tests) allow concurrent partial genotyping, five concurrent extended genotyping and four test combinations allow reflex partial genotyping (Tables 2 and S2). A significant increase in a number of distinct tests in 2023 in this category was observed (+56 %; from 41 to 64), reflecting updated guidelines and changes in screening and triage practice.

HPV DNA FULL GENOTYPING TESTS

The largest group of HPV tests (84 distinct tests and 29 tests variants) are those which allow individual resolution of all 12 IARC-2009 hr-HPV genotypes or so called “full genotyping” tests (Tables 2 and S3). The clinical benefit of full genotyping is not fully understood, but tests from this group remain a precious tool in numerous contexts, including epidemiological surveys, natural history studies, surveillance studies and vaccine impact monitoring. Full genotyping HPV tests were divided into eight subgroups based on the technology used to identify and differentiate targeted HPV genotypes (Tables 2 and S3), the largest subgroup being real-time PCR based tests comprising 38 distinct tests and 21 test variants.

The second-largest subgroup differentiate targeted HPV genotypes using reverse hybridization, where generated PCR products are hybridized to immobilized HPV genotype-specific probes on a strip, filter or microtiter-well (Table S3). In comparison to 2020 [10], this group was associated with a slight decrease in total number of distinct tests available in 2023 (– 8 %; from 91 to 84). Additionally, this period witnesses withdrawal of five widely used tests: Linear Array HPV Genotyping Test (Roche Molecular Systems, Alameda, CA), LMNX Genotyping kit GP HR (Labo Bio-medical Products, Ev Rijswijk, The Netherlands), Anyplex II HPV28 Detection (Seegene, Seoul, South Korea), PapilloCheck High-risk Test and PapilloCheck HPV-Screening Test (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), all having being used in pivotal HPV trials and studies with some being on the market for more than 20 years and having notable publication records in peer-reviewed literature (100+ publications).

HPV DNA GENOTYPE- OR GROUP-SPECIFIC GENOTYPING TESTS

These tests allow detection of particular HPV genotype(s) including subset of IARC-2009 hr-HPV genotypes. The group currently comprises 42 distinct tests and 100 test variants (Tables 2 and S4). They are divided into four subgroups, and in line with full genotyping tests, the largest subgroup is based on real-time PCR comprising

36 distinct tests and 75 test variants. In comparison to 2020 [10], no major changes occurred in 2023.

HR-HPV E6/E7 MRNA TESTS

Nine distinct HPV tests and three test variants currently available on the market detect HPV mRNA of the two HPV oncoproteins, E6 and E7, using nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) or reverse- transcriptase PCR (Tables 2 and S5). The last four years have been associated with an accumulation of new knowledge concerning the clinical performance of the most prominent HPV test from this group – APTIMA HPV Assay (Hologic, Madison, WI, USA). A recent systematic review and meta-analysis showed that cervical cancer screening with APTIMA HPV Assay has similar cross-sectional sensitivity for CIN2+ and CIN3+ and slightly higher specificity compared to clinically validated HPV DNA tests on clinician-collected samples, but is less sensitive when applied on self-collected samples [26]. In comparison to 2020 [10], the total number of distinct tests in this group remained the same in 2023, but with two new tests appearing on the market in meantime (and two being withdrawn). It is feasible that we will observe more mRNA based tests in the future due to the recently accumulated knowledge referred to above.

IN SITU HYBRIDIZATION HPV TESTS

In situ hybridization (ISH) is the only molecular method that allows detection and identification of HPVs in topographical relation to their pathological lesions. It can be performed on fresh-frozen or formalin- fixed, paraffin-embedded tissue specimens and cytological smears targeting HPV DNA or HPV mRNA. The 2023 inventory identified 35 distinct ISH tests (33 targeting single or multiple Alpha-HPV genotypes and two targeting single Beta-HPV genotypes) and 360 tests variants (212 targeting single or multiple Alpha-HPV genotypes and 148 targeting single Beta-HPV genotypes)(Tables 2 and S6). In comparison to 2020 [10], no major changes occurred in the total number of distinct ISH tests in 2023, but the number of tests variants substantially increased (+17 %; from 308 to 360), providing new ISH probes for broader HPV genotyping coverage.

HPV DNA TESTS TARGETING MULTIPLE NON-ALPHA HPV GENOTYPES

Among distinct commercial HPV tests identified in 2023 only one targets multiple non-Alpha HPV genotypes (Table 2) and even this test detecting several Betapapillomavirus genotypes is commercially available only on specific request. RHA Kit Skin (beta) HPV test (Cerba Research, Ghent, Belgium) utilizes PCR and reverse hybridization, and detects the subset of Beta-HPV genotypes, associated with different malignant and benign skin lesions. Interestingly, no new commercial

HPV tests belonging to this group have been identified in last three inventories (in 2015, 2020 and 2023) showing the lack of a significant market for commercialization of tests targeting multiple HPV genotypes outside the Alpha genus.

DYNAMIC OF GLOBAL MARKET OF COMMERCIAL HPV TESTS: 2010-2023

With two challenging incentives: (i) the COVID-19 pandemic being initially damaging for the HPV test market, but with considerable future silver linings [32]; and (ii) the WHO global elimination strategy dictating large-scale cervical cancer screening in immediate future [33], it seems reasonable to re-examine status, resilience and vitality of the global market of commercial HPV tests. The global HPV test supply needed to reach the WHO's 70 % screening coverage aspiration is estimated to be in the range of 1.4–1.5 billion tests (N. Broutet, personal communication). Consequently, the cervical cancer screening market size has grown strongly in recent years, with 2024 forecasts estimating the global market to reach 9.5 billion USD with predicted compound annual growth rates of 5.8 % until 2028 (<https://www.thebusinessresearchcompany.com/report/cervical-cancer-diagnostics-global-market-report>).

Although a 4 % net increase in the total number of distinct commercial HPV tests on the global market during 2020–2023 does not seem much, the net value is a result of introducing 86 newcomers on the market and withdrawing 76 distinct HPV tests from the market (Fig. 2). It should be stressed, that such an extensive introduction/withdrawal market dynamic in a short time period is, with the recent exception of COVID-19 tests, rather unique in clinical virology and laboratory medicine in general, reflecting high demand, but a still immature market with significant revenue expectations. When analyzing the dynamic of the global market of commercial HPV tests in the last 14 years (2010–2023), it is clear that extensive introduction/withdrawal market dynamic was present through the whole period but introduction of new tests always substantially surpassed withdrawal rate except for 2020–2023 period when introduction/withdrawal were almost equal (Fig. 2).

Most probably the higher withdrawal rate recorded in 2020–2023 period was a result of market consolidation and production redirection toward SARS-CoV-2 test products (so called “covidisation”) during and near end of COVID-19 pandemic when less profitable products (like HPV tests) were temporarily or permanently withdrawn from the market. Despite overwhelming “covidisation” it is surprising that such a high number of HPV tests was introduced on the market in 2020–2023 period. However, the great majority of HPV tests newly introduced on market between 2020

and 2023 were already developed, evaluated and validated in pre-COVID-19 era and have not (yet) been developed as a result of the anticipated general innovation revolution in laboratory medicine around testing tools, breakthrough technologies and/or recycling of neglected technologies following knowledge and developments accumulated during the COVID-19 era [50]. This inventory again recorded extensive intra-manufacturer dynamics in which manufacturers are constantly changing the design and names of their HPV tests, frequently resulting in outdated data being presented on vendors' webpages. Although we have tried our best, it is very likely that 2023 estimation is, like previous four, very conservative.

The greatest underestimation is probably in Southeast Asia, due to the availability of manufacturers' webpages in local languages only, lack of transparent webpages, outdated webpages, and indirect marketing of HPV tests (by second- or third-parties) leading to uncertainty about the actual manufacturer or uniqueness of the certain test. Additional uncertainty is a result of the ever changing market, newly established companies, frequent acquisitions and mergers, all being most evident during the COVID-19 market consolidation.

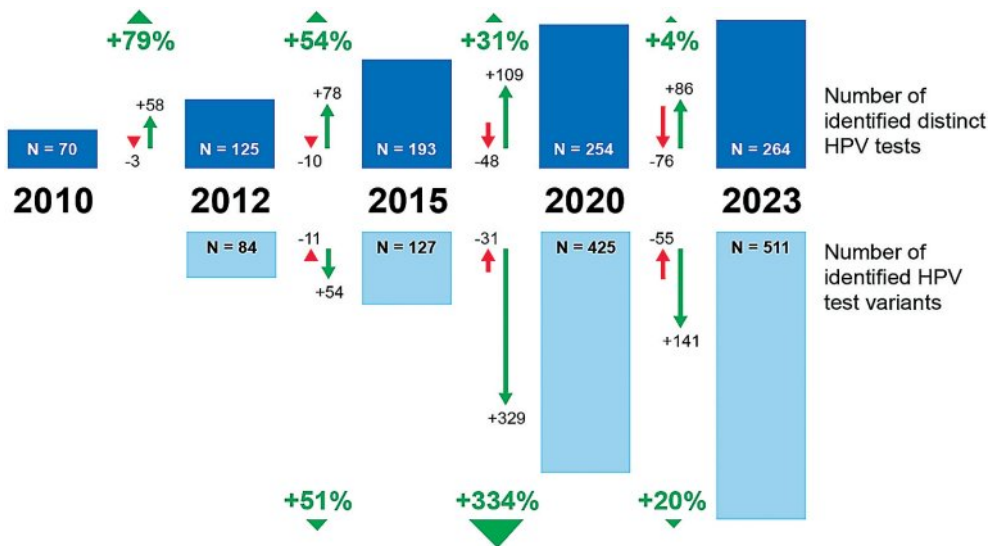


Fig. 2. Commercially available HPV molecular tests on the global market identified in periodical inventories in 2010, 2012, 2015, 2020 and December 2023 and corresponding introduction/withdrawal market dynamic. The number of distinct HPV tests identified in each inventory is shown in dark blue bars and the number of identified HPV test variants in lighter blue bars. Green arrows show a total number of distinct HPV tests & variants newly introduced on the market and red arrows, the total number of HPV tests withdrawn from the market in the same period. All arrows are to scale. Net introduction/withdrawal values

recorded for distinct HPV tests & variants are presented with in-scale green triangles and also expressed as percentages. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article)

Previous inventories showed that extensive introduction of novel and divergent HPV tests on the market in the past decade came at the cost of their uncertain quality [9,10,30]. As shown in Fig. 3, with the exception of 2010, the proportion of distinct HPV tests without at least a single publication in the peer-reviewed literature (in any language) has been at concerning levels, reaching 60 % (152/254) in 2020 [10]. This inventory showed some improvement, since 2023 figures dropped to 50 % (133/264), nevertheless, this is still clearly suboptimal (Fig. 3).

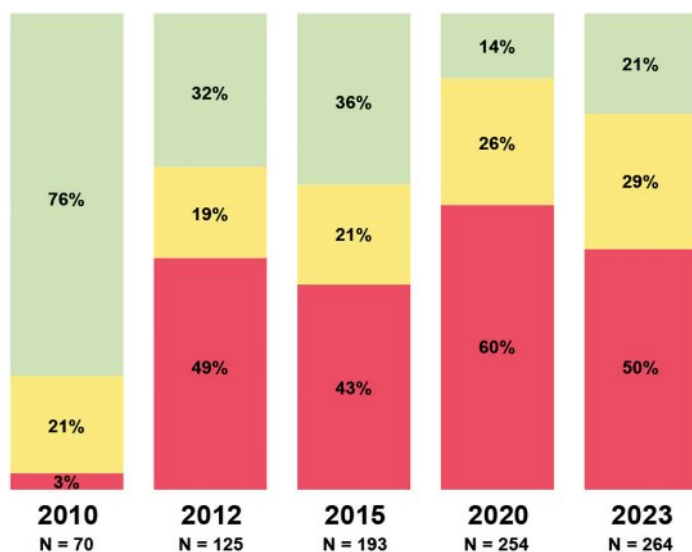


Fig. 3. Distribution of distinct HPV tests available on the global market in 2010, 2012, 2015, 2020 and December 2023 according to publication status in the peer-reviewed literature. Proportion of distinct commercial HPV tests without at least a single publication in the peer-reviewed literature is shown in red. Proportion of HPV tests having at least a single peer-reviewed publication but lacking reassuring data on key performance tests' characteristics is shown in yellow. Proportion of HPV tests having published evidence supporting clinical and/or analytical performance characteristics in line with requirements agreed in the HPV community is shown in green. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article).

The improvement was mostly a result of the withdrawal of several such tests from the market during COVID-19 era and only secondarily due to new peer-reviewed publication(s) during 2020–2023 period. A further disappointing finding already

observed in 2020 [10] was that 66 % (67/102) of HPV tests that have a single peer-reviewed publication lacked reassuring data on key performance characteristics like analytical and/or clinical sensitivity and specificity as well as reproducibility. Rather, these were limited only to: (i) descriptive data generated in cross-sectional studies, mainly HPV prevalence; (ii) evaluation(s) of analytical and/or clinical performance where the new (index) test was compared against non-established comparator assay(s) (iii) analytical/clinical evaluation(s) performed on an underpowered number of samples and/or poorly defined population(s) like convenience collections of arbitrarily selected clinical samples; (iv) non-proficient participation in international external quality control programs. The 2023 inventory showed that a proportion of tests having peer-reviewed publication(s) but lacking reassuring data on key performance characteristics dropped to 57 % (75/131) (Fig. 3). However, still only 21 % (56/264) of all HPV tests currently available and 48 % (56/131) of those having peer-reviewed publication(s) had data to support the claim that the tests' clinical and/or analytical performance characteristics are in line with requirements agreed in the HPV community.

The quality improvement observed in 2020–2023 period is a result of several factors: (i) the official launch of the WHO global strategy for elimination of cervical cancer [33] and successful implementation of HPV-based screening in several countries/regions [13,34], both demanding large-scale testing and requiring exclusive use of properly validated tests; (ii) the substantial efforts of academic researchers to validate the clinical performance of a range of HPV tests intended for clinical use following international guidelines [19] and/or validating them following VALGENT [22] or VALHUDES [50] protocols; (iii) the ever increasing participation in annual WHO HPV LabNet proficiency panel initiatives [51–53] and/or in high-quality international/national HPV external quality control programs [14,17]; (iv) the need for compliance with International Organization for Standardization (ISO) standards [17], mainly ISO-13,485 (<https://www.iso.org/standard/59752.html>), outlining the requirements for a quality management system for manufacturers, and recently also adopted by the FDA; and (v) regular calls of the academic HPV community on manufacturers to invest greater effort in the evaluation and validation of their products according to the intended use, join validation and multi-test comparisons initiatives, participate in independent external quality assurance/control programs and publish validation/evaluation outcomes in peer-reviewed journals [9,10,14]. Concerning publication of validation/evaluation outcomes we deem that collaboration between academia/research and industry is instrumental to advance HPV testing field, but contractual independence of academia/researchers and autonomy of publication enhance scientific credibility.

This inventory focused only on commercial HPV tests. Despite the ever increasing number of commercial tests developed and placed on the market, it should be stressed that laboratory-developed HPV tests are still indispensable in many settings. As available commercial tests mostly target subset of Alpha-HPV genotypes and work well on established clinical sample types only, in-house tests are important for: (i) detecting clinically less important Alpha-HPV genotypes for emerging and exploratory work as well as detection of non-Alpha genotypes; (ii) detecting HPV genotypes identified since 2005 (HPV96 and beyond); (iii) identifying novel HPV genotypes and determining their clinical significance; and (iv) testing a range of “non-standardized” or “alternative” clinical specimens like urine, blood, a range of cervicovaginal self-collected samples, oral rinses or swabs, anal samples, penile and scrotal samples, formalin-fixed, paraffin-embedded tissues, stained archival cytological smears, intact skin, plucked eyebrow hairs, surfaces of HPV-related benign and malignant skin lesions, etc. [4,12,54–56]. In addition, many laboratories still successfully use in-house HPV tests for diagnostic purposes, mostly in countries/regions that allow such practices.

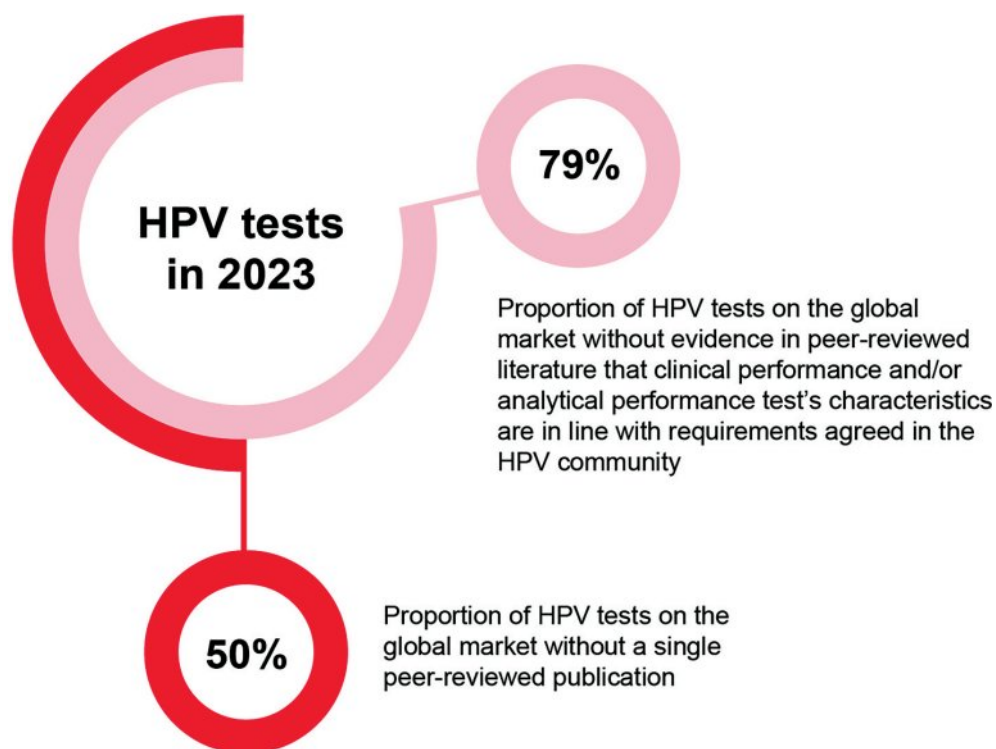


Fig. 4. Distinct commercial HPV tests available on the global market in December 2023 according to publication status. Proportion of distinct HPV tests without a single peer-reviewed publication and proportion of HPV tests without evidence in peer-reviewed

literature that clinical performance and/or analytical performance test's characteristics are in line with requirements agreed in the HPV community.

In conclusion, although clinical and analytical performance characteristics of many commercial HPV tests are largely unknown and only minority fulfill operational and performance characteristics required to meet the global screening challenge (Fig. 4), such HPV tests are used worldwide in screening and clinical practice potentially causing harm and deleterious consequences to patients/clients. Due to the unfavorable situation which has now lasted for more than a decade, significant challenges and scope for improvement persist for both manufacturers of HPV tests and the HPV community.

FUNDING

MP, AOV and MA are supported by the Horizon 2020 Framework Program for Research and Innovation of the European Commission, through the RISCC Network (grant no. 847845). MP, AOV and KB are supported by the Slovenian Research and Innovation Agency ARIS (grant no. P3-00083).

CREDIT AUTHORSHIP CONTRIBUTION STATEMENT

Mario Poljak: Writing – review & editing, Writing – original draft, Resources, Methodology, Investigation, Data curation, Conceptualization. Anja Ostrbenk ~ Valencak: ~ Writing – review & editing, Methodology, Investigation, Data curation, Conceptualization. Kate Cuschieri: Writing – review & editing, Methodology, Conceptualization. Klara B. Bohinc: Writing – review & editing, Investigation, Data curation. Marc Arbyn: Writing – review & editing, Methodology, Conceptualization.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST

The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests: MP's, AOV's and KB's institution has received research funding, free-of-charge reagents, and consumables to support research from the following commercial entities in the last three years: Qiagen, Self-screen, Seegene, Abbott, and Roche, all paid to their employer. AOV has received reimbursement of travel expenses for attending conferences and honoraria for speaking from Abbott Molecular, Qiagen and Seegene. KC's institution has received research funding, free-of-charge reagents, and consumables to support research from the following commercial entities in the last three years: Cepheid, Euroimmun, GeneFirst, Self-screen, Hiantis, Seegene, Roche, Hologic, Barinthus Biotherapeutics

PLC and Daye, all paid to their employer. KC has attended advisory board meetings for Hologic and Barinthus Biotherapeutics PLC. MA's institution has received research funding from the European Society of Gynaecological Oncology, the National Institute of Public Health and the Environment (Bilthoven, The Netherlands), German Guideline Program in Oncology (German Cancer Aid project), World Health Organization (Geneva, Switzerland, via Agreement for Performance of Work for Guidelines on Screening and Treatment of Pre-Invasive Cervical Disease) and the VALGENT and VALHUDES projects. MP, AOV, KC and MA has been a co-investigators on the VALGENT projects.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to express their sincere gratitude to Manca Kroselj [†] for the initial design of the figures and the subsequent graphic improvement service and Valentina Kocen for support with initial literature search.

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.jcv.2024.105671.

REFERENCES

1. H.A. Cubie, Diseases associated with human papillomavirus infection, *Virology*. 445 (2013) 21–34.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC) working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Biological agents, IARC. Monogr. Eval. Carcinog. Risks. Hum. 100 (Pt B) (2012) 1–441.
3. D. Bzhalava, C. Eklund, J. Dillner, International standardization and classification of human papillomavirus types, *Virology*. 476 (2015) 341–344.
4. B.J. Kocjan, D. Bzhalava, O. Forslund, J. Dillner, M. Poljak, Molecular methods for identification and characterization of novel papillomaviruses, *Clin. Microbiol. Infect.* 21 (2015) 808–816.
5. L.S. Arroyo Mühr, C. Lagheden, S.S. Hassan, C. Eklund, J. Dillner, The International Human Papillomavirus Reference Center: standardization, collaboration, and quality assurance in HPV research and diagnostics, *J. Med. Virol.* 95 (2023) e29332.
6. J.T. Cox, History of the use of HPV testing in cervical screening and in the management of abnormal cervical screening results, *J. Clin. Virol.* 45 (Suppl. 1) (2009) S3–S12.
7. F. Coutlee, M.H. Mayrand, M. Roger, E.L. Franco, Detection and typing of human papillomavirus nucleic acids in biological fluids, *Public Health Genomics* 12 (2009) 308–318.
8. A. Molijn, B. Kleter, W. Quint, L.J. van Doorn, Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections, *J. Clin. Virol.* 32 (Suppl. 1) (2005) S43–S51.
9. M. Poljak, B.J. Kocjan, A. Ostrbenk, K. Seme, Commercially available molecular tests for human papillomaviruses (HPV): 2015 update, *J. Clin. Virol.* 76 (2016) S3–S13.
10. M. Poljak, A. Ostrbenk, Valencak, G. Gimpelj Domjanic, L. Xu, M. Arbyn, Commercially available molecular tests for human papillomaviruses: a global overview, *Clin. Microbiol. Infect.* 26 (2020) 1144–1150.

11. M. Arbyn, M. Simon, E. Peeters, L. Xu, C.J.L.M. Meijer, J. Berkhof, et al., 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening, *Clin. Microbiol. Infect.* 27 (2021) 1083–1095.
12. M. Poljak, K. Cuschieri, L. Alemany, A. Vorsters, Testing for human papillomaviruses in urine, blood, and oral specimens: an update for the laboratory, *J. Clin. Microbiol.* 61 (2023) e0140322.
13. J.P. Maver, M. Poljak, Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans, *Clin. Microbiol. Infect.* 26 (2020) 579–583.
14. S.M. Garland, T. Iftner, K. Cuschieri, A.M. Kaufmann, M. Arbyn, S. de Sanjose, et al., IPVS policy statement on HPV nucleic acid testing guidance for those utilising/ considering HPV as primary precancer screening: quality assurance and quality control issues, *J. Clin. Virol.* 159 (2023) 105349.
15. R.B. Perkins, N. Wentzensen, R.S. Guido, M. Schiffman, Cervical cancer screening: a review, *JAMA* 330 (2023) 547–558.
16. K.L. Salazar, D.J. Duhon, R. Olsen, M. Thrall, A review of the FDA-approved molecular testing platforms for human papillomavirus, *J. Am. Soc. Cytopathol.* 8 (2019) 284–292.
17. K. Cuschieri, M.D. Fellner, L.S. Arroyo Mühr, E. Padalko, R.M. Correa, et al., Quality assurance in human papillomavirus testing for primary cervical screening, *Int. J. Gynecol. Cancer* 33 (2023) 802–811.
18. M. Arbyn, P. Roustia, S. Dhillon, M. Gultekin, P. Hillemanns, K. Cuschieri, et al., Chapter 10: HPV testing on cervical specimens: which assays can be used in primary screening? in: A Ayhan, A Fagotti, M Gultekin, M Pakiz, D Querleu, N Reed, et al. (Eds.), *ESGO Textbook of Gynaecological Oncology – Platinum Edition* Günes, Publishing, Ankara, 2023, pp. 115–120.
19. C.J. Meijer, J. Berkhof, P.E. Castle, A.T. Hesselink, E.L. Franco, G. Ronco, et al., Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older, *Int. J. Cancer* 124 (2009) 516–520.
20. M. Arbyn, A. Anttila, J. Jordan, G. Ronco, U. Schenck, N. Segnan, et al., European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition - summary document, *Ann. Oncol.* 21 (2010) 448–458.
21. L. von Karsa, M. Arbyn, H. de Vuyst, J. Dillner, L. Dillner, S. Franceschi, et al., European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV vaccination and screening, *Papillomavirus Res.* 1 (2015) 22–31.
22. M. Arbyn, C. Depuydt, I. Benoy, J. Bogers, K. Cuschieri, M. Schmitt, et al., VALGENT: a protocol for clinical validation of human papillomavirus assays, *J. Clin. Virol.* 76 (Suppl 1) (2016) S14–S21.
23. R.B. Perkins, R.S. Guido, P.E. Castle, D. Chelmow, M.H. Einstein, F. Garcia, et al., 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors, *J. Low. Genit. Tract. Dis.* 24 (2020) 102–131.
24. R.B. Perkins, R.S. Guido, P.E. Castle, D. Chelmow, M.H. Einstein, F. Garcia, et al., 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines: updates through 2023, *J. Low. Genit. Tract. Dis.* 28 (2024) 3–6.
25. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) nucleic acid amplification tests (NAATs) to screen for cervical pre-cancer lesions and prevent cervical cancer: policy brief. (2022);1–6. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/352495/9789240045248-eng.pdf?sequence=1>.
26. M. Arbyn, M. Simon, S. de Sanjose, M.A. Clarke, M. Poljak, R. Rezhake, et al., Accuracy and effectiveness of HPV mRNA testing in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Oncol.* 23 (2022) 950–960.
27. M. Arbyn, G. Ronco, A. Anttila, C.J. Meijer, M. Poljak, G. Ogilvie, et al., Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer, *Vaccine* 30 (Suppl. 5) (2012) F88–F99.
28. K. Cuschieri, R. Bhatia, M. Cruickshank, P. Hillemanns, M. Arbyn, HPV testing in the context of post-treatment follow up (test of cure), *J. Clin. Virol.* 76 (Suppl 1) (2016) S56–S61.
29. M. Poljak, B.J. Kocjan, Commercially available tests for multiplex detection of alpha human papillomaviruses, *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 8 (2010) 1139–1162.

