

ANTIBIOTICKÁ LÉČBA V PRŮBĚHU GRAVIDITY

MUDr. Tomáš Binder, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika II. LF UK a FN Motol, Praha

Článek uvádí v přehledu specifika antibiotické léčby v průběhu těhotenství, výběr jednotlivých skupin antibiotik podle jednotlivých trimestrů gravidity. Jsou uvedeny vybrané chorobné stavy, které v současnosti nejčastěji vyžadují antibiotickou léčbu.

Klíčová slova: antibiotika, těhotenství.

ANTIBIOTIC TREATMENT DURING PREGNANCY

The article includes the overview of specificities of antibiotic treatment during pregnancy, the selection of antibiotics groups according to the gestational age. The author presents the selected diseases, which at present are required most frequently in antibiotic administration.

Key words: antibiotics, pregnancy.

Úvod

S nutností farmakoterapie v průběhu gravidity se setkáváme stále častěji. Je to ovlivněno celou řadou faktorů, mezi které řadíme především zvyšující se věk rodiček a stále se snižující fertilitu našich žen (počet těhotenství připadajících na jednu ženu). Stoupá tak absolutně počet těhotenství, která jsou z nějakého ohledu riziková. Zvyšuje se počet těhotenství z tzv. programu asistované reprodukce a s tím souvisí stoupající počet vícečetných těhotenství. Neustále se rozšiřují možnosti fetální diagnostiky a snaha léčit plod „in utero“. Tyto všechny faktory se přímo i nepřímo odrážejí v potřebě farmakoterapie k zajištění úspěšného průběhu gravidity. Farmakoterapie však nesmí představovat zvýšené riziko pro vývoj plodu in utero. S ohledem na plod proto stále u většiny léků platí co nejvyšší obezřetnost a zdrženlivost při jejich podávání v průběhu gravidity.

Těhotné ženy pochopitelně nejsou imunní vůči infekcím, a tak antibiotika patří mezi často podávané léky v průběhu gravidity. Indikaci k jejich podání a jejich výběru by s ohledem na plod, měla být věnována patřičná pozornost.

Specifika těhotenství

Pro vývoj plodu a jeho možného ohrožení léky si nejsou jednotlivá období těhotenství rovnocenná. V *období početí a v prvních zhruba 14 dnech* platí pravidlo „vše anebo nic“, což znamená, že dojde-li k poškození rýhujícího se vajíčka, toto zanikne nebo se dále vyvíjí nerušeně. Jen málokterá žena plánuje těhotenství natolik, aby se vyvarovala všech škodlivin v době početí. Rozhodujícím obdobím z hlediska možného výskytu vrozených vývojových vad je *období organogeneze*, tj. od poloviny prvního měsíce do ukončení třetího měsíce intrauterinního života. Z hlediska farmakoterapie je pro plod „nejbezpečnějším“ *druhý trimestr a třetí trimestr zhruba do 3–4 týdnů před termínem porodu*. Funkční placenta do značné míry umožňuje vyloučit metabolity léků a zabránit tak jejich hromadění v tkáních plodu a amniální tekutině. Poslední týdny před porodem je již třeba zvýšené opatrnosti, zvláště u dlouhodobě působících léků. Po porodu v *období laktace* musíme mít na mysli, že léky přecházejí do mateřského mléka, a tak mohou ovlivnit zdraví novorozence.

Pro ovlivnění plodu a novorozence z hlediska působení podávaného léku je důležitá *dávka, délka expozice, placentár-*

ní průnik, vylučování léku samotným plodem a koncentrace léku v plodové vodě, stejně tak jako průnik do mateřského mléka.

Existuje řada schémat, která kategorizují léky z hlediska jejich bezpečnosti, mezi nejuznávanější patří kategorizace amerického úřadu FDA (Federal Drugs Association) (tabulka 1).

Většinu běžně používaných léků, a to platí i pro antibiotika, je možno zařadit do kategorie B. Platí za všech okolností, že profit léčby musí mnohonásobně převyšovat možná rizika.

