

Bakterielle infeksjoner hos gravide

Gry Findal-Drammen SH(uxfigr@vestreviken.no)

Gonoré

Genital klamydiainfeksjon

Bakteriell vaginose

Streptokokk gruppe A infeksjon (GAS)

Listeriose

Toksoplasma gondii

Innledning

Mange bakterier kan infisere fosteret via den gravide. Enkelte av bakteriene tilføres utenfra, mens andre tilhører kvinnens normale genitale flora. Bakteriene kan smitte fra mor til foster ved oppadstigende spredning fra vagina eller ved direkte kontaktsmitte fra en infisert fødselskanal. Enkelte infeksjoner spres fra mor til foster hematogent via placenta. Infeksjonene kan føre til sykdom både hos mor og barn. De kan øke risikoen for spontanabort, for tidlig vannavgang og fødsel, intrauterin vekstretardasjon, medfødte misdannelser og alvorlig fosterinfeksjon.

Gonoré

Karianne Nodenes (spesialist i hud og venerologi) OUS-NKSOI/Olafiaklinikken
(knodenes@ous-hf.no)

Karianne Wiger Gammelsrud (mikrobiolog) OUS-Ullevål
Gry Findal-Drammen SH

Anbefalinger

- Ved mistanke om gonore, anbefales det å rekvirere PCR-test først (II)
- Ved positiv PCR, anbefales dyrkningsprøve til resistens (II)
- Ved positiv prøve, anbefales antibiotikabehandling og smitteoppsporing (I)

Søkestrategi

Cochrane Database, PubMed, retningslinjer fra BMJ Best Practice, infpreg.se, Folkehelseinstituttet og helsedirektoratets antibiotikaveileder

Søkeord

Gonoré, genital gonore, *Neisseria gonorrhoeae*, svangerskap

Etiologi

Infeksiøst agens er bakterien *Neisseria gonorrhoeae*.

Epidemiologi

Gonoréinfeksjon (GC) har vært sjelden i Norge, men følger en internasjonal trend med kraftig økning i mange vestlige land. I 2018 ble det meldt 1658 gonorétilfeller i Norge, 304 av disse var kvinner.

Smittemåte

Genital, oral og anal seksuell smitteoverføring.

Risikofaktorer

Ubeskyttet samleie med partner med påvist GC, med person fra høyendemisk område eller med menn som også har sex med menn.

Diagnostikk

Klinikk

Symptomatisk infeksjon hos ≥ 50 %.

Vanligste symptom er endret vaginal utflod, lave magesmerter og dysuri.

Infeksjon i anus og farynks er oftest asymptomatisk.

Laboratoriediagnostikk

Påvisning av GC fra vaginal-, cervikal-, anal- eller faryngeal-sekret etter indikasjon.

Abscessmateriale og urin (kun PCR) kan også være aktuelt. Konferer lokalt mikrobiologisk laboratorium for anbefalt prøvetakning og transportmedier.

- PCR er mest sensitiv metode.
- *Dyrkning*: Ved positiv PCR, bør ny prøve tas for dyrkning og resistensbestemmelse før behandlingsstart. Husk rask forsendelse, helst innen 6 timer, da gonokokker er svært skjøre.

- *Gramfargning*: Mikroskopi av uretral eller cervikalsekret kan gi raskt svar (Gram-negative diplokokker), men er mindre sensitiv og gjøres sjeldent i klinisk sammenheng på fødeavdelinger.
- Husk samtidig prøver til klamydiadiagnostikk.

Fra barnet

PCR av konjunktivalsekret, eventuelt farynks.

Behandling

1. Valg

Ceftriaxon 500mg intramuskulært som engangsdose (Ceftriaxon kan krysereagere med penicillin ved penicillin-straksallergi)

2. Valg

Ved penicillin-straksallergi; Azithromycin 2 g som engangsdose

Behandlingen korrigeres evt. etter resistensbestemmelse.

Komplikasjoner

Cervicitt, uretritt og bekkeninfeksjon (sjeldent hos gravide).

Disseminert sykdom er uvanlig.

Barnet kan smittes fra infisert fødselskanal. Konjunktivitt utvikles oftest første leveuke. Keratitt kan føre til blindhet.

Oppfølging

Kontrollprøve bør tas ca. to uker etter behandling.

Smittesporing og partnerbehandling er påbudt. Partnere inntil tre måneder før oppstart av symptomer eller påvist infeksjon bør screenes og evt. behandles.

Nominativt meldepliktig til MSIS.

Litteratur

1. Remington JS, Klein JO eds. Gonorrhoea. Infectious Diseases of the Fetus and the Newborn Infant, 7th ed. 2011. Philadelphia, Elsevier Saunders. 516-523.

