

Λοίμωξη από το στρεπτόκοκκο της Ομάδας B και εγκυμοσύνη

Σηφάκης Σ.¹, Κάππου Δ.¹, Μπότσης Δ.²

¹Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Παν/μίου Κρήτης, Ηράκλειο

²Β' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Παν/μίου Αθηνών, Αθήνα

Αλληλογραφία: Σταύρος Σηφάκης, Ούλαφ Πάλμε 228 71410, Ηράκλειο Κρήτης

Τηλ/φάξ: 2810212915

E-mail: stavros.sifakis@yahoo.com

Περίληψη

Ο στρεπτόκοκκος της ομάδας B (Group B streptococcus – GBS) είναι μία από τις κυριότερες αιτίες νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας καθώς αποτελεί το συχνότερο αίτιο νεογνικής σηψαιμίας και μηνιγγίτιδας στις ανεπτυγμένες χώρες. Η λοίμωξη του νεογνού από GBS διακρίνεται σε πρώιμης έναρξης όπου εκδηλώνεται μέσα στην πρώτη εβδομάδα από τη γέννηση και σε όψιμης έναρξης. Ο αποικισμός της γεννητικής και της κατώτερης γαστρεντερικής οδού (συνήθως με απουσία συμπτωμάτων) παρατηρείται στο 6.5-45% των εγκύων γυναικών στις ΗΠΑ και την Ευρώπη και αποτελεί τον κυριότερο προδιαθεσικό παράγοντα για την πρώιμης έναρξης νεογνική λοίμωξη. Το 50% των νεογνών που θα γεννηθούν με κολπικό τοκετό από μητέρες-φορείς θα αποικιστούν από τον GBS και το 1-2% από αυτά θα εκδηλώσουν κλινικά τη λοίμωξη, η οποία χαρακτηρίζεται από ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων. Τα πρωτόκολλα μαζικού προληπτικού ελέγχου που μέχρι σήμερα έχουν εφαρμοσθεί συνίστανται στη χορήγηση χημειοπροφύλαξης κατά τον τοκετό σε έγκυες που θα αναγνωριστούν με βάση ορισμένους παράγοντες κινδύνου ή σε εκείνες με παρουσία του GBS μετά από λήψη καλλιεργείων πριν τον τοκετό. Τα τελευταία χρόνια έχει επικρατήσει στις ΗΠΑ ο προγραμματισμένος έλεγχος σε όλες τις έγκυες με λήψη καλλιεργείων από τον κόλπο και το ορθό τη 35η-37η εβδομάδα κύησης και τη χορήγηση πενικιλίνης (ή αμπικιλίνης) στις έγκυες-φορείς που έχουν κολπικό τοκετό. Παρά την παρατηρούμενη μείωση των κρουσμάτων καθώς και τη βελτίωση της πιθανότητας επιβίωσης, η νεογνική λοίμωξη από GBS παραμένει σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας (ιδιαίτερα για τα πρόωρα νεογνά) ενώ η προγεννητική θεραπεία με σκοπό την εξάλειψη του αποικισμού του γυναικείου γεννητικού σωλήνα από GBS δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική. Μελλοντικά, η δημιουργία εμβολίου και η καθολική εφαρμογή του πιθανά να συμβάλει αποτελεσματικά στην πρόληψη της νεογνική GBS λοίμωξης και να μειώσει το κόστος και τις ανεπιθύμητες παρενέργειες της ευρείας χρήσης των αντιβιοτικών. Στο παρόν άρθρο ανασκόπησης παρουσιάζονται στοιχεία σχετικά με την επιδημιολογία, την εργαστηριακή διάγνωση, τις κλινικές εκδηλώσεις, τα πρωτόκολλα μαζικού ελέγχου αναγνώρισης φορέων καθώς και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νεογνικής νόσου από GBS.

Λέξεις κλειδιά: στρεπτόκοκκος της ομάδας B, νεογνική λοίμωξη, εγκυμοσύνη, πενικιλίνη, χημειοπροφύλαξη στον τοκετό.

Εισαγωγή

Ο στρεπτόκοκκος της ομάδας B (Group B streptococcus – GBS), γνωστός και ως *Streptococcus agalactiae*, συγκαταλέγεται στην ομάδα των β-αιμολυτικών στρεπτόκοκκων και αποτελεί σημαντική αιτία νεογνικής λοίμωξης, με σχετικά υψηλή θνησιμότητα και αυξημένη νοσηρότητα τόσο σε πρόωρα όσο και σε τελειόμηνα νεογνά¹⁻³. Στις ΗΠΑ, ο αποικισμός της γεννητικής και της κατώτερης γαστρεντερικής οδού παρατηρείται στο 10-45% του συνόλου των εγκύων γυναικών^{4,5}, ενώ στην Ευρώπη η αντίστοιχη συχνότητα κυμαίνεται μεταξύ 6.5-36%⁶. Στο παρόν άρθρο ανασκόπησης παρουσιάζονται στοιχεία σχετικά με την επιδημιολογία, την εργαστηριακή διάγνωση, τις κλινικές εκδηλώσεις, τα πρωτό-

κολλα μαζικού ελέγχου αναγνώρισης φορέων καθώς και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νεογνικής νόσου από GBS.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η λοίμωξη από GBS πρωτοαναφέρθηκε σε μελέτες για την επιλόχεια σήψη στην Αγγλία τη δεκαετία του 1930⁷⁻⁹, όπου δεν υπήρχε η χρήση της πενικιλίνης και ο νεογνικός θάνατος θεωρούνταν αναμενόμενος. Οι καλλιέργειες που λαμβάνονταν κατά την αυτοψία τέτοιων περιπτώσεων αποκάλυπταν αποικίες Gram(+) κόκκων που περιβάλλονταν από μεγάλους αιμολυτικούς δακτυλίους σε αιματούχο άγαρ και οι Lancefield και Hare το 1935 ονόμασαν αυτή την ομάδα *Streptococcus A*⁸. Αντίστοιχες καλλιέργειες σε

μη θανατηφόρα περιστατικά οδήγησαν στην παρατήρηση Gram(+) κόκκων που περιβάλλονταν από λεπτό αιμολυτικό δακτύλιο που ονομάστηκαν ομάδα Streptococcus B. Το 1933 η Rebecca Lancefield παρατήρησε ότι πολλοί στρεπτόκοκκοι μπορούν να αναγνωριστούν ορολογικά και να ομαδοποιηθούν με βάση τους κυτταρικούς υδρογονάνθρακες (αντιγόνα C). Έτσι προέκυψαν 5 διακριτές ομάδες β-αιμολυτικών στρεπτόκοκκων οι οποίες ορίστηκαν ως ομάδες A,B,C,D,E. Αργότερα, ο αριθμός των ομάδων αυξήθηκε (A-H και K-V)¹⁰.

Το 1935 οι Lancefield και Hare πρώτοι απομόνωσαν τον στρεπτόκοκκο της ομάδας B στο γεννητικό σωλήνα γυναικών μετά τον τοκετό και το 1938 ο Fry διαπίστωσε την ύπαρξη του παθογόνου στελέχους σε καλλιέργειες κολπικού υγρού από συμπτωματικές και μη γυναίκες κατά τη διάρκεια του τοκετού¹¹. Παρά τις σημαντικές αυτές αρχικές παρατηρήσεις ακολούθησε για μεγάλο χρονικό διάστημα στασιμότητα ως προς την απόκτηση νέων γνώσεων για το GBS - και συνέχισε να θεωρείται μόνο ως ο κύριος υπεύθυνος μικροοργανισμός που προκαλεί μαστίτιδα στις αγελάδες (*Streptococcus agalactiae*). Το 1961 οι Hood και συν. σε δημοσίευσή τους ανέφεραν τη συσχέτισή του με αυξημένη συχνότητα περιγεννητικής λοίμωξης¹². Το 1964 οι Eickhoff και συν.¹³ επεσήμαναν τη σημασία του GBS ως αίτιο νεογνικής λοίμωξης και στα τέλη της δεκαετίας του 1970 ο GBS αναγνωρίστηκε στις ΗΠΑ ως το συχνότερο αίτιο πρώιμης έναρξης νεογνικής λοίμωξης - πάνω και από την *Escherichia coli*. Από τις αρχές της δεκαετίας του '90 κατά μέσο όρο 8000 περιστατικά πρώιμης νεογνικής σήψης από GBS παρατηρούνται ετησίως στις ΗΠΑ². Σήμερα ο GBS θεωρείται το πιο σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας από λοίμωξη στα νεογνά^{4,14}.

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΟΡΟΤΥΠΟΙ

Ο GBS αποικίζει συχνά το γαστρεντερικό και ουρογεννητικό σύστημα της γυναίκας, σε σταθερή, διαλείπουσα ή παροδική μορφή. Παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν για φορεία της μητέρας περιλαμβάνουν τον διαβήτη, την ηλικία κάτω από 20 έτη και την Αφροαμερικανική καταγωγή⁵. Σημειώνεται πάντως ότι οι παραπάνω παράγοντες συγκαταλέγονται επίσης στους προδιαθεσικούς παράγοντες πρόωρου τοκετού - ευνοώντας έτσι περαιτέρω την πιθανότητα αυξημένης νεογνικής θνητότητας και νοσηρότητας¹⁵. Σε μελέτη των Stapleton και συν. (2005) αναφέρεται ότι καπνίστριες γυναίκες με υψηλή μόρφωση και εισόδημα και με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο για αποικισμό από GBS¹⁶. Αντιθέτως οι Hakansson και συν. (2007) δε βρήκαν συσχέτιση με τους προαναφερθέντες παράγοντες ούτε με την προωρότητα, τη διάρκεια ρήξης των εμβρυϊκών υμένων και το φύλο του νεογνού¹⁷. Απουσία συσχέτισης βρέθηκε ακόμη και για τον αριθμό των προηγούμενων τοκε-

τών και την ηλικία της μητέρας¹⁶.

Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ το 10-45% των γυναικών έχει βρεθεί να έχουν αποικιστεί από GBS στη διάρκεια της κύησης - συνήθως χωρίς συμπτώματα^{4,5} - και το 20% εμφανίζουν θετικές καλλιέργειες κατά το χρόνο του τοκετού². Το μεγάλο εύρος στη συχνότητα αποικισμού πιθανά οφείλεται στη λήψη καλλιεργιών από διαφορετικά ανατομικά σημεία ή/και στις διαφορετικές μεθόδους εξέτασης των δειγμάτων. Σχετικά με τον επιπολασμό του GBS σε ευρωπαϊκές χώρες, οι Barcaite και συν. (2008) πραγματοποίησαν μετα-ανάλυση 21 εργασιών που δημοσιεύτηκαν την περίοδο 1996-2006⁶. Φαίνεται ότι η συχνότητα κολπικού αποικισμού κυμαίνεται μεταξύ 6.5-36%, με 7 από τις 21 μελέτες να αναφέρουν συχνότητα $\geq 20\%$. Οι συγγραφείς σημειώνουν πάντως ότι τα στοιχεία αυτά μπορεί να μην είναι στην ολότητά τους ακριβή αφού μόνο το 1/3 των μελετών χαρακτηρίζονται από κατάλληλη μεθοδολογία λήψης δειγμάτων και εξέτασης αυτών. Η συχνότητα επιπολασμού του GBS στις ευρωπαϊκές χώρες φαίνεται να είναι παρόμοια με τα αντίστοιχα άλλων βιομηχανοποιημένων χωρών όπως οι ΗΠΑ (10-45%)^{4,5}, ο Καναδάς (11-19.5%)¹⁸ και η Νέα Ζηλανδία (20%)¹⁹. Αναφορικά με την Ελλάδα, στη μοναδική καλά σχεδιασμένη μελέτη που έχει δημοσιευθεί, σε δείγμα 1014 εγκύων και 428 νεογνών βρέθηκε αποίκιση από GBS σε 6.6% των εγκύων γυναικών και στο 2.4% των νεογνών²⁰. Η συχνότητα φορείας του GBS φαίνεται να διαφέρει στις περιοχές της Ευρώπης: Ανατολική Ευρώπη 19.7-29.3%, Δυτική Ευρώπη 11-21%, Σκανδιναβία 24.3-36% και Νότια Ευρώπη 6.5-32%. Φαίνεται επίσης να υπάρχουν διαφορές ανάλογα και με τη χώρα γέννησης των γυναικών²¹: 21% για γυναίκες με καταγωγή από ευρωπαϊκές χώρες, 22% από τη Λατινική Αμερική, 29% από την Αφρική και 13% από την Ασία. Τέλος διαφορές υπάρχουν με βάση την φυλετική καταγωγή στις ΗΠΑ: 21.2% για τις μαύρες γυναίκες, 20.9% για τις ισπανόφωνες και 13.7% για τις λευκές²².

Υπάρχουν γεωγραφικές διαφορές στη συχνότητα ανεύρεσης των εννέα ορότυπων GBS που έχουν μέχρι σήμερα αναγνωρισθεί. Συγκεκριμένα, οι ορότυποι Ia, Ib, II, III και V είναι οι πιο συχνοί μεταξύ των εγκύων γυναικών και των νεογνών με πρώιμη έναρξης λοίμωξη στις ΗΠΑ, Καναδά και Λατινική Αμερική^{23,24}, ενώ οι ορότυποι VI και VIII στον Ιαπωνικό πληθυσμό²⁵. Οι ορότυποι IV και VII απαντώνται σπάνια. Σε 9 από τις εργασίες που συμπεριλήφθησαν στην ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη⁶ και με βάση στοιχεία από 1.321 περιπτώσεις και 8 χώρες φαίνεται να υπάρχουν αξιοσημείωτες διαφορές στην κατανομή των υποτύπων του GBS. Ειδικότερα, στην Ανατολική και Δυτική Ευρώπη καθώς και στη Σκανδιναβία ο πιο κοινός ορότυπος είναι ο III (30% επί των θετικών δειγμάτων) ενώ οι ορότυποι II και Ia κυριαρχούν στη Νότια Ευρώπη. Στοιχεία από τον ελληνικό μαιευτικό πληθυ-

σινό²⁰ δείχνουν ότι οι ορότυποι που απομονώνονται περισσότερο συχνά είναι οι II (26.9%), III (22.4%), Ia (19%), Ib (12%), και V (9%). Με βάση τις απόψεις ότι η ενεργητική ανοσοποίηση της μητέρας με σκοπό την πρόκληση παραγωγής αντισωμάτων και την παθητική προστασία των νεογνών αποτελεί την πλέον ελκυστική θεραπευτική επιλογή στο μέλλον, η αναγνώριση της κατανομής των υποτύπων του GBS είναι καθοριστικής σημασίας για την επιτυχή ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Αν και έχει υπάρξει διαρκής πρόοδος στις εργαστηριακές μεθόδους ανίχνευσης του GBS τις τελευταίες δεκαετίες, η ανάγκη για εφαρμογή διαγνωστικών μεθόδων με μεγαλύτερη ταχύτητα και υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια παραμένει ως στόχος. Καλλιέργειες που λαμβάνονται 1-5 εβδομάδες πριν τον τοκετό έχουν ευαισθησία 87% και ειδικότητα 97% ως προς την ανίχνευση του μικροοργανισμού με 5% ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα². Η χρησιμοποίηση εμπλουτισμένου καλλιιεργητικού υλικού με ναλιδικό οξύ, κολεστίνη και γενταμικίνη - με σκοπό να ανασταλεί η ανάπτυξη άλλων οργανισμών - φαίνεται να αυξάνει την επιτυχή απομόνωση του GBS κατά 50%^{1,2}. Παρά το ότι ο GBS παραμένει ζωντανός για 4 μέρες^{2,21}, έχει αναφερθεί ότι η διάρκεια μεταφοράς των δειγμάτων είναι αντιστρόφως ανάλογη με την ευαισθησία της καλλιέργειας²⁶. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί ότι όταν τα δείγματα λαμβάνονται κατά τη 30η-34η εβδομάδα κύησης ή νωρίτερα η θετική προγνωστική αξία για τη φορεία κατά τη διάρκεια του τοκετού είναι μόνο 50-70%^{27,28} που υποδηλώνει ότι τα δείγματα είναι καλύτερο να λαμβάνονται την 35η-37η εβδομάδα κύησης¹. Τονίζεται πάντως ότι η δυνατότητα ανίχνευσης του GBS αυξάνεται κατά 5-25% όταν εκτός από το κολπικό δείγμα συλλέγεται και υλικό προς εξέταση από το ορθό^{28,29}. Αν και μία θετική καλλιέργεια από δείγμα ενδοτραχήλου σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την εμφάνιση νεογνικής λοίμωξης³⁰, η συχνότητα αναγνώρισης εγκύων θετικών για GBS αποίκηση είναι μεγαλύτερη όταν τα δείγματα λαμβάνονται ταυτόχρονα από τον κόλπο και το ορθό³¹.

ΠΡΩΙΜΗΣ ΚΑΙ ΟΨΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗ ΝΕΟΓΝΟΥ

Επιδημιολογία

Η λοίμωξη του νεογνού από GBS χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων και διακρίνεται σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με το χρόνο εμφάνισης: α) ως πρώιμης έναρξης, όταν εκδηλώνεται μέσα στην πρώτη εβδομάδα από τη γέννηση (0-6 ημέρες) και β) ως όψιμης έναρξης, όταν εκδηλώνεται μετά την 7η ημέρα ζωής². Ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν εντούτοις ότι η 4η ημέρα ζωής είναι το χρονικό όριο μεταξύ των δύο νοσολογικών οντοτήτων³². Το 50% των νεογνών που θα γεννηθούν με φυσιολο-

γικό τοκετό από μητέρες αποικισμένες με GBS θα γίνουν φορείς του παθογόνου στελέχους αλλά το 1-2% από αυτά θα εκδηλώσουν κλινικά τη λοίμωξη². Το 1990 όπου η προστασία από τη λοίμωξη από GBS είχε περιορισμένη εφαρμογή, πληθυσμιακές επιδημιολογικές μελέτες στις ΗΠΑ είχαν υπολογίσει τη συχνότητα της νόσου σε 1.85/1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών, με την πρώιμης έναρξης νόσο να απαντάται σε 1.5/1000 νεογνά και την όψιμης έναρξης σε 0.35/1000 νεογνά³³. Μετά από την εισαγωγή των περιγεννητικών μέτρων πρόληψης η συχνότητα της λοίμωξης μειώθηκε, ώστε στην περίοδο 1999-2001 να απαντάται σε 0.47/1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών³⁴, και σε 0.32-0.34 για τα έτη 2003 και 2004 αντίστοιχα^{1,35,36}. Αυτή η μείωση οφειλόταν κυρίως στην ελάττωση του αριθμού των περιστατικών πρώιμης έναρξης νόσου αφού η συχνότητα των περιστατικών όψιμης έναρξης μειώθηκε ελάχιστα ή και καθόλου^{36,37}. Παρά την παρατηρούμενη αυτή μείωση η νεογνική λοίμωξη από GBS παραμένει σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Επιπλέον μέχρι τώρα η προγεννητική θεραπεία με σκοπό να εξαλειφθεί ο αποικισμός του γεννητικού συστήματος της γυναίκας από GBS δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική^{35,36,38,39}.