Obecná pravidla podávání antibiotik v průběhu gravidity

I. trimestr. Řada žen otěhotní neplánovaně, a tak se často stane, že některé z nich v době, než se těhotenství potvrdí, užívají nejrůznější léky včetně antibiotik. Naštěstí v tomto koncepčním období platí, že oplodněné vajíčko zanikne nebo se dále vyvíjí zcela nerušeně. Stupeň rizika podle délky expozice, dávky a typu antibiotika musí určit klinický *genetik*. Definitivní rozhodnutí o přerušení nebo pokračování gravidity je však na těhotné ženě. Genetik většinou doporučí častější a podrobnější ultrazvukové vyšetření plodu. Tento tzv. *genetický UZ* odhalí hrubé morfologické odchylky vývoje plodu. Odběr plodové vody a stanovení karyotypu plodu není v těchto případech indikované.

V *období organogeneze*, tzn. do ukončeného 12. gestačního týdne, je lidský zárodek na exogenní noxy nejcitlivější, a proto s podáváním antibiotik musíme být obezřetní. Jelikož datum koncepce bývá jen orientační podle data posledních menses, prodloužíme toto období empiricky cca o dva týdny nebo stáří plodu korigujeme UZ vyšetřením. Bezpečná z hlediska plodu jsou i v tomto období *antibiotika penicilinové řady*. U nich je teratogenní účinek na plod vylou-

Tabulka 1. Kategorizace léků podle FDA

A	kontrolované studie u těhotných neprokázaly riziko poškození plodu
B	studie na zvířatech neprokázaly riziko a kontrolované studie na těhotných nebyly provedeny
C	prokazatelně teratogenní nebo embryocidní efekt u zvířat, studie na těhotných nebyly provedeny nebo nejsou dostupné údaje u zvířat ani u těhotných
D	existují doklady rizika pro lidský plod, ale z důvodů nenahraditelnosti v kritických situacích může být lék podán
X	riziko podání léku jednoznačně převažuje nad prospěchem

čen. Obdobně nebyl teratogenní účinek na plod prokázán u *cefalosporinů a linkosamidových antibiotik*. Naopak podávání *antibiotik tetracyklinové řady* je v průběhu těhotenství kontraindikované. Tetracyklinová antibiotika prokazatelně způsobují poruchy tvorby zubní a kostní hmoty.

II. a III. trimestr. Pokud nehrozí nebezpečí z prodlení podáváme antibiotika cíleně podle výsledku kultivace a účinnosti antibiotika na vyvolávající agens. Jsme-li nuceni nasadit antibiotika ihned, řídíme se empirií. Antibiotiky první volby zůstávají antibiotika penicilinové řady. Stejně tak jako v průběhu I. trimestru je možné alternativně zvolit cefalosporiny a linkosamidová antibiotika. Od II. trimestru můžeme podávat makrolidová antibiotika. V současnosti volíme pokud možno *makrolidy vyšších generací*, které jsou těhotnou lépe tolerovány (absence nežádoucích GIT příznaků). Druhým důvodem je fakt, že řada agens (především *Ureaplasma*) je rezistentní na makrolidy první generace a v poslední době i na azithromycin (Sumamed). Volbu makrolidového antibiotika konzultujeme s neonatologem. *Aminoglykosidová antibiotika* (gentamicin) podáváme krátkodobě (5 dnů) a jen v kombinaci u závažných stavů např. při předčasném odtoku plodové vody a neodvratném předčasném porodu. *Metronidazol* v průběhu gravidity podáváme jen vaginálně. *Sulfonamidová chemoterapeutika* můžeme bezpečně podávat v průběhu II. a do poloviny III. trimestru.

Vybrané indikace podávání antibiotik v průběhu gravidity

Onemocnění ledvin

Zatížení ledvin matky je v průběhu těhotenství pochopitelně zvýšené. Anatomie ženského uropoetického ústrojí, tlak rostoucí dělohy a vliv placentárního hormonu progesteronu jsou na vině, že infekce vývodných cest močových jsou v těhotenství poměrně časté. Záněty uropoetického aparátu vedou ke zvýšenému riziku předčasného porodu, proto je nezbytné jim věnovat patřičnou pozornost a adekvátně je léčit. Nejčastější diagnózou je *cystopyelitida* méně často *pyelonefritida*. Onemocnění je provázeno vysokými horečkami a vyžaduje vždy hospitalizaci. Lékem první volby jsou aminopeniciliny (ampicilin). Většina agens je na toto antibiotikum poměrně dobře citlivá a příznivý je i poměr ceny antibiotika a výsledného léčebného efektu. Alternativně je možné použít amoxicilin nebo amoxicilin v kombinaci s kyselinou klavulanovou (Augmentin, Amoksiklav), jsou však cenově náročnější. Amoxicilin volíme po zvládnutí akutní fáze onemocnění při přechodu na perorální formu léčby. Další možnou volbou léčby močových infekcí jsou cefalosporiny II. generace. Poměrně dobře účinné je i chemoterapeutikum nitrofurantoin (Furantoin), je však těhotnou ve většině případů špatně tolerován. Terapii korigujeme následně v případě nutnosti podle kultivace a citlivosti. Léčbu zahajujeme vždy parenterálním podáváním antibiotika v dostatečné dávce (ampicilin 4 × 1 g i. v.). Antibiotická léčba je indikována i v případech tzv. *asymptomatické bakteriurie* (více jak 10⁵ CFU/ml). Zde nehrozí nebezpečí z prodlení, a proto vyčkáváme výsledku kultivace a citlivosti (4).