30. M. Poljak, J. Cuzick, B.J. Kocjan, T. Iftner, J. Dillner, A. Arbyn, Nucleic acid tests for the detection of alpha human papillomaviruses, *Vaccine* 30 (Suppl. 5) (2012) F100–F106.
31. M. Arbyn, L. Bruni, D. Kelly, P. Basu, M. Poljak, M. Gultekin, et al., Tackling cervical cancer in Europe amidst the COVID-19 pandemic, *Lancet Public Health* 5 (2020) e425.
32. M. Poljak, K. Cuschieri, D.E. Waheed, M. Baay, A. Vorsters, Impact of the COVID-19 pandemic on human papillomavirus-based testing services to support cervical cancer screening, *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.* 30 (2021) 21–22.
33. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. (2020);1–56.<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336583/9789240014107-eng.pdf?sequence=1>.
34. L. Bruni, B. Serrano, E. Roura, L. Alemany, M. Cowan, R. Herrero, et al., Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis, *Lancet Glob. Health* 10 (2022) e1115–e1127.
35. S. de Sanjose, R.B. Perkins, N. Campos, F. Inturrisi, D. Egemen, B. Befano, et al., Design of the HPV-automated visual evaluation (PAVE) study: validating a novel cervical screening strategy, *Elife* 12 (2024) RP91469.
36. W.W. Kremer, R. Steenbergen, D. Heideman, G.G. Kenter, C. Meijer, The use of host cell DNA methylation analysis in the detection and management of women with advanced cervical intraepithelial neoplasia: a review, *BJOG* 128 (2021) 504–514.
37. M.A. Clarke, A.A. Deshmukh, R. Suk, J. Roberts, R. Gilson, N. Jay, et al., A systematic review and meta-analysis of cytology and HPV-related biomarkers for anal cancer screening among different risk groups, *Int. J. Cancer* 151 (2022) 1889–1901.
38. H. Mirghani, K.A. Lang Kuhs, T. Waterboer, Biomarkers for early identification of recurrences in HPV-driven oropharyngeal cancer, *Oral Oncol.* 82 (2018) 108–114.
39. L. Downham, I. Jaafar, M.L. Rol, V. Nyawira Nyaga, J. Valls, A. Baena, et al., Accuracy of HPV E6/E7 oncoprotein tests to detect high-grade cervical lesions: a systematic literature review and meta-analysis, *Br. J. Cancer* (2024) in press.
40. C.G. Onyango, L. Ogonda, B. Guyah, C. Shiluli, G. Ganda, O.E. Orang'o, K. Patel, Novel biomarkers with promising benefits for diagnosis of cervical neoplasia: a systematic review, *Infect. Agent. Cancer* 15 (2020) 68.
41. Y. Lu, G.M. Clifford, C.K. Fairley, A.E. Grulich, S.M. Garland, F. Xiao, et al., Human papillomavirus and p16INK4a in oropharyngeal squamous cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis, *Int. J. Cancer* 154 (2024) 830–841.
42. J. Hibbert, G. Halec, D. Baaken, T. Waterboer, N. Brenner, Sensitivity and specificity of human papillomavirus (HPV) 16 early antigen serology for HPV-driven oropharyngeal cancer: a systematic literature review and metaanalysis, *Cancers (Basel)* 13 (2021) 3010.
43. A. Dovnik, M. Poljak, The role of methylation of host and/or human papillomavirus (HPV) DNA in management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2) lesions, *Int. J. Mol. Sci.* 24 (2023) 6479.
44. H. Elasifer, M.M.N. Amukwaya, R. Bhatia, K. Cuschieri, J.M. Gregory, The role of circulating viral and tumour DNA in the diagnosis and management of HPV associated anogenital cancers, a systematic review and meta-analysis, *J. Clin. Virol.* 164 (2023) 105469.
45. S.T. Voidazan, C. Dianzani, M.A. Husariu, B. Gered, S.G. Turdean, C.C. Uzun, et al., The Role of p16/Ki-67 Immunostaining, hTERC amplification and fibronectin in predicting cervical cancer progression: a systematic review, *Biology (Basel)* 11 (2022) 956.
46. M.G. Singini, E. Singh, D. Bradshaw, T. Ramaliba, W.C. Chen, M. Motlhale, et al., Usefulness of high-risk HPV early oncoprotein (E6 and E7) serological markers in the detection of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis, *J. Med. Virol.* 95 (2023) e27900.

47. D. Singh, J. Vignat, V. Lorenzoni, M. Eslahi, O. Ginsburg, B. Lauby-Secretan, et al., Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO global cervical cancer elimination initiative, *Lancet Glob. Health* 11 (2023) e197–e206.
48. V. Bouvard, R. Baan, K. Straif, Y. Grosse, B. Secretan, F. El Ghissassi, et al., A review of human carcinogens – part B: biological agents, *Lancet Oncol.* 10 (2009) 321–322.
49. International Agency for Research on Cancer (IARC), Cervical cancer screening, *IARC Handb. Cancer Prev.* 18 (2022) 1–456.
50. M. Arbyn, E. Peeters, I. Benoy, D. Vanden Broeck, J. Bogers, P. De Sutter, et al., VALHUDES: a protocol for VALIDation of HUMAN papillomavirus assays and collection DEvices for HPV testing on Self-samples and urine samples, *J. Clin. Virol.* 117 (2018) 52–56.
51. C. Eklund, L.S.A. Mühr, C. Lagheden, O. Forslund, K.D. Robertsson, J. Dillner, The 2019 HPV Labnet international proficiency study: need of global human papillomavirus proficiency testing, *J. Clin. Virol.* 141 (2021) 104902.
52. L.S. Arroyo Mühr, C. Eklund, C. Lagheden, O. Forslund, K.D. Robertsson, J. Dillner, Improving human papillomavirus (HPV) testing in the cervical cancer elimination era: the 2021 HPV LabNet international proficiency study, *J. Clin. Virol.* 154 (2022) 105237.
53. E. Yilmaz, C. Eklund, C. Lagheden, K.D. Robertsson, M. Lilja, M. Elfstrom, et al., First international proficiency study on human papillomavirus testing in cervical cancer screening, *J. Clin. Virol.* 167 (2023) 105581.
54. B.J. Kocjan, L. Hosnjak, M. Poljak, Detection of alpha human papillomaviruses in archival formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue specimens, *J. Clin. Virol.* 76 (2016) S88–S97. Suppl 1.
55. M. Poljak, K. Seme, J. Barlic, Processing of long-stored archival Papanicolaou-stained cytological smears, *Br. J. Cancer* 74 (1996) 1508.
56. M. Potocnik, B.J. Kocjan, K. Seme, B. Luzar, D.Z. Babic, Poljak M. Beta-papillomaviruses in anogenital hairs plucked from healthy individuals, *J. Med. Virol.* 87 (2006) 1673–1678.

MPOX IN PRENOS S SPOLNIM STIKOM

MPOX AND SEXUAL TRANSMISSION

¹ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

² Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

³ Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

⁴ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: misa.korva@mf.uni-lj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *mpox, virus opičjih koz, prenos s spolnim stikom, pandemija, zoonoza*

Mpox je nalezljiva bolezen, ki jo povzroča virus opičjih koz. Njena primarna oblika je že več desetletij endemična v Zahodni in Srednji Afriki, kjer se kot zoonoza najpogosteje prenaša z živali na ljudi. Filogenetsko se virus opičjih koz deli na dva genotipa: genotip I in genotip II, pri čemer prvi povzroča hujšo obliko bolezni in večjo smrtnost. Bolezen mpox si je pridobila svetovno pozornost leta 2022, ko je virus opičjih koz genotipa II začel krožiti med ljudmi zunaj endemičnih območij z blažjo obliko bolezni in povzročil pandemijo, ki se je do konca leta umirila. Ključni način širjenja tovrstnih okužb je spolni prenos, večinoma med mlajšimi moškimi, ki imajo spolne odnose z moškimi. Posebno skrb vzbujajoč je nedaven izbruh mpox v afriških državah, ki ga je povzročil virus genotipa I. Dokazali so značilne mutacije in pomembno delecijo v virusnem genomu, kar virus opičjih koz genotipa I razdeli na dve liniji. Genotip Ib se lahko prenaša neposredno s človeka na človeka, pri širjenju okužb pa ima prav tako pomembno vlogo tudi spolni prenos. Za učinkovito zamejitev izbruhov bolezni so nujno potrebni globalni proaktivni in usklajeni ukrepi. Razumevanje primarnega načina prenosa je ključno za razvoj programov ozaveščanja in izobraževanja o tej bolezni ter za omejevanje stigmatizacije, povezane z načinom prenosa mpox.

ABSTRACT

KEY WORDS: mpox, monkeypox virus, sexual transmission, pandemic, zoonosis

Mpox is an infectious disease caused by the monkeypox virus. Its primary form has been endemic in West and Central Africa for several decades, where it is most commonly transmitted from animals to humans as a zoonosis. Phylogenetically, the monkeypox virus is divided into two genotypes: Genotype I and Genotype II, with Genotype I causing the more severe form of the disease and a higher mortality rate. Mpox gained global attention in 2022 when the genotype II monkeypox virus circulated outside endemic areas for the first time and caused a milder form of the disease in humans, leading to a pandemic that has since subsided. Sexual transmission is an important route of spread for this type of infection, particularly among younger men who have sex with men. The recent outbreak of Mpox in African countries is of particular concern as it has characteristic mutations and a significant deletion in the viral genome which divides the genotype I monkeypox virus into two lineages. Genotype Ib can be transmitted directly from human to human and sexual transmission also plays an important role in the spread of infection. Global proactive and coordinated action is urgently needed to effectively contain outbreaks. Understanding the primary route of transmission is key to developing awareness and education programmes about the disease and reducing the stigma associated with Mpox transmission.

UVOD

Nalezljivo bolezen mpox, prej znano kot bolezen opičjih koz, povzroča okužba z virusom opičjih koz (angl. *monkeypox virus*, MPXV). Primarna bolezen opičjih koz je že več desetletij endemična v zahodni in osrednji Afriki, kjer se kot zoonoza najpogosteje prenaša z živali (glodavcev) na ljudi. Običajno je potek bolezni blag, večje tveganje za težji potek bolezni je pri majhnih otrocih, nosečnicah in imunsko oslabljenih posameznikih. Leta 2022 si je bolezen pridobila svetovno pozornost, saj se je razširila skoraj po vsem svetu predvsem z neposrednimi, večinoma spolnimi stiki med ljudmi, najpogosteje med moškimi, ki imajo spolne odnose z moškimi (angl. *men who have sex with men*, MSM). Zaradi precejšnje stigmatizacije okuženih je bolezen dobila tudi novo ime, mpox (1).

VIRUS OPIČJIH KOZ

MPXV spada v družino poksvirusov (*Poxviridae*), rod ortopoksvirusov (*Orthopoxvirus*) in je filogenetsko soroden virusu črnih koz (2). Poksvirusi so med največjimi znanimi

virusi, z značilno morfologijo opeke, s premerom med 200 in 250 nm. Genom je linearna, dvojno verižna DNK z dolžino 197 kb, ki kodira približno 180 beljakovin. Posebnost poksvirusov v primerjavi z drugimi virusi z DNK je njihovo pomnoževanje v citoplazmi gostiteljske celice (3, 4). Genom je strukturiran iz osrednjega dela, ki je dobro ohranjen med ortopoksvirusi (OPXV), variabilnih regij na levem in desnem koncu ter tandemske ponavljajočih se zaporedij na terminalnih delih. Osrednji del genoma MPXV ima več kot 90-odstotno homologijo z zaporedji drugih OPXV. Spremenljive regije na koncih genoma so ključne za specifične značilnosti različnih genotipov, vključno s celičnim tropizmom in virulenco.

Filogenetsko se MPXV deli na dva genotipa: genotip I (prej Centralnoafriški genotip) in genotip II (prej Zahodnoafriški genotip). Vsak od teh genotipov je nadalje razdeljen na dva podtipa: Ia in Ib ter IIa in IIb. Razlike med genotipoma vplivajo na patogenezo in klinične značilnosti bolezni, pri čemer genotip I povzroča hujšo obliko bolezni z večjo smrtnostjo (5). Genotip Ia kroži v več državah v Srednji Afriki in je povezan predvsem z zoonotskimi prenosi iz živalskih rezervoarjev ter se le redko širi z osebe na osebo. Pogostejši je v Kamerunu, Srednjeafriški republiki, Kongu, DR Kongu, Južnem Sudanu in Sudanu. Genotip Ib so prvič dokazali konec septembra 2023 v obsežnem izbruhu v DR Kongu in je zanj značilna obsežnejša delecija v genu C3L.

Poleg izbruha v DR Kongu genotip Ib povezujejo z večjim številom okužb leta 2024 v Burundiju, Keniji, Ruandi in Ugandi. Nedavno sekvencirani primeri genotipa Ib kažejo na zelo malo raznolikosti v virusnem genomu, vendar imajo nedavna zaporedja iz Kenije, Ugande, Švedske in Tajske več skupnih mutacij, kar nakazuje neposreden prenos virusa med ljudmi. Večina genetskih virusnih zaporedij genotipa IIa izvira iz različnih živalskih vrst in ga le redko dokažemo kot povzročitelja mpox pri ljudeh. Ravno nasprotno pa genotip IIb kroži v človeški populaciji že od leta 2016 in je dosegel pandemične razsežnosti leta 2022. Genotip IIb je razdeljen na 33 linij, ki omogočajo natančno sledenje širjenja virusa po svetu (6).

EPIDEMIOLOGIJA

Mpox velja za najpomembnejšo bolezen, ki jo povzročajo ortopoksvirusi pri ljudeh po izkoreninjenju črnih koz. MPXV je endemičen v Zahodni in Srednji Afriki, kjer kroži med glodavci in primati. Najverjetnejši naravni rezervoar virusa so afriški glodavci (7). Virus se na človeka prenese s stikom s telesnimi tekočinami ali tkivi, z ugrizom ali praskami ter z uživanjem surovega mesa okužene živali. Prenaša se lahko tudi neposredno med ljudmi, s stikom s kožno-sluzničnimi lezijami ali telesnimi tekočinami okužene osebe, pri spolnem odnosu z okuženo osebo ali s stikom z

okuženimi predmeti (prenos znotraj gospodinjstva). Dokazan je tudi vertikalni prenos z okužene matere na plod (7, 8).

MPXV so prvič dokazali 1958 pri makakih (*Macaca fascicularis*) uvoženih iz Singapurja na raziskovalni inštitut na Danskem. Prvi potrjen primer okužbe pri človeku je bil zabeležen leta 1970 v Demokratični Republiki Kongo (DR Kongo), pri otroku s klinično sliko, ki je bila podobna črnim kozam (9). Prvi obsežnejši izbruh mpox zunaj Afrike je bil leta 2003 v Združenih državah Amerike (ZDA), ko je prišlo do zoonotskega prenosa virusa na ljudi iz prerijskih psov; le-ti so bili predhodno v stiku z okuženimi glodavci, uvoženimi iz Gane (10). Pozneje so evidentirali še sporadične primere mpox v Združenem kraljestvu (11), Izraelu (12) in Singapurju (13), vendar so bili vsi primeri povezani s potovanji v endemične regije. Že od leta 2000 opazujemo porast primerov mpox v Afriki in vse pogostejši vnos okužbe z MPXV v neendemske države, kar po eni strani pripisujejo zmanjšanju čredne imunosti po izkoreninjenju črnih koz, po drugi strani pa spremembam v ekosistemu, ki povečujejo interakcije med ljudmi in divjimi živalmi, ter globalizaciji (14). Leta 2022 smo bili priča prvi pandemiji mpox, ki je zajela več kot 120 držav po vsem svetu, saj se je virusna okužba namesto z zoonotskim prenosom širila neposredno s spolnimi stiki med ljudmi (15).

KLINIČNA SLIKA

Za primarno, endemično bolezen mpox je značilno, da se po inkubaciji, ki običajno traja od šest do 13 dni, pojavijo nespecifični simptomi in znaki, kot so zvišana temperatura, mrzlica, glavobol, splošno slabo počutje, bolečine v mišicah in sklepih ter povečane bezgavke, tipne v več obodnih ložah. Prodromalnim simptomom in znakom sledi izbruh uniformnih izpuščajev, ki jih je med 20 in 100 ter so običajno generalizirani, posuti po vsaj treh telesnih regijah. Značilen izpuščaj je umbilicirana papula, ki ji sledi vezikula, psevdopustula in nato krusta. Bolezen je večinoma samozajezitvena, bolniki običajno povsem okrevajo v dveh do štirih tednih (16–18). Več kot četrtnina bolnikov pa potrebuje bolnišnično zdravljenje, saj se lahko pojavijo zapleti, predvsem zaradi sekundarnih okužb (pljučnica, encefalitis, sepsa). Težji potek bolezni je zaznati pri otrocih, nosečnicah in okuženih s HIV, ki ne prejemajo protiretrovirusnega zdravljenja; smrtnost je od 1 do 12 %.

DIAGNOSTIKA

Za potrditev bolezni mpox je ključna kombinacija epidemioloških podatkov, klinične slike in mikrobiološke diagnostike. Akutno okužbo potrdimo z neposrednimi tehnikami, kot so molekularne metode. Najhitrejša metoda je PCR v realnem času, ki je tudi dobro občutljiva in specifična. Na voljo je več različic metode PCR v realnem

času, s katerimi lahko dokazujemo DNK ortopoksvirusov ali specifično DNK MPXV (19, 20). Najprimernejši klinični vzorci za mikrobiološko diagnostiko so vzorci kožnih sprememb (bris, eksudat ali skarifikat kruste), medtem ko vzorci krvi zaradi kratke viremije niso primerni za zanesljivo potrditev akutne okužbe (21).

Sekvenciranje celotnih genomov MPXV omogoča spremljanje genetske raznolikosti virusa, sledenje širjenju virusa in določanje specifičnih mutacij, ki lahko vplivajo na občutljivost molekularnih testov (22). Serološka diagnostika ima omejeno uporabnost zaradi navzkrižne reaktivnosti med ortopoksvirusi, zato je primernejša za spremljanje imunskega odziva po cepljenju ter epidemiološke raziskave (23). Klasične mikrobiološke tehnike, kot sta osamitev virusa iz kužnine na celičnih kulturah in elektronska mikroskopija, omogočajo popolno opredelitev virusa, vendar jih lahko opravljajo le specializirani laboratoriji, saj te metode zahtevajo visoko stopnjo biološke varnosti in specifično usposobljeno osebje (24).

ŠIRJENJE OKUŽB Z MPXV-IIB

Najobsežnejši izbuh mpox se je začel leta 2022, ko se je virus prvič začel prenašati med ljudmi zunaj endemičnih območij Afrike. Prvi primer je bil potrjen 7. maja 2022 v Združenem kraljestvu, nato so se okužbe hitro širile po Evropi in ZDA. Pandemija mpox je vrh dosegla avgusta 2022 s 32.084 potrjenimi primeri, do oktobra 2024 pa je bilo skupno potrjenih že 106.310 primerov in 234 smrti v 123 državah (6). Po letu 2022 so se razsežnosti pandemije umirile, kljub temu pa je bilo v letu 2024 potrjenih okoli 9000 primerov predvsem v ZDA, Združenem kraljestvu in Španiji (25). Bolezen mpox, ki je posledica okužbe z genotipom IIB, se precej razlikuje od primarne, endemične bolezni, in sicer tako glede epidemioloških kot tudi kliničnih značilnosti. Mpox je bil v kar 96,3 % primerih dokazan pri mlajših moških (povprečna starost 34 let; razpon: 29–41), večinoma MSM, še zlasti pri tistih z več sočasnimi spolnimi partnerji, novimi ali priložnostnimi spolnimi partnerji ter spolnimi odnosi brez uporabe kondoma (26, 27). Način prenosa okužbe je bil v 84,3 % nezaščiten spolni odnos, zelo poredko pa je okužba nastala zaradi neposrednega stika s telesnimi tekočinami okužene osebe in stika z okuženim materialom. Možnost spolnega prenosa MPXV je bila sicer evidentirana že pri izbruhu mpox v Nigeriji leta 2017 (18). Najvišjo koncentracijo virusa so dokazali v tekočini mehurčkov in brisu razjed na koži in sluznicah. Infektiven virus je bil potrjen tudi v semenski tekočini, brisih rektuma, sečnice in izločkih dihal (28, 29).

Klinična slika mpox, povzročena z MPXV-IIB, se razlikuje od primarne, endemične oblike bolezni. Inkubacijska doba je krajša in traja od pet do devet dni. Neznačilni

simptomi in znaki, kot so vročina, glavobol, utrujenost in bolečine v mišicah, se pogosto pojavijo šele ob nastanku izpuščaja ali pa so odsotni (27, 30). Kožno-sluznične lezije, ki so značilno multiformne in jih je do največ 20, se najpogosteje pojavijo na mestu inokulacije, večinoma v anogenitalnem ali peroralnem predelu, kjer so običajno povečane tudi regionalne bezgavke. Med najpogostejšimi zapleti so proktitis, tonzilitis, oteklina spolovila, sekundarne bakterijske okužbe ter eksantem, povezan s prejetjem antibiotikov (27, 31). Težje potekajoče oziroma ogrožajoče oblike bolezni zdravimo z dvema protivirusnima zdraviloma: tekovirimatom (zavre izražanje gena za protein ovojnice VP37) in cidofovirom (brincidofovirom) (32). V nasprotju z endemično obliko bolezni v Afriki je bila med pandemičnim izbruhom mpox leta 2022 smrtnost le 0,2 % (25).

Po poročilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) se več kot 30 mikrobov prenaša s spolnim odnosom, med njimi pa je na novo evidentiran tudi MPXV (33). Čeprav se virus ne prenaša izključno s spolnim odnosom, mpox lahko obravnavamo kot spolno prenosljivo okužbo (SPO), podobno kot moluske, ki jih prav tako povzroča poksvirus *Molluscum contagiosum* (34). Pri 17 do 29 % bolnikov z mpox so sočasno ugotovili več različnih SPO (26, 28, 30). Razumevanje primarnega načina prenosa okužbe je ključno za preprečevanje njenega nadaljnjega širjenja, ki vključuje razvoj usmerjenih programov ozaveščanja in izobraževanja v skupnosti ter omogoča spreminjanje tveganih vedenjskih vzorcev, s čimer se lahko zmanjša izpostavljenost virusu. S tem stroškovno učinkovitim načinom lahko uspešno pristopimo k obvladovanju izbruha spolno prenesene bolezni mpox. Hkrati s takšnim pristopom pripomoremo tudi k zmanjšanju stigmatizacije okuženih, ki je močno povezana z mpox in s populacijo, ki ji je najbolj izpostavljena. Že samo ime primarne bolezni (opičje koze) in njen pojav v skupini s tveganim spolnim vedenjem sta privedla do socialne stigmatizacije, ki lahko močno zaznamuje okuženega, saj zaradi tega ne poišče ustrezne zdravstvene pomoči in tudi ne razkrije svojih spolnih partnerjev ali jih obvesti o svoji okužbi (35). Vendar je pomembno upoštevati tudi nespolni prenos okužbe, še posebno pri mladostnikih, saj se v primeru okužbe otroka seveda pojavijo pomisleki o morebitni zlorabi. Označevanje mpox kot SPO ima lahko tudi negativne posledice, zlasti v okoljih z represivno naravnostjo proti istospolnim partnerjem (34).

Za zaščito pred mpox je na voljo cepivo z živim oslabljenim virusom vakcinije Ankara (Imvanex® – odobrila EMA; Jynneos® – odobrila FDA). Cepivo je bilo že leta 2013 odobreno za aktivno imunizacijo proti črnim kozam (36). Namenjeno je predizpostavitvenemu cepljenju, ki vključuje dva odmerka z najmanj 28-dnevnim intervalom, ter poizpostavitvenemu cepljenju z le enim odmerkom. Množično cepljenje populacije se ne priporoča, zelo priporočljivo pa je predizpostavitveno

cepljenje skupin z velikim tveganjem za okužbo, predvsem MSM in laboratorijskih delavcev, ter poizpostavitveno cepljenje vseh, ki so bili v tveganem stiku z okuženo osebo. Učinkovitost predizpostavitvenega cepljenja je ocenjena na 82 %, medtem ko je učinkovitost poizpostavitvenega cepljenja le 20-odstotna (37, 38).