Στην Ευρώπη, σε χώρες όπου υπάρχουν στοιχεία, η συχνότητα εμφάνισης πρώιμης έναρξης νεογνικής νόσου ποικίλλει από 0.4-2/1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών^{26,40,41}. Υποστηρίζεται πάντως ότι η πραγματική συχνότητα νόσου από GBS μπορεί να είναι 2-3 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη που υπολογίζεται μόνο από τις επιβεβαιωμένες περιπτώσεις νεογνικής λοίμωξης μετά από θετική καλλιέργεια αίματος ή ENY^{26,42}. Μία άλλη αξιοπρόσεκτη επιδημιολογική παρατήρηση από τις ΗΠΑ είναι η διαφορά που έχει παρατηρηθεί ως προς τη συχνότητα εμφάνισης πρώιμης έναρξης νόσου μεταξύ νεογνών της λευκής και της μαύρης φυλής - παρά την εφαρμογή κοινών θεραπευτικών πρωτοκόλλων^{2,5}. Συγκεκριμένα, ενώ για τη λευκή φυλή η συχνότητα αυτή μειώθηκε κατά την περίοδο 2003-2005 από 0.26 σε 0.21/1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών, δε συνέβη το ίδιο για νεογνά της μαύρης φυλής για το ίδιο χρονικό διάστημα - όπου μάλιστα παρατηρήθηκε αύξηση από 0.52 σε 0.89/1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών³. Αυτή η αύξηση κατά 70% δεν έχει εξηγηθεί και απαιτείται αφενός περαιτέρω ανάλυση των στοιχείων και αφετέρου επανεξέταση των συνθηκών παρακολούθησης των εγκύων της μαύρης φυλής. Παράγοντες που σε ένα βαθμό πιθανά δικαιολογούν το φαινόμενο αυτό είναι τα υψηλότερα ποσοστά αποικισμού των μαύρων εγκύων, η αυξημένη συχνότητα πρόωρου τοκετού και η δυσκολότερη πρόσβαση στον προγεννητικό έλεγχο. Επιπλέον δε η φυλετική διαφοροποίηση έχει συζητηθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου³. Τέλος, σε επιδημιολογική μελέτη από τη Σουηδία παρατηρήθηκε διπλάσιος κίνδυνος για αποικισμό σε άρρενα νεογνά ανεξάρ-

Πίνακας 1: Ενδείξεις και αντενδείξεις για χορήγηση αντιβίωσης κατά τη διάρκεια του τοκετού σύμφωνα με τις οδηγίες του CDC [US Centers for Disease Control and Prevention], 2010⁶¹.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	
Ομάδα Α	όλες οι μητέρες με ιστορικό βακτηριουρίας από GBS οποτεδήποτε στη διάρκεια της κύησης
Ομάδα Β	όλες οι έγκυες με ιστορικό προηγούμενου τοκετού όπου το νεογνό εμφάνισε επιθετική νόσο από GBS τεκμηριωμένη εργαστηριακά ή κλινικά
Ομάδα Γ	όλες οι έγκυες με θετικές καλλιέργειες (πρωκτογεννητική περιοχή) που έγιναν τη 35η-37η κύησης ή μέσα στις 6 εβδομάδες πριν τον τοκετό (εξαιρούνται όσες προγραμματισμένα θα υποβληθούν σε καισαρική τομή)
Ομάδα Δ	όλες οι έγκυες για τις οποίες δεν είναι γνωστό αν είναι φορείς του GBS ή όχι με: - ρήξη μεμβρανών για ≥ 18 ώρες - πυρετός κατά τον τοκετό με θερμοκρασία $\geq 38^{\circ}\text{C}$ - διάρκεια κύησης < 37 εβδομάδες
Ομάδα Ε	όταν υπάρχει υποψία ή απόδειξη χοριοαμνιονίτιδας (μπορεί να χρειαστεί η χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος)
ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	
Ομάδα Α	όλες οι έγκυες που είναι αρνητικές στον έλεγχο για GBS ακόμα και στην περίπτωση που είχαν βρεθεί θετικές σε προηγούμενη κύηση ανεξάρτητα με το αν συνυπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου
Ομάδα Β	όλες οι έγκυες που είναι θετικές στον έλεγχο για GBS αλλά έχει προγραμματιστεί να γεννήσουν με καισαρική χωρίς να έχει προηγηθεί ρήξη των μεμβρανών.
Ομάδα Γ	όλες οι έγκυες με GBS βακτηριουρία ή αποικισμό κατά την προηγούμενη κύηση (εκτός αν υπάρχει ένδειξη στην παρούσα κύηση).

τητα από άλλους παράγοντες όπως η ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης²⁶. Επιπλέον τα άρρενα νεογνά εμφανίζουν πιο συχνά πρώιμης έναρξης νόσο^{26,43,44}.

Κλινικές εκδηλώσεις της νεογνικής λοίμωξης

Το 75% των περιστατικών λοίμωξης από GBS χαρακτηρίζονται ως πρώιμης έναρξης και η θνητότητα στην ομάδα αυτή κυμαίνεται από 4-6%², ή και ακόμη μεγαλύτερη από μελέτες που προέρχονται από το Βέλγιο (14%, 1995-2001), την Αγγλία (10%, 2000-2001) και τη Σουηδία (7.5%, 1997-2001)^{26,40,41}. Παρά το γεγονός ότι η πιθανότητα επιβίωσης των νεογνών με GBS λοίμωξη έχει βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια, τα ποσοστά επιβίωσης συνεχίζουν να παραμένουν χαμηλά για τα πρόωρα νεογνά. Σε πρόσφατη μελέτη από τη Σουηδία αναφέρεται ότι η ενώ θνητότητα για νεογνά που γεννήθηκαν μετά τη 37η εβδομάδα κύησης είναι χαμηλή (1.7%) στα πρόωρα νεογνά είναι σημαντικά υψηλότερη (19%)²⁶. Αυτά τα όχι πολύ ικανοποιητικά στοιχεία καθιστούν αναγκαία τη συνέχιση της έρευνας για πιο αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης.

Ο σπουδαιότερος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση πρώιμης έναρξης GBS λοίμωξης στο νεογνό είναι η έκθεσή του στο λοιμογόνο στέλεχος που αποικίζει τη γεννητική οδό της μητέρας. Έτσι γυναίκες που έχουν αποικιστεί

προγεννητικά έχουν 25 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να γεννήσουν ένα παιδί που θα εμφανίσει λοίμωξη σε σύγκριση με γυναίκες που δεν έχουν αποικισθεί^{1,45}. Η μετάδοση πραγματοποιείται μέσω εισρόφησης μολυσμένου αμνιακού υγρού, ή μετά από ανιούσα λοίμωξη δια μέσων των ερρηγμένων εμβρυϊκών υμένων ή πολύ σπάνια λόγω μητρικής βακτηριαιμίας³². Κάθετη μετάδοση παρατηρείται στο 30-70% των νεογνών των οποίων οι μητέρες έχουν μία θετική καλλιέργεια για GBS κατά τη διάρκεια της κύησης αλλά μόνο το 1-2% από αυτά θα αναπτύξουν κλινικά εμφανή νόσο^{46,47}. Ο αποικισμός του νεογνού από GBS έχει δείχθει να αυξάνεται με τη διάρκεια ρήξης των μεμβρανών⁴⁸. Αναφέρεται ότι σε ομάδα νεογνών με ρήξη μεμβρανών ≥ 24 ώρες η συχνότητα μετάδοσης του μικροοργανισμού ήταν σημαντικά υψηλότερη (φτάνοντας το 93%) συγκριτικά με τα νεογνά με ρήξη μεμβρανών < 24 ώρες¹⁷. Η κάθετη μετάδοση φαίνεται να επηρεάζεται από τον τρόπο τοκετού. Η επείγουσα καισαρική τομή σε μητέρες-φορείς του GBS έχει σχετιστεί με ένα ποσοστό 30% μόλυνσης του νεογνού¹⁷ - στηρίζοντας έτσι την αξία των οδηγιών από το CDC 4 για προφυλακτική χορήγηση αντιβίωσης αν συσπάσεις ή ρήξη των μεμβρανών προηγούνται της καισαρικής τομής.