2. Moi H, Maltau JM. Seksuelt overførbare infeksjoner og genitale hudsykdommer. Gyldendal Akademisk, Oslo 2008. ISBN 978-82-05-36562-9.
3. <https://www.bashh.org/guidelines>
4. <http://www.antibiotikaiallmennpraksis.no/index.php?action=showtopic&topic=DDN E84Tb>
5. https://iusti.org/regions/Europe/pdf/2012/Gonorrhoea_2012.pdf
6. <https://www.iusti.org/regions/europe/euroguidelines.htm>
7. <https://www.fhi.no/publ/2018/gonore-og-syfilis-i-norge-2018/>

Genital klamydiainfeksjon

Karianne Nodenes (spesialist i hud og venerologi) OUS -NKSOI/Olafiaklinikken
(knodenes@ous-hf.no)

Elisabeth Toverud Landaas (mikrobiolog) OUS-Ullevål

Veselka Petrova Dimova- Svetoslavova (mikrobiolog) OUS-Ullevål

Karianne Wiger Gammelsrud (mikrobiolog) OUS-Ullevål

Gry Findal-Drammen SH

Anbefaling

- Gravide under 25 år anbefales å testes for klamydia (II)
- Ved positiv prøve, anbefales antibiotikabehandling og smitteoppsporing (I)

Søkestrategi

Pyramidesøk, Cochrane, Up To Date, PubMed og guidelines og informasjonssider som BMJ Best Practice, Folkehelseinstituttet, infpreg.se, IUSTI Europe - The International Union against Sexually Transmitted Infections

Søkeord

Chlamydia trachomatis, genital chlamydia/klamydia infeksjon, svangerskap

Etiologi

Det infeksjøs agens er bakterien *Chlamydia trachomatis*. Bakterien infiserer sylinderepitel i urogenitaltraktus.

Epidemiologi

Genital klamydia er den vanligste seksuelt overførte bakterielle infeksjon i Norge. 26570 nye tilfeller ble registrert i 2018. Den rapporterte forekomsten har vært stabil de siste ti årene, og de fleste tilfellene diagnostiseres i aldersgruppen 20-24 år.

Smittemåte

Bakterien overføres ved seksuell kontakt. En av fem som har samleie med en smittet person, vil selv bli smittet.

Risikogrupper

- Kvinner under 25 år
- Kvinner med ny partner
- Kvinner med økt vaginal utflod og eller uretritt symptomer uten bakteriuri

Diagnostikk

Klinikk

Inkubasjonstiden er 5-14 dager. Oftest asymptomatisk. Økt utflod samt dysuri kan være symptom hos gravide, sjelden magesmerter som ved bekkeninfeksjon. Gravide får ikke salpingitt.

Laboratoriediagnostikk

Laboratoriene benytter teknikker som er basert på nukleinsyre amplifisering (NAAT), f.eks PCR, for påvisning av bakterien. Prøven bør derfor tas på egnet medium for PCR-metodikk (aptima) og ikke på dyrkningspensler.

Prøvetaking

Prøve fra cervix er den mest sensitive prøven, men der gynekologisk undersøkelse ikke utføres, er selvtatt vulvovaginal pinneprøve et godt alternativ hos asymptomatiske kvinner. Hos kvinner med symptomer bør det gjøres gynekologisk undersøkelse og tas prøve fra cervix, vaginalvegg, rundt vulva og uretraåpning. Sensitiviteten av prøven kan være nedsatt om den tas tidligere enn to uker etter mulig smitte.

Antibiotikabehandling

1. Valg

Azitromycin 1g som engangsdose (etter 1 trimester)

2. Valg

Amoxicillin 500 mg x 3 i 7 dager

3. Valg

Erythromycin 500mg 1x 4 i 7 dager

Folketrygden dekker utgifter (også egenandel) jmf. "Blåreseptforskriften § 4 punkt 2" til legeundersøkelse, behandling og kontroll.

Komplikasjoner

Klamydia forårsaker cervicitt, uretritt og bekkenperitonitt hos kvinner. Salpingitt sees vanligvis ikke under svangerskap, men ubehandlet kan klamydia forårsake endometritt som inntreffer 2-4 uker etter fødsel. Barnet kan smittes ved vaginal fødsel og kan utvikle øye-infeksjon som manifesteres etter 1-2 uker, samt pneumoni etter 3 uker. Klamydia har i studier vist å kunne føre til preterm fødsel, preterm vannavgang og lav fødselsvekt.

Oppfølging

Det er omdiskutert hvorvidt alle gravide skal undersøkes for klamydia ved første svangerskapskontroll. Det anbefales testing av kvinner under 25 år ved enhver graviditet og abort.

Det finnes ingen vaksine.

Pasienter med positiv klamydiatest bør oppmuntres til å teste seg for andre seksuelt overførbare infeksjoner, inkludert syfilis, HIV og evt. gonoré.

Kontrollprøve bør først tas fem uker etter behandlingen da nukleinsyretesten også kan påvise døde bakterier. Gravide med klamydia tidlig i svangerskapet bør testes på nytt i 3 trimester.

Fast partner bør også testes og behandles og paret må vente én uke etter behandling før de kan ha ubeskyttet samleie.

Smitteoppsporing av seksualpartnere de siste seks måneder bør utføres. Meldingen er nominativ og gjøres summarisk fra de mikrobiologiske laboratoriene.

I smittevernloven er klamydia definert som en allmennfarlig smittsom sykdom.

Ved klamydiakonjunktivitt eller atypisk pneumoni hos den nyfødte, anbefales klamydiatest av mor.