MPOX V SLOVENIJI

Prvi primer mpox v Sloveniji je bil potrjen 23. maja 2022. Skupno je bilo 47 laboratorijsko potrjenih primerov bolezni. Vsi potrjeni primeri so bili moški, s povprečno starostjo 37 let, pri čemer se jih je 93 % opredelilo kot MSM. Med njimi je bilo 20 % predhodno okuženih s HIV, 18 % pa jih je imelo sočasno tudi druge SPO. Vsi bolniki so imeli vsaj eno kožno lezijo, najpogosteje v genitalnem predelu (Matičič M in sod., še neobjavljeni podatki). Filogenetska analiza je pokazala pet različnih linij (B.1, B.1.14, B.1.2, B.1.3 in A.2.1), pri čemer sta prevladovali B.1 in B.1.3. Filogenetska analiza kaže na večkratni vnos virusa v Slovenijo ter na prenos znotraj države (39).

Kljub nenehnemu testiranju oseb s sumom na mpox je Slovenija ena redkih, če ne edina država v Evropi, kjer po septembru 2022 pri slovenskih državljanih ni bilo več potrjenih primerov bolezni. Hiter odziv zdravstvenega sistema ter dobro sodelovanje s skupnostjo MSM sta bila ključna za obvladovanje izbruha mpox v Sloveniji in tudi v drugih neendemičnih državah. Glede na veliko verjetnost prihodnjih izbruhov mpox sta stalni nadzor nad okužbo in strategija predizpostavitvenega cepljenja ključna preventivna ukrepa na nacionalni ravni.

ŠIRJENJE OKUŽB Z MPXV-IB

V preteklosti je 95 % prijavljenih primerov mpox povzročil MPXV-I, pri čemer so o največ okužbah poročali iz držav Srednje Afrike. Leta 2023 je bilo tam evidentiranih rekordnih 14.626 primerov, bolezen pa se je razširila tudi na nova območja. Število obolelih je verjetno podcenjeno, saj ima prebivalstvo v Srednji Afriki omejen dostop do zdravstvene oskrbe. Glede na razpoložljiva poročila je zadnji izbruh mpox, povzročen z MPXV-I, v DR Kongo verjetno posledica več načinov prenosa virusa v različnih okoljih, vključno z zoonotskim prenosom MPXV z okuženih divjih živali na ljudi, prenosom znotraj gospodinjstva in spolnim prenosom. Približno 70 % primerov mpox so tam ugotovili pri mlajših od 15 let, kar je skladno s preteklimi poročili in nakazuje, da imajo na endemičnih področjih pri prenosu virusa pomembno vlogo različni dejavniki. Povečevanje števila okuženih z MPXV-I je skrb vzbujajoče predvsem zaradi njegove večje virulence, torej hitrejšega širjenja in večje stopnje smrtnosti (do 4 %) v primerjavi z okužbo, povzročeno z genotipom II (40, 41).

Novembra 2023 se je v Kamitugi, gosto naseljeni revni rudarski regiji vzhodnega dela DR Kongo, začel izbruh mpox, ki se je v letu 2024 razširil tudi na sosednje države. Analiza virusnih zaporedij dokazuje, da se MPXV-Ib prenaša neposredno s človeka na človeka prek tesnih stikov, telesnih tekočin ali okuženega materiala. Tudi spolni prenos ima verjetno pomembno vlogo pri širjenju okužbe, saj je med zbolelimi nesorazmerno velik delež spolnih delavk /delavcev, ki so imeli kožno-služnične spremembe večinoma v genitalnem predelu. Manjša smrtnost okužbe z MPXV-Ib kot MPXV-Ia je verjetno posledica višje starosti okužene populacije (42, 43). Avgusta 2024 je afriški Center za nadzor bolezni (angl. *Center for Disease Control*, CDC) razglasil izredne razmere na področju javnega zdravja, saj so v 13 afriških državah odkrili 2863 potrjenih primerov mpox ter 517 smrti (18,1 %) (44). Tudi SZO je naraščanje števila okužb v afriških državah razglasila za izredno nevarnost za javno zdravje mednarodnega pomena (angl. *public health emergency of international concern*, PHEIC). Zunaj Afrike so do zdaj okužbo z MPXV-Ib potrdili na Švedskem, Tajskem in v Indiji; vsi primeri so bili povezani s potovanji v endemične države in niso vključevali sekundarnega prenosa (45, 46).

ZAKLJUČEK

Za zamejitev izbruha mpox je izjemno pomembno pravočasno odkrivanje, poročanje, obvladovanje in diagnostika domnevnih primerov bolezni. Posebno pozornost je potrebno nameniti potnikom iz endemičnih držav in držav z večjim številom okužb. Globalni proaktivni in usklajeni ukrepi vseh pristojnih zdravstvenih organizacij v sodelovanju z lokalnimi zdravstvenimi sistemi in ogroženo skupnostjo so ključni za preprečevanje sekundarnih prenosov, še posebno v primeru spolnega prenosa. Poleg tega je stalno spremljanje filogenije virusa ključno za razumevanje virusnega širjenja ter odkrivanja novih različic, ki se lažje prenašajo s človeka na človeka in tako hitreje širijo po vsem svetu.

LITERATURA

1. Laurenson-Schafer H, Sklenovska N, Hoxha A, et al. Description of the first global outbreak of mpox: An analysis of global surveillance data. *Lancet Glob Health*. 2023;11(7):e1012–e23.
2. International committee on taxonomy of viruses (ICTV). Family: Poxviridae; 2023 [citirano 2024 Okt 10]. Dosegljivo na: <https://ictv.global/report/chapter/poxviridae/poxviridae>.
3. Shchelkunov SN, Totmenin AV, Safronov PF, et al. Analysis of the monkeypox virus genome. *Virology*. 2002;297(2):172–94.
4. Abebe EC, Dejenie TA. Protective roles and protective mechanisms of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 infection and their potential clinical implications. *Front Immunol*. 2023;14:1055457.
5. Saijo M, Ami Y, Suzuki Y, et al. Virulence and pathophysiology of the Congo Basin and West African strains of monkeypox virus in non-human primates. *J Gen Virol*. 2009;90(Pt 9):2266–71

6. World health organization (WHO). 2022–24 mpox (monkeypox) outbreak: Global trends; 2024 [citirano 2024 Okt 10]. Dosegljivo na: https://worldhealthorg.Shinyapps.io/mpx_global/#3_global_situation_update.
7. Nolen LD, Osadebe L, Katomba J, et al. Introduction of monkeypox into a community and household: Risk factors and zoonotic reservoirs in the Democratic Republic of the Congo. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93(2):410–5.
8. Nachega JB, Mohr EL, Dashraath P, et al. Mpox in pregnancy – risks, vertical transmission, prevention, and treatment. *N Engl J Med*. 2024;391(14):1267–70.
9. Ladnyj ID, Ziegler P, Kima E. A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. *Bull World Health Organ*. 1972;46(5):593–7.
10. Reed KD, Melski JW, Graham MB, et al. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *N Engl J Med*. 2004;350(4):342–50.
11. Vaughan A, Aarons E, Astbury J, et al. Two cases of monkeypox imported to the United Kingdom, september 2018. *Euro Surveill*. 2018;23(38).
12. Erez N, Achdout H, Milrot E, et al. Diagnosis of imported monkeypox, Israel, 2018. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(5):980–3.
13. Yong SEF, Ng OT, Ho ZJM, et al. Imported monkeypox, Singapore. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1826–30.
14. Di Giulio DB, Eckburg PB. Human monkeypox: An emerging zoonosis. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(1):15–25.
15. Ligon BL. Monkeypox: A review of the history and emergence in the Western hemisphere. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2004;15(4):280–7.
16. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017–18: A clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):872–9.
17. Patel A, Bilinska J, Tam JCH, et al. Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: Descriptive case series. *BMJ*. 2022;378:e072410.
18. Ogoina D, Yinka-Ogunleye A. Sexual history of human monkeypox patients seen at a tertiary hospital in Bayelsa, Nigeria. *Int J STD AIDS*. 2022;33(10):928–32.
19. Li Y, Zhao H, Wilkins K, et al. Real-time pcr assays for the specific detection of monkeypox virus West African and Congo Basin strain DNA. *J Virol Methods*. 2010;169(1):223–7.
20. Li Y, Olson VA, Laue T, et al. Detection of monkeypox virus with real-time pcr assays. *J Clin Virol*. 2006;36(3):194–203.
21. Palich R, Burrell S, Monsel G, et al. Viral loads in clinical samples of men with monkeypox virus infection: A French case series. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):74–80.
22. Happi C, Adetifa I, Mbala P, et al. Urgent need for a non-discriminatory and non-stigmatizing nomenclature for monkeypox virus. *PLoS Biol*. 2022;20(8):e3001769.
23. Nakhaie M, Arefinia N, Charostad J, et al. Monkeypox virus diagnosis and laboratory testing. *Rev Med Virol*. 2023;33(1):e2404.
24. Zhou Y, Chen Z. Mpox: A review of laboratory detection techniques. *Arch Virol*. 2023;168(8):221.
25. Centers for disease control and prevention (CDC). Ongoing clade II mpox global outbreak; 2024 [citirano 2024 Okt 10]. Dosegljivo na: <https://www.Cdc.Gov/mpox/outbreaks/2022/index-1.Html>.
26. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, et al. Monkeypox virus infection in humans across 16 countries – April–June 2022. *N Engl J Med*. 2022;387(8):679–91.
27. Tarin-Vicente EJ, Alemany A, Agud-Dios M, et al. Clinical presentation and virological assessment of confirmed human monkeypox virus cases in Spain: A prospective observational cohort study. *Lancet*. 2022;400(10353):661–9.

28. Peiro-Mestres A, Fuertes I, Camprubi-Ferrer D, et al. Frequent detection of monkeypox virus DNA in saliva, semen, and other clinical samples from 12 patients, Barcelona, Spain, May to June 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(28).
29. Lapa D, Carletti F, Mazzotta V, et al. Monkeypox virus isolation from a semen sample collected in the early phase of infection in a patient with prolonged seminal viral shedding. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(9):1267–9.
30. Girometti N, Byrne R, Bracchi M, et al. Demographic and clinical characteristics of confirmed human monkeypox virus cases in individuals attending a sexual health centre in London, uUK: An observational analysis. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(9):1321–8.
31. Inigo Martinez J, Gil Montalban E, Jimenez Bueno S, et al. Monkeypox outbreak predominantly affecting men who have sex with men, Madrid, Spain, 26 April to 16 June 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(27).
32. Centers for disease control and prevention (CDC). Clinical treatment of mpox; 2024 [citirano 2024 Okt 10]. Dosegljivo na: <https://www.Cdc.Gov/mpox/hcp/clinical-care/index>.
33. World health organization. Sexually transmitted infections (stis); 2024 [citirano 2024 Okt 10]. Dosegljivo na: [https://www.Who.Int/en/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.Who.Int/en/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)).
34. Allan-Blitz LT, Gandhi M, Adamson P, et al. A position statement on mpox as a sexually transmitted disease. *Clin Infect Dis.* 2023;76(8):1508–12.
35. Umar TP, Jain N, Sayad R, et al. Overcoming stigma: The human side of monkeypox virus. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1451:383–97.
36. Adler H, Gould S, Hine P, et al. Clinical features and management of human monkeypox: A retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(8):1153–62.
37. Pischel L, Martini BA, Yu N, et al. Vaccine effectiveness of 3rd generation mpox vaccines against mpox and disease severity: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2024;42(25):126053.
38. Shen M, Zhang L. The third generation modified vaccinia Ankara vaccine is effective in preventing the transmission of mpox. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;45:101052.
39. Resman Rus K, Zakotnik S, Sagadin M, et al. Molecular epidemiology of the 2022 monkeypox virus outbreak in Slovenia. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2023;32(3):111–7.
40. Van Dijck C, Hoff NA, Mbala-Kingebeni P, et al. Emergence of mpox in the post-smallpox era—a narrative review on mpox epidemiology. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(12):1487–92.
41. Centers for disease control and prevention (CDC). Clade I mpox outbreak originating in central Africa; 2024 [citirano 2024 Okt 10]. Dosegljivo na: <https://www.Cdc.Gov/mpox/outbreaks/2023/index>.
42. Vakaniaki EH, Kacita C, Kinganda-Lusamaki E, et al. Sustained human outbreak of a new MPXV clade I lineage in eastern Democratic Republic of the Congo. *Nat Med.* 2024.
43. Masirika LM, Udaheureka JC, Schuele L, et al. Ongoing mpox outbreak in Kamituga, South Kivu province, associated with monkeypox virus of a novel clade I sub-lineage, Democratic Republic of the Congo, 2024. *Euro Surveill.* 2024;29(11).
44. Afrika centers for disease control and prevention (Africa CDC). Africa CDC declares mpox a public health emergency of continental security, mobilizing resources across the continent; 2024 [citirano 2024 Okt 10]. Dosegljivo na: <https://africacdc.Org/news-item/africa-cdc-declares-mpox-a-public-health-emergency-of-continental-security-mobilizing-resources-across-the-continent/>.
45. Sah S, Dhandh YK, Mehta R, et al. First imported clade Ib mpox case in India: Implications for travel medicine and public health surveillance. *Travel Med Infect Dis.* 2024;62:102766.
46. European centre for disease prevention and control (ECDC). Epidemiological update: Mpox due to monkeypox virus clade I; 2024 [citirano 2024 Okt 10]. Dosegljivo na: <https://www.Ecdc.Europa.Eu/en/news-events/epidemiological-update-mpox-due-monkeypox-virus-clade-i>.

ŠIGELOZA KOT SPOLNO PRENOSLJIVA OKUŽBA?

¹ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

² Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

³ Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: mateja.pirs@mf.uni-lj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: šigeloza, rod *Shigella*, odpornost proti antibiotikom, spolno prenosljive okužbe

Spolno prenosljive okužbe (SPO) so okužbe, ki se običajno prenašajo s spolnimi stiki, vključno z vaginalnimi, analnimi in oralnimi spolnimi odnosi. S spolnimi stiki se lahko prenašajo tudi šigele, predvsem v populaciji moških, ki imajo spolne odnose z moškimi.

Dinamika in dejavniki, ki prispevajo k spolnemu prenosu šigeloze, še niso razjasnjeni. Šigele spadajo med črevesne patogene z nizkim infektivnim odmerkom, zato se verjetno lažje prenašajo s spolnim stikom, k prenosu šigeloze s spolnimi odnosi domnevno prispeva tudi asimptomatsko nosilstvo. Za preprečevanje spolnega prenosa šigeloze se poleg običajnih ukrepov za preprečevanje sekundarnih prenosov priporoča manj tvegano spolno vedenje, uporaba zaščitnih sredstev, temeljito čiščenje spolnih igralk in pripomočkov ter dobra osebna higiena. Če ima partner drisko, se spolne odnose odsvetuje, in sicer še vsaj 1 do 2 tedna po tem, ko driska izzveni, analno-oralne stike pa še 4 do 6 tednov.

V Sloveniji je šigeloza redka. V zadnjih štirih letih pa je narasel njen delež med moškimi, kar nakazuje, da se tudi v Sloveniji verjetno srečujemo s spolnimi prenosi šigeloze, zato bi bilo potrebno ozaveščanje ogroženih skupin o možnem spolnem prenosu. Hkrati je treba tudi slovenske zdravnike opozoriti na možnost spolnega prenosa šigeloze, da bodo lahko ustrezno svetovali bolnikom oziroma jih obravnavali.

ABSTRACT

KEY WORDS: *shigellosis, genus Shigella, antimicrobial resistance, sexually transmitted infections*

Sexually transmitted infections (STIs) are infections that are typically transmitted through sexual contact, including vaginal, anal, and oral sex. *Shigella* can also be transmitted through sexual contact, particularly among men who have sex with men. The dynamics and factors contributing to the sexual transmission of shigellosis have not yet been fully understood. *Shigella* are intestinal pathogens with a low infectious dose, making them more likely to spread through sexual contact. Asymptomatic carriage is also suspected to contribute to the transmission of shigellosis through sexual activity.

To prevent the sexual transmission of shigellosis, in addition to standard measures to prevent secondary transmission of shigellosis, less risky sexual behavior, the use of protective measures, thorough cleaning of sex toys and accessories, and good personal hygiene are recommended. If a partner has diarrhea, sexual intercourse should be avoided during the diarrhea and for at least 1 to 2 weeks after the diarrhea resolves, and anal–oral contact should be avoided for four to six weeks.

Shigellosis is rare in Slovenia. In the past four years, the proportion of shigellosis cases among men has increased, which suggests that sexual transmission of shigellosis may also be occurring in Slovenia. Therefore, there is a need to raise awareness among at-risk groups about the potential sexual transmission of shigellosis. At the same time, Slovenian doctors should be made aware of the possibility of sexual transmission of shigellosis in order to provide proper counseling and treatment for patients.

UVOD

Spolno prenosljive okužbe (SPO) so okužbe, ki se običajno prenašajo s spolnimi stiki, vključno z vaginalnimi, analnimi in oralnimi spolnimi odnosi, nekatere SPO se lahko prenesejo tudi z matere na otroka med nosečnostjo, porodom in dojenjem. Več kot 30 različnih bakterij, virusov in parazitov se lahko prenaša s spolnimi stiki, najpogostejši med njimi so sifilis, gonoreja, klamidijska okužba, trihomoniaza in štiri virusne okužbe – okužbe z virusom hepatitisa B, virusom herpesa simpleksa, HIV in humanimi papilomavirusi. Poleg »klasičnih« SPO pa se pojavljajo prenosi in izbruhi okužb, ki se lahko prenašajo tudi s spolnim stikom, med njimi tudi okužbe s šigelami, mpox, *Neisseria meningitidis*, virus ebole ipd. Tovrstne okužbe, povezane s spolnimi odnosi, prinašajo dodane izzive za preventivo in obvladovanje SPO (1).

Šigele so v svetovnem merilu eden izmed najpomembnejših povzročiteljev bakterijskih drisk, v Sloveniji pa spadajo med njihove redkejše povzročitelje (2, 3).

PATOGEN

Šigele so invazivne bakterije, ki so genetsko zelo sorodne bakteriji *Escherichia coli*. Z modernimi filogenetskimi pristopi so ugotovili, da gre v osnovi za posebne patorare *E. coli*, ki imajo značilne metabolne in antigenske lastnosti. Filogenetskim dognanjem navkljub šigele tradicionalno uvrščamo v samostojen rod *Shigella*, ki se glede na metabolne in antigenske značilnosti deli na štiri vrste: *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella sonnei* (4).

PATOGENEZA

Šigele so bolj kot salmonеле odporne proti delovanju želodčne kisline (oziroma nizki vrednosti pH). So invazivne bakterije, v črevesu okužijo epitelne celice sluznice distalnega dela ileuma in kolona, kjer povzročijo akutno vnetje z mikroabscesi, ki jim sledi nastanek razjed. Virulentni dejavniki omogočajo pritrjevanje bakterijskih celic na sluznico, vdor in razmnoževanje v celicah ter lateralno širjenje na sosednje celice. Invazivnost je posledica virulentnega plazmida z zapisom za beljakovine, ki omogočajo vdor v celice (angl. *invasion plasmid antigens*, Ipa) in sekrecijski sistem tipa III. Šigele izdelujejo tudi eksotoksine z enterotoksičnim delovanjem. Osnovni patogenetski dejavnik je sicer sposobnost invazije v sluznico, vendar k razvoju vodene driske v zgodnji fazi okužbe verjetno prispeva tudi tvorba enterotoksinov. *S. dysenteriae* serotipa 1 izdeluje tudi beljakovinski citotoksin, t. i. Šigov toksin, ki deluje citotoksično in enterotoksično ter ima tudi druge biološke učinke (5).

KLINIČNA SLIKA

Inkubacija navadno traja 1–4 dni, lahko do 8 dni. Klinično se lahko šigeloza različno izrazi, običajno so prvi znaki povišana telesna temperatura, oslabeledost, pomanjkanje apetita, tudi bruhanje, ki jim po nekaj urah sledi akutna vodena driska; pri sicer zdravih bolnikih simptomi izzvenijo v nekaj dneh. Hujši potek bolezni se kaže s slabšanjem simptomov in razvojem bakterijske griže oziroma dizenterije, driske z vidno krvjo in sluzjo v blatu zaradi vdora bakterij v črevesno sluznico končnega dela ileuma, kolona in rektuma z bolečinami v trebuhu in črevesnimi krči. V redkih primerih lahko pride do zunajčrevesnih zapletov. Možne so tudi asimptomatske okužbe, predvsem pri osebah, ki so šigelozo kdaj že prebolele (2). Po preboleli šigelozi se lahko bakterije še več tednov (običajno 1–4) izločajo z blatom, dolgotrajno klicenoštvo pa je redko (2, 5).

Resnost klinične slike je povezana z vrsto, ki je povzročila okužbo. Klasično bakterijsko grižo povzroča *S. dysenteriae*. S hujšo klinično sliko potekajo tudi okužbe s *S. boydii* in *S. flexneri*, *S. sonnei* pa tipično povzroča vodeno drisko (2, 5).

Mikrobiološka diagnostika

Primeren vzorec za dokaz okužbe s šigelami je blato, osnovna preiskava je poskus osamitve šigel iz blata. Vzorec blata zasejemo na diferencialna in selektivna gojišča za salmonele in šigele. Blato moramo odvzeti čim prej po začetku bolezni, po možnosti uporabljamo prenosna gojišča za blato (Cary–Blair, alkalna peptonska voda), saj šigele v neugodnih razmerah zelo hitro propadejo.

V sklopu molekularne sindromske diagnostike bakterijske driske lahko določamo tudi prisotnost značilnih virulentnih genov (običajno *ipaH*), ki so skupni bakterijam *Shigella* spp. in enteroinvazivnim *E. coli* (EIEC). Poleg vzorca blata lahko v tem primeru uporabimo tudi bris rektuma v krtačnem gojišču, vendar je v tem primeru občutljivost metode nižja (6). Če je molekularni test za *Shigella*/EIEC pozitiven, šigele vedno poskusimo osamiti.

Sumljive kolonije identificiramo na podlagi metabolnih lastnosti bakterije z biokemičnimi testi. Identifikacija z metodo MALDI–TOF ni izvedljiva, saj ni mogoče razlikovati med masnimi spektri *Shigella* spp. in *E. coli*. Za dokončno opredelitev vrste in serotipa je potrebna serotipizacija – opredelitev antigenov O s specifičnimi antiserumi za šigele z aglutinacijo na ploščici.

Zaradi močno razširjene odpornosti moramo vedno določiti tudi občutljivost za antibiotike. V številnih državah, kjer je šigeloza prisotna endemsko (predvsem v državah v razvoju), se pogosto pojavljajo tudi večkratno odporni sevi (7).

ZDRAVLJENJE IN PREPREČEVANJE

Pri večini bolnikov bolezen poteka v blagi obliki, medtem ko hujši potek bolezni zahteva nadomeščanje tekočine in elektrolitov. Za omejevanje njenega širjenja ter skrajšanje poteka bolezni in časa izločanja šigel v blatu, predvsem pa pri hujšem poteku bolezni, je potrebno antibiotično zdravljenje (2, 5). Za izkustveno zdravljenje so zdravila prve izbire fluorokinoloni, če se je bolnik okužil v Aziji ali drugih predelih z visoko stopnjo odpornosti proti antibiotikom, tudi ceftriakson. Za usmerjeno zdravljenje po potrjeni občutljivosti za antibiotik se priporočajo fluorokinoloni, trimetoprim/sulfametoksazol ali azitromicin (8). Svetovna zdravstvena organizacija je leta 2024 v seznam prioriternih bakterijskih patogenov javnozdravstvenega

pomena uvrstila šigele, odporne proti fluorokinolonom, in sicer med zelo pomembne patogene (9). Šigele so bile v preteklosti dobro občutljive za antibiotike, kot so ampicilin, kloramfenikol, trimetoprim/sulfametoksazol in nalidiksinska kislina, zdaj pa se srečujemo s sevi, ki so odporni proti fluorokinolonom, azitromicinu in cefalosporinom tretje generacije, vse pogosteje se vrstijo tudi poročila o večkratno odpornih sevih (10).

Ker je šigeloza zelo nalezljiva bolezen, so za preprečevanje širjenja izjemno pomembni higieniški ukrepi, v bolnišnicah pa je nujna osamitev bolnikov. Priporočeni ukrepi za preprečevanje sekundarnih prenosov se zelo razlikujejo, pogosto pa se bolnikom, ponekod celo stikom, odsvetuje obiskovanje vrtcev in šol oziroma delovnega mesta do negativnega kontrolnega mikrobiološkega izvida. Odsvetuje se tudi obiskovanje javnih bazenov, toplic in priprava hrane za neokužene osebe (2, 5, 11) guidelines to prevent secondary transmission of *Shigella* infection vary widely. Cases, their contacts with diarrhoea, and those in certain occupational groups are frequently excluded from work, school, or daycare. In the Netherlands, all contacts attending pre-school (age 0–3).