Intraovulární infekce

1. Cesty infekce k plodovému vejci jsou nejčastěji hematogenní cestou transplacentární a ascendentním šířením z pochvy a hrdla děložního. Možné jsou i další cesty jako per kontinuitatem nebo lymfogenně. Infekce může postihnout plodové obaly, placentu i samotný plod nebo je omezena na hrdlo děložní nebo samotnou dělohu. Rovněž infekční proces v okolí (infekt močových cest, appendicitis) může zásadním způsobem ovlivnit osud těhotenství. Velmi důležitý je časový faktor, to znamená, ve které fázi těhotenství a tedy i vývoje plodu k infekci došlo. Plod se může nakazit i během samotného porodu při průchodu měkkými porodními cestami.

2. *Hrozící předčasný porod.* Klinicky se zánět může projevit příznaky hrozícího předčasného porodu – předčasnými děložními kontrakcemi a progresí vaginálního nálezu (zkračováním a otevíráním děložního hrdla). Vyvolávajícím impulzem je většinou ascendentní infekce, kdy infekční agens z horních partií pochvy nebo přímo z děložního hrdla přestoupí na dolní pól plodového vejce a napadne plodové obaly. Výsledkem je *chorioamniitida*, která vede k závažné komplikaci, kterou je předčasný odtok plodové vody. Z agens přicházejících nejčastěji do úvahy se jedná o často do té doby klinicky němou infekci kmeny *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* a *Ureaplasma urealyticum* (3, 15). Klinicky významná v době těhotenství může být *bakteriální vaginóza* (5, 10, 15). Toto onemocnění, jehož typickým reprezentantem je *Gardnerella vaginalis*, hraje významnou roli v etiologii předčasného porodu. Právě v absenci klinických projevů poševního zánětu ve formě fluoru spočívá zákeřnost těchto subklinicky probíhajících zánětů. Promořenost některým z výše uvedených mikroorganismů v populaci je značná a dosahuje u žen ve fertilním věku 50 % až 70 % (15, nepublikovaná data autora). Není tedy možné a ani ekonomicky únosné preventivně léčit všechny těhotné. Léčbu zahajujeme jen u těhotných s příznaky hrozícího předčasného porodu nebo u žen se zatíženou porodnickou anamnézou. V léčbě se uplatní *makrolidová antibiotika, klindamycin a aminopenicilin*. Celosvětový konsenzus v přístupu k těhotným ženám s pozitivním průkazem výše popsaných agens není (2). U většiny nositelek proběhne těhotenství bez komplikací až do termínu porodu. Intraovulární infekci pochopitelně mohou způsobit všechny ostatní známé patogeny. U projevů předčasného porodu způsobené zánětem selhává tokolytická léčba. Antibiotika v některých případech tak eradikaci infekčního agens působí nepřímo tokolyticky. Velmi důležitá je lokální antibiotická léčba, která se zdá stejně úspěšná jako léčba celková. Z jednotlivých preparátů se osvědčilo podávání nitrofurantoinu (Furantoin vag. tabl.), neomycinu s bacitracinem (Framykoin vag. glob.) a hlavně *klindamycinu* ve formě vaginálního krému (Dalacin). V těhotenství velmi častá kvasinková vulvovaginitida je jistě velmi nepříjemné onemocnění obtěžující svými projevy těhotnou a tudíž je nezbytné ji léčit (lokální antimykotika), na průběh a délku těhotenství nemá vliv (1, 8, 9).