Litteratur

1. Cluver C, Novikova N, Eriksson DO, Bengtsson K, Lingman GK. Interventions for treating genital Chlamydia trachomatis infection in pregnancy. Cochrane Database, Syst Rev. 2017 Sep 22;9:CD010485. doi: 10.1002/14651858
2. Gencay M et al. Chlamydia trachomatis infection in mothers with preterm delivery and in their newborn infants. APMIS 2001;109(9):636-40
3. Majeroni BA, Ukkadam S. Screening and treatment for sexually transmitted infections in pregnancy. Am Fam Physician. 2007 Jul 15;76(2):265-70.
4. <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/chlamydiainfeksjon-genital-klamydia/>
5. <https://www.iusti.org/regions/europe/euroguidelines.htm>
6. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chlamydia-trachomatis-infection>
7. <https://www.medscinet.se/infpreg/healthcareinfoMore.aspx?topic=7>
8. <http://www.antibiotikaiallmenpraksis.no/index.php?action=showtopic&topic=nnsC cA7Q>

Bakteriell vaginose (BV)

Karianne Nodenes (spesialist i hud og venerologi) OUS-NKSOI/Olafiaklinikken
(knodenes@ous-hf.no)

Karianne Wiger Gammelsrud (mikrobiolog) OUS-Ullevål
Gry Findal-Drammen SH

Anbefalinger

- Vi anbefaler ikke testing av BV i den generelle gravide populasjonen (Ib)
- Vi foreslår å teste kvinner med tidligere sannsynlig infeksjonsutløst senabort og/eller preterm fødsel for BV i neste svangerskap (II)

Søkestrategi

Pyramidesøk, Cochrane Database, PubMed og informasjonssider som BMJ Best Practice, infpreg.se

Søkeord

Bakteriell vaginose, svangerskap, prematur fødsel

Etiologi

Bakteriell vaginose (BV), også kalt vaginal dysbiose, er en ubalanse i bakteriefloraen i skjeden der den normale laktobacillfloraen er erstattet med anaerobe bakterier (Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, Prevotella species, Mobiluncus species m.fl.). Melkesyrebakteriene fortrenses og syrenivået reduseres.

Epidemiologi

BV er vanligste årsak til unormal vaginal utflod hos fertile kvinner. Hos kaukasiske kvinner er prevalensen 5-15 %. Hos etnisk afrikanske er prevalensen 45-55 %.

Diagnostikk

Klinikk

Ca. 50 % er symptomfrie, mens den andre halvpart plages av illeluktende utflod.

Amsels kriterier: 3 av 4 kriterier bør være oppfylt:

- Tynn homogen utflod
- pH > 4,5
- Positiv snifftest ("fiskelukt" med KOH)
- Clueceller ved mikroskopi av våtpreparat og ingen laktobakterier

Dyrkning har ingen plass i diagnostikken.

Behandling

Symptomatisk BV (illeluktende, økt utflod) bør behandles, men det er ikke evidens for at screening og behandling av asymptomatiske gravide forhindrer senabort eller preterm fødsel. Enkelte studier har vist at behandling, fortrinnsvis med medikamentet Clindamycin og per os administrasjon, kan redusere forekomst av senabort og preterm fødsel til kvinner som tidligere har opplevd dette («risiko» gravide).

1.valg

- Clindamycin (Dalacin®) vagitorier 1x1 i 3 dager.
Clindamycin (Dalacin®) kapsler 300 mg 1x 2 i 7 dager (til risikogravide)

2. valg

- Metronidazol tablett, 400-500 mg 1x 2 i 7 dager.
- Clindamycin (Dalacin®) kapsler 300 mg 1x 2 i 7 dager.
- Metronidazol gel (Zidoval®) intravaginalt 1x 1 i 5 dager

3. valg

- Metronidazol tabletter, 2 g som engangsdose dag 1. og dag 3. (mindre effektivt enn en ukes behandling).
- Dequalinum chloride 10 mg (Donaxyl[®]) 1x1 vaginaltablett i 6 dager (ikke godt dokumentert effekt).

Behandlingen er ca. 70 % effektiv. Gjentatt behandling kan være nyttig. Melkesyretilskudd vaginalt etter behandlingen kan bedre effekten. Partnerbehandling er ikke nødvendig.

Komplikasjoner

Gravide med BV har høyere risiko for å senabortere eller føde preterm. Jo tidligere i svangerskapet den abnormale floraen eksisterer, desto større er risikoen for preterm fødsel.

Tiltak

Det anbefales ikke å screene alle gravide. Det er usikkert hvorvidt testing og behandling av BV hos kvinner med tidligere senabort eller preterm fødsel har ført til bedret utkomme ved neste svangerskap. Enkelte studier har imidlertid vist at behandling gitt tidlig (før u 22) i svangerskapet har redusert forekomst av preterm fødsel.

Litteratur

1. Joesoef MR, Schmid G. Bacterial vaginosis. Clin Evid. 2005 Jun;(13):1968-78.
2. Larsson PG, Bergstrom M, Forsum U, Jacobsson B, Strand A, Wolner-Hanssen P. Bacterial vaginosis. Transmission, role in genital tract infection and pregnancy outcome: an enigma. APMIS. 2005 Apr;113(4):233-45.
3. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0956462418785451>
4. <https://www.medscinet.se/infpreg/healthcareinfoMore.aspx?topic=1>
5. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Prasertcharoensuk W, Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 1;(2):CD006178. doi: 10.1002/14651858
6. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;(1):CD000262. doi: 10.1002/14651858
7. Lamont RF, Keelan JA, Larsson PG, Jorgensen JS. The treatment of bacterial vaginosis in pregnancy with clindamycin to reduce the risk of infection-related preterm birth: a response to the Danish Society of Obstetrics and Gynecology guideline group's clinical recommendations. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017;96(2):139-43

8. 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. *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2171-2179. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31617-9.