EPIDEMIOLOGIJA

Okužbe s šigelami se pojavljajo po vsem svetu in v vseh letnih časih, prizadenejo lahko vse starostne skupine, največje breme bolezni je med otroki iz držav z nizkim ali srednjim dohodkom (angl. *low-income and middle-income countries*) med prvim in četrtnim letom starosti. Khalil in sodelavci so ocenili, da se je v obdobju med 1990 in 2016 letno okužilo več kot 267 milijonov oseb v državah z nizkim ali srednjim dohodkom, z več kot 200 tisoč smrtnih primerov v vseh starostnih skupinah, od tega 64 tisoč smrti med otroki, mlajšimi od 5 let. S šigelozo povezana obolevnost in smrtnost sta bili najvišji v afriški in vzhodnosredozemski regiji (2, 12) and are a significant cause of mortality and morbidity worldwide. The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors study 2016 (GBD 2016).

Vse vrste šigel so patogene za ljudi in druge primate, ljudje so edini naravni rezervoar (2). Pojavnost posameznih vrst šigel po svetu se razlikuje. Endemske so v državah z zmernim in tropskim podnebjem. V državah z višjim dohodkom je endemska predvsem *S. sonnei*, v državah z nizkim ali srednjim pa *S. flexneri*. Okužbe s *S. boydii* se pojavljajo predvsem na Indijski podcelini, *S. dysenteriae* pa je endemska predvsem v subsaharski Afriki in Južni Aziji (13).

Vir okužbe so predvsem bolniki, redkeje klicenosci. Infektivni odmerek je zelo majhen – pri zdravih prostovoljcih so dokazali, da za simptomatsko okužbo zadošča že 10

bakterij *S. dysenteriae* serotipa 1 in 180 *S. flexneri* ali *S. sonnei*, gre za najbolj nalezljivo obliko bakterijske driske (14).

Okužba se prenaša predvsem po fekalno–oralni poti s kontaminiranimi rokami. Ko se simptomi umirijo, lahko bolniki izločajo šigele še nekaj tednov. Sekundarni prenosi na stike so pogosti, a nanje pomembno vpliva starost vpletenih oseb – pogostejši so, če zbolijo mlajši otroci. Bolezen se lahko v zaprtih skupnostih in ustanovah, kjer ljudje živijo v slabih higienskih razmerah, širi zelo hitro (2, 5). Epidemično se bolezen navadno prenaša s kontaminirano hrano in/ali vodo, širjenje šigel s hrano je lahko povezano z neustrezno higieno živilskega osebja in prisotnostjo muh (2). Šigele povzročajo približno 5 do 18 odstotkov primerov potovalne driske (13). Prenašajo se lahko tudi s spolnimi odnosi, predvsem med istospolno usmerjenimi ali biseksualnimi moškimi, ki imajo spolne odnose z moškimi (angl. *gay and bisexual man who have sex with men*, gbMSM).

ŠIGELOZA KOT SPOLNO PRENOSLJIVA BOLEZEN

Prvi opisi spolnega prenosa so bili objavljeni že v sedemdesetih letih prejšnjega stoletja (15).

Dinamika in dejavniki, ki prispevajo k spolnemu prenosu, še niso razjasnjeni. Črevesni patogeni z nizkim infektivnim odmerkom se verjetno lažje prenašajo s spolnim stikom, še zlasti v primerih, ko je večja verjetnost kontaminacije z blatom, npr. pri oralno–analnih odnosih, tako imenovanem fistingu in uporabi spolnih igračk (16). Domneva se, da k prenosu šigeloze s spolnimi odnosi prispeva tudi asimptomatsko nosilstvo (17, 18).

Podatkov o prevalenci bakterijskih patogenov z uporabo občutljivih molekularnih metod v splošni asimptomatski odrasli populaciji je malo. V nizozemski študiji z molekularnimi metodami v kontrolni (asimptomatski) skupini 1195 oseb niso našli nobenega primera s pozitivnim testom za *Shigella* spp./enteroinvazivno *Escherichia coli* (EIEC) (19) as observed for pathogens causing gastroenteritis (GE. Kotar in sodelavci so v slovenski študiji o klinični uporabnosti molekularnih metod dokazovanja povzročiteljev infekcijskih drisk pri odraslih v kontrolni skupini 154 odraslih oseb z molekularnimi metodami pri eni osebi dokazali *Shigella* spp./EIEC in *Giardia* spp. oziroma prevalenco 0,6 %; vendar šigele pri tej osebi s kultivacijo ni uspelo dokazati (20). V letos objavljeni metaanalizi so na podlagi šestih študij iz štirih držav (Avstralija, Nizozemska, Velika Britanija in Združene države Amerike), v katerih so z molekularnimi metodami ugotavljali pogostnost bakterijskih črevesnih

patogenov v blatu med asimptomatskimi gbMSM, ugotovili, da je imelo med skupno 3766 asimptomatskimi gbMSM 1,1 % v blatu *Shigella* spp. (95-odstotni interval zaupanja 0,7–1,7 %) (21) and the evolution of antimicrobial resistance. We aimed to estimate the pooled prevalence and explore any factors associated with *Shigella* spp, *Campylobacter* spp, diarrhoeagenic *Escherichia coli* and *Salmonella* spp in asymptomatic MSM using the random effects model.

Methods We searched Embase, MEDLINE, CINAHL and Web of Science Core Collections for manuscripts published up to February 2024. One author screened citations and abstracts; two authors independently conducted a full-text review. We included manuscripts which measured the prevalence of *Shigella* spp, *Campylobacter* spp, diarrhoeagenic *E. coli* and *Salmonella* spp in asymptomatic MSM. Quality and risk of bias was assessed independently by two authors using the Joanna Briggs Institute critical appraisal tools. We calculated pooled prevalence and CIs using the random effects model.

Results Six manuscripts were included in the final review. The manuscripts were from Australia (n=2). Bakterijske črevesne patogene so pogosteje odkrili pri asimptomatskih gbMSM na predizpostavitveni HIV-profilaksi (angl. *HIV-preexposure prophylaxis*, PrEP), bolnikih s HIV, gbMSM, ki so poročali o več kot petih novih spolnih partnerjih v zadnjih treh mesecih, insertivnih oralno-analnih odnosih in skupinskih spolnih odnosih (22, 23).

Med dejavniki tveganja za šigelozo med gbMSM so bivanje v urbanih centrih, bolniki s HIV z nizkim številom CD4+ celic, virusnim bremenom nad >100.000 kopij oziroma nezdravljeni bolniki, uporaba PrEP, uporaba mobilnih aplikacij za iskanje spolnih partnerjev, uporaba rekreativnih drog in drugih spodbujevalnih učinkovin (tako imenovani kemseks), spolno vedenje (več nestalnih spolnih partnerjev, oralno-analni spolni odnosi) in sočasne SPO (16).

Šigelozo, ki se prenaša s spolnimi odnosi, pogosteje povzročajo sevi, odporni proti različnim antibiotikom, kot so makrolidi in fluorokinoloni, tudi tretja generacija cefalosporinov. V nedavno objavljenem preglednem članku so ugotavljali, da je v splošnem odpornost višja pri šigelozi, ki se prenaša s spolnimi odnosi, kot pri šigelozi, povezani s potovanjem (24) a minority require antimicrobial treatment. Recent reports have highlighted increasing antimicrobial resistant (AMR). Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *European centre for disease prevention and control*, ECDC) je prvo opozorilo o naraščanju primerov šigeloze, ki se prenaša med gbMSM v Evropi, izdal februarja 2022. Primeri šigeloze med gbMSM se pojavljajo tako sporadično kot v obliki izbruhov. Običajno jih povzročata *S. flexneri* in *S. sonnei* (25). Šigele, ki se prenašajo med gbMSM, so pogosto odporne proti različnim antibiotikom, vključno s primeri večkratno odpornih (26–28). Pogosteje se pojavljajo

primeri, odporni proti enemu ali več peroralnim antibiotikom, kot sta ciprofloksacin in azitromicin, redkeje pa sevi, odporni proti tretji generaciji cefalosporinov (29, 30) the burden of shigellosis is either in returning travelers from shigellosis-endemic regions or in men who have sex with men (MSM. Zadnjih nekaj let se iz različnih držav pojavljajo poročila o skupkih primerov bolnikov s šigelami, ki so odporne proti tretji generaciji cefalosporinov in fluorokinolonom (26, 31, 32)temporal and geographical analysis of 930 *S. sonnei* isolates submitted to the Belgian National Reference Centre for Salmonella and Shigella between 2017 and 2019. Phylogenetic analysis of WGS data, genotyping and identification of genetic markers of antimicrobial resistance was performed on 372 Belgian isolates submitted between 2013 and 2019.\nResults: *S. sonnei* was identified in 75% (930/1253. Pri šigelah, ki so odporne proti fluorokinolonom, azitromicinu in tretji generaciji cefalosporinov, pridejo za zdravljenje hujših okužb v poštev karbapenemi (28). ECDC je julija 2023 izdal novo opozorilo o širjenju primerov VOB *S. sonnei* v Evropi. Z genotipizacijo so dokazali tako nacionalne kot tudi mednarodne skupke primerov, večinoma med gbMSM. Sevi so bili odporni proti zdravilom prve in druge izbire – fluorokinolonom, trimetoprimu in sulfametoksazolu in tretji generaciji cefalosporinov, pa tudi azitromicinu, kar zelo omeji možnosti za zdravljenje (33).

PREPREČEVANJE PRENOSA ŠIGELOZE S SPOLNIMI ODNOSI

Že ob prvi objavi spolnega prenosa šigeloze so opozarjali na pomen preprečevanja z multimedijским ozaveščanjem bolj ogrožene subpopulacije gbMSM (15). Za preprečevanje spolnega prenosa šigeloze se poleg vseh običajnih ukrepov za preprečevanje sekundarnih prenosov priporoča manj tvegano spolno vedenje, uporaba zaščitnih sredstev, kot so kondomi in rokavice, temeljito čiščenje spolnih igralk in pripomočkov ter dobra osebna higiena pred spolnimi odnosi in po njih. Če ima partner drisko, se spolne odnose odsvetuje, in sicer še vsaj 1 do 2 tedna po tem, ko driska izzveni, analno–oralne stike pa še 4 do 6 tednov (33, 34).

Pomembno je tudi ozaveščanje ogrožene populacije, torej predvsem gbMSM, o možnosti spolnega prenosa šigeloze in ukrepih za njeno preprečevanje. Priporočljivo je tudi, da se bolniki v primeru diagnoze o možnosti spolnega prenosa posvetujejo z lečečim zdravnikom, saj je v takšnih primerih priporočljiva enaka nadaljnja obravnava kot pri vseh novoodkritih SPO (33, 34).

SLEDENJE PRIMEROM ŠIGELOZE, KI SE PRENAŠA S SPOLNIMI ODNOSI, IN OZAVEŠČANJE ZDRAVNIKOV

ECDC opozarja, da je potrebno ozaveščanje zdravnikov o naraščajoči problematiki šigeloze, ki se prenaša s spolnimi odnosi, do katere lahko pride tako v domačem okolju kot tudi na potovanjih. Še zlasti je treba biti pozoren na možnost spolnega prenosa šigeloze pri mladih moških z negativno potovalno anamnezo oziroma podatkom o potovanju v države, kjer šigeloza ni pogosta (25).

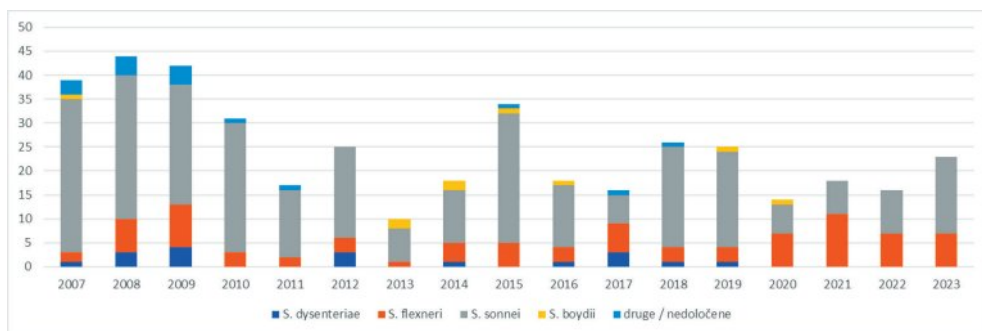
Primere je treba prijavljati javnozdravstvenim institucijam. Mikrobiološkim laboratorijem priporočajo sledenje občutljivosti za antibiotike pri šigelah in posredovanje izolatov vsaj odpornih šigel v nacionalne referenčne centre za genotipizacijo in primerjavo s sekvencami šigel v mednarodnih bazah za iskanje mednarodnih večkratno odpornih klonov ter prijavo primerov ECDC (25). Pri epidemiološki obravnavi bolnikov s šigelozo v nekaterih državah vprašalnik za bolnike vključuje tudi vprašanje o možnosti spolnega prenosa šigeloze (omejeno na odrasle bolnike) (35, 36).

ŠIGELOZA V SLOVENIJI

Po podatkih ECDC in NIJZ je šigeloza v Sloveniji redka. V zadnjih 17 letih je bilo v Sloveniji prijavljenih 415 primerov, pojavnost med spoloma je bila uravnotežena (moški 50,4 %, ženske 49,6 %) (Slika 1). Najpogostejša vrsta je bila *S. sonnei* (290 bolnikov, 69,9 %), na drugem mestu *S. flexneri* (83 bolnikov, 20,0 %) (Slika 2). Primerjava obdobja štirih let pred covidom-19 (2016–2019) z obdobjem pandemije in obdobjem neposredno po njej (2020–2023) je pokazala, da se je pojavnost med moškimi povečala (s 45,8 % na 64,8 %; $p = 0,018$). Po podatkih NIJZ je bila v povprečju šigeloza v obdobju od 2011 do 2022 v 18,1 % (0 do 45,8 %) povezana s potovanji (37–39). Naraščanje deleža šigeloze med moškimi nakazuje, da se tudi v Sloveniji verjetno srečujemo s spolnimi prenosi, zato bi bilo tudi pri nas potrebno ozaveščanje ogroženih skupin o možnem spolnem prenosu šigeloze, ustreznem ukrepanju za njeno preprečevanje in pravilnem ravnanju ob izbruhu bolezni. Hkrati je treba tudi slovenske zdravnike opozoriti na možnost spolnega prenosa šigeloze, da bodo lahko ustrezno svetovali bolnikom.



Slika 1. Število bolnikov in deleži šigeloze po spolih v Sloveniji.



Slika 2. Število bolnikov s šigelozo in vrste šigel v Sloveniji.

LITERATURA

1. World Health Organization. Sexually transmitted infections (STIs). [citirano 2024 Nov 3]. Dosegljivo na: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
2. Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA, Pavlinac P, Zaidi AKM. Shigellosis. Lancet. 2018;391(10122):801–12.
3. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2019 in 2020. NIJZ; 2022. [citirano 2024 Okt 25]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/publikacije/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-v-sloveniji-v-letu-2019-in-2020/>.
4. The HC, Thanh DP, Holt KE, Thomson NR, Baker S. The genomic signatures of Shigella evolution, adaptation and geographical spread. Nat Rev Microbiol. 2016;14(4):235–50.
5. DuPont H, Okhuysen P. Bacillary Dysentery. Shigella and Enteroinvasive Escherichia coli. V: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9. izd. 2020; 2737–42.
6. Kotar T, Pirs M, Steyer A, Cerar T, Soba B, Skvarc M, idr. Evaluation of rectal swab use for the determination of enteric pathogens: a prospective study of diarrhoea in adults. Clin Microbiol Infect. 2019;25(6):733–8.
7. Pirš M. Enterobakterije. V: Ihan A, Mueller Premru M, Seme K, Matos T, ur. Medicinska bakteriologija z mikologijo in parazitologijo. Ljubljana: Katedra za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta; 2020. str. 164–87.
8. Sanford Guide. Shigella spp. Sanford Guide Web Edition. 2024 [citirano 2024 Okt 10]. Dosegljivo na: <https://web.sanfordguide.com/en/sanford-guide-online/disease-clinical-condition/gastroenteritis-shigella>.

9. WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024 Bacterial Pathogens of Public Health Importance, to Guide Research, Development, and Strategies to Prevent and Control Antimicrobial Resistance. Geneva: World Health Organization; 2024.
10. Puzari M, Sharma M, Chetia P. Emergence of antibiotic resistant *Shigella* species: A matter of concern. *J Infect Public Health*. 2018;11(4):451–4.
11. Boveé L, Whelan J, Sonder GJ, Van Dam AP, Van Den Hoek A. Risk factors for secondary transmission of *Shigella* infection within households: implications for current prevention policy. *BMC Infect Dis*. 2012;12(1):347.
12. Khalil IA, Troeger C, Blacker BF, Rao PC, Brown A, Atherly DE, idr. Morbidity and mortality due to shigella and enterotoxigenic *Escherichia coli* diarrhoea: the Global Burden of Disease Study 1990–2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):1229–40.
13. Shigellosis. V: CDC Yellow book 2024. 2024. [citirano 2024 Okt 12]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/shigellosis>.
14. DuPont HL, Levine MM, Hornick RB, Formal SB. Inoculum Size in Shigellosis and Implications for Expected Mode of Transmission. *J Infect Dis*. 1989;159(6):1126–8.
15. Dritz SK, Back AF. *Shigella* Enteritis Venereally Transmitted. *N Engl J Med*. 1970;291:1194.
16. Siddiq M, O’Flanagan H, Richardson D, Llewellyn CD. Factors associated with sexually transmitted shigella in men who have sex with men: a systematic review. *Sex Transm Infect*. 2023;99(1):58–63.
17. Baker KS, Dallman TJ, Field N, Childs T, Mitchell H, Day M, idr. Horizontal antimicrobial resistance transfer drives epidemics of multiple *Shigella* species. *Nat Commun*. 2018;9(1):1462.
18. Williamson DA, Chen MY. Emerging and Reemerging Sexually Transmitted Infections. Longo DL, urednik. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2023–32.
19. Bruijnesteijn Van Coppenraet LES, Dullaert-de Boer M, Ruijs GJHM, Van Der Reijden WA, Van Der Zanden AGM, Weel JFL, idr. Case–control comparison of bacterial and protozoan microorganisms associated with gastroenteritis: application of molecular detection. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(6):592.e9–592.e19.
20. Kotar, Tadeja, 2019, klinična uporabnost molekularnih metod dokazovanja povzročiteljev infekcijskih drisk pri odraslih [na spletu]. Doktorska disertacija. [citirano 2025 Mar 3]. Pridobljeno s: <https://repozitorij.uni-lj.si/IzpisGradiva.php?lang=slv&id=107356>.
21. Richardson D, Savary-Trathen A, Fitzpatrick C, Williams D. Estimated prevalence and associations of sexually transmissible bacterial enteric pathogens in asymptomatic men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2024;sextrans-2024-056183.
22. Hughes G, Silalang P, Were J, Patel H, Childs T, Alexander S, idr. Prevalence and characteristics of gastrointestinal infections in men who have sex with men diagnosed with rectal chlamydia infection in the UK: an ‘unlinked anonymous’ cross-sectional study. *Sex Transm Infect*. 2018;94(7):518–21.
23. Mitchell HD, Whitlock G, Zdravkov J, Olsson J, Silalang P, Bardsley M, idr. Prevalence and risk factors of bacterial enteric pathogens in men who have sex with men: A cross-sectional study at the UK’s largest sexual health service. *J Infect*. 2023;86(1):33–40.
24. O’Flanagan H, Siddiq M, Llewellyn C, Richardson D. Antimicrobial resistance in sexually transmitted *Shigella* in men who have sex with men: A systematic review. *Int J STD AIDS*. 2023;34(6):374–84.
25. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Increase in extensively-drug resistant *Shigella sonnei* infections in men who have sex with men in the EU/EEA and the UK – 23 February 2022. ECDC. Stockholm; 2022. [citirano 2024 Okt 10]. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-increase-extensively-drug-resistant-shigella-sonnei>.
26. Fischer N, Maex M, Mattheus W, Van Den Bossche A, Van Cauteren D, Laisnez V, idr. Genomic epidemiology of persistently circulating MDR *Shigella sonnei* strains associated with men who have sex with men (MSM) in Belgium (2013–19). *J Antimicrob Chemother*. 2021;77(1):89–97.

27. Mitchell H, Hughes G. Recent epidemiology of sexually transmissible enteric infections in men who have sex with men. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(1):50–6.
28. Public Health England (PHE). Multi-drug resistant *Shigella sonnei* cluster (CTX-M-27) probably associated with MSM: Information for healthcare professionals. PHE; 2019. [citirano 2024 Okt 10]. Dosegljivo na: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5c332d2740f0b66d100c2d4a/SHGLL-SONN_2018275.pdf.
29. Ingle DJ, Easton M, Valcanis M, Seemann T, Kwong JC, Stephens N, idr. Co-circulation of Multidrug-resistant *Shigella* Among Men Who Have Sex With Men in Australia. *Clin Infect Dis.* 2019;69(9):1535–44.
30. Mook P, McCormick J, Bains M, Cowley LA, Chattaway MA, Jenkins C, idr. ESBL-Producing and Macrolide-Resistant *Shigella sonnei* Infections among Men Who Have Sex with Men, England, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(11):1948–52.
31. Ingle DJ, Andersson P, Valcanis M, Barnden J, Da Silva AG, Horan KA, idr. Prolonged Outbreak of Multidrug-Resistant *Shigella sonnei* Harboring bla CTX-M-27 in Victoria, Australia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(12):e01518–20.
32. Public Health England (PHE). Sexually transmitted *Shigella* spp. in England: 2016 to 2023 [na spletu]. [citirano 2024 Okt 10]. Dosegljivo na: <https://www.gov.uk/government/publications/non-travel-associated-shigella-infections/sexually-transmitted-shigella-spp-in-england-2016-to-2023>.
33. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Spread of multidrug-resistant *Shigella* in EU/EEA among gay, bisexual and other men who have sex with men. ECDC; 2023.
34. Centers for Disease Control and Prevention Preventing *Shigella* Infection Among Sexually Active People. [citirano 2024 Okt 16]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/shigella/prevention/preventing-shigella-infection-among-sexually-active-people.html>.
35. Centers for Disease Control and Prevention. *Shigella* hypothesis generating questionnaire [na spletu]. [citirano 2024 Okt 16]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/shigella/pdf/Appendix-C-eng-508.pdf>.
36. Public Health England (PHE). Shigellosis: public health management and questionnaire [Na spletu]. Shigellosis: enhanced surveillance questionnaire. [citirano 2024 Okt 16]. Dosegljivo na: <https://www.gov.uk/government/publications/shigellosis-public-health-management-and-questionnaire>.
37. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni – letna in četrletna poročila. [citirano 2024 Okt 10]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-letna-in-cetrletna-porocila-arhiv/>.
38. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Letna poročila epidemiološkega spremljanja nalezljivih bolezni v Sloveniji. Letna poročila epidemiološkega spremljanja nalezljivih bolezni v Sloveniji. [citirano 2024 Okt 10]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/letna-porocila-epidemioloskega-spremljanja-nalezljivih-bolezni-v-sloveniji/>.
39. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance Atlas of Infectious Disease. Surveillance Atlas of Infectious Disease. Shigellosis. [citirano 2024 Okt 10]. Dosegljivo na: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.

VLOGA MOLEKULARNIH METOD PRI DIAGNOSTIKI SIFILISA

THE ROLE OF MOLECULAR METHODS IN THE DIAGNOSIS OF SYPHILIS

¹ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: tina.triglav@mf.uni-lj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Treponema pallidum*, sifilis, diagnostika, laboratorijski testi, molekularne metode

Sifilis je kronična bolezen z raznolikimi kliničnimi slikami, povzroča pa jo *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. Večinoma se prenaša s tveganim spolnim stikom, možen je prenos z nosečnice na plod prek posteljice. Diagnostika sifilisa je odvisna od kliničnih znakov in stadija bolezni, vključuje pa posredne in neposredne metode. Poglavitno vlogo v vseh stadijih bolezni ima še vedno posredna diagnostika sifilisa, ki se uporablja za potrjevanje verjetnih aktivnih okužb, za presejalno testiranje in spremljanje poteka zdravljenja. Za potrjevanje verjetne aktivne okužbe s *T. pallidum* je potrebno določiti prisotnost tako netreponemskih kot treponemskih protiteles. Neposredne metode za dokazovanje sifilisa vključujejo mikroskopijo v temnem polju, neposredne imunofluorescenčne teste za dokaz antigenov *T. pallidum* in molekularne metode za dokaz DNK *T. pallidum*. Molekularne metode, ki tarčno dokazujejo specifične gene *T. pallidum*, so pomembne zlasti v zgodnji fazi okužbe, hkrati imajo dopolnilno vlogo pri diagnostiki kongenitalnega sifilisa in nevrosifilisa. V prispevku povzemamo različne metode dokazovanja okužbe s *T. pallidum*, s poudarkom na uporabnosti molekularnih metod.

ABSTRACT

KEY WORDS: *Treponema pallidum*, syphilis, diagnostics, laboratory tests, molecular methods

Syphilis is a chronic disease with a diverse clinical presentation caused by *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. It is a sexually transmitted infection and vertical transmission is possible. The diagnosis of syphilis depends on the clinical symptoms and the stage of the disease. Serologic tests are used to confirm probable active infections, for screening, and for monitoring the course of treatment. To confirm a probable active infection with *T. pallidum*, the presence of both nontreponemal and treponemal antibodies should be determined. Direct detection tests include darkfield microscopy, direct immunofluorescence tests, and nucleic acid amplification tests. Molecular tests targeting specific *T. pallidum* genes are particularly important in the early phase of infection, and can be used as an adjunct test in the diagnosis of congenital syphilis and neurosyphilis. In this article, we summarize the various methods for detecting *T. pallidum* infection, with an emphasis on the role of molecular methods in the diagnosis of syphilis.