Η συχνότητα λοίμωξης και η πιθανά επακόλουθη θνητότητα

- όπως φαίνεται από τα επιδημιολογικά δεδομένα που προαναφέρθηκαν - είναι περισσότερο αυξημένες στα πρόωρα νεογνά, πιθανά λόγω ανεπάρκειας στο μονοπάτι σφαινοποίησης (που σχετίζεται με αδυναμία φαγοκυττάρωσης ξένων μικροοργανισμών) ή/και της μειωμένης μεταφοράς αντισωμάτων από τη μητέρα³². Επιπλέον η έλλειψη των μητρικών αντισωμάτων κάπως προδιαθέτει στη νεογνική λοίμωξη, ενώ η τελευταία σχετίζεται θετικά με παρουσία επιπλοκών κύησης στη μητέρα. Οι Payne και συν. (1988) αναγνωρίζουν το χαμηλό βάρος γέννησης, την υπόταση, την άπνοια, το πνευμονικό εξίδρωμα και το χαμηλό απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων ως παράγοντες κινδύνου για θνησιμότητα ανάμεσα στα νεογνά με πρώιμης έναρξης GBS λοίμωξη⁴⁹.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της - πρώιμης ή όψιμης έναρξης - λοίμωξης περιλαμβάνουν ασυμπτωματική βακτηριουρία, σηψαιμία, πνευμονία συνοδευόμενη από αναπνευστικές διαταραχές καθώς και μηνιγγίτιδα με σχετική νευρολογική σημειολογία. Νεογνά που είναι σοβαρά προσβεβλημένα μπορούν να εμφανίσουν αναπνευστικές διαταραχές, άπνοια και shock ήδη από την 1η ημέρα μετά τον τοκετό. Επίσης έχουν περιγραφεί κλινικές εκδηλώσεις σηπτικής αρθρίτιδας, οστεομυελίτιδας, ηθμοειδίτιδας, επιπεφυκίτιδας, κυτταρίτιδας-αδενίτιδας και τραχηλικής λεμφαδενίτιδας^{32,50}. Οι Hamada και συν. (2008) σε αναδρομική τους μελέτη με 81 περιπτώσεις παρατήρησαν ότι η πλειοψηφία των συμπτωματικών νεογνών με πρώιμης έναρξης νόσο εμφάνιζαν έντονη κλινική εικόνα, κυρίως από το αναπνευστικό σύστημα, ενώ η εικόνα της σήψης κυριαρχούσε στα περιστατικά όψιμης έναρξης νόσου⁵¹. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε θνητότητα σε ποσοστό 12% των πρόωρων νεογνών και σημειώνεται ότι η θρομβοπενία και το σηπτικό shock αποτελούσαν ισχυρούς αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες.

Η όψιμη έναρξης λοίμωξη από GBS τυπικά εμφανίζεται στις 3-4 εβδομάδες ζωής, αλλά εξ ορισμού αφορά λοίμωξη από την 7η ημέρα μέχρι και τους 3 μήνες ζωής². Προέρχεται συνήθως από οριζόντια μετάδοση (π.χ. από μέλος του ιατρικού-νοσηλευτικού προσωπικού ή από άλλο παιδί που είναι φορέας) σε αντίθεση με τον κάθετο τρόπο μετάδοσης (από τη μητέρα-φορέα στο νεογνό) που παρατηρείται στην πρώιμης έναρξης λοίμωξη. Έτσι εξηγείται εν μέρει η αναποτελεσματικότητα της χορήγησης αντιβίωσης κατά τη διάρκεια του τοκετού στην πρόληψη της όψιμης λοίμωξης - που λαμβάνει χώρα μέρες ή εβδομάδες μετά τον τοκετό και συνήθως από διαφορετικό υπότυπο από αυτόν της μητέρα. Έχουν αναφερθεί επίσης περιπτώσεις μετάδοσης του GBS μέσω του μητρικού γάλατος².

Η όψιμη έναρξης λοίμωξη συνήθως παρουσιάζεται με βακτηριαιμία και μηνιγγίτιδα και σπανιότερα πιο εντοπισμένα ως οστεομυελίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα και κυτταρίτιδα. Ανάμεσα στους ορότυπους Ia, II, III, IV, V, VI και VIII του GBS, ο III θεωρείται ο πιο μολυσματικός αφού ευθύνεται για την πλειοψηφία των περιστατικών όψιμης λοίμωξης

- και κυρίως για τις περιπτώσεις μηνιγγίτιδας⁵². Η υψηλή μολυσματικότητα του τύπου III είναι πιθανό να οφείλεται στην ιδιότητα του να προσκολλάται στα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου των νεογνών⁵². Τα τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά θεωρούνται το ίδιο ευάλωτα να υποστούν όψιμη λοίμωξη και η παρουσία ή όχι επιπλοκών στην εγκυμοσύνη δε φαίνεται να έχει σημαντικό προδιαθεσικό ρόλο. Σημειώνεται πάντως ότι κάποιοι συγγραφείς αναφέρουν την προωρότητα ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου και για την όψιμης έναρξης νεογνική λοίμωξη από GBS⁵³.

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ: ΜΑΖΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ Ή ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ?

Παρά την αναγνώριση της αναγκαιότητας της χημειοπροφύλαξης κατά τον τοκετό ως αποτελεσματικής μεθόδου πρόληψης, υπήρξε για πολλά χρόνια διαφωνία στη βιβλιογραφία ως προς τα κριτήρια και τον τρόπο διαλογής των υποψηφίων εγκύων γυναικών για τη χορήγηση τέτοιας αγωγής. Ειδικότερα οι δύο εναλλακτικές στρατηγικές που υπήρχαν ήταν: α) έλεγχος όλων των εγκύων με βάση ορισμένους παράγοντες κινδύνου και β) λήψη καλλιέργειών από όλες τις κύσεις πριν τον τοκετό και χορήγηση θεραπείας στον τοκετό ανάλογα με την παρουσία ή όχι του GBS.

Ήδη από τη δεκαετία του 1980 κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η προφυλακτική χορήγηση αντιβίωσης ήταν αποτελεσματική (έως και 86-89%) στην πρόληψη της πρώιμης έναρξης νεογνικής λοίμωξης από GBS με τη διακοπή της μετάδοσης του μικροοργανισμού από τις θετικές μητέρες (φορείς) στα νεογνά τους⁴⁶. Εντούτοις, για πολλά χρόνια η προφυλακτική χορήγηση αντιβίωσης στον τοκετό δεν έτυχε καθολικής εφαρμογής και δεν έλαβε τη μορφή οδηγίας από οργανισμούς ή εθνικά συστήματα υγείας. Το 1996 στις ΗΠΑ ορίστηκαν κατευθυντήριες οδηγίες όπου οι δύο στρατηγικές πρόληψης που προαναφέρθηκαν παρουσιάζονταν ως εξίσου αποδεκτές και αποτελεσματικές⁵⁴.

Αρκετές μελέτες έχουν δημοσιευτεί που παραθέτουν στοιχεία υπέρ της μίας ή της άλλης μεθόδου ελέγχου των γυναικών. Η εφαρμογή του καθολικού ελέγχου για την ανίχνευση του GBS υποστηρίζεται κυρίως από δημοσιεύσεις που σε ομάδες νεογνών με λοίμωξη παρατηρήθηκε η απουσία παραγόντων κινδύνου σε ποσοστό που κυμαίνεται από 32% ως 42%^{41,55}. Από την άλλη πλευρά, οι Puorolo και συν. (2005) παρατήρησαν ότι σε μία ομάδα 17 τελειόμηνων νεογνών με πρώιμης έναρξης νόσο, τα 7 ανιχνεύθηκαν επιτυχώς βάσει της παρουσίας παραγόντων κινδύνου και υπογράμμισαν τη σημασία αυτών των παραγόντων για τη διαμόρφωση της τελικής θεραπευτικής στρατηγικής ακόμα και αν οι προγεννητικές καλλιέργειες για GBS είναι αρνητικές⁵⁶. Τέλος, μελέτη σύγκρισης των δύο στρατηγικών πρόληψης στις ΗΠΑ, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή τους θα κατέλλεγε σε χορήγηση θεραπείας σε παρόμοιο αριθμό γυναικών¹.

Πίνακας 2: Οδηγίες του Βρετανικού Κολλεγίου Μαιευτήρων-Γυναικολόγων (RCOG) για τη πρόληψη της πρώιμης νεογνικής λοίμωξης από GBS⁶³.

Ενδείξεις για προληπτική χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής κατά τον τοκετό

Παράγοντες κινδύνου (η ύπαρξη > 2 παραγόντων κινδύνου αυξάνει την πιθανότητα λοίμωξης):

- Κύηση <37 εβδομάδες
- Ρήξη υμένων > 18 ώρες
- Θερμοκρασία >38ο C κατά τον τοκετό

Θετική καλλιέργεια κολπικού υγρού ή ούρων για GBS ιδιαίτερα αν η καλλιέργεια έχει παρθεί κατά τη 35η-37η εβδομάδα.

Προηγούμενη κύηση όπου το νεογνό εμφάνισε λοίμωξη από GBS ίσως λόγω του χαμηλού τίτλου μητρικών αντισωμάτων. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την περίπτωση όπου στην προηγούμενη κύηση είχε ανιχνευθεί μόνο ότι η μητέρα είναι φορέας.

Αντιβιοτική αγωγή δεν ενδείκνυται όταν υπάρχει πρόωρη ρήξη υμένων αλλά η εγκυμονούσα δεν είναι σε διαδικασία τοκετού και σε προγραμματισμένη καισαρική τομή.

Η βακτηριουρία από GBS κατά την κύηση θεωρείται ένδειξη και η συμπτωματική λοίμωξη πρέπει να αντιμετωπίζεται με αγωγή αλλά και χημειοπροφύλαξη.

Οδηγίες για τη χορήγηση προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής

Προτείνεται η χορήγηση πενικιλίνης G αμέσως μετά την έναρξη του τοκετού

Η συνιστώμενη δόση είναι 3g ενδοφλεβίως ακολουθούμενη από 1.5g ανά 4 ώρες κατά τη διάρκεια του τοκετού και τουλάχιστον 2 ώρες πριν τη γέννηση.