Streptokokk gruppe A infeksjon (GAS)

Birgitte Sanda-SSHF, Kristiansand(birgitte.sanda@sshf.no)

Karianne Wiger Gammelsrud (mikrobiolog) OUS-Ullevål

Gry Findal-Drammen SH

Anbefaling

- Gode basale smittevernrutiner anbefales, særlig hyppig håndvask (II)
- Ved mistanke om GAS-infeksjon anbefales diagnostikk og behandling med intravenøs antibiotika starte innen en time (II)
- Pasienter med påvist GAS-infeksjon anbefales enerom (II)

Søkestrategi

Pyramidesøk, Cochrane, UpToDate, CINAHL, PubMed og informasjonssider som BMJ Best Practise, Folkehelseinstituttet, infpreg.se, retningslinjer for antibiotika i sykehus (Helsedirektoratet).

Søkeord

Streptokokk gruppe A infeksjon/GAS infeksjon, svangerskap, *Streptococcus pyogenes*, barsel-feber, endometritt, nekrotiserende fasciitt

Etiologi

Bakterien *Streptococcus pyogenes*, gruppe A streptokokker (GAS) som også kalles betahemolytiske streptokokker, koloniserer hud og svelg hos 5-30 % av befolkningen. Koloniseringsgrad faller med økende alder. De fleste er asymptomatiske bærere. Bakterien kan forårsake lokale ikke-invasive infeksjoner som tonsillitt, otitt og skarlagensfeber, lokale invasive tilstander som brennkopper (impetigo) og rosen (erysipelas), samt invasiv infeksjon. Invasiv GAS-infeksjon som årsak til barsel-feber, nekrotiserende fasciitt

og "Streptococcal toxic shock syndrom" (STSS) er alvorlig og kan ha en meget rask utvikling.

Epidemiologi

I 2018 ble 236 systemiske GAS-infeksjoner meldt MSIS (begge kjønn). Cirka 130 kvinner i alle aldre (flest eldre) ble rammet av invasiv GAS infeksjon i Norge i 2017. Dette er en økning fra tidligere år hvor det har ligget på ca. 100 pr år. Gravide og barselkvinner har 20x økt forekomst av invasiv GAS-infeksjon sammenlignet med den generelle befolkningen.

Smittemåte

Ved øvre luftveisinfeksjon foregår smitte ved nærdråpesmitte og kontakt, direkte og indirekte. Hudinfeksjon smitter ved direkte og indirekte kontakt. Endometritt skyldes som regel oppadstigende infeksjon.

Risikofaktorer

Barselinfeksjoner står for 85 % av svangerskapsrelaterte infeksjoner. Stor sårflate i uterus, samt episiotomi eller gjennomgått keisersnitt gjør barselkvinnene spesielt utsatt.

Maternell mortalitet er høyest når infeksjonen utvikles innen de fire første døgn postpartum.

Diagnostikk

Klinikk

Inkubasjonstid er vanligvis kort, 1-3 døgn, men mer varierende ved invasive tilstander.

Feber (ofte lavgradig) og magesmerter (diffuse til sterke; smertene kan være mer uttalte enn lokale kliniske funn) er mest fremtredende symptom, med raskt stigende infeksjonstegn og sepsisutvikling i løpet av noen timer/døgn (toksisk sjokk). Ved alvorlige GAS-infeksjoner kan det utvikles vevshenfall på grunn av ulike toksiner. Uspesifikke funn forsinker ofte GAS diagnosen.

Laboratoriediagnostikk

Hurtig diagnostikk er nødvendig.

Kliniske opplysninger skal angis på rekvisisjonen (avgjørende for best mulig diagnostikk). Ved alvorlig klinikk, vurder å ringe mikrobiologisk avdeling for evt. råd om prøvetakning og ønske om raske svar.

- Blodkulturer (ved mistanke om invasiv GAS-infeksjon)
- Vevsbiopsier og prøver fra (relevante) kroppsvæsker til Gram-farging og dyrkning
- Prøver fra cervix og evt. placenta, sectiosår/episiotomi (ved mistanke om barsel-feber, chorioamnionitt og lignende)

Alvorlig, systemisk GAS-sykdom er nominativt meldepliktig til MSIS.

Billeddiagnostikk

CT, MR ved mistanke om invasiv sykdom.

Behandling

Konferer nasjonale retningslinjer ved mistanke om nekrotiserende bløtdelsinfeksjon:

<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/hud-og-bløtdelsinfeksjoner/nekrotiserende-bløtdelsinfeksjoner>

Antibiotikabehandling

- **1 valg**
Penicillin (3 g x 4-6) kombinert med klindamycin (600-900 mg x 3-4) iv.
- **2 valg**
Aminoglykosider + klindamycin anbefales ved penicillinallergi.
- Ved terapistart er det indisert med tillegg av antibiotika mot Gram-negative bakterier (aminoglykosider, cefotaksim, ceftriakson) og ev. anaerobe bakterier (metronidazol).
- Behandling revurderes når bakteriologisk etiologi foreligger.
- Intravenøs antibiotika til avsluttet kirurgi og feberfri minst 2-3 døgn

Kirurgisk intervensjon

- Øyeblikkelig radikal fjerning av affisert vev, evt. revisio ved intrauterint innhold.
- Vurder å konsultere plastikkirurg/generellkirurg, samt også involvere infeksjonsmedisiner.