UVOD

Sifilis je kronična okužba, ki lahko povzroči spremembe v vsakem organskem sistemu. Povzroča jo spiroheta *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. Večinoma se sifilis prenaša s tveganim spolnim stikom, možen je prenos prek posteljice. Bolezen poteka v treh stadijih. Na vstopnem mestu okužbe najprej nastane papula, ki se razvije v nebolečo razjedo s trdimi robovi, trdi čankar (lat. *ulcus durum*). Pri več kot polovici bolnikov se neboleče povečajo področne bezgavke. Po treh do osmih tednih se zaradi hematogenega razsoja spirohet razvijejo znaki sekundarnega sifilisa, za katerega je ob splošnih bolezenskih znakih značilen kožno-služnični izpuščaj. Pogoste so tudi razjede v ustni votlini, generalizirana limfadenopatija in nastanek bradavicam podobnih lezij, imenovanih *condylomata lata*. Pri večini bolnikov se sekundarni stadij spontano zazdravi. Nastopi obdobje latentnega sifilisa, ki traja vse življenje. Obdobju brezsimptomnega latentnega sifilisa lahko sledi terciarni sifilis, ki se kaže s prizadetostjo različnih organskih sistemov. Možen je nastanek uničujočih granulomatoznih sprememb, ki jih imenujemo sifilitične gume, prizadetost srčno-žilnega sistema ali prizadetost osrednjega živčevja, nevrosifilis (1).

Pri mikrobiološki diagnostiki sifilisa uporabljamo neposredne in posredne metode (2). Poglavitno vlogo v vseh stadijih bolezni imajo še vedno posredne, torej metode

za določanje netreponemskih in treponemskih protiteles. Zaradi ponovne povečane pojavnosti sifilisa (3) je v zadnjih letih vse več poudarka na uporabi molekularnih testov, hitrih testov za testiranje ob bolniku (angl. *point-of-care testing*; POCT), na dokazovanju protiteles razreda IgM pri sumu na kongenitalni sifilis in sodobnejših pristopih k diagnostiki nevrosifilisa. V prispevku povzemamo različne metode dokazovanja okužbe s *T. pallidum*, s poudarkom na uporabnosti molekularnih metod.

NEPOSREDNA DIAGNOSTIKA SIFILISA

Neposredne metode za dokazovanje sifilisa vključujejo mikroskopijo v temnem polju, neposredne imunofluorescenčne teste za dokaz antigenov *T. pallidum* in molekularne metode za dokaz DNK *T. pallidum*. S pregledom nativnega mikroskopskega preparata brisa primarnih kožnih lezij z mikroskopijo v temnem polju lahko prepoznamo treponeme po značilni morfologiji in gibanju. Preiskava mora biti opravljena najpozneje 20 minut po odvzemu kužnine (4) these methods are divided into direct detection methods (animal inoculation, dark-field microscopy, etc.. Metoda zahteva usposobljenega in izkušenega mikroskopista, zato jo je priporočljivo izvajati v specializiranem laboratoriju zdravstvene ustanove, ki obravnava bolnike s spolno prenosljivimi okužbami. Bolniki s primarnim čankarjem, ki so mikroskopsko pozitivni, so lahko serološko še negativni. Zaradi prisotnosti kolenzalnih treponem mikroskopija ni primerna za pregledovanje razjed v ustih, manj zanesljiva je tudi pri pregledovanju preparatov rektalnih razjed. Za te kužnine je primerna uporaba molekularnih metod. Neposredni imunofluorescenčni test se zaradi slabše dostopnosti ustreznih reagentov opušča, čeprav ima večjo občutljivost in specifičnost v primerjavi z mikroskopijo v temnem polju, zlasti če v konjugatu uporabimo monoklonska protitelesa (5). V redkih primerih seronegativnih bolnikov lahko imunohistokemijsko barvanje s poliklonskimi protitelesi pripomore k histopatološki diagnozi sekundarnega in terciarnega sifilisa, za odkrivanje treponem v koži ter v razjedah sluznic in tkiv, večinoma pri HIV-pozitivnih bolnikih (6).

MOLEKULARNE METODE

Sodobne metode neposrednega dokazovanja *T. pallidum* temeljijo na pomnoževanju vrstno specifičnih nukleotidnih zaporedij DNK z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR). Za namen dokazovanja genoma *T. pallidum* v kužnini je bilo razvitih in ovrednotenih več vrst molekularnih testov za različne kužnine, kot so bris izcedka iz primarnih in sekundarnih lezij, tkivo ali telesne tekočine, odvzete bolnikom v različnih stadijih bolezni. Poleg klasičnega PCR in PCR v realnem času metode vključujejo vgneždeni PCR (angl. *nested PCR*, nPCR), kvantitativni PCR (angl. *quantitative PCR*, qPCR) in PCR z reverzno transkripcijo (angl. *reverse*

transcription PCR, RT-PCR). Z večino teh testov dokazujemo vrstno specifične gene za površinske lipoproteine ali gene, vključene v podvojevanje DNK. Tarčna gena, ki se ju najpogosteje pomnožuje s PCR, sta *tpp47* (*T. pallidum* 47 kDa lipoprotein) in *polA* (DNK polimeraza I), redkeje *tmpA* (treponemalni membranski protein A) in *bmp* (bazični membranski protein) (5, 7). nPCR ima lahko pomembno dopolnilno vlogo pri diagnostiki nevrosifilisa (8). qPCR je metoda za kvantifikacijo DNK *T. pallidum*, s katero lahko dobimo vpogled v kinetiko okužbe (9). Opisan je visoko občutljiv in specifičen RT-PCR, ki dokazuje regijo gena za 16S rRNA *T. pallidum* in se uporablja predvsem v raziskovalne namene (10). Opisan je tudi PCR v realnem času, ki dokazuje gen za 23S rRNA v brisih rektuma in žrela, ki so ga avtorji za izboljšanje občutljivosti presejalnega testiranja uporabili v kombinaciji s serološkimi testi pri moških, ki imajo spolne odnose z moškimi, torej v populaciji z visokim tveganjem (11). Pred kratkim je bil opisan tudi kapljični digitalni PCR za dokazovanje *T. pallidum* iz slin (12).

Poleg tarčnih PCR je za dokaz genoma *T. pallidum* na voljo tudi hkratni PCR za sočasno sindromsko diagnostiko pogostih ulceroznih spolno prenosljivih okužb iz brisov genitalnih razjed. Nobena od naštetih molekularnih metod trenutno ni odobrena s strani Ameriškega vladnega urada za hrano in zdravila angl. *Food and Drug Administration*, FDA), kar omejuje njihovo uporabo v mikrobioloških laboratorijih (7).

Večina testov PCR temelji na dokazovanju genov *tpp47* in/ali *polA*, saj imajo visoko specifičnost, med 97 in 100 %, medtem ko je občutljivost v veliki meri odvisna od vrste kužnine in stadija okužbe (13–15) (Preglednica 1). Najvišja je pri primarnih lezijah (75–95 % za *tpp47* in 72–87 % za *polA*), medtem ko je nižja pri sekundarnem sifilisu (20–86 % za *tpp47* in 44 % za *polA*) (Preglednica 1) (5). Razlike v občutljivosti so vsaj deloma odsev različnih pristopov k odvzemu kužnin (postržek kožne spremembe, bris eksudata). Dodaten vpliv ima uporaba različnih referenčnih standardov (klinična diagnoza sifilisa, serološka diagnostika ali rezultati mikroskopije v temnem polju) ter upoštevanje različnih nacionalnih smernic za opredelitev stadija bolezni (5, 7).

Preglednica 1. Povzetek značilnosti testov PCR za molekularni dokaz *T. pallidum* v kužnini pri odraslih (5).

vrsta kužnine	stadij sifilisa	občutljivost PCR (%)		specifičnost PCR (%)	
		tpp47	polA	tpp47	polA
bris izcedka lezije	primarni	75–95	72–87	98–100	98–98
	sekundarni	20–86	44	np	np
biopsija lezije	sekundarni	26–75	67	100	np
likvor	nevrosifilis	50–77	70	100	100
polna kri/ serum/ plazma	primarni	12–55	50	100	100
	sekundarni	15–47	44–45	100	100
	latentni	0–44	0–62	100	np

np: ni podatka

KLINIČNA UPORABNOST NEPOSREDNE MOLEKULARNE DIAGNOSTIKE

Diagnostično so molekularne metode uporabne predvsem v zgodnji fazi bolezni, za izcedke iz razjed, ko so serološki testi lahko še negativni. Čeprav so molekularne metode zelo občutljive za dokazovanje DNK *T. pallidum* v primarnih lezijah sifilisa, je njihova občutljivost nižja pri sekundarnem sifilisu, kjer imajo omejeno dodatno vrednost. Uporaba molekularnih metod dopolnjuje serološke teste tudi pri diagnostiki kongenitalnega sifilisa in nevrosifilisa, kjer pa moramo upoštevati, da negativen rezultat zaradi omejene občutljivosti ne izključuje okužbe. Zaradi nizke občutljivosti uporaba PCR ni priporočljiva za vzorce krvi (5, 7).

Nevrosifilis ostaja diagnoza, ki jo je zaradi nespecifičnih kliničnih manifestacij in težavne serološke diagnostike težko postaviti, zato so molekularne metode dodatno orodje za pomoč pri diagnozi nevroinvazivne bolezni. V eni od pomembnejših raziskav so Castro in sodelavci ocenjevali uporabnost molekularnih metod pri 124 bolnikih z reaktivnimi serološkimi testi. Z uporabo Evropskih smernic za zdravljenje sifilisa iz leta 2008 so opredelili 33 bolnikov, ki so izpolnjevali kriterije za nevrosifilis. Med temi bolniki je bilo 25 (76 %) in 23 (70 %) od 33 bolnikov z nevrosifilisom ter 12 (13 %) in 7 (8 %) od 91 bolnikov brez nevrosifilisa pozitivnih na *tpp47* oziroma *polA* (13). V raziskavi Gayet-Ageron in sodelavcev, kjer so avtorji želeli opredeliti uporabnost molekularnih metod v različnih kužninah, so z dokazovanjem gena *tpp47* s PCR v likvorju šestih bolnikov z diagnozo nevrosifilisa na podlagi smernic in meril Centra za nadzor in preprečevanje bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*,

CDC), dokazali 3 pozitivne (16). Rezultati kažejo, da ima PCR iz likvorja za sicer nižjo občutljivost kot PCR iz lezij za dokaz primarnega sifilisa, vendar ima kljub temu vlogo kot pomožni test za diagnozo nevrosifilisa.

Ne glede na stopnjo bolezni so molekularni testi slabo občutljivi za dokazovanje DNK *T. pallidum* v polni krvi, serumu ali plazmi, saj se občutljivost giblje od 0 % do 55 % za *tpp47* oziroma od 0 % do 62 % za *poA* (Preglednica 1) (5, 16, 17). Pri odraslih s primarno, sekundarno ali latentno okužbo molekularni testi iz krvi ne morejo zanesljivo izključiti okužbe. Zanimivo je, da se občutljivost precej izboljša ob odvzemu kapilarne krvi iz ušesne mečice, saj znaša med 54 in 66 % (18).

Molekularni testi iz seruma ali polne krvi so smiselni pri novorojencih s sumom na kongenitalni sifilis, kjer je občutljivost precej višja, od 67 do 94 % (19). Več raziskav je potrdilo uporabnost molekularnega testiranja z dokazovanjem gena *tpp47* v amnijski tekočini za diagnozo kongenitalnega sifilisa. Metoda ima visoko občutljivost (od 75 do 100 %), še posebno v primerih, ko se testira tako amnijska tekočina kot tudi likvor in kri novorojenca (7).

POSREDNA DIAGNOSTIKA SIFILISA

Neposredno diagnostiko sifilisa pomembno dopolnjujejo metode posrednega dokazovanja – serološka diagnostika sifilisa. Pri posredni diagnostiki lahko določimo verjetno diagnozo sifilisa z dokazovanjem prisotnosti protiteles, ki jih imunski sistem tvori kot odgovor na stik s *T. pallidum*. Neposredni dokaz *T. pallidum* pogosto ni mogoč, pomemben je predvsem v zgodnji fazi bolezni. Dejavniki, ki dodatno otežujejo neposredno diagnostiko sifilisa, so zahtevna kultivacija *T. pallidum* ter sama narava okužbe (okužba je sistemska in ima latentno obdobje). Seveda pa tudi posredna diagnostika sifilisa ni brez pomanjkljivosti. Rezultati seroloških testov so na začetku okužbe (pred začetkom tvorjenja ustreznih protiteles) negativni oziroma nereaktivni, zato takrat uporabljamo neposredne diagnostične metode. Možna je tudi navzkrižna reaktivnost protiteles (pogosto pri avtoimunskih boleznih ali po prebolelih drugih okužbah (20, 21).

NETREPONEMSKA IN TREPONEMSKA PROTITELESA

Pri posredni diagnostiki sifilisa razlikujemo med netreponemskimi in treponemskimi protitelesi. Treponemska protitelesa so usmerjena neposredno proti treponemskim antigenom. Nasprotno pa netreponemska protitelesa niso usmerjena proti *T. pallidum*, ampak proti lipidnim antigenom (kardiolipin, lecitin, holesterol). Ti antigeni izhajajo iz poškodovanih celic gostitelja ali pa so posledica vezave treponem

v tkivu, ki inertne lipide spremeni v antigene. Netreponemska protitelesa tako odražajo posledice delovanja *T. pallidum* v telesu. Treponemska protitelesa se po okužbi v telesu gostitelja pojavijo prva, v nekaj tednih po okužbi in okvirno tri do štiri tedne pred netreponemskimi protitelesi. Prisotnost netreponemskih protiteles se s časom opazno zniža (bodisi z zdravljenjem ali napredovanjem bolezni v poznejše stadije). Treponemska protitelesa lahko ostanejo v gostitelju vse življenje, zato jih samostojno ne uporabljamo za ocenjevanje aktivnosti okužbe ali poteka zdravljenja (22–24).

METODE ZA DOLOČANJE NETREPONEMSKIH IN TREPONEMSKIH PROTITELES

Za zagotavljanje celovite diagnostične obravnave na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo uporabljamo različne metode. Netreponemska protitelesa določamo z uporabo dveh testov: test RPR (angl. *Rapid Plasma Reagin*) in test VDRL (angl. *Venereal Disease Research Laboratory*). Test RPR je flokulacijski test, primeren za krvne vzorce. Na delce oglja je vezana mešanica kardiolipina, holesterola in lecitina (antigen VDRL), na katere se vežejo morebitna netreponemska protitelesa v vzorcu. Test VDRL pa je prilagojena različica flokulacijskega testa, ki se uporablja v primeru testiranja likvorja ob sumu na nevrosifilis.

Pri določanju treponemskih protiteles uporabljamo štiri metode. Test TPHA (angl. *T. pallidum haemagglutination*) temelji na principu posredne hemaglutinacije, kjer so ptičji eritrociti prevlečeni z očiščenimi antigeni *T. pallidum*. Kot presejalni test uporabljamo encimsko imunski test s kemiluminiscenco (CIA). Z obema testoma (tako TPHA kot CIA) dokazujemo celokupna treponemska protitelesa razredov IgM in IgG. Za potrditev treponemskih protiteles razreda IgG izvedemo test imunskega pivnanja INNO-LIA Syphilis Score. Kot dopolnilno preiskavo lahko izvedemo še določanje treponemskih protiteles razreda IgM z encimsko imunskim testom. Diagnostična vrednost testa je omejena, saj so treponemska protitelesa razreda IgM lahko znak nedavne okužbe, pri nekaterih posameznikih pa so prisotna tudi v latentnem in poznem obdobju sifilisa (22).

KLINIČNA UPORABNOST POSREDNE DIAGNOSTIKE

Posredna diagnostika sifilisa se uporablja za potrjevanje verjetnih aktivnih okužb, za presejalno testiranje in spremljanje poteka zdravljenja. Za potrjevanje verjetne aktivne okužbe s *T. pallidum* je potrebno določiti prisotnost tako netreponemskih kot treponemskih protiteles. Glede na razlog napotitve pacienta na testiranje se uporabi vstopni algoritem testiranja. Pri simptomatskih osebah in asimptomatskih osebah z

visoko stopnjo tveganja za okužbo izvedemo netreponemski (RPR) in treponemski (TPHA) test. Pri presejalnem testiranju (osebe z nižjo stopnjo tveganja) izvedemo treponemski presejalni test (CIA).

Če je rezultat pozitiven, naknadno izvedemo še testa RPR in TPHA, saj samo s prisotnostjo treponemskih protiteles ne moremo ločevati med aktivnim sifilisom in zdravljeno okužbo. Pozitiven rezultat netreponemskega testa ob negativnem rezultatu treponemskega testa nakazuje lažno pozitivno stanje, medtem ko pozitiven rezultat treponemskih protiteles brez prisotnosti netreponemskih protiteles kaže na morebitno zgodnjo okužbo ali pa zdravljeno okužbo. Ob prvi zaznani verjetni okužbi zato izvedemo še potrditveni test LIA in določimo treponemska protitelesa razreda IgM. Kot že omenjeno, je diagnostična vrednost testiranja treponemskih protiteles razreda IgM pri odraslih omejena. Diagnostično pomembnejše je določevanje protiteles razreda IgM pri novorojenčkih in diagnostiki kongenitalnega sifilisa. Dokaz treponemskih protiteles razreda IgM v krvi otrok mater s sifilisom, odkritim med nosečnostjo, je diagnostičen za kongenitalni sifilis (1, 23).

Aktivnost sifilisa in učinke zdravljenja spremljamo s testiranjem RPR in TPHA v okvirnih časovnih razmikih enega meseca, treh mesecev in nato enkrat na pol leta. Testiranje izvajamo, dokler titer netreponemskih protiteles ni negativen ali ne doseže nizkih vrednosti v dveh letih (v odsotnosti novega tveganja) (21).

GENOTIPIZACIJA *T. pallidum*

Sposobnost razlikovanja med sevi *T. pallidum* nam omogoča vpogled v epidemiologijo in geografsko porazdelitev genetskih podrazličic *T. pallidum*, s tem pa pridobimo pomembne podatke za izboljšanje nadzora in obvladovanja okužb (25). Tipizacija *T. pallidum* iz kliničnih vzorcev pomaga pri razlikovanju primerov ponovitve bolezni od primerov ponovne okužbe, razlikuje med sevi, povezanimi z določenimi kliničnimi manifestacijami (npr. nevroinvazivni proti nenevroinvazivnim sevom), in prispeva k boljšemu razumevanju patogeneze in načinov prenosa patogena (26).

Glede na genetsko raznolikost se *T. pallidum* subsp. *pallidum* deli v dve filogenetski skupini, sev Nichols in sev Street Strain 14 (SS14). Sev Nichols predstavlja približno 20 % okužb v svetovnem merilu, sev SS14 pa približno 80 % (25). Molekularna tipizacija je pomembno orodje za razumevanje biologije treponem, saj nam omogoča določanje raznolikosti treponem, ki krožijo v populaciji, kot tudi dinamiko prenosov okužb. CDC je leta 1998 uvedel tipizacijsko shemo z določanjem števila ponovitev dolžine 60 bp znotraj gena *arp* ter sekvenciranjem dela gena *tpr* za razlikovanje med

podtipi *T. pallidum*. Obstoječo shemo so še dopolnili s sekvenciranjem dela gena *tp0548*. Obe shemi sta tako omogočili identifikacijo številnih povezav med podtipi in določeno klinično sliko (npr: tip 14d/f in nevrosifilis). Zaradi nekaterih slabosti tipizacijske sheme (slabo pomnoževanje gena *tpr*, nestabilnost lokusov *arp* in *tpr*) so uvedli molekularno tipiziranje s sekvenciranjem dodatnih genov *tp0136* in *tp0548* ter gena za 23S rRNA. Z večanjem prevalence seva SS14 po svetu so uvedli še dodatno sekvenciranje gena *tp0705*. S tipizacijo na osnovi zaporedij več lokusov (angl. *multilocus sequence typing*, MLST) se je močno povečala resolucija genotipov, predvsem seva SS14. Povečalo se je tudi število uspešno tipiziranih izolatov, omogočena je bila filogenija treponem, s čimer so ločili *T. pallidum* subsp. *pallidum* od ostalih podvrst, in sledenje okužbam (27).

V zadnjih letih je bil opazen močan porast primerov sifilisa v številnih visoko razvitih deželah. Pri zdravljenju sifilisa do zdaj še ni bilo opisane odpornosti proti penicilinu, so pa bili poročani primeri genotipske odpornosti in neuspešnega zdravljenja z makrolidi. Odpornost proti makrolidom je določena z eno ali dvema nukleotidnima spremembama (SNP) v genu za 23S rRNA (28), ki ju najdemo pri 90 % vzorcev seva SS14 in 25 % vzorcev seva Nichols (29). Vzorci seva SS14 prvotno niso imeli ene ali obeh mutacij gena za 23S rRNA. Domneva se, da je k temu prispevala široka uporaba azitromicina za zdravljenje sifilisa in ostalih sočasno prisotnih bakterijskih okužb (29).

TESTIRANJE OB BOLNIKU (POCT)

Poleg POCT za neposredno dokazovanje treponem, kot je mikroskopija v temnem polju, obstajajo tudi POCT za posredno dokazovanje okužbe. Večina temelji na imunokromatografski metodi, rezultat je na voljo v manj kot 30 minutah (24). Ti testi so učinkoviti pri zaznavanju protiteles proti *T. pallidum* iz vzorcev seruma, plazme ali krvi, z občutljivostjo od 85 do 98 % in specifičnostjo med 93 in 98 % (5). Trenutno ima odobritev FDA le en test, Syphilis Health Check (Trinity Biotech, Bray, Irska).

Večina treponemskih POCT ne ločuje med aktivno ali preteklo okužbo, kar lahko potencialno privede do čezmernega zdravljenja, vendar pa obstaja komercialno dostopen test, ki dokazuje treponemska in netreponemska protitelesa, DPP Syphilis Screen and Confirm Assay (Chembio Diagnostics, Medford, ZDA). Pri testu je občutljivost dokazovanja netreponemskih protiteles nižja pri vzorcih z nizkim titrom RPR (30). POCT so stroškovno učinkoviti, hitri in preprosti za izvedbo, vendar lahko pride do napačnih interpretacij rezultatov, predvsem kadar teste izvajajo neusposobljeni izvajalci, zato je ključnega pomena izvajanje nadzora kakovosti (24).

Molekularne metode, ki tarčno dokazujejo specifične gene *T. pallidum*, najpogosteje *tpp47* in *poLA*, so pomembne zlasti v zgodnji fazi okužbe, hkrati imajo dopolnilno vlogo pri diagnostiki kongenitalnega sifilisa in nevrosifilisa. PCR ima visoko specifičnost, občutljivost pa je močno odvisna od stadija bolezni in vrste kužnine. Zaradi splošne dostopnosti, nižjih stroškov in visoke občutljivosti serološke diagnostike v vseh stadijih sifilisa molekularna diagnostika ne more nadomestiti seroloških testov, vendar je kljub temu pomembna dopolnilna metoda, zlasti v primerih, ko so serološki rezultati nejasni.

LITERATURA

1. Peeling RW, Mabey D, Chen XS, et al. Syphilis. The Lancet. 2023; 402: 336–46.
2. Dimnik J, Benko M, Hosta V, et al. Malignant Syphilis in a Female Patient: A Case Report and Mini-Review. Trop Med Infect Dis. 2022; 7 (3): 47.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: ECDC. 2024 [citirano 2024 Sept 25]. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-annual-epidemiological-report-20224>.
4. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. Clin Microbiol Rev. 1995; 8 (1): 1–21.
5. Theel ES, Katz SS, Pillay A. Molecular and Direct Detection Tests for *Treponema pallidum* Subspecies *pallidum*: A Review of the Literature, 1964–2017. Clin Infect Dis. 2020; 71 (Suppl 1): S4–12.
6. Müller H, Eisendle K, Bräuninger W, et al. Comparative analysis of immunohistochemistry, polymerase chain reaction and focus-floating microscopy for the detection of *Treponema pallidum* in mucocutaneous lesions of primary, secondary and tertiary syphilis. Br J Dermatol. 2011; 165 (1): 50–60.
7. Papp JR, Park IU, Fakile Y, et al. CDC Laboratory Recommendations for Syphilis Testing, United States, 2024. MMWR Recomm Rep 2024; 73 (No. RR-1): 1–32. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7301a1>.
8. Vanhaecke C, Grange P, Benhaddou N, et al. Clinical and Biological Characteristics of 40 Patients With Neurosyphilis and Evaluation of *Treponema pallidum* Nested Polymerase Chain Reaction in Cerebrospinal Fluid Samples. Clin Infect Dis. 2016; 63 (9): 1180–6.
9. Tipple C, Hanna MOF, Hill S, et al. Getting the measure of syphilis: qPCR to better understand early infection. Sex Transm Infect. 2011; 87 (6): 479–85.
10. Centurion-Lara A, Castro C, Shaffer JM, et al. Detection of *Treponema pallidum* by a sensitive reverse transcriptase PCR. J Clin Microbiol. 1997; 35 (6): 1348–52.
11. Golden M, O'Donnell M, Lukehart S, et al. *Treponema pallidum* Nucleic Acid Amplification Testing To Augment Syphilis Screening among Men Who Have Sex with Men. J Clin Microbiol. 2019; 57 (8): 10.1128/jcm.00572–19.
12. Wang C, Hu Z, Zheng X, et al. A New Specimen for Syphilis Diagnosis: Evidence by High Loads of *Treponema pallidum* DNA in Saliva. Clin Infect Dis. 2020; 73 (9): e3250–8.
13. Castro R, Águas MJ, Batista T, et al. Detection of *Treponema pallidum* Sp. *Pallidum* DNA in Cerebrospinal Fluid (CSF) by Two PCR Techniques. J Clin Lab Anal. 2016; 30 (5): 628–32.
14. Orle KA, Gates CA, Martin DH, et al. Simultaneous PCR detection of *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, and herpes simplex virus types 1 and 2 from genital ulcers. J Clin Microbiol. 1996; 34 (1): 49–54.