3. *Předčasný odtok plodové vody (PROM).* Mnozí autoři považují odtok plodové vody za začátek porodu. V mno-

ha případech předčasného odtoku plodové vody však nenásleduje nástup děložní činnosti, která vede k vypuzení plodu. Svědčí to o lokálním poškození dolního pólu plodové vejce, kdy samotný plod nemusí být infekci zasažen. Diagnostické možnosti poškození plodu infekcí jsou v současnosti dosti omezené. Řídíme se jen nepřímými laboratorními známkami zánětu ze séra matky – vzestup CRP a počtu leukocytů. Tyto markery infekce vyhodnocujeme u matky denně. Při jejich posuzování musíme brát do úvahy, že podání kortikoidů k urychlení maturace plicní tkáně nezralého plodu vede k přechodné elevaci počtu leukocytů. Antibiotika aplikujeme ihned po prokázání odtoku plodové vody. Podáváme kombinaci **aminopenicilinu a makrolidových antibiotik**. V některých schématech se makrolidy nahrazují krátkodobým (pět dnů) podáváním gentamicinu. Průnik antibiotik placentou je značně ovlivněn a řada autorů je velmi skeptických v posuzování prospěšnosti celkově podávaných antibiotik, co se týče možného profitu plodu. V současné době se doporučuje antibiotickou léčbu po sedmi dnech ukončit, dále pokračovat v monitorování laboratorních i klinických projevů zánětu. Při vzestupu markerů nebo celkových projevech infekce matky je nutné těhotenství ihned ukončit (6). Dlouhodobá antibiotická léčba ve většině případů nezabrání infekci plodu a po porodu může vést častěji u novorozence k rezistenci na další antibiotickou léčbu (13).

Infekce streptokoků skupiny B (GBS)

Infekce způsobená streptokoky skupiny B je nejčastějším život ohrožujícím onemocněním novorozenců. Probíhá perakutně pod obrazem pneumonie a může končit smrtí novorozence do 24 hodin od manifestace prvních příznaků. Incidence se odhaduje na 1–4 / 1 000 porodů a mortalita se pohybuje mezi 20–30 %. Pozdější začátek onemocnění je méně častý a je zatížen i nižší mortalitou. Zvýšené riziko fatálního průběhu pro plod představuje prematurita, nízká porodní hmotnost, delší dobu oteklá plodová voda a horečka za porodu. Infekce je přenášena intrapartálně z kontaminované mateřské vaginální a anorektální flóry. Mateřská kolonizace streptokoků skupiny B se pohybuje mezi 8–30 %. Přelčení infekce v průběhu těhotenství nemá větší význam a nesnižuje výrazně riziko. Až 70 % žen pozitivních na počátku těhotenství je i přes léčbu rekolonizováno v době porodu (11, 14). Intrapartální profylaktické podávání antibiotik výrazně snižuje riziko přenosu a riziko časně manifestace onemocnění oslabením samotného agens. Postnatální profylaxe penicilinovými ATB je v nejasných případech rovněž efektivní a pro novorozence netoxická. Poporodní screening a následná léčba může však již přicházet pozdě a nezabrání fatálnímu průběhu onemocnění.

Screeningu streptokokové infekce by se měly podrobit všechny těhotné ženy mezi 35. až 37. gestačním týdnem. U těhotných s pozitivním výsledkem kultivace je mnohými autory doporučena lokální vaginální léčba (nitrofurantoin). U všech těhotných, kde byla v průběhu těhotenství kolonizace streptokoků skupiny B potvrzena, bez ohledu

zda byly přelčeny, je doporučeno intrapartálně podat profylakticky intravenózně antibiotika. Lékem první volby je ampicilin, který podáme iniciálně v dávce 2 g i. v. a následně pokračujeme 1 g i. v. v šestihodinových intervalech až do porodu. Dostatečně účinný je i penicilin G (5 mil. j. i. v. a dále 1,5 mil. j. i. v. á 4 hod. do porodu). Při alergii těhotné na penicilinovou řadu volíme cefalosporiny např. cefoxitin nebo cefazolin 1 g i. v. v šestihodinových intervalech až do porodu plodu (11, 14).