Støttebehandling

- Intensivbehandling kan bli nødvendig
- Aggressiv væskebehandling
- Immunoglobulin kan vurderes ved streptokokk-toksisk sjokk

Komplikasjoner

Alvorlig invasiv GAS-sykdom har økt i insidens senere år. Sepsis har høy risiko for mortalitet. Etter utvikling av sjokk er mortaliteten så høy som 60 %.

Infeksjonen spres sjeldent til fosteret, men smitte kan skje via fødselskanalen, kontaktsmitte fra mor eller personell og kan bl.a. forårsake omfalitt, sepsis, meningitt og nekrotiserende fasciitt.

Profylakse

God basal smittevernhygiene med hyppig håndvask for å unngå bakteriespredning (Semmelweis) og enerom ved mistenkt GAS-infeksjon.

Litteratur

1. <https://www.uptodate.com/contents/pregnancy-related-group-a-streptococcal-infection>
2. Gustafson LW, Blaaker J, Helmig RB. Group A streptococci infection. A systematic clinical review exemplified by cases from an obstetric department. Eur J Gynecol Reprod Biol. 2017 Aug;215:33-40.
3. Mason KL, Aronoff DM. Postpartum Group A Streptococcus Sepsis and Maternal Immunology. Am J Reprod Immunol. 2012 Feb; 67(2): 91-100.
4. <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/streptokokk-gruppe-a-infeksjon---ve/>
5. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/hud-og-blotdelsinfeksjoner/nekrotiserende-blotdelsinfeksjoner>
6. <https://www.medscinet.se/infpreg/healthcareinfoMore.aspx?topic=10>

Listeriose

Birgitte Sanda- SSHF Kristiansand (birgitte.sanda@sshf.no)

Karianne Wiger Gammelsrud (mikrobiolog) OUS-Ullevål

Gry Findal-Drammen SH

Anbefaling

- Ved feber uten åpenbar årsak, foreslås det at Listeriasmitte ekskluderes (IV)
- Testing av *Listeria* anbefales ikke hos asymptomatiske gravide (II)
- Gravid med påvist *Listeria*, anbefales å ha enerom (II)

Søkestrategi

UpToDate, CINAHL, PubMed og informasjonssider som BMJ Best Practise, Folkehelseinstituttet, mattilsynet og infpreg.se.

Søkeord

Listeria, *Listeria monocytogenes*, listeriose, svangerskap

Etiologi

Infeksjonen er fremkalt av bakterien *Listeria monocytogenes*. Listeriabakterien finnes normalt i naturen. Den overlever frysing og gror sakte ved 30–37°C, men drepes ved +70°C.

Epidemiologi

Listeriose er sjelden (0-2 svangerskapsrelaterte tilfeller/år i Norge), men fra tid til annen forekommer lokale epidemier. Listeriose forekommer 10-20 ganger hyppigere blant gravide enn ikke-gravide.

Smittemåte

Listeria kan forekomme i forskjellige næringsmidler, spesielt i upasteuriserte melkeprodukter, myke oster og i røkt fisk.

Risikofaktorer

Sykdom ses hyppigst hos pasienter svekket av annen grunnsykdom, sjeldnere hos gravide og nyfødte. Flerlingsvangerskap er av ukjent årsak mer utsatt for smitte.

Føtal smitterisiko (transmisjonsrate)

Listeria overføres transplacentært i svangerskapet eller via fødselskanalen under forløsning. Transmisjonsraten øker utover i svangerskapet.

Diagnostikk

Klinikk

Inkubasjonstiden er 1 – 28 dager (tidvis lengre hos gravide).

Listeria infeksjon er oftest asymptomatisk, men kan gi influensalignende plager som feber noen dager eller milde mage-tarm symptomer. Listeriabakterien kan overføres til fosteret uten at kvinnen selv er syk.

Tenk listeriose ved feber uten åpenbar årsak.

Laboratoriediagnostikk

Bakterien kan først påvises når den gravide har utviklet symptomer; ved blodkultur og dyrkning fra cervix, evt. dyrkning fra spinalvæske eller fostervann der det er aktuelt. Serologiske prøver er usikre. Det er viktig å angi på mikrobiologisk rekvisisjon at Listeria mistenkes slik at spesialundersøkelser utføres.

Det er ikke indikasjon for testing eller oppfølging hvis den gravide ikke har symptomer.

Listeriose er nominativt meldepliktig til MSIS.

Behandling

Rask oppstart etter diagnose eller ved sterk mistanke;

1 valg

Ampicillin 2gx 3 intravenøst som monoterapi eller i kombinasjon med Gentamicin ved mistanke om meningitt, behandlingstid er 1-3 uker.

2 valg

Trimetoprim-sulfa 200-320 mg/d (12 -30 gestasjonsuke) eller Erythromycin 1gx 4 iv (ved penicillinallergi)

Ved påvist Listeriose skal kvinnen isoleres ved forløsning.