15. Palmer HM, Higgins SP, Herring AJ, et al. Use of PCR in the diagnosis of early syphilis in the United Kingdom. *Sex Transm Infect.* 2003; 79 (6): 479–83.
16. Gayet-Ageron A, Ninet B, Toutous-Trellu L, et al. Assessment of a real-time PCR test to diagnose syphilis from diverse biological samples. *Sex Transm Infect.* 2009; 85 (4): 264–9.
17. Marfin AA, Liu H, Sutton MY, et al. Amplification of the DNA polymerase I gene of *Treponema pallidum* from whole blood of persons with syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2001; 40 (4): 163–6.
18. Lu Y, Wu Q, Wang L, et al. Molecular epidemiological survey of *Treponema pallidum* in pregnant women in the Zhabei District of Shanghai. *J Med Microbiol.* 2017; 66 (4): 391–6.
19. Michelow IC, Wendel GD, Norgard MV, et al. Central nervous system infection in congenital syphilis. *N Engl J Med.* 2002; 346 (23): 1792–8.
20. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The Modern Epidemic of Syphilis. *N Engl J Med.* 2020; 382 (9): 845–54.
21. Janier M, Unemo M, Dupin N, et al. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021; 35 (3): 574–88.
22. Luo Y, Xie Y, Xiao Y. Laboratory Diagnostic Tools for Syphilis: Current Status and Future Prospects. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 10:574806.
23. Bešić H, Grosek S, Simčič S, et al. Diagnosticiranje kongenitalnega sifilisa pri novorojenčku: pregled literature in prikaz primera. *Zdrav Vestn.* 2022; 91: 412–19.
24. Satyaputra F, Hendry S, Braddick M, et al. The Laboratory Diagnosis of Syphilis. *J Clin Microbiol.* 2021; 59 (10): e00100–21.
25. Beale MA, Marks M, Cole MJ, et al. Global phylogeny of *Treponema pallidum* lineages reveals recent expansion and spread of contemporary syphilis. *Nat Microbiol.* 2021; 6 (12): 1549–60.
26. Seña AC, Matoga MM, Ligang Y, et al. Clinical and genomic diversity of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* to inform vaccine research: an international, molecular epidemiology study. *Lancet Microbe.* 2024; 5: 100871.
27. Liu D, He SM, Zhu XZ, et al. Molecular Characterization Based on MLST and ECDC Typing Schemes and Antibiotic Resistance Analyses of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* in Xiamen, China. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 618747.
28. Beale MA, Marks M, Sahi SK, et al. Genomic epidemiology of syphilis reveals independent emergence of macrolide resistance across multiple circulating lineages. *Nat Commun.* 2019; 10: 3255.
29. Arora N, Schuenemann VJ, Jäger G, et al. Origin of modern syphilis and emergence of a pandemic *Treponema pallidum* cluster. 2016; 2: 16245.
30. Vargas SK, Qquellon J, Vasquez F, et al. Laboratory Evaluation of the DPP Syphilis Screen & Confirm Assay. *Microbiol Spectr.* 2022; 10 (3): e02642–21.

HEPATITIS A KOT SPOLNO PRENOSLJIVA OKUŽBA

HEPATITIS A AS SEXUALLY TRANSMITTED INFECTION

¹Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

²Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana in Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

KORESPONDENCA: mario.poljak@mf.uni-lj.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *hepatitis A, HAV, spolni prenos, spremljanje nalezljivih bolezni, moški, ki imajo spolne odnose z moškimi*

Okužba z virusom hepatitisa A (HAV) je izjemno prenosljiva, prenaša se fekalno-oralno z zaužitjem kontaminirane hrane/vode ali s tesnimi stiki z okuženimi (tudi spolnimi), redko z okuženo krvjo. Pri otrocih običajno poteka brez simptomov, medtem ko se pri odraslih pogosto izrazi kot akutni hepatitis. Pojavnost je povezana s socialnoekonomskim statusom. V razvitih državah je tveganje omejeno na določene skupine, kot so popotniki, moški, ki imajo spolne odnose z moškimi (MSM), osebe, ki injicirajo droge, in migranti. Okužbo potrdimo z dokazom protiteles anti HAV IgM v krvi, HAV RNK v krvi/blatu in/ali antigena HAV v blatu.

Ob izbruhih je priporočljiva tipizacija virusa z določanjem nukleotidnega zaporedja regije VP1/2A. Na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo MF UL smo med 1. 1. 2010–30. 7. 2024 dokazali prisotnost protiteles anti HAV IgM pri 214 oseb. V letih 2017–2019 in 2022 je bil delež moških $\geq 58\%$, kar kaže na prenose tudi med MSM. Filogenetska analiza 112 nukleotidnih zaporedij HAV iz obdobja 2017–2024 je razkrila največjo skupino s 46 slovenskimi zaporedji iz 2022, povezanimi z izbruhom na Madžarskem (2707092_HUN_P1), s 63-odstotnim deležem moških. Sledile so filogenetske skupine s povezavo z izbruhom VRD_521_2016 (13 oseb iz 2017, 69 % moških), RIVM_HAV16_090 (devet oseb iz 2017–2019, 55 % moških) in V16_25801 (pet oseb iz 2017, vsi moški). Tako kot v ostalih razvitih državah so MSM

tudi pri nas skupina z visokim tveganjem za okužbo s HAV. Okužbo preprečujemo z ustreznimi higienskimi in sanitarnimi standardi, s hitrim prepoznavanjem izbruhov in preprečevanjem širjenja ter cepljenjem, ki je v Sloveniji za MSM brezplačno.

ABSTRACT

KEY WORDS: *hepatitis A, HAV, sexual transmission, surveillance of infectious diseases, men who have sex with men*

Hepatitis A virus (HAV) is highly contagious, transmitted primarily through fecal-oral route, either via contaminated food/water or close contacts (including sexual). While usually asymptomatic in children, it can manifest as severe acute disease in adults. The incidence of HAV is linked to socioeconomic status; in developed nations, most adults are susceptible, yet the infection risk is low and confined to specific groups, such as travellers to high-endemic countries, men who have sex with men (MSM), people who inject drugs, and migrants. A confirmed case of HAV requires the detection of anti HAV IgM antibodies in blood, HAV RNA in blood or stool, and/or HAV antigen in stool. During outbreaks, virus typing via VP1/2A sequencing is recommended. From 1 January 2010 to 30 July 2024, anti HAV IgM antibodies were detected in 214 individuals at the Institute of Microbiology and Immunology MF, UL.

Notably, from 2017–2019 and in 2022, HAV infections were predominant among males ($\geq 58\%$), indicating some transmission within the MSM community. Phylogenetic analysis of 112 HAV sequences from 2017–2024 revealed a significant cluster of 46 Slovenian sequences from 2022 linked to a Hungarian outbreak (2707092_HUN_P1), with 63% male representation. Additional clusters included VRD_521_2016 (13 cases from 2017, 69% male), RIVM_HAV16_090 (9 cases from 2017–2019, 55% male), and V16_25801 (5 cases from 2017, all male). As in other developed countries, MSM remain a highly vulnerable group in Slovenia. Prevention relies on maintaining proper hygiene, rapid outbreak identification, spread prevention, and vaccination, which is provided free to MSM in Slovenia.

Hepatitis A je bolezen jeter, ki jo povzroča okužba z virusom hepatitisa A (HAV). Gre za majhen virus s pozitivno usmerjenim enovijačnim genomom RNK, ki ga uvrščamo v rod *Hepatovirus* in družino *Picornaviridae*. Poznamo devet vrst HAV (A–I), izmed katerih lahko le vrsta A okuži človeka. Bolezen pri ljudeh lahko povzročijo zgolj trije genotipi vrste A (I, II, in III), ki jih naprej delimo na več podtipov (IA, IB, IC, IIA, IIB, IIIA in IIIB) (1).

Okužba s HAV je izjemno prenosljiva, saj se virus izloča v blato v velikih količinah (do 10^9 kopij/gram) (2). Najpogostejše se prenaša fekalno–oralno z zaužitjem kontaminirane hrane ali vode in s tesnimi stiki z okuženo osebo, lahko tudi s spolnimi stiki med moškimi, ki imajo spolne odnose z moškimi (angl. *men who have sex with men*, MSM), izredno redko z okuženo krvjo. Pri otrocih je okužba večinoma brezsimptomna, pri odraslih pa lahko poteka z blagimi, neznačilnimi simptomi in znaki. Običajno pa se po inkubacijskem obdobju od dveh do sedmih tednov pojavi blago potekajoč akutni hepatitis, za katerega so sprva značilni utrujenost, včasih tudi povišana telesna temperatura, bolečine v sklepih in izguba apetita, nato pa siljenje na bruhanje oziroma bruhanje, tiščéča bolečina v trebuhu in zlatenica (3). V nasprotju s hepatitisom B in C, hepatitis A ne povzroča kronične bolezni jeter, vendar lahko v redkih primerih (< 1 %) vodi v razvoj fulminantnega hepatitisa z obsežno nekrozo jeter in odpovedjo delovanja organa, ki se lahko konča s smrtjo (4).

Ocenjujejo, da se s HAV vsako leto okuži več kot 150 milijonov oseb (1). V letu 2021 je bilo evidentiranih 27.000 smrti kot posledica akutnega hepatitisa A (5). Čeprav je HAV razširjen po vsem svetu, je pojavnost hepatitisa A močno povezana s higiensko–sanitarnimi razmerami in socialnoekonomskim statusom prebivalstva. V zadnjem času imajo večino primerov akutne okužbe s HAV in smrti zaradi HAV v Jugovzhodni Aziji, Afriki in v vzhodnem Sredozemlju. V večini držav v razvoju se osebe s HAV okužijo že pred starostjo petih let, okužba pa praviloma poteka brezsimptomno in zagotavlja dosmrtno imunost. V takšni populaciji je zato le malo odraslih oseb dovzetnih za okužbo. V državah, kjer se higiensko–sanitarne razmere in standard prebivalstva izboljšujejo, pa se zvišuje starost oseb, ki se v otroštvu še niso okužile s HAV, in se zato paradoksalno povečuje pojavnost okužbe s simptomatskim potekom. V razvitih državah je večina odraslih oseb dovzetna za okužbo, vendar je tveganje zanj majhno in omejeno na določene skupine, kot so popotniki v visoko endemične dežele, MSM, osebe, ki injicirajo droge, brezdomci in zaporniki. Občasno se pojavljajo sporadični izbruhi okužbe s HAV, katerih izvor je kontaminirana hrana (na primer školjke, jagode, solata), uvožena iz dežel z visoko pojavnostjo okužbe s HAV (1).

Okužbo preprečujemo z ustreznimi higienskimi in sanitarnimi standardi, s hitrim prepoznavanjem izbruhov in z ukrepi za preprečevanje nadaljnega širjenja okužbe ter seveda s predizpostavitvenim cepljenjem (1). Smiselnost in stroškovna učinkovitost cepljenja oseb proti hepatitisu A je odvisna od pojavnosti okužbe s HAV v državi. V državah z visoko pojavnostjo HAV se večina oseb okuži že v otroštvu, kar močno zmanjšuje tveganje za pojav primerov simptomatsko potekajočega hepatitisa A med adolescenti in odraslimi. V državah, kjer se znatno izboljšujejo higiena, sanitacija ter socialnoekonomski status prebivalstva, se povečuje število odraslih oseb, dovzetnih za okužbo s HAV. Tam naj bi bil širokopotezen program cepljenja otrok stroškovno učinkovit, zato ga Svetovna zdravstvena organizacija (angl. *World Health Organisation*, WHO) priporoča. V državah z razmeroma nizko pojavnostjo hepatitisa A (večina evropskih držav, vključno s Slovenijo) se priporoča predizpostavitveno cepljenje oseb z večjim tveganjem za okužbo ali hujši potek bolezni, kot so popotniki v dežele z visoko pojavnostjo HAV, MSM, osebe, ki injicirajo droge, zaposleni v panogah, kjer je večje tveganje za okužbo (komunalni delavci, laboratorijsko osebje), brezdomci, migranti, begunci, zaporniki, bolniki s kroničnimi jetrnimi boleznimi in osebe, ki živijo s HIV (6, 7).

Za preprečevanje hepatitisa pri osebah, ki so bile že izpostavljene okužbi s HAV, pa glede na priporočila izvajamo poizpostavitveno cepljenje, najbolje čim prej po izpostavitvi oziroma največ 14 dni po njej (8).

LABORATORIJSKA DIAGNOSTIKA HEPATITISA A

Laboratorijska diagnostika akutnega ali nedavnega hepatitisa A temelji na dokazu prisotnosti protiteles anti HAV IgM, običajno sočasno z zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov alanin-aminotransferaze (ALT) in aspartat-aminotransferaze (AST) (1). Protitelesa anti HAV IgM lahko zaznamo v krvi 5–10 dni pred pojavom simptomov oziroma znakov bolezni in ostanejo zaznavna 4–6 mesecev. Po drugi strani lahko protitelesa anti HAV IgG zaznamo 2–4 tedne po okužbi in ostanejo zaznavna v krvi več desetletij oziroma v večini primerov dosmrtno. Prisotnost protiteles anti HAV ne omogoča razločevanja med nedavno/preteklo okužbo ter zaščito po cepljenju, saj gre v obeh primerih za nevtralizacijska protitelesa, ki ščitijo pred ponovno okužbo (1, 9). Humoralni imunski odziv na HAV vključuje tudi nastanek protiteles anti HAV IgA, ki jih lahko zaznamo v slini, blatu, serumu in urinu, vendar nimajo posebne vloge v diagnostiki okužbe (10).

Aktivno okužbo s HAV lahko potrdimo z molekularnim dokazom virusnega genoma z uporabo verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) v

realnem času (angl. *real-time PCR*) oziroma lahko izključimo morebiten lažno pozitiven rezultat anti HAV IgM. Prisotnost HAV RNK lahko določamo v krvi, blatu ali kontaminirani hrani in odpadnih vodah (1).

SPREMLJANJE IZBRUHOV HEPATITISA A V EVROPI

Države Evropske unije in Evropskega gospodarskega prostora (EU/EEA) poročajo letne primere hepatitisa A v sistem evropskega spremljanja TESSy (11). Namen spremljanja je opazovanje trendov, zaznava skupin z večjim tveganjem za okužbo, določitev izvora okužbe in načinov prenosa skozi čas in skozi celotno območje EU/EEA, ocenjevanje uspešnosti preprečevanja širjenja okužb, določitev bremena nalezljivih bolezni v družbi in ugotavljanje potrebe po nadaljnjih raziskavah (11, 12). Spremljanje izbruhov hepatitisa A poteka prek sistema EpiPulse, ki je namenjen evidentiranju okužb z izvorom v kontaminirani hrani ali vodi. Potrjen primer hepatitisa A določa prisotnost protiteles anti HAV IgM v krvi, HAV RNK v krvi ali blatu in/ali dokaz antigena HAV v blatu ter klinično izražen hepatitis A (povišana telesna temperatura, zlatenica in/ali zvišani serumski aminotransferazi), če je to vključeno v nacionalno spremljanje. V obdobju 2010–2019 je 29 držav EU/EEA skupaj prijavilo skoraj 140.000 primerov hepatitisa A, večino (45 %) primerov sta poročali Romunija in Bolgarija. Povprečna stopnja prijav je znašala 3,2 primera na 100.000 prebivalcev, z najvišjo (5,6) v letu 2017, ko je bilo kar 74 % prijavljenih primerov moškega spola.

Način okužbe s HAV ni bil znan za kar 78 % primerov. Med primeri z znanim prenosom HAV so najpogosteje poročali o okužbi prek tesnih stikov z okuženim (66 %) in prek zaužitja kontaminirane hrane (30 %). Spolni stik in injiciranje nedovoljenih drog sta bila le redko zaznana kot razloga za okužbo s HAV (3 % in < 1 %). V državah z majhnim deležem odraslih oseb, dovzetnih za okužbo s HAV (< 30 % seronegativnih oseb pri starosti 30 oziroma 50 let; Madžarska, Portugalska, Romunija), je bilo manj nihanj v pojavnosti primerov hepatitisa A, povprečna starost pri okužbi je bila nižja in izbruhi med MSM niso močno vplivali na zastopanost spolov. V letu 2017 je bila precej višja povprečna starost obolelih in višji delež moških bolnikov, kar kaže na to, da so bili prenosi med MSM gonilo izbruha HAV v tem letu. V analiziranem obdobju so poročali o 47.000 hospitaliziranih bolnikih s hepatitisom A v 16 državah EU/EEA, kar je verjetno podcenjena številka (11). Podrobnejši pregled izbruha zaradi kontaminirane hrane v 2013/14 je pokazal, da je bilo kar 70 % bolnikov hospitaliziranih za 6 dni (mediana) (11, 13).

MOLEKULARNO OPREDELJEVANJE IN SPREMLJANJE VIRUSA HEPATITISA A

Po številnih izbruhih hepatitisa A med MSM v Evropi (Združeno kraljestvo 1997, 2004; Norveška 1997/98, 2004; Nemčija 1997, 2002/03; Francija 2000, Španija 2002, 2003/04; Danska 2004; Švedska 2004) so Stene-Johansen in sod. (2007) določili nukleotidna zaporedja gena VP1 in/ali 2A teh izbruhov in jih primerjali med seboj. S filogenetsko analizo so pokazali, da je večina sevov spadala v filogenetske skupine z majhnim številom nukleotidnih razlik med analiziranimi zaporedji. Raziskovalci so poudarili pomen cepljenja proti hepatitisu A v skupnosti MSM z višjim tveganjem za okužbo in opozarjali na možnost ponovnega izbruha hepatitisa A v bližnji prihodnosti (14).

Po večjem izbruhu, povezanem s kontaminiranimi gozdnimi sadeži v letih 2013/14, je želel Evropski center za preprečevanje in nadzor bolezni (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) standardizirati pristop določanja nukleotidnega zaporedja (sekvenciranja) HAV, saj je to izjemnega pomena pri ugotavljanju izvora izbruha. Zaradi morebitnih razlik med državami je ECDC najprej izvedel anketo o kapacitetah držav članic za spremljanje in tipizacijo HAV. Rezultati ankete so pokazali, da sodelujoče države uporabljajo protokole za tipizacijo, ki se prekrivajo v zgolj 218 baznih parov dolgem odseku genoma HAV (15). Priporočili so uporabo protokola raziskovalne skupine HAVNET v regiji VP1/2A (15, 16).

HEPATITIS A KOT SPOLNO PRENOSLJIVA OKUŽBA

Prenos HAV s tveganim spolnim stikom je bil opisan že leta 1980 (17). V raziskavi, izvedeni v Seattlu med letoma 1977 in 1979, so prospektivno spremljali 102 MSM in 57 heteroseksualnih moških. Ugotovili so kar 22-odstotno letno pojavnost okužbe s HAV med seronegativnimi MSM, medtem ko v skupini heteroseksualnih moških ni bilo dokazanega prenosa HAV. Na temelju dnevnikov preiskovancev so nato prikazali povezavo med rednimi oralno-analnimi spolnimi odnosi in okužbo s HAV. Nenavadno visoka pojavnost okužbe v tem obdobju bi lahko sovpadala z aktivnim izbruhom HAV v Seattlu, konkretnije med MSM v tem obdobju (17). Leta 1986 so prvič poročali o prenosu HAV med tremi ženskami, ki so imele spolni odnos z ženskami, najverjetnejši način prenosa pa so bili prav tako oralno-genitalni spolni stiki (18).

V zadnjem obdobju je bilo evidentiranih več izbruhov hepatitisa A v Evropi, ki so jih v veliki meri povezovali s prenosi med MSM (19–27). Največji izbruh med MSM, ki je spodbudil poglobljeno spremljanje in sekvenciranje HAV, je bil v letih 2016/17. Na

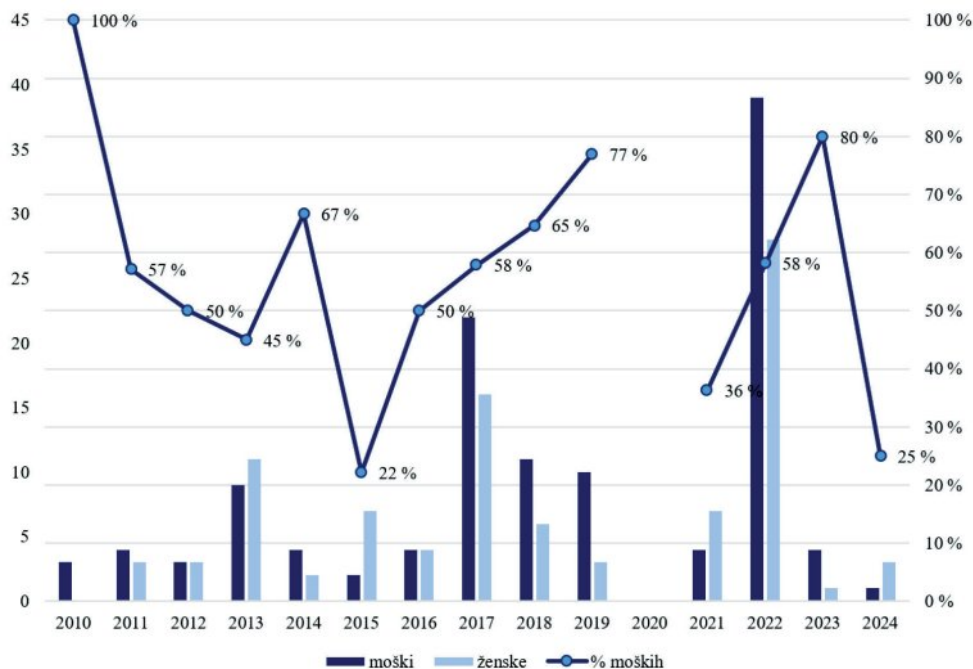
naraščanje števila prijav hepatitisa A med MSM so najprej opozorile Velika Britanija, Nizozemska in Nemčija (28). Septembra 2016 so identificirali sev RIVM–HAV16–090 pri dveh epidemiološko povezanih MSM, ki sta poročala o spolnih odnosih na festivalu EuroPride 2016 v Amsterdamu. Sev je bil genetsko identičen sevu velikega izbruha med MSM na Tajvanu z začetkom v letu 2015 (29). Decembra 2016 je Velika Britanija poročala o povečanju števila primerov HAV med MSM s prepoznanim sevom VRD_521_2016. Naknadna filogenetska in epidemiološka analiza je pokazala najverjetnejši izvor v Španiji, čemur so sledili sekundarni spolni prenosih med MSM v Združenem kraljestvu (19). Januarja 2017 je Nemčija poročala o treh različnih skupinah genotipa IA v Berlinu, ki so bili prepoznani predvsem med MSM: RIVM–HAV16–090, VRD_521_2016 in novoprepoznani sev V16–25801, identificiran v Berlinu in drugih nemških mestih (30, 31). Med 1. junijem 2016 in 31. majem 2017 je sedemnajst držav EU/EEA poročalo o več kot 4000 primerih hepatitisa A. Analiza zaporedij genoma HAV je pokazala prisotnost enega od treh sevov pri 1386 osebah (34 %), izmed katerih je bil VRD_521_2016 določen v 56 %, RIVM–HAV16–090 v 35 %, in V16–25801 v 8 %. Kar 84 % potrjenih primerov, pri katerih je bila ta informacija na voljo, se je identificiralo kot MSM in 92 % jih ni bilo cepljenih (28).

Glede na to, da podatek o načinu spolnega vedenja ni vedno na voljo in je razkritje tveganih spolnih praks za bolnika lahko stigmatizirajoče, za prepoznavo potencialnih izbruhov v skupnosti MSM lahko uporabimo tudi razmerje med spoloma v preiskovani kohorti bolnikov. V angleško raziskavo so vključili laboratorijsko dokazane gastrointestinalne okužbe brez zgodovine potovanja med letoma 2003 in 2013 ter jih ločili po spolu in regiji. Presežek moških med odraslimi bolniki je bil ugotovljen pri okužbah s sledečimi mikroorganizmi: *Shigella* spp., *Entamoeba histolytica*, *Giardia* spp., *Campylobacter* spp., HAV in *Salmonella* Typhi. Presežek pri okužbi s HAV skozi celotno obdobje je znašal 61 %, z največjimi vrednostmi v letih 2003–2006 in 2010–2011. S to raziskavo so prikazali, da bi lahko podatke, pridobljene ob rednem epidemiološkem spremljanju, uporabili za prepoznavanje porajajočih se izbruhov okužb med MSM (32).

Raziskava, izvedena na Nizozemskem, je pokazala, da se za cepljenje proti hepatitisu A odloči bistveno več MSM, kadar je cepivo na voljo brezplačno, v primerjavi s ponudbo plačljivega cepiva (89 % vs. 11 %) (33). S predizpostavitvenim cepljenjem bi lahko dosegli trajno zmanjšanje prenosov med MSM, če bi dosegli vsaj 70-odstotno precepljenost znotraj skupnosti (34).