Klasické pohlavní nemoci

Gonorea

Je klasické pohlavně přenosné infekční onemocnění způsobené gramnegativním diplokokem *Neisseria gonorrhoeae*. V těhotenství se odhaduje jeho incidence na 0,5–1 %. Přenos je možný téměř výhradně pohlavním stykem. V těhotenství probíhá onemocnění často bezpříznakově. Nepoznaná cervikální infekce může způsobit předčasný odtok plodové vody. Plod se může při vaginálním porodu infikovat a čtvrtý den po porodu se u něj rozvine gonokoková blefaritis, která neléčena může přejít na rohovku. Nejčastější kolonizace plodu gonokoky je způsobena přestupem agens z amnia – „syndrom gonokokové infekce amnia“. Na jejím podkladě se po porodu může vyvinout u novorozence gonokoková pneumonie nebo meningitida. V léčbě se uplatní cefalosporiny, penicilinová a makrolidová antibiotika. Diagnózu stanovíme kultivačním vyšetřením nebo PCR technikami.

Syfilis

Screening syfilitického onemocnění patří mezi rutinní povinná těhotenská vyšetření. Výskyt onemocnění v populaci v posledních letech narůstá, a to i mezi těhotnými ženami. Na vině je především migrace ze zemí bývalého Sovětského Svazu. Vzhledem k nebezpečnosti infekce pro plod je důležité dodržovat doporučené screeningové schéma (dva odběry v průběhu gravidity a odběr vzorku z pupčnickové krve). Původcem onemocnění je spirocheta *Treponema pallidum*. Typická jsou tři stadia onemocnění.

Infikuje-li se žena v době koncepcie, plod obvykle odumře kolem 10. týdne gravidity. Otěhotní-li žena v období 6–12 měsíců po primoinfekci, plod obvykle odumře v průběhu II. trimestru. Při koncepci v časně latentní fázi plod odumře nebo se rodí s kongenitální formou nemoci. Otěhotní-li žena v pozdní latentní fázi, může se porodit zdravý novorozenec, může však být nositelem latentní infekce, která se projeví později v dětství nebo dospělosti.

Je-li těhotná žena infikována v druhé polovině gravidity, porodí se zdravý novorozenec nebo nemocný kongenitální formou onemocnění.

Léčba je stále účinná vysokými dávkami penicilinu G. U latentních forem se těhotná žena podrobí zajišťovací léčbě penicilinem. V průběhu těhotenství provádíme serologické kontroly v každém trimestru. U serologicky pozitivního novorozence provádíme kontrolu každý měsíc do šesti měsíců věku, pokud se neprojeví známky onemocnění (12).

Herpes simplex virus (HSV)

Riziko neonatální infekce HSV v posledních letech narůstá se vrůstajícím počtem genitální formy onemocnění. Incidence se odhaduje na 1:2000 porodů. Mateřská infekce v průběhu těhotenství vede k potratům, předčasným porodům, IUGR, kongenitálnímu nebo neonatálnímu onemocnění u novorozence. Až 99 % nakažených novorozenců má symptomatickou formu onemocnění. Dětská mortalita se u neléčených případů pohybuje mezi 40–60 % a 50 % přeživších má dlouhodobé následky. Klinické projevy lze rozdělit na dvě formy – první, disseminovanou formu s nebo bez poškození centrálního nervového systému (CNS) a druhou, lokální formu s poškozením kůže nebo oka. Předpokládá se, že více jak 80 % dětí se nakazí intrapartálně. Největší riziko pro plod představuje vaginálně vedený porod, který následuje po primoinfekci genitální formou HSV v pozdním těhotenství. U většiny manifestních případů genitálního HSV v těhotenství se naštěstí jedná o recidivy, kde riziko přenosu na plod je velmi nízké. Je to jednak proto, že virémie trvá jen asi 2–5 dnů oproti 3 týdnům u primoinfekce, jednak proto, že koncentrace viru je nízká a jednak proto, že plod je chráněn vysokými titry mateřských protilátek, které procházejí volně placentou.

Léčba mateřské infekce v průběhu těhotenství acyklovirem je indikovaná, pro samotný plod však nemá větší význam. Je-li infikován partner, doporučuje se sexuální abstinence. V případech, kdy jednoznačně víme, že se jedná o recidivu onemocnění, je sledování titru protilátek diskutabilní. U primoinfekce nebo v nejistých případech sledujeme titry protilátek až do porodu. Prevence přenosu infekce na plod spočívá v provedení elektivního císařského řezu. Císařský řez má smysl jen při intaktních plodových obalech nebo velmi krátce po jejich puknutí (do čtyř hodin). Uplyne-li delší časový interval od odtoku plodové vody, je pravděpodobnost infikování plodu velká a císařský řez přestává mít smysl. U recidivy genitální formy onemocnění je i v akutní fázi manifestace příznaků provedení cí-

sařského řezu velmi diskutabilní. Na možnost infikování novorozence HSV upozorníme pediatra (7).