Komplikasjoner

Overføring av infeksjon fra mor til foster skjer hyppigst i 3. trimester, hvor det sjeldnere oppstår fosterskade. Smitte i 1. og 2. trimester kan føre til septisk abort, intrauterin fosterdød, fosterinfeksjon eller preterm fødsel (ca.50 %). I en britisk studie fra 2015, fant man 22 % fosterdød ved maternell smitte, med økt forekomst ved maternelle symptomer.

Hos den nyfødte finnes to distinkte sykdomsbilder;

Den tidlige formen skyldes som regel intrauterin smitte og manifesterer seg få dager etter fødselen med pneumoni, sepsis og meningitt. Barna fødes oftest preterme og er kritisk syke med høy mortalitetsrate.

Den sene formen skyldes kontaktsmitte ved fødselen, infeksjonen oppdages 1 -6 uker etter fødselen og har et mildere sykdomsbilde.

Profylakse

Smitteforebygging er den beste måten å kontrollere Listeriainfeksjon hos gravide. Som hovedregel bør mat spises tidlig i lagringstiden, oppbevares kaldt og varmes til over 70 °C. Gravide bør unngå upasteuriserte melkeprodukter og myke oster. De bør også utvise forsiktighet ved inntak av røkelaks/gravet fisk/rakfisk, gravet eller røkte rå kjøttprodukter, rå spirer, vakuumpakket ferdigmat uten videre varmebehandling.

For konkrete råd se; <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/listeriose---veileder-for-helsepers/>

Litteratur

1. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-listeria-monocytogenes-infection>
2. <https://www.medscinet.se/infpreg/healthcareinfoMore.aspx?topic=23>
3. <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/listeriose---veileder-for-helsepers/>

4. Awofisayo A, Amar C, Ruggles R, Elson R, Adak GK, Mook P, Grant KA. 2015. Pregnancy-associated listeriosis in England and Wales. *Epidemiol Infect* 143:249–256. doi:10.1017/S0950268814000594
5. Janakiraman V. Listeriosis in Pregnancy: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Rev Obstet Gynecol*. 2008 Fall; 1(4): 179–185
6. Moran LJ, Verwiel Y, Bahri Khomami M, Roseboom TJ, Painter RC. Nutrition and listeriosis during pregnancy: a systematic review. *J Nutr Sci*. 2018 Sep 24;7.e25
7. Madjunkov M, Chaudry S, Ito S. Listeriosis during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Aug;296(2):143-152.
8. Lamont RF, Sobel J, Mazaki-Tovi s, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Kim SK et.al. Listeriosis in Human Pregnancy: a systematic review. *J Perinat Med*. 2011 May; 39(3): 227–236. Published online 2011 Apr 25. doi: 10.1515/JPM.2011.035
9. <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/bakterier-virus-parasiter-och-mogelsvampar1/bakterier/listeria-monocytogenes>
10. https://www.mattilsynet.no/mat_og_vann/smitte_fra_mat_og_drikke/bakterier_i_mat_og_drikke/listeria/listeriabakterier__vurdering_av_raad_til_gravide_og_andre_utsatte_grupper.31187

Toksoplasma gondii

Gry Findal-Drammen SH (uxfigr@vestreviken.no)
Anne Helbig Fostermedisinsk avdeling OUS
Ellen Holter (mikrobiolog) OUS-RH
Grete Kro (mikrobiolog) OUS-RH
Pål A. Jenum (mikrobiolog) Drammen SH/OUS-RH

Anbefaling

- Det anbefales å gi hygieneråd og råd om smitteforebyggende tiltak til alle gravide på første svangerskapskontroll (III)
- Screening av gravide anbefales ikke (III)
- Serologisk undersøkelse med tanke på toxoplasmainfeksjon anbefales ved kliniske symptomer forenlig med toxoplasmoser og ved sikker eller mulig smitteeksponering (IV)
- Hos gravide der det påvises toxoplasma IgM anbefales å avvente svar fra Nasjonalt referanselaboratorium for toxoplasmoser før videre tiltak vurderes (IV)
- Ved mistanke om primær toxoplasmainfeksjon anbefales kvinnen henvist til fostermedisinsk senter (IV)

Søkestrategi

Søkeord

Toxoplasmose, toxoplasmainfeksjon, *Toxoplasma gondii*, svangerskap, congenital

Etiologi

Toxoplasma gondii er en parasitt.

Katten er hovedvert og sprer smitten via parasittegg i avføringen. Hos smittede mennesker og dyr - særlig sau, gris og ville hjortedyr, men sjeldnere storfe – finnes parasittcyster i muskulatur og hjerne. Dersom en gravid kvinne smittes i svangerskapet, kan parasitten overføres til fosteret og føre til alvorlig fosterskade.

Epidemiologi

Toxoplasmainfeksjon er en av de vanligste matbårne parasittsykdommer i Europa. Forekomsten varierer fra land til land og er hyppigere i fuktige, varme klimaområder. I de nordiske landene er infeksjonen hyppigere i sør enn i nord. Ca. 90 % av gravide kvinner i Norge er seronegative, med lavere andel blant innvandrere. Insidensen av maternell primærinfeksjon i Norge er ca. 1-2/1000.