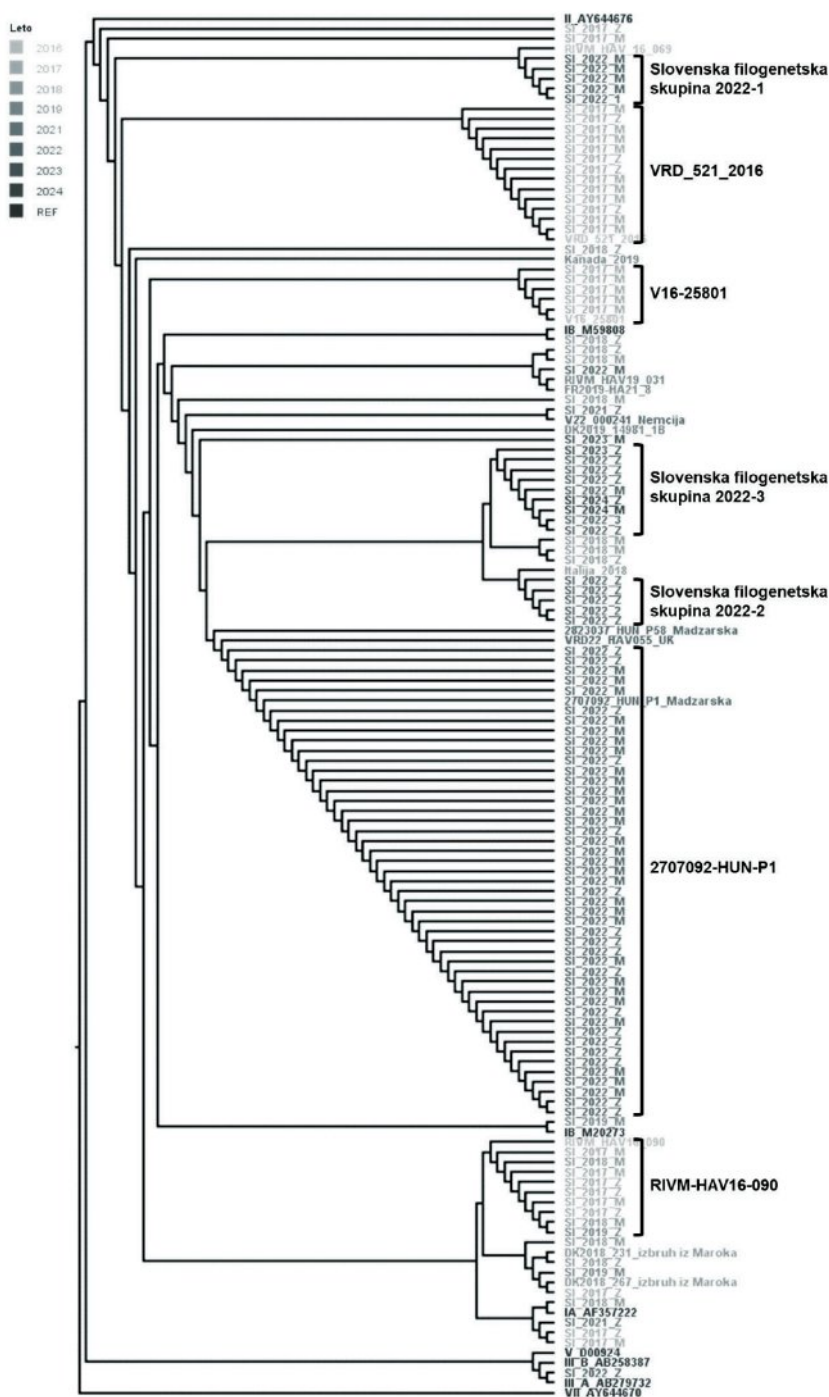
PRIMERI HEPATITISA A V SLOVENIJI

Na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo (IMI) Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani smo v obdobju med 1. januarjem 2010 in 30. julijem 2024 dokazali prisotnost protiteles anti HAV IgM pri 214 osebah (Slika 1). Deset primerov ali več smo dokazali v letih 2013, 2017–2019, 2021 in 2022. V letih 2017–2019 in 2022 smo zaznali primere HAV pri osebah z $\geq 58\%$ zastopanostjo moškega spola (Slika 1). Po vzoru Mook in sod. (2018) to nakazuje prenose HAV med MSM (32).



Slika 1. Laboratorijsko potrjeni primeri hepatitisa A v Sloveniji z dokazom protiteles anti HAV IgM na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo MF UL v obdobju 2010–2024 in prikaz deleža moških bolnikov.

V Sloveniji se tipizacija HAV izvaja od leta 2017, in sicer izključno v epidemiološke namene pri bolnikih s predhodno dokazano prisotnostjo HAV RNK. Tipizacijo izvajamo po protokolu HAVNET (16). Do 30. julija 2024 smo na IMI uspešno določili nukleotidno zaporedje HAV pri 117 osebah. V filogenetsko analizo z uporabo metode najmanjšega verjetja smo vključili 112 zaporedij ustrezne kakovosti in dolžine (Slika 2). Pri 69 zaporedjih je bil določen genotip IB, pri 42 IA in pri enem IIIA.



Slika 2. Kladogram filogenetske analize slovenskih zaporedij virusa hepatitisa A (HAV), referenčnih zaporedij pomembnejših izbruhov HAV v Evropi in referenčnih zaporedij genotipov HAV vrste A.

Največja filogenetska skupina je vključevala 46 slovenskih zaporedij iz leta 2022 s povezavo z izbruhom HAV na Madžarskem (2707092_HUN_P1). Kar 63 % izmed analiziranih zaporedij te skupine je pripadalo osebam moškega spola, kar kaže na večje število prenosov HAV med MSM. To so potrdili Videčnik in sod. (2023) z analizo 55 bolnikov, ki so jih v letu 2022 obravnavali na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Izmed 32 oseb z znanim epidemiološkim tveganjem za okužbo jih je 17 (53 %) (vsi moški) navajalo tvegane spolne stike. Kar 13 moških (41 %) je navedlo, da imajo spolne odnose z moškimi – med njimi tudi prvi med hospitaliziranimi bolniki (aprila 2022), ki je poročal o tveganem spolnem stiku na Madžarskem. Kar 26 oseb (47 %) je potrebovalo zdravljenje v bolnišnici (35).

Virus hepatitisa A je sicer na Madžarskem endemičen z najvišjo pojavnostjo na podeželju na severovzhodu države, kjer živijo skupnosti z najnižjim socialnoekonomskim statusom. Pri izbruhu v letu 2022 je bil ugotovljen genotip IB, čeprav se na Madžarskem običajno pojavlja genotip IA. Podrobnejša analiza izbruha je pokazala, da je ta sev najverjetneje prišel v državo prek kontaminiranih gozdnih sadežev ter povzročil izbruh v restavraciji in prenose med MSM, ki so bili nato najverjetneje gonilo izbruha (kar 82 % bolnikov iz Budimpešte in okolice je bilo moškega spola, 16 % izmed njih je živel s HIV) (27). Poleg Slovenije so povezavo primerov HAV s tem sevom poročali tudi iz Avstrije, Nemčije, Nizozemske, Švedske in Velike Britanije (36).

Po velikosti so sledile filogenetske skupine s slovenskimi zaporedji s povezavo s sevom VRD_521_2016 (13 oseb iz 2017, 69 % moških), RIVM-HAV16-090 (devet oseb iz 2017–2019, 55 % moških) in V16-25801 (pet oseb iz 2017, vsi moški). Ti trije sevi so povzročili velik evropski izbruh med MSM v letih 2016/17, kot smo opisali zgoraj (28). Ob tem smo zasledili še tri slovenske filogenetske skupine in več manjših prenosov oziroma vnosov v državo (Slika 2).

ZAKLJUČEK

Tako kot v ostalih državah razvitega sveta so MSM tudi v Sloveniji ena najbolj ranljivih skupin za okužbo s HAV. Ob izbruhu hepatitisa A lahko razmerje med spoloma uporabimo kot dober pokazatelj prenosov HAV med MSM in temu primerno prilagodimo ukrepe za preprečevanje nadaljnega širjenja okužbe. Okužbo lahko zelo uspešno preprečujemo s predizpostavitvenim cepljenjem, ki je v Sloveniji za MSM na voljo brezplačno (<https://kajisces.si/cepljenje/>). Ključno je ozaveščanje vseh oseb s tveganim vedenjem o načinih prenosa HAV in učinkovitih oblikah preprečevanja

okužbe. S tem lahko močno pripomoremo k zmanjševanju širjenja okužbe s HAV in ohranjanju javnega zdravja.

Avtorji izjavljajo, da pri pripravi tega prispevka niso imeli navzkrižja interesov. Delo je bilo delno financirano s strani Javne agencije za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije (ARIS, program P3-0083).

LITERATURA

1. Van Damme P, Pintó RM, Feng Z, et al. Hepatitis A virus infection. *Nat Rev DisPrimers*. 2023;9(1):51.
2. Lanford RE, Feng Z, Chavez D, et al. Acute hepatitis A virus infection is associated with a limited type I interferon response and persistence of intrahepatic viral RNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(27):11223–8.
3. CDC: Hepatitis A. Atlanta: Center za preprečevanje in nadzor bolezni [citirano 2024 Jul 24]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/hepatitis-a/about/index.html>.
4. World Health Organization (WHO): Hepatitis A. Ženeva: Svetovna zdravstvena organizacija [citirano 2024 Jul 24]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>.
5. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME): Global burden of disease (2021). Institute for Health Metrics and Evaluation [citirano 2024 Jul 24]. Dosegljivo na: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>.
6. World Health Organization (WHO). Position paper on hepatitis A vaccines – October 2022. *Wkly Epidemiol Rec*. 2022;97:493–512.
7. Nacionalni Inštitut za javno zdravje RS (NIJZ): Hepatitis A (Virusni hepatitis A). Ljubljana: Nacionalni Inštitut za javno zdravje RS [citirano 2024 Sep 16]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/nalezljive-bolezni-od-a-do-z/hepatitis-a-virusni-hepatitis-a/>.
8. Nacionalni Inštitut za javno zdravje RS (NIJZ): Priporočila za poekspozicijsko cepljenje proti hepatitisu A. Ljubljana: Nacionalni Inštitut za javno zdravje RS (NIJZ); 2017 [citirano 21. 8. 2024]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2018/06/pep_proti_hepatitisu_a_2017.pdf.
9. Lemon SM, Ott JJ, Van Damme P, et al. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *J Hepatol*. 2017;S0168-8278(17):32278–X.
10. Oba IT, Spina AM, Saraceni CP, et al. Detection of hepatitis A antibodies by ELISA using saliva as clinical samples. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2000;42(4):197–200.
11. Severi E, Tavoschi L, Carrillo-Santisteve P, et al. Hepatitis A notifications in the EU/EEA, 2010–2019: what can we learn from case reporting to the European Surveillance System? *Euro Surveill*. 2023;28(19):2200575.
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Long-term surveillance strategy 2014–2020 (revised). Stockholm: ECDC; 2018 [citirano 21. 8. 2024]. Dosegljivo na: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/LTSS-revised_0.pdf.
13. Severi E, Verhoef L, Thornton L, et al. Large and prolonged food-borne multistate hepatitis A outbreak in Europe associated with consumption of frozen berries, 2013 to 2014. *Euro Surveill*. 2015;20(29):21192.
14. Stene-Johansen K, Tjon G, Schreier E, et al. Molecular epidemiological studies show that hepatitis A virus is endemic among active homosexual men in Europe. *J Med Virol*. 2007;79(4):356–65.
15. Enkirsch T, Severi E, Vennema H, et al. Improving preparedness to respond to cross-border hepatitis A outbreaks in the European Union/European Economic Area: towards comparable sequencing of hepatitis A virus. *Euro Surveill*. 2019;24(28):1800397.
16. RIVM: Typingprotocol HAVNET VP1P2A. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment (RIVM); 2014 [citirano 21. 8. 2024]. Dosegljivo na: <https://www.rivm.nl/documenten/typing-protocol-havnet-vp1p2a>.
17. Corey L, Holmes KK. Sexual transmission of hepatitis A in homosexual men: incidence and mechanism. *N Engl J Med*. 1980;302(8):435–8.

18. Walters MH, Rector WG. Sexual transmission of hepatitis A in lesbians. *JAMA*. 1986;256(5):594.
19. Beebejaun K, Degala S, Balogun K, et al. Outbreak of hepatitis A associated with men who have sex with men (MSM), England, July 2016 to January 2017. *Euro Surveill*. 2017;22(5):30454.
20. Lorenzo Ortega R, O Donnell Cortés B, Ortiz González Serna R, et al. Cambios en el patrón epidemiológico de la hepatitis A en Andalucía: 2007–2017 [Changes in hepatitis A epidemiological pattern in Andalucía: 2007–2017]. *Rev Esp Salud Publica*. 2018;92:e201805016.
21. Fortea JI, Fernandez González M, Samaniego Vega L, et al. Epidemiology and clinical course of hepatitis A in Cantabria before and after the epidemic outbreak of June 2016. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020;220(7):400–8.
22. Kogiso T, Sagawa T, Oda M, et al. Characteristics of acute hepatitis A virus infection before and after 2001: A hospital-based study in Tokyo, Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(10):1836–42.
23. Raczyńska A, Wickramasuriya NN, Kalinowska-Nowak A, et al. Acute hepatitis A outbreak among men who have sex with men in Krakow, Poland; February 2017–February 2018. *Am J Mens Health*. 2019;13(6):1557988319895141.
24. Minosse C, Messina F, Garbuglia AR, et al. Origin of HAV strains responsible for 2016–2017 outbreak among MSM: Viral phylogenetics in Lazio region. *PLoS One*. 2020;15(5):e0234010.
25. Mello VM, Bianchi LM, Sousa PSF, et al. Increase in hepatitis A cases linked to imported strains to Rio de Janeiro, Brazil: A cross-sectional study. *Viruses*. 2022;14(2):303.
26. Rosendal E, von Schreeb S, Gomes A, et al. Ongoing outbreak of hepatitis A associated with sexual transmission among men who have sex with men, Portugal, October 2023 to April 2024. *Euro Surveill*. 2024;29(21).
27. Dencs Á, Hettmann A, Barcsay E, et al. Hepatitis A virus subtype IB outbreak among MSM in Hungary with a link to a frozen berry source. *Infect Genet Evol*. 2024;123:105622.
28. Ndumbi P, Freidl GS, Williams CJ, et al. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017. *Euro Surveill*. 2018;23(33):1700641.
29. Freidl GS, Sonder GJ, Bovée LP, et al. Hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) predominantly linked with the EuroPride, the Netherlands, July 2016 to February 2017. *Euro Surveill*. 2017;22(8):30468.
30. Werber D, Michaelis K, Hausner M, et al. Ongoing outbreaks of hepatitis A among men who have sex with men (MSM), Berlin, November 2016 to January 2017 – linked to other German cities and European countries. *Euro Surveill*. 2017;22(5):30457.
31. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Hepatitis A outbreak in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men. Stockholm: ECDC; 2017 [citirano 21. 8. 2024]. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-outbreak-eueea-mostly-affecting-men-who-have-sex-men>.
32. Mook P, Gardiner D, Kanagarajah S, et al. Use of gender distribution in routine surveillance data to detect potential transmission of gastrointestinal infections among men who have sex with men in England. *Epidemiol Infect*. 2018;146(11):1468–1477.
33. Alberts CJ, Boyd A, Bruisten SM, et al. Hepatitis A incidence, seroprevalence, and vaccination decision among MSM in Amsterdam, the Netherlands. *Vaccine*. 2019;37(21):2849–56.
34. Regan DG, Wood JG, Benevent C, et al. Estimating the critical immunity threshold for preventing hepatitis A outbreaks in men who have sex with men. *Epidemiol Infect*. 2016;144(7):1528–37.
35. Videčnik J, Pirnat Z, Poljak M, et al. Hepatitis A – ali smo nanj pozabili? Infektološki simpozij 2023: protimikrobno zdravljenje in zaščita; 2023 Mar 29–30; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD: Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center: Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo MF Univerze; 2023. p. 53–62.
36. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Spread of hepatitis A virus strains of genotype IB in several EU countries and the United Kingdom. Stockholm: ECDC; 2022 [citirano 21. 8. 2024]. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/spread-hepatitis-virus-strains-genotype-ib-several-eu-countries-and-united-kingdom>

PREGLED PREISKAV NA POVZROČITELJE SPOLNO PRENOSLJIVIH OKUŽB IN OKUŽB RODIL V LABORATORIJIH NACIONALNEGA LABORATORIJA ZA ZDRAVJE, OKOLJE IN HRANO

OVERVIEW OF DIAGNOSTIC TESTS FOR SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES AND GENITAL INFECTIONS PERFORMED AT THE NATIONAL LABORATORY OF HEALTH, ENVIRONMENT AND FOOD

¹Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Celje, Gregorčičeva 5, 3000 Celje

²Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Prvomajska 1, 2000 Maribor

KORESPONDENCA: tjasa.zohar.cretnik@nlzoh.si

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: spolno prenosljive okužbe, okužbe rodil, mikrobiološke preiskave, pogostost povzročiteljev

Stopnja testiranja na povzročitelje spolno prenosljivih okužb v Sloveniji velja za nizko. V prispevku prikazujemo strukturo in obseg preiskav na spolno prenosljive okužbe, okužbe rodil in posebna povzročitelja – *Streptococcus agalactiae* in *Toxoplasma gondii*, ki smo jih v letu 2023 opravili v diagnostičnih mikrobioloških laboratorijih Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano. Med skupno 79.636 preiskavami jih je bilo 25.168 (31,6 %) opravljenih z uporabo gojitvenih tehnik, molekularnih preiskav je bilo 8364 (10,5 %), seroloških pa 46.104 (57,9 %). Delež pozitivnih rezultatov molekularnih preiskav na *Chlamydia trachomatis* je znašal 10,12 %, na *Neisseria gonorrhoeae* 2,77 %, *Mycoplasma genitalium* 2,27 % in *Trichomonas vaginalis* 0,54 %. Gojitvena metoda na *N. gonorrhoeae* je bila pozitivna v kar 21,10 %. Med skupinami naročnikov so obstajale tudi desetkratne razlike v

pogostosti naročanja preiskav, na razmerja pa je pomembno vplival tudi način financiranja preiskav. Menimo, da bi bila eden od pomembnih načinov vrednotenja ustreznosti naročanja mikrobioloških preiskav analiza podatkov, ki se zbirajo v okviru obvladovanja kliničnih poti. Med drugim na tem področju potrebujemo tudi nacionalno strategijo, ki ostaja eden od nerealiziranih ukrepov zadnjih desetih let.

ABSTRACT

Key words: *sexually transmitted diseases, genital infections, microbiological testing, prevalence of microorganisms*

Testing frequency for sexually transmitted diseases is estimated to be low in Slovenia. In this article, we analysed the number and structure of diagnostic tests for sexually transmitted diseases, genital infections, colonisation with *Streptococcus agalactiae* and infections with *Toxoplasma gondii*, performed at the National Laboratory of Health, Environment and Food in the year 2023. Among 79636 tests that were ordered 25168 (31.6 %) were culture-based, 8364 (10.5 %) were performed with molecular methods and 46104 (57.9 %) detected specific antibodies. The proportions of positive results for molecular detection of *Chlamydia trachomatis* was 10.1 % for *Neisseria gonorrhoeae* 2.8 %, *Mycoplasma genitalium* 2.3 % and *Trichomonas vaginalis* in 0,5 %. Culture-based method for detection of *N. gonorrhoeae* was positive in 21.1 % of cases. Tenfold differences in ordering tests were observed among medical departments, and regarding the type of reimbursement. We believe that one of the important paths for evaluating the appropriateness of ordering microbiological tests would be the analysis of the data recorded in the context of the management of clinical pathways. Among other measures, we also need to prepare and implement national strategy for the prevention, detection and treatment of sexually transmitted diseases as it has been proposed continually for the last ten years.

UVOD

Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje je število prijavljenih primerov spolno prenosljivih okužb v Sloveniji brez primerov okužb s HIV, hepatitisom B in hepatitisom C v desetih letih od 2013 do 2022 nihalo med 1112 in 1951 primeri letno. Desetletje lahko razdelimo na obdobje prvih petih let, ko so bila nihanja med leti majhna in se je delež prijavljenih primerov gibal med 3,4 in 12,8 %, in obdobje drugih petih let, ko se je število primerov zvišalo vsako drugo leto, in sicer za 14,1

do 27,5 % primerov. Trend kontinuirane rasti števila okužb smo zaznali pri gonoreji in klamidijskih okužbah, število primerov zgodnjega sifilisa je stabilno nizko skozi celotno opazovano obdobje, število prijavljenih primerov genitalnih bradavic pa se znižuje (1–10).

Stopnja testiranja na povzročitelje spolno prenosljivih okužb (SPO) je po zadnji oceni Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) nizka. Ocena ni skladna z zaključkom nacionalne raziskave spolnega vedenja iz obdobja 2016–2017 v Sloveniji, ko je bilo ugotovljeno, da je zlasti med mladimi odraslimi prevalenca okužb s *C. trachomatis* višja, a da obstajajo vrzeli tako v testiranju kot pri diagnostiki in zdravljenju (11). Laboratoriji smo na primer v letu 2022 opravili le 340 testov na 100.000 prebivalcev na okužbo s *C. trachomatis*, kar zaključek omenjene raziskave podpira in zanesljivost ocen postavlja pod vprašaj (10, 11). Na to dejstvo tako v mikrobiološki stroki kot na NIJZ opozarjamo že vrsto let. Na pogostost naročanja preiskav vplivajo številni dejavniki, kot so struktura pacientov, ki jih obravnava posamezni zdravnik, in s tem indikacije za odvzem vzorcev za mikrobiološke preiskave, razpoložljivost smernic in kliničnih poti za obravnavo pacientov, razpoložljivost preiskav, čas poročanja rezultatov preiskav, cene preiskav in način zagotavljanja sredstev za plačilo preiskav. Razpoložljivost preiskav moramo razumeti tako z vsebinskega vidika (katere preiskave je laboratorij sposoben izvesti) kot z vidika dostopnosti laboratorija (kako se zagotavlja prenos in kakšen je delovni čas laboratorija).

Namen prispevka je prikazati strukturo in obseg izvedenih preiskav na SPO in okužbe rodil, ki smo jih v letu 2023 opravili v diagnostičnih laboratorijih NLZOH, ter podati predloge, ki bi povečali dostopnost teh preiskav. Vključili smo tudi pregled obsega testiranja nosečnic na *Toxoplasma gondii*, ki velja za urejeno z vseh vidikov in dosledno.

MATERIALI IN METODE

V pregled smo zajeli vse v letu 2023 izvedene preiskave na povzročitelje okužb rodil, SPO in *S. agalactiae* in *T. gondii* v sedmih oddelkih za medicinsko mikrobiologijo NLZOH. Podatke smo črpali iz laboratorijskega informacijskega sistema MBL, pri čemer morebitnih ponovnih istovrstnih preiskav pri istem pacientu nismo izključevali. Vključili smo metode, ki temeljijo na gojitvi (za namen odkrivanja prisotnosti na primer *N. gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis* in drugih), molekularne in serološke preiskave. Med skupno 79.636 preiskavami jih je bilo 25.168 (31,6 %) opravljenih z uporabo gojitvenih tehnik, molekularnih preiskav je bilo 8364 (10,5 %), seroloških pa 46.104 (57,9 %).

V letu 2023 smo z gojitvenimi metodami preiskali 18.471 vzorcev iz rodil in izvedli 20.815 preiskav. Med te vzorce in preiskave niso zajeti vzorci, preiskani na kolonizacijo s *S. agalactiae*. Med vzorci je prevladoval bris vagine, odvzet v 15.744 primerih (85,2 %). V nekoliko večjem obsegu je bil odvzet še bris cervikalnega kanala, in sicer 1388 vzorcev (7,5 %). Brisi glansa penisa, vulve, uretre in ejakulat so bili odvzeti v 269 (1,5 %), 244 (1,3 %), 207 (1,1 %) in 248 (1,3 %) primerih. Za 12.492 (60,0 %) preiskav smo naročilo sprejeli iz bolnišnic, za 8300 (39,9 %) od izvajalcev primarnega zdravstvenega varstva in le v 23 (0,11 %) primerih je bila preiskava samoplačniška. Strukturo preiskav, ki temeljijo na gojitvenih metodah po skupinah naročnikov, prikazujemo v Preglednici 1.

Preglednica 1. Skupine naročnikov preiskav (bolnišnice, primarna raven, zasebniki), ki temeljijo na gojitvenih metodah, na povzročitelje okužb rodil (skupaj 79.636 preiskav), opravljenih v laboratorijih Nacionalnega laboratorija za zdravje.

GOJITVENE METODE	Bolnišnice		Primarna raven – zasebniki		Primarna raven – ambulante ZD		Samoplačniki		Skupaj	
	Štev.	Delež	Štev.	Delež	Štev.	Delež	Štev.	Delež	Štev.	Delež
Preiskava na <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	184	1,47 %	1	0,16 %	7	0,09 %	2	8,70 %	194	0,93 %
Preiskava na patogene bakterije	7446	59,61 %	523	81,09 %	4775	62,38 %	14	60,87 %	12.758	61,29 %
Preiskava na glive kvasovke	4862	38,92 %	121	18,76 %	2873	37,53 %	7	30,43 %	7863	37,78 %
Skupaj	12.492	60,01 %	645	3,10 %	7655	36,78 %	23	0,11 %	20.815	100 %

V Preglednici 2 prikazujemo pogostost osamitve posameznih povzročiteljev okužb rodil.

Preglednica 2. Povzročitelji okužb rodil, osamljeni iz vzorcev, poslanih v laboratorije NLZOH v letu 2023, in deleži pozitivnih vzorcev glede na povzročitelja.