Σε γυναίκες που είναι έχουν αλλεργία στην πενικιλίνη, συστήνεται η χορήγηση κλινδαμυκίνης ενδοφλεβίως [900mg/8ώρα] ενώ δεν προτείνεται η χρήση αμπικιλίνης λόγω πιθανής συσχέτισης με Gram (-) νεογνική σήψη.

Σε περίπτωση όπου υπάρχει υποψία χοριοαμνιοιτίτιδας, η προαναφερθείσα αγωγή αντικαθίσταται από ευρέος φάσματος αντιβιοτική αγωγή η οποία θα καλύπτει και για λοίμωξη από GBS.

Το 2002, μετά από νέα δεδομένα που προέκυψαν από μεγάλη αναδρομική και τυχαιοποιημένη μελέτη¹ μια σειρά από οργανισμούς των ΗΠΑ (Centers for Disease Control & Prevention - CDC, American Academy of Pediatrics - AAP, American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG) πρότειναν νέα μέτρα πρόληψης και δημιούργησαν τις κατευθυντήριες γραμμές που ακολουθούνται μέχρι και σήμερα^{4,57}. Σε αυτές τονίζεται η αναγκαιότητα του προγραμματισμένου ελέγχου σε όλες τις έγκυες με λήψη καλλιεργειών τη 35η-37η εβδομάδα κύησης^{4,58}. Συνιστάται δε η λήψη συνδυασμού δειγμάτων από τον κόλπο και το ορθό ώστε να αυξηθεί η πιθανότητα απομόνωσης του GBS. Οι γυναίκες των οποίων τα αποτελέσματα των καλλιεργειών δεν είναι γνωστά κατά τη διάρκεια του τοκετού πρέπει να προσεγγίζονται με βάση τους αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου και οι οποίοι – παραμένοντας οι ίδιοι από το 1996 – είναι: θετική καλλιέργεια για GBS κατά την περίοδο της κύησης, βακτηριουρία κατά την εγκυμοσύνη, ιστορικό προηγούμενης κύησης με χαμηλό βάρος γέννησης ή πρόωρο τοκετό, χοριοαμνιο-

νίτιδα, προηγούμενο παιδί με επιθετικής μορφής λοίμωξη από GBS, χαμηλά επίπεδα μητρικών αντικαψιδικών αντιγόνων, τοκετός <37η εβδομάδα κύησης, ρήξη μεμβρανών ≥18 ώρες, θερμοκρασία ≥38οC^{56,58,59}. Η στρατηγική πρόληψης με screening έλεγχο όλων των γυναικών θεωρείται ότι συνεπάγεται μεγαλύτερο κόστος και επιπλέον περισσότερες έγκυες θα λάβουν αντιβιοτικά κατά τον τοκετό συγκριτικά με την αντίστοιχη στρατηγική πρόληψης με βάση τους παράγοντες κινδύνου⁶⁰. Επίσης, οι νεότερες οδηγίες του CDC (2010) υποστηρίζουν ότι οι έγκυες που παρουσιάζονται με κλινική εικόνα επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού πρέπει να ελέγχονται για φορεία GBS και να χορηγείται χημειοπροφύλαξη σύμφωνα με τον αλγόριθμο 1⁶¹. Επιπρόσθετα δημιουργείται ανησυχία για την πιθανή ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά εξαιτίας της αυξημένης χρήσης τους. Εντούτοις το κόστος της πρώιμης έναρξης νεογνικής λοίμωξης από GBS και οι πιθανές νευροαναπτυξιακές συνέπειες στα πάσχοντα νεογνά ξεπερνά κατά πολύ το αντίστοιχο του μαζικού ελέγχου των εγκύων και της αντιβιοτικής προληπτικής θεραπείας στον

τοκετό ³². Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τις ενδείξεις και αντενδείξεις για χορήγηση αντιβίωσης κατά τη διάρκεια του τοκετού σύμφωνα με τις οδηγίες του CDC, 2010 ⁶¹.

Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής των οδηγιών του 2002 στην κάθετη μετάδοση του GBS ^{1,3,4,62}. Οι Lijoi και συν. (2007) συγκρίνανε 2 ομάδες γυναικών όπου στη μία ομάδα εφαρμόστηκαν οι οδηγίες (ομάδα A) ενώ στην άλλη όχι (ομάδα B). Παρατηρήθηκε ότι η εφαρμογή των οδηγιών είναι αποτελεσματική στην αποτροπή εμφάνισης πρώιμης έναρξης νεογνικής λοίμωξης από GBS, αλλά δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στον αριθμό των νεογνών που έχουν αποικισθεί από το μικροοργανισμό (4.1% έναντι 3.3%) ⁶². Είναι όμως αξιοσημείωτο ότι ανάμεσα στις θετικές έγκυες για GBS, ο αριθμός των μολυσμένων νεογνών ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε αυτές που έλαβαν αντιβιοτική αγωγή τουλάχιστον 4 ώρες πριν τον τοκετό συγκριτικά με αυτές που έλαβαν αγωγή σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 4 ωρών (3.7% έναντι 12.3%). Οι οδηγίες του CDC-2010 έχουν σχεδιασθεί με βάση τη συχνότητα και τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά της λοίμωξης στις ΗΠΑ με στόχο κυρίως την πρόληψη την πρώιμης έναρξης νόσου και με τρόπο ώστε η σχέση κόστος-όφελος να είναι ευνοϊκή ⁶¹. Για την εφαρμογή των συγκεκριμένων οδηγιών του CDC και με κριτήριο τις δύο αυτές παραμέτρους δεν υπάρχουν αντίστοιχες μελέτες σε άλλες χώρες. Οι οδηγίες που ακολουθούνται από το Βρετανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων-Γυναικολόγων RCOG, Guideline No. ³⁶, Νοέμβριος, 2003 προτείνουν γενικά τη χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας στις έγκυες που φέρουν παράγοντες κινδύνου (όπως αναφέρονται στον Πίνακα 2) και έχουν θετικές καλλιέργειες ⁶³. Με τον τρόπο αυτό ανιχνεύεται περίπου το 60% των περιπτώσεων νεογνικής λοίμωξης αλλά από την άλλη δεν αναγνωρίζεται ένα σημαντικό ποσοστό γυναικών-φορέων που δεν έχουν ελεγχθεί. Επιπλέον, οι οδηγίες υποστηρίζουν τη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής σε όλες τις γυναίκες στις οποίες δεν έχει παρθεί καλλιέργεια βάσει των ίδιων παραγόντων κινδύνου. Στη Σουηδία η συχνότητα της πρώιμης έναρξης νόσου παραμένει αμετάβλητη τις τελευταίες δεκαετίες ^{26,64} και αυτό αντανάκλα την απουσία μίας ενιαίας τακτικής πρόληψης σε εθνική βάση. Οι οδηγίες που ακολουθούνται προς το παρόν προτείνουν γενικά τη χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας στις έγκυες που φέρουν παράγοντες κινδύνου και έχουν θετικές καλλιέργειες ⁶⁵ αποκλείοντας έτσι ένα ποσοστό γυναικών που δεν έχουν ελεγχθεί αλλά είναι φορείς. Έχει υπολογιστεί ότι αν πραγματοποιούνταν καθολικός έλεγχος με τη λήψη καλλιεργειών θα λάμβανε θεραπεία ένα επιπρόσθετο 10% του αριθμού των γυναικών που είχαν παράγοντες κινδύνου 17 ενώ σε μία έρευνα κατά την περίοδο 1997-2001 26 διαπιστώθηκε ότι σε όλα τα θανατηφόρα περιστατικά πρώιμης έναρξης GBS λοίμωξης υπήρχε τουλάχιστον ένας παράγοντας κινδύνου. Τέλος μελέτες

από την Αγγλία και τη Γερμανία δείχνουν ότι στην πλειοψηφία θανατηφόρων περιστατικών λόγω λοίμωξης από GBS υπήρχαν παράγοντες κινδύνου ^{41,44,66}.