Smittemåte

Hovedsmittevei er peroralt ved inntak av kjøtt med parasittcyster eller grønnsaker, frukt og bær kontaminert med jord med parasittegg. Ved maternell primærinfeksjon kan parasitten overføres fra mor til foster via placenta. Den kan også overføres via blodtransfusjon og organtransplantasjon (sjeldent).

Risikofaktorer

Maternell smitterisiko

- Spising av rått eller dårlig varmebehandlet kjøtt og dårlig vasket frukt og grønt.
- Arbeid med dyr, jord eller sand
- Kattekontakt, spesielt unge katter.

- Reise til land med høy forekomst av toxoplasmainfeksjon (varme og fuktige land)

Føtal smitterisiko (transmisjonsrate)

Den generelle transmisjonsraten er estimert til ca. 23 %. Imidlertid øker den utover i svangerskapet fra <5-10 % i første trimester, til 30 % i andre trimester og til 70-80 % i tredje trimester.

Diagnostikk

Klinikk

Inkubasjonstiden er 5 - 21 dager. Maternell infeksjon er oftest asymptomatisk. En av tre har ukarakteristiske symptomer som feber, influensaliknende sykdom, tretthet, eventuelt lymfadenitt på halsen (uømme glandler, som kan bestå i flere uker).

Laboratoriediagnostikk

Screening av gravide anbefales ikke.

Serologi tas hos gravide med kliniske symptomer forenlig med toxoplasmose, eller etter en klar eksponering. Serologi kan også rekvireres for å sjekke immunitet med tanke på å gi spesifikke kost- og hygieneråd, for eksempel i relasjon til utenlandsreise.

Serologi

Toxoplasma IgG og IgM rekvireres ved smittemistanke, tidligst 3 uker etter mulig eksponering. Husk å angi svangerskapslengde og problemstilling på rekvisisjon. Nasjonalt referanselaboratorium for toxoplasmose ved OUS kan være behjelpelig med tolkning og utvidet testing (Tlf.nr dagtid hverdager: 90628040/23071101 lege, 23071099 lab.)

- IgM negativ, IgG negativ: hvis < 3 uker etter eksponering: Smitte kan ikke utelukkes, ny prøve anbefales.
- IgM negativ, IgG negativ: hvis > 3 uker etter eksponering: ikke smittet, ikke beskyttet mot fremtidig smitte
- IgM negativ, IgG positiv:
 - < 26 uker- Tidligere gjennomgått infeksjon, aktuelt og fremtidige fostre er beskyttet
 - ≥ 26 uker - Smitte tidlig i svangerskapet kan ikke utelukkes serologisk, men videre tiltak er vanligvis ikke nødvendig fordi smitte til foster er svært sjelden tidlig i graviditeten.

- IgM positiv, IgG negativ: Isolert positiv IgM er oftest en uspesifikk reaksjon og uten relevans, men kan også indikere fersk infeksjon. Snarlig kontrollprøve anbefales.
- IgM positiv, IgG positiv: aktuell eller nylig gjennomgått infeksjon mulig.
 - Undersøk om det finnes nedfrosne blodprøver i frysearkiv ved mikrobiologisk laboratorium fra tidligere som kan analyseres for sammenligning. Er denne prøven IgG positiv, trengs ikke ytterligere prøver.
 - For øvrig skal alle IgM positive prøver sendes til Referanselaboratoriet for utvidet testing.

Man bør avvete svar på den utvidete analysen fra referanselaboratoriet før videre tiltak vurderes.

Analyse av IgG aviditet utføres ved referanselaboratoriet for tilleggsinformasjon om smittetidspunktet.

Høy IgG aviditet: Smitte mer enn seks måneder tidligere

Lav IgG aviditet: Nylig smitte kan ikke utelukkes.

Tidfesting av smittetidspunkt kan være vanskelig. Hos enkelte kan det påvises lav IgG-aviditet i hele svangerskapet. Kontrollprøve mtp. antistoffendring over tid (referanselaboratoriet gir råd om intervall i hvert enkelt tilfelle), og etteranalyse av nedfrosne, tidligere blodprøver kan være oppklarende.

Dersom samlet vurdering av den utvidede analysen ved referanselaboratoriet indikerer sannsynlig toxoplasmainfeksjon i svangerskapet, bør den gravide kvinnen henvises et fostermedisinsk senter for vurdering.

Direkte parasittpåvisning (PCR)

Toxoplasma PCR av fostervannet ved amniocentese kan være aktuelt etter 15. svangerskapsuke. Positiv PCR indikerer føtal smitte. Negativ PCR indikerer lav risiko for føtal smitte.

Ultralyd

Ultralydfunn som kan ses ved føtal infeksjon er hydrocefalus, intracerebrale kalsifikasjoner, hepatosplenomegali og fortykket placenta. Mer sjelden sees mikrocefali, perikardvæske og interauterin veksthemming. Dog er strukturelle avvik sjeldne, og i studier er det funnet avvik hos 10-36% av fostre med positiv PCR. Ved serologisk mistanke om maternell primærinfeksjon etter 15 uke anbefales ny ultralyd ca. uke 30-32 uavhengig av PCR-svar.

Prøver ved fødsel

Hos alle der det er foretatt amniocentese, eller der det har vært serologisk mistanke om maternell primærinfeksjon, anbefales prøver til PCR-diagnostikk av placenta, fostervann (hvis mulig) og navlesnorsblod. Det bør tas ny serologi av mor og fra barnet. Ved mulig smitte, bør barnelege varsles.