Izolat – bakterije	Število pozitivnih vzorcev (skupno 5093)	Delež pozitivnih vzorcev v % (skupno poslanih 7446 vzorcev)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1563	20,99
<i>Escherichia coli</i>	1111	14,92
<i>Gardnerella leopoldii</i> / <i>Gardnerella swidsinskii</i>	946	12,70
<i>Enterococcus faecalis</i>	325	4,36
<i>Staphylococcus aureus</i>	259	3,48
<i>Streptococcus anginosus</i>	226	3,04
<i>Streptococcus pyogenes</i> (skupina A)	172	2,31
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	153	2,05
<i>Proteus mirabilis</i>	137	1,84
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	58	0,78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	53	0,71
<i>Haemophilus influenzae</i>	51	0,68
		Delež pozitivnih vzorcev v % (skupno poslanih 184 vzorcev)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	39	21,20
Izolat – glive	Število pozitivnih vzorcev (skupno 2812)	Delež pozitivnih vzorcev v % (skupno poslanih 4862 vzorcev)
<i>Candida albicans</i>	2444	50,27
<i>Candida glabrata</i>	171	3,52
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	75	1,54
<i>Candida dubliniensis</i>	46	0,95
<i>Candida krusei</i>	28	0,58
<i>Candida parapsilosis</i>	14	0,29
<i>Candida tropicalis</i>	13	0,27
<i>Candida kefyr</i>	9	0,19
<i>Candida lusitanae</i>	9	0,19
<i>Candida guilliermondii</i>	3	0,06

Osamili smo skupno 5093 bakterijskih izolatov in 2812 izolatov gliv kvasovk. Usmerjena bakteriološka preiskava na *N. gonorrhoeae* je bila pozitivna v 21,2 %, sicer pa je bila *G. vaginalis* osamljena iz 20,9 % vzorcev.

V letu 2023 smo z molekularnimi metodami preiskali 5319 vzorcev iz rodil in izvedli 5368 preiskav. Med vzorci je prevladoval prvi curek urina, odvzet v 1693 primerih (31,8 %). V nekoliko večjem obsegu so bili odvzeti še bris vagine, bris cervikalnega kanala in bris uretre, in sicer 936 (17,6 %), 707 (13,3 %) in 697 (13,1 %) vzorcev. Bris očesne veznice in bris žrela sta bila odvzeta v 316 (5,9 %) in 185 (3,5 %) primerih. Tudi pri naročanju molekularnih preiskav je bilo 59,1 % (3172) indiciranih v bolnišnicah, 2013 (37,5 %) pri izvajalcih primarnega zdravstvenega varstva in 183 (3,4 %) je bilo samoplačnikov preiskav. Strukturo molekularnih preiskav po skupinah naročnikov prikazujemo v Preglednici 3, delež pozitivnih, negativnih in neinterpretabilnih preiskav pa v Preglednici 4.

Preglednica 3. Skupine naročnikov preiskav (bolnišnice, primarna raven, zasebniki), ki temeljijo na molekularnih metodah na povzročitelje okužb rodil (skupno 5368 preiskav), opravljenih v laboratorijih Nacionalnega laboratorija za zdravje.

MOLEKULARNE METODE	Bolnišnice		Primarna raven – zasebniki		Primarna raven – ambulate ZD		Samoplačniki		Skupaj	
	Štev.	Delež	Štev.	Delež	Štev.	Delež	Štev.	Delež	Štev.	Delež
PCR na <i>Chlamydia trachomatis</i>	15	0,47 %	6	3,17 %	11	0,60 %	0	0,00 %	32	0,60 %
PCR na <i>Chlamydia trachomatis</i> in <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	794	25,03 %	35	18,52 %	228	12,50 %	29	15,85 %	1086	20,23 %
PCR na virus herpes simpleks tip 1 in tip 2	603	19,01 %	3	1,59 %	30	1,64 %	0	0,00 %	636	11,85 %
PCR-preiskava – trihomonas in bakterijski povzročitelji spolno prenosljivih okužb*	1582	49,87 %	130	68,78 %	1481	81,20 %	145	79,23 %	3338	62,18 %
PCR v multipleksu – preiskava na povzročitelje spolno prenosljivih okužb*	178	5,61 %	15	7,94 %	74	4,06 %	9	4,92 %	276	5,14 %
Skupaj	3172	59,09 %	189	3,52 %	1824	33,98 %	183	3,41 %	5368	100 %

*Preiskava vključuje detekcijo *Neisseria gonorrhoeae* in *Chlamydia trachomatis*

Preiskava na *C. trachomatis* je bila naročena v 2569 primerih, to je 205 preiskav na 100.000 prebivalcev, kar je za dobro tretjino manj od slovenskega povprečja (NIJZ). Pri izračunu smo šteli, da laboratoriji NLZOH s tovrstnimi preiskavami oskrbujejo 1.252.678 prebivalcev sedmih regij, torej vseh razen osrednjeslovenske, zasavske, koroške, primorsko-notranjske in goriške regije (12). Bolnišnice v omenjenih regijah ne sodelujejo z laboratoriji NLZOH, pregleda nad tem, v kolikšni meri izvajalci primarnega zdravstvenega varstva naročajo preiskave v drugih laboratorijih, pa nimamo. Izračunano število je zato najverjetneje precenjeno in je razlika še večja.

Preglednica 4. Deleži pozitivnih, negativnih in neinterpretabilnih molekularnih preiskav na povzročitelje okužb rodil, opravljenih v laboratorijih NLZOH v letu 2023.

Naziv molekularne preiskave	Negativno		Pozitivno		Neinterpretabilno		Skupaj
	Število	Delež	Število	Delež	Število	Delež	Število
PCR na <i>Chlamydia trachomatis</i>	30	93,75 %	2	6,25 %	0	0,00 %	32
PCR na <i>Chlamydia trachomatis</i> in <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	979	90,15 %	105	9,67 %	2	0,18 %	1086
PCR na herpes simpleks virus tip 1 in tip 2	481	75,63 %	155	24,37 %	0	0,00 %	636
PCR - preiskava – trihomonas in bakterijski povzročitelji spolno prenosljivih okužb	2119	63,48 %	1219	36,52 %	0	0,00 %	3338
PCR v multiplexu – preiskava na povzročitelje spolno prenosljivih okužb	132	47,83 %	141	51,09 %	3	1,09 %	276
Skupaj	3741	69,69%	1622	30,22%	5	0,09%	5368

V Preglednici 5 prikazujemo število in delež pozitivnih rezultatov molekularnih preiskav. Ena od tarč je bila pozitivna v 2025 primerih, kar ob 1622 pozitivnih vzorcih pomeni, da so bili številni vzorci pozitivni na več kot eno tarčo.

Preglednica 5. Povzročitelji okužb rodil, določeni v vzorcih, poslanih na molekularne preiskave v laboratorije NLZOH v letu 2023, in deleži pozitivnih vzorcev med vsemi poslanimi vzorci.

S PCR potrjen povzročitelj	Število pozitivnih vzorcev	Delež pozitivnih vzorcev v % (skupno poslanih 3172 vzorcev)
<i>Ureaplasma parvum</i>	792	24,97
<i>Chlamydia trachomatis</i>	321	10,12
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	249	7,85
<i>Metamycoplasma</i> (<i>Mycoplasma</i>) <i>hominis</i>	211	6,65
Herpes simplex virus 1	125	3,94
<i>Ureaplasma urealyticum</i> / <i>parvum</i>	104	3,28
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	88	2,77
<i>Mycoplasma</i> (<i>Mycoplasma</i>) <i>genitalium</i>	72	2,27
Herpes simplex virus 2	32	1,01
<i>Trichomonas vaginalis</i>	17	0,54
Herpes simplex virus 1/2	12	0,38
Človeški papiloma virus 6/11	2	0,06
Skupaj	2025	63,84

Poseben primer povzročitelja je *S. agalactiae*, katerega prisotnost določamo tako z gojitvenimi tehnikami kot z molekularnimi metodami. V letu 2023 je Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) za namen presejanja nosečnic oboje plačal kot ločeno zaračunljiv material, torej financirano po storitvah. Skupaj smo opravili 7349 preiskav, deleži opravljenih preiskav glede na status izvajalca pa kažejo na razmerje opravljenega dela po skupinah izvajalcev oziroma na potrebe po storitvah v zdravi populaciji. Razvidno je, da se je dobra četrtina presejanja nosečnic izvedla v okviru bolnišnic, s katerimi sodeluje NLZOH. Razvidno je tudi, da se polovica presejanja na primarni ravni izvede pri koncesionarjih in polovica pri izvajalcih, zaposlenih v javnih zavodih. Deleže preiskav na prisotnost *S. agalactiae* po skupinah naročnikov prikazujemo v Preglednici 6.

Preglednica 6. Deleži preiskav po skupinah naročnikov (bolnišnice, primarna raven, samoplačniki), opravljenih v laboratorijih NLZOH v letu 2023, na prisotnost *Streptococcus agalactiae*.

Naziv preiskave	Bolnišnice		Primarna raven – zasebniki		Primarna raven – ambulate ZD		Samoplačniki		Skupaj	
	Štev.	Delež	Štev.	Delež	Štev.	Delež	Štev.	Delež	Štev.	Delež
<i>Streptococcus agalactiae</i> – kultura	1209	64,24 %	901	55,41 %	2194	57,86 %	49	100,00 %	4353	59,23 %
<i>Streptococcus agalactiae</i> – PCR	673	35,76 %	725	44,59 %	1598	42,14 %	0	0,00 %	2996	40,77 %
Skupaj	1882	25,61 %	1626	22,13 %	3792	51,60 %	49	0,67 %	7349	100 %

Ker se pri nosečnici praviloma odvzame en vzorec v nosečnosti, bi ob predpostavki, da se je preseganje izvajalo dosledno in ne s hitrimi testi, lahko zaključili, da število vzorcev hkrati pomeni število nosečnosti in v grobem tudi porodov. Ker na regije, v katerih delujejo laboratoriji NLZOH, po podatkih NIJZ odpade 10.869 porodov, lahko sklepamo, da dobrih 30 % storitev za pacientke teh regij opravijo drugi laboratoriji ali pa so bile pacientke obravnavane zunaj svojih regij.

Razmerje v deležih naročenih preiskav po skupinah naročnikov je podobno tudi pri serološkem preseganju na okužbo s *Toxoplasma gondii* pri nosečnicah, ki poteka že več kot dve desetletji. Tudi te preiskave so financirane kot ločeno zaračunljiv material. Deleže preiskav na okužbo s *T. gondii* po skupinah naročnikov prikazujemo v Preglednici 7.

Preglednica 7. Deleži preiskav po skupinah naročnikov (bolnišnice, primarna raven, samoplačniki), opravljenih v laboratorijih NLZOH v letu 2023, na prisotnost protiteles proti *Toxoplasma gondii*.

Naziv preiskave	Bolnišnice		Primarna raven – zasebniki		Primarna raven – ambulate ZD		Samoplačniki		Skupaj	
	Štev.	Delež	Štev.	Delež	Štev.	Delež	Štev.	Delež	Štev.	Delež
<i>Toxoplasma gondii</i> – IgM	5345	28,49 %	4713	31,52 %	12.875	32,17 %	24	6,45 %	22.957	30,98 %
<i>Toxoplasma gondii</i> – IgG	5345	28,49 %	4713	31,52 %	13.065	32,65 %	24	6,45 %	23.147	31,24 %

Na področju diagnostike spolno prenosljivih okužb tudi v Evropi velja, da na prikazano incidenco okužb najpomembneje vplivajo dejavniki, kot so pristop k testiranju, načini odkrivanja novih primerov in način poročanja primerov. Iz letnega poročila Evropskega centra za preprečevanje bolezni (ECDC) o incidenci klamidijskih okužb je razvidno, da sporočene incidence nihajo med 0,1 v Romuniji in 709 primerov na 100.000 prebivalcev na Danskem. Slovenija se z incidenco 19,5 primera okužb na 100.000 prebivalcev uvršča na 13. mesto med 23 državami, ki so poročale podatke. Zaradi tako velikih razlik ECDC državam priporoča, da poleg poročanja primerov izvajajo tudi nacionalne prevalenčne raziskave (13). V Sloveniji sta bili izvedeni dve takšni raziskavi, in sicer za obdobji 1999–2000 in 2016–2017 (11, 14). V drugi raziskavi ugotovljena 5,6-odstotna incidenca pri mladih, spolno aktivnih ženskah je že takrat vodila v priporočilo, da bi se spolno aktivnim ženskam omogočilo testiranje enkrat letno, tudi če niso prisotni bolezenski znaki. Prevalence okužb z *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis* in *M. genitalium* so bile pri vseh posameznikih, starih od 18 do 49 let, nizke, in sicer 0,0 %, 0,1 % in 0,4 % (11). Da bi med diagnostičnimi vzorci, poslanimi na ugotavljanje prisotnosti povzročiteljev, zajetih v nacionalni presečni preiskavi, dosegli podobno prevalenco pozitivnih rezultatov, kot so jih Klavs in sodelavci našli v omenjeni nacionalni presečni raziskavi, bi morali obseg testiranja povečati za najmanj desetkrat (11).

Iz prikazanih razpoložljivih podatkov laboratorijev NLZOH je tako razvidno, da lahko laboratoriji ocenjujemo rabo diagnostičnih preiskav le v zelo omejenem obsegu. Čeprav delujemo regijsko, ne poznamo deležev pacientov, ki se zdravijo zunaj svoje regije, niti deležev vzorcev, ki so poslani na preiskave v druge laboratorije, med katerimi so lahko tudi tuji. Še manj znamo odgovoriti na vprašanje, pri kolikšnem deležu pacientov je bila diagnostika izvedena, če je zanjo obstajala klinična indikacija, in ali je bil izbor metod optimalen. Eden od pomembnih virov tovrstnega spremljanja so lahko podatki, ki so rezultat dokumentiranja skladnosti obravnave z zastavljeno klinično potjo. Ključni cilj opredelitve klinične poti je namreč merjenje rezultatov zdravstvene obravnave, ti pa so nedvomno povezani tudi z ustrezno diagnostično obravnavo. Na področju spolno prenosljivih okužb smo s pregledom 393 kliničnih poti, ki so objavljene na spletnih straneh obeh univerzitetnih kliničnih centrov in petih splošnih bolnišnic, ugotovili, da so za namen obravnave pacienta s sumom na katero od spolno prenosljivih okužbo opredeljene le štiri klinične poti in dva vprašalnika, vse pa znotraj iste inštitucije, to je Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (15–21). Avtorji seveda dopuščamo možnost, da podatki na spletnih straneh niso ažurirani in so zato netočni, ne smemo pa pozabiti na določilo Uredbe o

programih storitev obveznega zdravstvenega zavarovanja, zmogljivostih, potrebnih za njegovo izvajanje, in obsegu sredstev za leto 2024, ki od izvajalcev zdravstvene dejavnosti v 134. členu zahteva, da vzpostavijo vsaj dve klinični poti letno in da obstoječe tekoče posodablajo ter da imajo izvajalci seznam kliničnih poti objavljen na svojih spletnih straneh (22). Proces vzpostavljanja klinične poti je zagotovo priložnost za sodelovanje različnih strok, tudi mikrobiološke in epidemiološke, ki praviloma v teh procesih ne sodelujeta, po drugi strani pa je takšen način spremljanja zahtevnejši od rednega letnega testiranja celotnih skupin prebivalstva.

S čim primerjati in vrednotiti rezultate rabe diagnostičnih preiskav na primarni ravni zdravstvenega varstva je še večje vprašanje. Desetkratne razlike v obsegu naročanja preiskav pri izvajalcih, ki se razlikujejo le v pravnem statusu, in dvakratne razlike v rabi diagnostičnih preiskav med primarno in sekundarno ravni po kličejo po tovrstnih analizah.

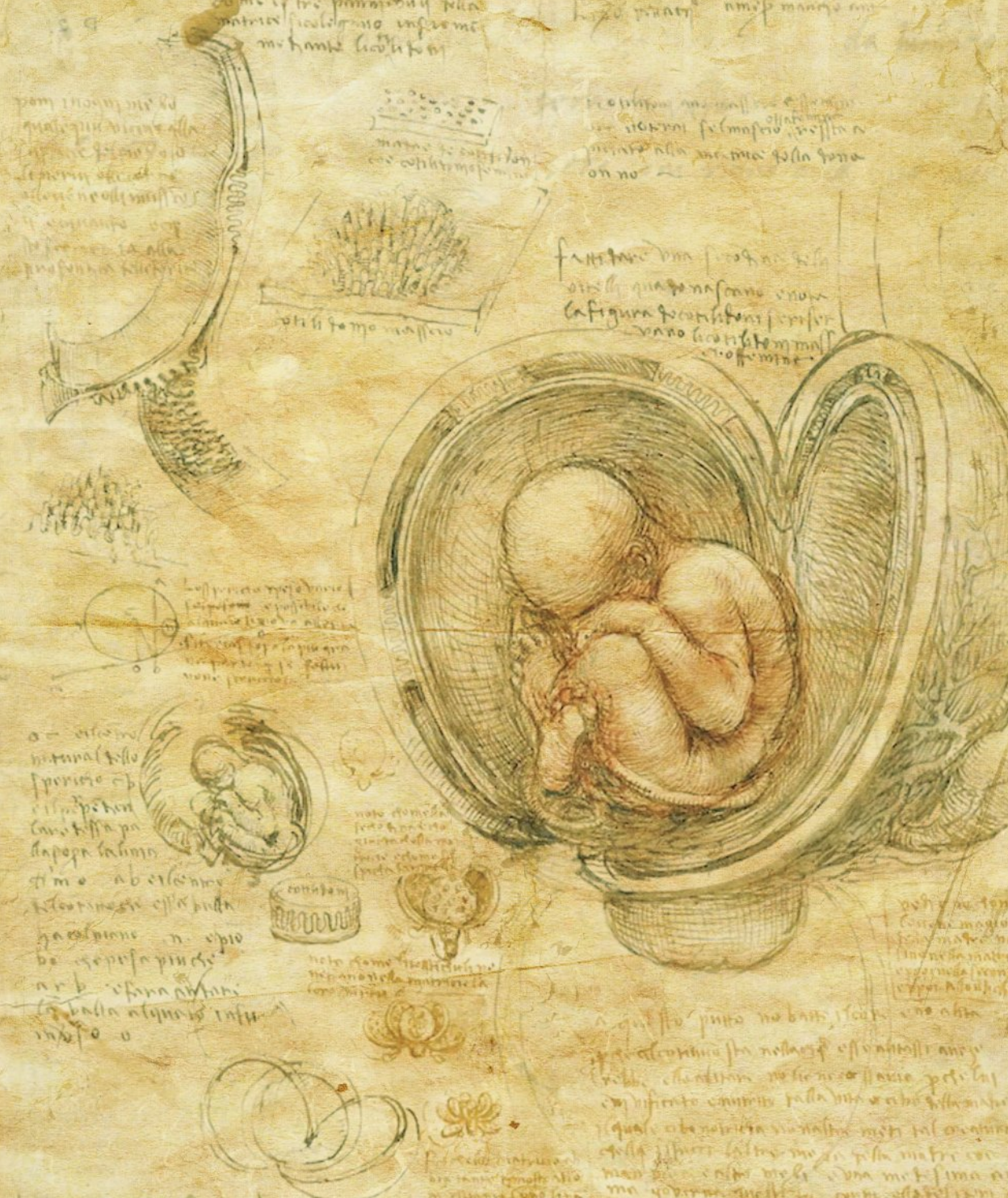
Zagotovo lahko trdimo, da način financiranja pomembno vpliva na naročanje preiskav, kar je razvidno iz razlik v naročanju preiskav, ki so vodene kot ločeno zaračunljiv material, in tistimi, ki se plačujejo znotraj pavšala, namenjenega laboratorijskim preiskavam. Dokler pa z nacionalno strategijo ne bomo naslovili vseh stopnic piramide bremena bolezni, ne moremo pričakovati, da bomo znali interpretirati razdrobljene podatke.

Laboratorijem ostaja dolžnost, da skrbimo za razpoložljivost najboljših možnih metod v ustreznem obsegu, pri čemer se moramo zavedati, da večji obseg dela omogoča nižje cene, manjše število laboratorijev pa zaradi prenosa na oddaljene lokacije podaljšuje pretočne čase in tudi stroške. Dodaten izziv predstavlja sindromska diagnostika, ki je s kartušnimi sistemi postala zelo hitra, a so cene višje od cen testiranja v serijah. Zaostruje tudi vprašanje sestave panelov, to je, katere povzročitelje je nujno uvrstiti v sindromski panel. Napredek na vseh teh področjih je mogoč le s sodelovanjem različnih strok.

Letna poročila NIJZ o spolno prenosljivih okužbah v Sloveniji vsebujejo relevantna priporočila za izboljšanje stanja, kot je priprava nacionalne strategije, letna testiranja vseh spolno aktivnih žensk na klamidijsko okužbo, skupine MSM pa tudi na gonorejo, sifilis in HIV (1–10). Priporočila žal ostajajo nerealizirana.

1. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji [Elektronski vir]: letno poročilo 2013 – El. časopis. – Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2004. Način dostopa (URL): <https://nijz.si/publikacije/letno-porocilo-o-spolno-prenosljivih-okuzbah-v-sloveniji-v-letu-2013/>.
2. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji [Elektronski vir]: letno poročilo 2014 – El. časopis. – Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2004. Način dostopa (URL): https://nijz.si/wp-content/uploads/2021/05/spo_letno_2014_31.12.2015.pdf.
3. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji [Elektronski vir]: letno poročilo 2015 – El. časopis. – Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2004. Način dostopa (URL): https://nijz.si/wp-content/uploads/2023/09/spo_letno_2015.pdf.
4. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji [Elektronski vir]: letno poročilo 2016 – El. časopis. – Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2004. Način dostopa (URL): https://nijz.si/wp-content/uploads/2022/07/spo_letno_2016.pdf.
5. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji [Elektronski vir]: letno poročilo 2017 – El. časopis. – Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2005. Način dostopa (URL): https://nijz.si/wp-content/uploads/2021/05/spo-koncna-_2017.pdf.
6. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji [Elektronski vir]: letno poročilo 2018 – El. časopis. – Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2005. Način dostopa (URL): https://nijz.si/wp-content/uploads/2021/05/spo_letno_porocilo_2018.pdf.
7. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji [Elektronski vir]: letno poročilo 2019 – El. časopis. – Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2005. Način dostopa (URL): https://nijz.si/wp-content/uploads/2021/05/spo_2019_koncno.pdf.
8. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji [Elektronski vir]: letno poročilo 2020 – El. časopis. – Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2005. Način dostopa (URL): https://nijz.si/wp-content/uploads/2021/05/spo_2020_koncno.pdf.
9. Klavs I, Berlot L, Kustec T, Kastelic Z, Klepac P, Učakar V, et al. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji v letu 2021. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji. 2023:1–22.. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/spremljanjenalezljivih-bolezni/spolno-prenesene-okuzbe-v-sloveniji/>.
10. Klavs I, Berlot L, Kustec T, Kastelic Z, Klepac P, Učakar V, et al. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji v letu 2022. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji. 2024:1–22. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/spremljanjenalezljivih-bolezni/spolno-prenesene-okuzbe-v-sloveniji/>.
11. Klavs I, Milavec M, Berlot L, Kustec T, Grgič-Vitek M, Zaletel M, et al. Prevalence of sexually transmitted infections with *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* and *Trichomonas vaginalis*: findings from the National Survey of Sexual Lifestyles, Attitudes and Health, Slovenia, 2016 to 2017. Euro Surveill. 2022;27(14).
12. Statistični urad Republike Slovenije. Slovenske statistične regije in občine v številkah. [citirano 2024 Okt 7]. Dosegljivo na: <https://www.stat.si/obcine>.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Chlamydia. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024.
14. Klavs I, Rodrigues LC, Wellings K, Keše D, Hayes R. Prevalence of genital *Chlamydia trachomatis* infection in the general population of Slovenia: serious gaps in control. Sex Transm Infect. 2004;80(2):121–3.
15. Seznam kliničnih poti Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. [citirano 2024 Okt 7]. Dosegljivo na: https://www.kclj.si/dokumenti/Seznam_Klinicnih_poti_UKCL_2020.pdf.
16. Seznam kliničnih poti Univerzitetnega kliničnega centra Maribor. [citirano 2024 Okt 7]. Dosegljivo na: <https://www.ukc-mb.si/bolni%C5%A1nica/informacije-javnega-znacaja/klinicne-poti>.
17. Seznam kliničnih poti Splošne bolnišnice Celje. [citirano 2024 Okt 7]. Dosegljivo na: <https://www.sb-celje.si/strokovna-javnost/klini%C4%8Dne-poti>.

18. Seznam kliničnih poti Splošne bolnišnice Novo mesto. [citirano 2024 Okt 7].Dosegljivo na: https://www.sb-nm.si/datoteke/blog_web/128_KLP2102.2020_.pdf.
19. Seznam kliničnih poti Splošne bolnišnice Murska Sobota. [citirano 2024 Okt 7].Dosegljivo na: <https://www.sb-ms.si/upload/files/Seznam%20KP%20v%20SBMS%20v%20letu%202023.pdf>.
20. Seznam kliničnih poti Splošne bolnišnice Izola. [citirano 2024 Okt 7]. Dosegljivo na: <https://www.sb-izola.si/si/klinicne-poti/>.
21. Seznam kliničnih poti Splošne bolnišnice Jesenice. [citirano 2024 Okt 7]. Dosegljivo na: https://sb-je.si/bolnislrica/kakovost/klinicne_poti/.
22. Uredba o programih storitev obveznega zdravstvenega zavarovanja, zmogljivostih, potrebnih za njegovo izvajanje, in obsegu sredstev za leto 2024. Ur. l. RS št. 14/24.



NACIONALNI LABORATORIJ ZA
ZDRAVJE, OKOLJE IN HRANO



NACIONALNI LABORATORIJ ZA
ZDRAVJE, OKOLJE IN HRANO

Maribor, 29. in 30. novembra 2024