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

Με βάση τις ισχύουσες οδηγίες η πιο αποτελεσματική μέθοδος προστασίας από την εμφάνιση πρώιμης έναρξης νεογνικής νόσου από GBS αποτελεί η χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας παρεντερικά κατά τη διάρκεια του τοκετού (Πίνακας 3), αφού η ανοσοποίηση της μητέρας δεν είναι ακόμα εφικτή. Η χορήγηση αντιβίωσης ενδείκνυται σε όλες τις φορείς GBS, εκτός από τις περιπτώσεις που έχει προγραμματιστεί καισαρική τομή ^{2,4,61}. Σημειώνεται δε ότι η χημειοπροφύλαξη κατά τη διάρκεια της κύησης με σκοπό την εξάλειψη του αποικισμού του γυναικείου γεννητικού σωλήνα από GBS δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική. Η πενικιλίνη G παραμένει το φάρμακο εκλογής λόγω της αποτελεσματικής μεταφοράς του μέσω του πλακούντα, του περιορισμένου φάσματος του και του χαμηλού κόστους - και ακολουθεί η αμπικιλίνη ως εναλλακτική επιλογή. Η συχνότητα αναφυλακτικής αντίδρασης από τη χρήση πενικιλίνης όπως προκύπτει από σχετικές μελέτες ποικίλλει από 4/10.000-4/100.000 ³². Έχουν περιγραφεί περιστατικά αναφυλαξίας ως αντίδραση στη χορήγηση πενικιλίνης εναντίον στο GBS ⁶⁷ και έχουν αναφερθεί 5 περιστατικά σε μητέρες που έλαβαν αντιβίωση στο τέλος της κύησης ⁶⁸. Έτσι σε ορισμένες χώρες (π.χ. Ιταλία) η πενικιλίνη χρησιμοποιείται σπάνια λόγω του κινδύνου αναφυλακτικής αντίδρασης ^{69,70}. Ένας άλλος λόγος περιορισμού της χρήσης της φαρμακευτικής αυτής ουσίας τα τελευταία χρόνια είναι η ανάδειξη στελεχών ανθεκτικών στη δράση της ⁷¹. Η αμπικιλίνη συνιστάται επίσης για την προστασία από πρώιμης έναρξης νόσο ⁶² καθώς διαθέτει πιο ευρύ φάσμα αλλά είναι πιθανό να έχει βλαβερή δράση πάνω στην ενδογενή χλωρίδα ευνοώντας την ανάπτυξη ανθεκτικότερων στελεχών ⁷². Το κόστος της αμπικιλίνης είναι ελαφρώς υψηλότερο από της πενικιλίνης αλλά ο κίνδυνος αναφυλακτικής αντίδρασης είναι μικρότερος και η αποτελεσματικότητα των δύο ουσιών παρόμοια. Η χρήση της αμπικιλίνης εναλλακτικά αντί πενικιλίνης προτείνεται και από τις οδηγίες του CDC-2010 ⁶¹, αν και η πενικιλίνη προτείνεται σαν πρώτη επιλογή. Οι οδηγίες από το CDC-2002 συστήνουν ότι η χορήγηση των αντιβιοτικών πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 4 ώρες μέχρι το πέρας του τοκετού ^{4,61}. Σε μία πρόσφατη μελέτη οι Colombo και συν. (2006) μελέτησαν την φαρμακοκινητική της αμπικιλίνης εξετάζοντας τις συγκεντρώσεις της τόσο στο αίμα του ομφάλιου λώρου όσο και στο μητρικό αίμα και απέδειξαν ότι η συγκέντρωση της συνέχιζε να είναι πάνω από την ελάχιστη βακτηριοκτόνο δόση της για 5.6 ώρες μετά τη χορήγησή της ⁷³. Σε

Πίνακας 3: Χημειοπροφύλαξη κατά τον τοκετό: δοσολογία των χορηγούμενων αντιβιοτικών σύμφωνα με τις οδηγίες του CDC [US Centers for Disease Control and Prevention], 2010. Τα αντιβιοτικά που αναφέρονται στον Πίνακα χορηγούνται ενδοφλεβίως και η χρήση τους συνίσταται να παρατείνεται μέχρι το πέρας του τοκετού (η κατάλληλη ανά περίπτωση θεραπευτική επιλογή είναι απαραίτητη) ⁶¹.

Πενικιλίνη G: αρχική δόση 5 εκατομ. μονάδες IV και 2.5-3 εκατομ. μονάδες IV κάθε 4 ώρες

Εναλλακτική επιλογή η αμπικιλίνη: αρχική δόση 2 γρ. IV και 1γρ. IV κάθε 4 ώρες

Αν δεν υπάρχει αλλεργία στην πενικιλίνη/κεφαλοσπορίνη επιλέγεται η κεφαζολίνη: αρχική δόση 2 γρ. IV και 1 γρ. IV κάθε 8 ώρες

Αν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αναφυλαξίας (και υπάρχει ευαισθησία του GBS στη κλινδαμυκίνη) χορηγείται κλινδαμυκίνη 900 mg IV κάθε 8 ώρες

Αν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αναφυλαξίας και ο GBS είναι ανθεκτικός στην κλινδαμυκίνη ή η ευαισθησία είναι άγνωστη επιλέγεται η βανκομυκίνη: 1 g IV κάθε 12 ώρες

ασθενείς που είναι αλλεργικές στην πενικιλίνη αλλά δεν έχουν ιστορικό αναφυλακτικής αντίδρασης, η κεφαζολίνη είναι το προτεινόμενο αντιβιοτικό, αν και το 10% αυτών των ασθενών εμφανίζουν αντίδραση υπερευαισθησίας και στις κεφαλοσπορίνες. Μπορεί εναλλακτικά να χορηγηθεί κλινδαμυκίνη ενώ η χορήγηση ερυθρομυκίνης δεν υποστηρίζεται πλέον όπως στις οδηγίες του 2002^{4,61}. Σε κηύσεις με ιστορικό αναφυλαξίας ή με ανθεκτικότητα στα παραπάνω αντιβιοτικά συνιστάται η χορήγηση βανκομυκίνης 4,61. Οι οδηγίες του Βρετανικού Κολλεγίου προτείνουν σε γυναίκες που έχουν αλλεργία στην πενικιλίνη να χορηγείται κλινδαμυκίνη ενδοφλεβίως 900mg/8ώρο ενώ δε συστήνεται η χρήση αμπικιλίνης λόγω πιθανής συσχέτισης με Gram (-) νεογνική σήψη ⁶³.

Η συνεχώς αυξανόμενη αντίσταση στα αντιβιοτικά επηρεάζει σημαντικά την επιλογή αντιβιοτικού. Αναφορές για την αντίσταση στην πενικιλίνη στις ΗΠΑ 1 ή σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες 6 δεν υπάρχουν. Αναφορικά με την αμπικιλίνη, πρόσφατα στοιχεία σχετικά με την αντίσταση του GBS στα αντιβιοτικά δείχνουν ότι το 2-17% των αποικιών του GBS έχουν μέση ή μειωμένη ευαισθησία στην ουσία αυτή in vitro που μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση αντίστασης ^{74,75}. Στην κλινική πράξη, οι Levine και συν. (1999) παρατήρησαν ότι σε όλες τις περιπτώσεις νεογνικού θανάτου από σήψη που μελέτησαν, οι μητέρες είχαν λάβει σωστή αντιβίωση αλλά τα στελέχη που ήταν υπεύθυνα ήταν ανθεκτικά στην αμπικιλίνη ⁷⁶. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Mercier και συν. (1999) σε σειρά από 8400 γυναίκες όπου έδειξαν ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη χορήγηση αντιβίωσης στη μητέρα κατά τη διάρκεια του τοκετού και στην εμφάνιση σηπτικού συνδρόμου στο νεογνό από στέλεχος ανθεκτικό στην αμπικιλίνη ⁷⁷. Όσον αφορά τις άλλες θεραπευτικές επιλογές, στις ΗΠΑ και στον Καναδά το 3-15% των επιθετικών λοιμογόνων στελεχών GBS βρέθηκαν ανθεκτικά στην κλινδαμυκίνη και το 7-25% στην ερυθρομυκίνη ενώ στη Λατινική Αμερική δεν έχει αναφερθεί αντίσταση σε

κανένα από τα δύο αυτά αντιβιοτικά ^{23,78}. Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι αντίσταση στην ερυθρομυκίνη και την κλινδαμυκίνη αναπτύσσει πιο συχνά ο υπότυπος V ⁷⁹. Στη χώρα μας αντίσταση στην ερυθρομυκίνη και κλινδαμυκίνη διαπιστώθηκε σε 4.5% και 6% αντίστοιχα, ενώ όλα τα στελέχη ήταν ευαίσθητα στην πενικιλίνη αλλά και στη βανκομυκίνη και χλωραμφαινικόλη ²⁰. Σε ευρωπαϊκές μελέτες 6 η αντίσταση στα αντιβιοτικά αυτά είναι ακόμα χαμηλή αλλά αυτό αναμένεται να αλλάξει με βάση την παρατηρούμενη τάση σε άλλες χώρες.

Από τις μελέτες που παρατέθηκαν, φαίνεται ότι υπάρχει μια γεωγραφική κατανομή στην αντίσταση του GBS στα χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν στα σχεδιαζόμενα πρωτόκολλα πρόληψης και θεραπείας από τα εθνικά συστήματα υγείας. Μεταανάλυση της Cochrane DataBase Systematic Review (2000) σχετικά με την χορήγηση αντιβιοτικών κατά τον τοκετό για την πρόληψη της νεογνικής GBS λοίμωξης κατέληξε στο συμπέρασμα ότι απαιτούνται καλύτερα στοιχεία για τους μητρικούς παράγοντες κινδύνου που θα προέλθουν από μελέτη διαφόρων εθνικών, φυλετικών και γεωγραφικών υποομάδων πληθυσμού και που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην καλύτερη επιλογή της αγωγής ⁸⁰. Τέλος, είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι όταν συνυπάρχει χοριοαμνιονίτιδα η άμεση θεραπεία της μητέρας με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος επιβάλλεται. Κριτήρια για να τεθεί η διάγνωση αποτελούν ο πυρετός συν ένα από τα παρακάτω: λευκοκυττάρωση, ευαισθησία στη μήτρα, εμβρυική ταχυκαρδία, δυσσομία αμνιακού υγρού, παρατεταμένη ρήξη μεμβρανών για ≥ 18 ώρες ².

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΝΕΟΓΝΩΝ ΠΟΥ ΓΕΝΝΙΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΜΗΤΕΡΕΣ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

Οι οδηγίες του CDC 2002 και 2010 περιλαμβάνουν επίσης οδηγίες για την αντιμετώπιση της περιγεννητικής λοίμωξης

από GBS περιλαμβάνουν και τον τρόπο διαχείρισης των νεογνών των οποίων οι μητέρες έλαβαν αντιβίωση κατά τον τοκετό ^{4,61} και τα οποία είτε είναι ασυμπτωματικά ή γεννιούνται από μητέρες με πιθανή ή εγκατεστημένη χοριοαμνιονίτιδα. Η θεραπευτική προσέγγιση των νεογνών παρουσιάζεται ανά κατηγορία ανάλογα με την ηλικία κύησης και την παρουσία ή μη συμπτωματολογίας. Οι μητέρες πρέπει να ενημερώνονται ότι ο θηλασμός δεν αυξάνει το κίνδυνο λοίμωξης είτε πρόωμης είτε όψιμης έναρξης.