Hos barn som er IgG positiv, IgM og IgA negativ, anbefales kontrollprøve ved 6-9 måneders alder.

Hos barn med IgG positiv, IgM/A grense/positiv, anbefales kontrollprøve ved 3, 6, 9 og 12 måneders alder.

Behandling

Ved sikker eller sannsynlig maternell primærinfeksjon, etter uke 15 startes behandling med azitromycin (500 mg daglig i 3 påfølgende dager gjentatt ukentlig i 3 uker) eller spiramycin (682 mg 1x3) til det er avklart om fosteret er smittet

Ved påvist føtal infeksjon startes kombinasjonsbehandling med pyrimethamin/sulfa + folininsyre (P/S+F), tre ukers kur alternerende med tre til seks ukers kurer med spiramycin ut svangerskapet.

Prenatal behandling har vist å redusere risikoen for alvorlige sekveler hos det smittede barnet.

Barnelege bør informeres om intrauterin smitte før utreise fra barsel for videre håndtering

Komplikasjoner

Smittetidspunktet i svangerskapet er avgjørende for transmisjonsrisiko og graden av skade hos fosteret.

Maternell smitte tidlig i svangerskapet overføres sjelden til fosteret, men det er stor risiko for fosterdød eller alvorlig skade hvis det likevel skjer.

Maternell smitte sent i svangerskapet gir stor risiko for føtal infeksjon, men liten risiko for skade.

Ca. 10-15 % infiserte nyfødte har symptomer i neonatal perioden. Ubehandlet har disse risiko for kognitive funksjonsnedsettelse, cerebral parese, epilepsi, syns- og hørselsnedsettelse. De vanligste sekvelene skyldes netthinnearr (retinopati), hydrocefalus og intracerebrale kalsifikasjoner.

Nyere studier indikerer at selv om de fleste smittede barn fødes asymptomatiske, vil ca. 13 % i løpet av først leveår utvikle hjernelesjoner og 18 % øyelesjoner. Ett av fire barn vil ha påviselig skade til tross for behandling i svangerskapet og første leveår.

Profylakse

Vaksine finnes ikke. Smitte forebygges ved god hånd- og mathygiene.

Følgende råd gis til gravide

- Unngå alle typer rått eller utilstrekkelig varmebehandlet kjøtt og kjøttprodukter, inkludert spekeskinke og spekepølse.
- Koking, steking (> 65 grader) og frysning (< ÷ 12 grader i 24t) dreper parasitten
- Ikke smak på rått kjøtt, rå kjøttdeig eller farse under matlaging
- Skrelle eller skylle frukt, grønnsaker, salat, urter og bær
- Unngå kontakt med katteavføring; la en annen i familien tømme kattekassen
- Bruk hansker ved hagearbeid
- Vær nøye med håndvask før måltider og matlaging
- Ha god kjøkkenhygiene; hender, kniver, redskaper og skjærebrett som har vært i kontakt med rått kjøtt, skal vaskes med varmt vann og såpe før de brukes til andre matvarer
- Unngå reise til land med høy forekomst og lav hygienisk standard. Særlig påpasselighet viktig (se over) hvis man likevel reiser.

Gjentagelsesrisiko

Tidligere gjennomgått maternell smitte (positiv IgG) beskytter mot fosterinfeksjon.

Litteratur

1. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet. 2004 Jun 12;363(9425):1965-76. Review.
2. Remington JS MR, Wilson CB, Desmonts G: Toxoplasmosis. In: Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 7th edn. Edited by Remington JS KJ. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2011: 918-1041.
3. Kapperud G, Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A, Eng J. Risk factors for Toxoplasma gondii infection in pregnancy. Results of a prospective case-control study in Norway. Am J Epidemiol. 1996; 144: 405-412.
4. Jenum PA, Kapperud G, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A, Eng J. Toxoplasma gondii antibodies among pregnant women in Norway. Epidemiol Infect. 1998 Feb;120(1):87-92.

5. Findal G, Barlinn R, Sandven I, Stray-Pedersen B, Nordbo SA, Samdal HH, Vainio K, Dudman SG, Jenum PA: Toxoplasma prevalence among pregnant women in Norway: a cross-sectional study. *APMIS* 2015, 123(4):321-325
6. Findal G, Stray-Pedersen B, Holter EK, Berge T, Jenum PA: Persistent Low Toxoplasma IgG Avidity Is Common in Pregnancy: Experience from Antenatal Testing in Norway. *PLoS One* 2015, 10(12):e0145519
7. Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F et. al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens*. 2019 Feb 18;8(1). pii: E24.
8. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, et al. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine versus spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: A multicenter, randomized trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018;4:386.e1–386.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2018.05.031
9. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W et al.; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med.* 2010 Oct 12;7(10).
10. Wallon M., Peyron F. Effect of Antenatal Treatment on the Severity of Congenital Toxoplasmosis. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2016;62:811–812.
11. Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, Spettoli D, Gori G, D'Amico R, Magrini N. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 23;(10):CD006171. doi: 10.1002/14651858.CD006171
12. <https://www.medscinet.se/infpreg/healthcareinfoMore.aspx?topic=30>
13. <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/toksoplasmose---veileder-for-helsep/#toksoplasmose-og-graviditet>