Borrelióza

Onemocnění způsobené *Borrelia burgdorferi* je v současné době na vzestupu. Jeho incidence výrazně stoupá. Přenos agens je zprostředkován infikovaným hmyzem, nejčastěji klíštětem. Projeví se chronickým zarudnutí kolem místa vpichu. Později se objevují bolesti v kloubech, neurologické poruchy a poruchy kardiovaskulárního aparátu. V těhotenství může zapříčinit intrauterinní smrt plodu nebo předčasný porod. U plodu byly popsány srdeční vady a korová slepota. Léčba spočívá v dlouhodobém podávání antibiotik. V těhotenství volíme ampicilin, amoxicilin nebo cefalosporiny, v druhé řadě pak antibiotika makrolidové řady.

Ostatní indikace antibiotické léčby

V zásadě se antibiotická léčba chorobných stavů v průběhu gravidity neliší od léčby netěhotných žen. Je však nutné dodržet výše uvedená pravidla výběru antibiotik. V nejasných případech doporučuji konzultovat antibiotická centra, která fungují při velkých nemocnicích. Těhotenství může ovlivnit nebo modifikovat průběh a projevy řady onemocnění, některá např. appendicitis mohou být život ohrožující. Při závažnějších nebo nejasných onemocněních v průběhu gravidity je okamžitá hospitalizace těhotné nezbytná.

Závěr

Těhotenství představuje situaci, kdy při léčbě ženy musíme brát ohledy na vyvíjející se plod. Je třeba respektovat specifika farmakoterapie v průběhu gravidity. V praxi to znamená na jedné straně indikaci k aplikaci a výběr antibiotika dobře zvážit, na druhé straně je riziko podávání antibiotik v graviditě zveličováno. Je nepřipustné těhotné v indikovaných případech antibiotickou léčbu odepřít, paradoxně by mohlo dojít k ohrožení plodu.

Převzato z časopisu Pediatrie pro praxi 2003; 2: 77–81.

Literatura

1. Brocklehurst P. Infection and preterm delivery. *BMJ* 1999; 318; 2: 548–549.
2. McDonald HM, Chambers HM. Intrauterine infection and spontaneous mid-gestation abortion: is the spectrum of microorganisms similar to that in preterm labor? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; 8 (5–6): 220–227.
3. Gancay M, Koskiniemi M, et al. Chlamydia trachomatis seropositivity is associated both with stillbirth and preterm delivery. *APMIS* 2000; 108 (9): 584–588.
4. Gilstrap LC 3rd, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28 (3): 581–591.
5. McGregor JA, French JI, Jones W, et al. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: Results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 4, 1048–1060.
6. Maymon E, Romero R, et al. Value of amniotic fluid neutrophil collagenase concentrations in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 (5): 1143–1148.
7. Sacks SL. Improving the Management of Genital Herpes. *Hosp. Pract.* 1999; 15: 2: 41–49.
8. Matsuda Y, Kouno S, Nakano H. Effects of antibiotics treatment on the concentrations of interleukin-6 and interleukin-8 in cervicovaginal fluid. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17 (4): 228–232.
9. Winer N. Management of threatening preterm labor with intact membranes: indications for antibiotics. *J Gynaecol Biol Reprod* 2002; 31 (Suppl): 5 S74–83.
10. Jacobsson B, Pernevi P, Chidekel L, Jorgen Platz-Christensen J. Bacterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birth and postpartum endometritis. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 2002; 81 (11): 1006–1010.
11. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: number 279, December 2002. Prevention of early – onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol* 2002 Dec+100 (6): 1405–1412.
12. Enders M, Hagedorn HJ. Syphilis in pregnancy. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2002; 206 (4): 131–137.
13. Towers CV, Briggs GG. Antepartum use of antibiotics and early – onset neonatal sepsis the next 4 years. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187 (2): 495–500.
14. Carey JC. Screening and management protocols for group B streptococcus in pregnancy. *Curr Womens Health Rep* 2002; 2 (4): 238–44.
15. Pedler JP, Orr KE. Bacterial, Fungal, and Parasitic Infections in Barron WM, and Lindheimer MD. *Medical Disorders During Pregnancy*, Mosby Publ. St. Luis (USA) 2000: 411–465.