Ασυμπτωματικά πρόωρα νεογνά μητέρων θετικών για GBS

Στα ασυμπτωματικά πρόωρα νεογνά (<35 εβδομάδες) από μητέρες-φορείς του GBS πρέπει να παρέχεται κάποιου βαθμού παρακολούθηση και να υπόκεινται σε ορισμένες εξετάσεις αφού - ακόμη και αν χορηγήθηκε προφυλακτική αντιβίωση στον τοκετό - διατρέχουν ένα σχετικά αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν φλεγμονή ή/και σηπτικό σύνδρομο ². Ο έλεγχος περιλαμβάνει γενική αίματος, καλλιέργεια αίματος και συνεχή παρακολούθηση με τακτική λήψη των ζωτικών σημείων. Οποιαδήποτε σημαντική διαφοροποίηση στην κλινική εικόνα όπως υπερ- ή υποθερμία, φτωχή σίτιση, αναπνευστικές διαταραχές, άπνοια, κοιλιακή διάταση, συχνά επεισόδια εμέτου και λήθαργο απαιτεί επαγρύπνηση του υπεύθυνου ιατρικού προσωπικού και επανάληψη των εργαστηριακών εξετάσεων. Το 90% των περιστατικών πρόωμης νεογνικής λοίμωξης εκδηλώνεται κλινικά το πρώτο 12ώρο. Οσφουνοταιία παρακέντηση και εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία είναι η κατάλληλη αντιμετώπιση σε περίπτωση που το νεογνό γίνει συμπτωματικό, υπάρχει υποψία ή απόδειξη για μητρική χοριοαμνιονίτιδα ή συνυπάρχουν άλλοι ισχυροί παράγοντες κινδύνου όπως πρόωρη ρήξη μεμβρανών ².

Ασυμπτωματικά τελειόμηνα & σχεδόν τελειόμηνα νεογνά μητέρων θετικών για GBS

Ασυμπτωματικά νεογνά που γεννήθηκαν μετά την 35η εβδομάδα κύησης και οι μητέρες του δεν έχουν λάβει πλήρη προφυλακτική αντιβιοτική θεραπεία χρειάζονται παρακολούθηση για 48 ώρες. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η εργαστηριακή διερεύνηση δεν παρέχει ουσιαστικά οφέλη και ούτε υποκαθιστά την ανάγκη συνεχούς παρακολούθησης του νεογνού ². Με βάση νεότερα δεδομένα προτείνεται η συνεχής παρακολούθηση του νεογνού και η λήψη δύο γενικών αίματος το πρώτο 24ωρο μετά τη γέννηση. Επιπλέον υποστηρίζεται ότι συνεχόμενες μετρήσεις της CRP (λόγω της υψηλής ευαισθησίας της) σε συνδυασμό με τις γενικές αίματος μπορούν να αξιολογήσουν την εμφάνιση σηπτικού συνδρόμου σε ασυμπτωματικά νεογνά ².

Νεογνά μητέρων θετικών για GBS με στοιχεία χοριοαμνιονίτιδας κατά τον τοκετό και αντιμετώπιση συμπτωμάτων νεογνών

Σε υποψία ή σε εγκατεστημένη χοριοαμνιονίτιδα όπου η

μητέρα λαμβάνει θεραπεία, πρέπει να παρασχεθεί στο νεογνό πλήρης διαγνωστική προσέγγιση ^{2,4,61} καθώς και εμπειρική αντιμικροβιακή κάλυψη (αμπικιλίνη και γενταμυκίνη) σε αναμονή των αποτελεσμάτων της καλλιέργειας – ανεξάρτητα από την κλινική κατάσταση του νεογνού, την εβδομάδα κύησης που έγινε ο τοκετός ή το χρονικό διάστημα της θεραπείας. Η ίδια αντιμετώπιση ισχύει και για τα νεογνά που εμφανίζουν συμπτωματολογία ανεξαρτήτως αν είναι πρόωρα ή τελειόμηνα. Η πλήρης παρακολούθηση συνίσταται σε γενική αίματος, καλλιέργεια αίματος, ακτινογραφία θώρακος (επί κλινικών ευρημάτων από το αναπνευστικό) και οσφουνοταιία παρακέντηση (επί κλινικών σημείων σήψης). Οι καλλιέργειες αίματος μπορεί να είναι στείρες στο 15-38% των νεογνών με αποδεδειγμένη μηνιγγίτιδα ^{2,4,61}. Στα νεογνά που έχουν εμφανίσει συμπτωματολογία και η οσφουνοταιία παρακέντηση έχει καθυστερήσει λόγω κλινικής αστάθειας ή χορήγηση αντιβιοτικών συνεχίζεται πέραν των 48 ωρών, ενώ συνιστάται η λήψη εγκεφαλονωτιαίου υγρού για κυτταρομετρία, βιοχημική ανάλυση και καλλιέργεια.

Νεογνά μητέρων με προηγούμενο νεογνό με λοίμωξη από GBS

Δεν υπάρχει ομοφωνία για την κλινική διαχείριση αυτών των περιστατικών αφού υποστηρίζεται και η κλινική αξιολόγηση και απλή παρακολούθηση για 12 τουλάχιστον ώρες αλλά και η λήψη καλλιέργειών και η προφυλακτική χορήγηση πενικιλίνης.

ΑΜΕΣΕΣ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η αποτροπή της κάθετης μετάδοσης του GBS κατά το χρόνο του τοκετού και η μείωση των περιπτώσεων νεογνικής λοίμωξης παραμένει ένα πρόβλημα της Περιγεννητικής Ιατρικής. Οι οδηγίες του CDC 2002 και 2010 ^{4, 61} υπογραμμίζουν τη σημασία ανάπτυξης νέων τεχνικών ταχείας ανίχνευσης της φορείας από GBS (όπως μοριακές δοκιμασίες) ή την εισαγωγή της ενεργητικής ανοσοποίησης της μητέρας στην κλινική πράξη που θα καθιστούν αποτελεσματική την πρόληψη. Προς το παρόν υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις για την αποτελεσματική χρήση μοριακών τεχνικών για τον έλεγχο φορείας στον GBS. Οι Bergeron και συν. (2000) αναφέρουν 97% ευαισθησία και 100% ειδικότητα για την τεχνική PCR ⁸¹. Το 2004, οι Davies και συν. εξέτασαν την αποτελεσματικότητα μιας ταχείας (<1 ώρα) μοριακής διαγνωστικής δοκιμασίας (IDI-StrepB) με τη λήψη καλλιέργειας μετά τη 36η εβδομάδα κύησης ⁸². Οι ερευνητές παρατήρησαν υψηλότερη αποτελεσματικότητα (94% ευαισθησία, 95.9% ειδικότητα) σε σχέση με την καλλιέργεια πριν τον τοκετό και πρότειναν ότι η εφαρμογή της μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της συχνότητας της νεογνικής νόσου από GBS. Και οι δύο μελέτες βασίστηκαν στην ανάλυση του cfb γονιδίου του GBS. Αν

και η εφαρμογή της PCR που βασίζεται στο *cfb* γονίδιο έχει εγκριθεί για νοσοκομειακή χρήση από το FDA, μελέτη από τους Atkins και συν. (2006) αμφισβητεί την υψηλή ευαισθησία της μεθόδου αν δεν προηγείται επώαση σε ειδικό καλλιεργητικό υλικό⁸³. Το 2006 οι Rallu και συν. υποστήριξαν την εφαρμογή PCR τεχνικής για το *scpB* γονίδιο αντί του *cfb* (99.6% vs. 75.3%), με την υπόδειξη να προηγείται η επώαση σε εμπλουτισμένο καλλιεργητικό υλικό⁸⁴. Αν τα αισιόδοξα αυτά αποτελέσματα επιβεβαιωθούν από τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες και η ευαισθησία τους βελτιωθεί περαιτέρω, η νέα αυτή (μοριακή) προσέγγιση μπορεί να αποδειχτεί ιδιαίτερα σημαντική ειδικά σε ορισμένες ομάδες γυναικών (όπως π.χ. σε αυτές που έχουν πρόωρο τοκετό ή όταν δεν έχει προηγηθεί έλεγχος) συμβάλλοντας έτσι στη μείωση της συχνότητας της νεογνικής λοίμωξης αλλά και της άσκοπης χρήσης αντιβιοτικών.

Ένας μακροπρόθεσμος στόχος η ολοκλήρωση του οποίου θα συμβάλλει αποτελεσματικά στην πρόληψη της νεογνικής GBS λοίμωξης είναι η εφαρμογή στην κλινική πράξη του υπό δημιουργία εμβολίου. Το εμβόλιο αναμένεται να παρέχει προστασία έναντι όλων των παθογόνων υποτύπων του βακτηρίου για χρονικό διάστημα ορισμένων ετών και να μειώσει έτσι το κόστος και τις ανεπιθύμητες παρενέργειες που συνεπάγεται η ευρεία χρήση των αντιβιοτικών. Η ανεπάρκεια της παραγωγής αντισωμάτων από τη μητέρα ως απάντηση στο GBS σχετίζεται με αυξημένη ευπάθεια στη νόσο^{85,86}. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι το η πολυσακχαριδική κάψα του GBS προκαλεί περιορισμένη ανοσολογική απάντηση⁸⁷, όταν όμως συνδυαστεί με την αδρανοποιημένη τετανική τοξίνη το αποτέλεσμα μπορεί να βελτιωθεί σημαντικά⁸⁸. Το εμβόλιο για το GBS - όπως έχει αποδειχθεί σε πειράματα σε ποντίκια - προκαλεί την παραγωγή IgG αντισωμάτων τα οποία αφού περάσουν τον πλακούντα προκαλούν μέσω της οψωνοποίησης τη φαγοκυττάρωση του υπεύθυνου βακτηρίου⁸⁸. Αν και το πρώτο εμβόλιο που δημιουργήθηκε κάλυπτε μόνο τον υπότυπο III, η δημιουργία στο άμεσο μέλλον ενός ασφαλούς και αποτελεσματικού πολυδύναμου εμβολίου που θα περιλαμβάνει τους υποτύπους Ia, Ib, II, III και V φαίνεται να είναι επιτεύξιμος στόχος⁸⁹. Σε πρόσφατη μελέτη συγκρίθηκε η πρόληψη που προσφέρει ο εμβολιασμός έναντι του GBS σε έφηβες και σε μητέρες πριν και μετά τη γέννηση σε σχέση με πρακτικές επιλεκτικής χημειοπροφύλαξης⁹⁰. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο μητρικός εμβολιασμός προβλέπεται να είναι πιο αποτελεσματικός από τις ισχύουσες πρακτικές στην πρόληψη της νόσου (68-69% vs. 55%). Τα αποτελέσματα αυτά μένουν να επιβεβαιωθούν όταν το εμβόλιο γίνει διαθέσιμο. Περιορισμοί που πιθανά θα υπάρχουν στην αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού σχετίζονται με το γεγονός ότι αυτός θα είναι χρήσιμος σε τελειόμηνα νεογνά ή σχεδόν τελειόμηνα νεογνά αλλά όχι σε πρόωρα με ηλικία κύησης <32 εβδομάδες γιατί ένα μικρό μόνο ποσοστό αντισωμά-

των έχει μεταφερθεί από τη μητέρα στο έμβρυο στο δεύτερο και τις αρχές του τρίτου τριμήνου³². Είναι επιπλέον απαραίτητο να διερευνηθούν ζητήματα όπως σε ποια αναλογία οι γυναίκες δεν απαντούν στον εμβολιασμό ή κατά πόσο εκτός από την παροχή προστασίας έναντι της νεογνικής νόσου μπορεί να περιοριστεί ο αποικισμός της γεννητικής οδού της μητέρας³⁰. Αν δεν υπάρχει η δυνατότητα αυτή θα πρέπει ο εμβολιασμός να συνδυάζεται με τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης στους πιο ευπαθείς οργανισμούς όπως τα πρόωρα νεογνά³⁰. Τέλος, μία διαφορετική προσέγγιση - που ακόμα βρίσκεται στο στάδιο κλινικών δοκιμών - αποτελεί η προοπτική παράγωγης ενός ζώντος ανασυνδυασμένου εμβολίου με βάση την ανοσολογική ιδιότητα των κροσσών του βακτηρίου, το οποίο θα χορηγείται ενδορινικά, θα μειώνει το αποικισμό του GBS και θα παράγει χημική καθώς και σε επίπεδο βλεννογόνου ανοσία^{90,91}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σήμερα, ο στρεπτόκοκκος της ομάδας B αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας καθώς αποτελεί το συχνότερο αίτιο νεογνικής σηψαιμίας και μηνιγγίτιδας στις ανεπτυγμένες χώρες, γεγονός το οποίο καθιστά επιτακτική τη συνέχιση της έρευνας στην κατεύθυνση της πρόληψης και της προστασίας. Η αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα των κατευθυντήριων οδηγιών για την προστασία από τη λοίμωξη από GBS που ισχύουν στις ΗΠΑ μπορεί να μην εμφανισθεί στον ίδιο βαθμό σε ευρωπαϊκές χώρες στις οποίες η συχνότητα αποικισμού των εγκύων είναι μικρότερη ή ο αποικισμός συμβαίνει με λιγότερο λοιμογόνα στελέχη. Καθώς η φορεία της μητέρας στο GBS στο γεννητικό ή/και στο γαστρεντερικό σωλήνα αποτελεί προϋπόθεση για την πρόωμη έναρξη μορφή της νεογνικής νόσου, η καταγραφή του επιπολασμού σε διαφορετικές ομάδες μαιευτικού πληθυσμού (γεωγραφικές, εθνικές, φυλετικές, κοινωνικές) θα βοηθούσε σημαντικά στον σχεδιασμό και την εφαρμογή πρωτοκόλλων και στρατηγικών πρόληψης. Ειδικότερα όσο αφορά τη χώρα μας η συχνότητα ανεύρεσης εγκύων γυναικών θετικών για αποίκηση από τον GBS φαίνεται να είναι χαμηλότερη από άλλες ανεπτυγμένες χώρες και κατά συνέπεια η πιθανότητα λοίμωξης των νεογνών είναι επίσης μικρότερη. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι τα υπάρχοντα στοιχεία αφορούν σχετικά μικρό αριθμό γυναικών και προέρχονται από μόλις μία καλά σχεδιασμένη πρόσφατη μελέτη και ορισμένες άλλες μικρότερες ή παλαιότερες. Είναι φανερή η ανάγκη περαιτέρω μελέτης και καταγραφής των στοιχείων που αφορούν: α) τον επιπολασμό του GBS στο γενικό μαιευτικό πληθυσμό, β) τη συχνότητα αποίκησης σε επιμέρους υποομάδες λαμβάνοντας υπόψη κοινωνικούς, οικονομικούς και γεωγραφικούς παράγοντες, γ) την αποτελεσματικότητα της χρησιμοποιούμενης προφυλακτικής αγωγής στον τοκετό, εφόσον αυτή χορηγείται δ) την πραγματική συχνότητα πρόωμης και

όψιμης νεογνικής λοίμωξης. Η επεξεργασία των παραπάνω στοιχείων από ομάδα Μαιευτήρων-Γυναικολόγων, Νεογνολόγων, Επιδημιολόγων και Λοιμωξιολόγων θα επιτρέψει την εξαγωγή συμπερασμάτων και την δημιουργία κατευθυντήριων γραμμών & οδηγιών προσαρμοσμένων στην ελληνική υγειονομική πραγματικότητα για την αντιμετώπιση των συνεπειών της λοίμωξης από τον στρεπτόκοκκο της ομάδας B κατά τη περιγεννητική περίοδο.

Group B streptococcus infection and pregnancy

Sifakis S.¹, Kappou D.¹, Botsis D.²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Heraklion, Crete, Greece

²2nd Department of Obstetrics and Gynecology, Aretaieion Hospital, University of Athens, Greece

Correspondence: Stavros Sifakis, MD
228 Oulaf Palme Street, 71410
Heraklion, Crete, Greece
Tel/fax: +30 2810212915
E-mail: stavros.sifakis@yahoo.com

Summary

Group B Streptococcus (GBS) consists a leading cause of neonatal mortality and morbidity, as it is the most frequent cause of neonatal sepsis and meningitis in the developed countries. GBS infection in infants is classified into early-onset disease, which occurs within the first week of life, and late-onset disease. GBS colonization of the genital and lower gastrointestinal tracts is observed in 6.5% to 45% of pregnant women (usually without any obvious symptoms) in the United States and Europe, and is considered the main predisposing factor for early onset GBS disease in the neonates. Fifty percent of the babies who are vaginally delivered from carrier-mothers will become colonized, and 1-2% of those infants will develop an active GBS disease, which is characterized by a wide spectrum of clinical manifestations. The until now used screening protocols for the prevention of neonatal GBS disease recommend the use of intrapartum antibiotic prophylaxis into those women who are indicated by the presence of risk factors or in those women with a positive culture for GBS carried out antenatally. Last years, the under use guidelines in the United States include the universal screening of all pregnant women at 35 to 37 weeks' gestation for vaginal and rectal GBS colonization and the use of penicillin-G (or ampicillin) in all GBS carriers who are expected to deliver vaginally. Despite the remarkable decrease of the affected cases as well as the increase in the survival rate, the neonatal GBS disease remains a significant cause of increased mortality and morbidity, particularly of the preterm infants. Moreover, the antenatal treatment objecting to the elimination of the GBS colonization of the female genital tract has been proved ineffective. In the future, the development of a vaccine and its universal use may effectively contribute to the prevention of neonatal GBS disease and will reduce

both the cost and the adverse effects of the wide use of antibiotics. This review article summarizes the current knowledge regarding the epidemiological aspects, the laboratory diagnosis, the clinical manifestations, the screening strategies for the identification of carriers, and the management of neonatal GBS disease.

Key words: group B Streptococcus, neonatal infection, pregnancy, penicillin, intrapartum antibiotic prophylaxis.

Βιβλιογραφία

- Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, 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.
- Tumbaga PF, Philip AGS. Perinatal group B Streptococcal infections and the new guidelines: an update. *NeoReviews* 2006;7:e524-e530.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations--United States, 2003-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56(28):701-5.
- Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-11):1-22.
- Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:638-80.
- Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R, Kliucinskas M, Maleckiene L, Nadisauskiene R. Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(3):260-71.
- Hare R, Colebrook L. The biochemical reactions of hemolytic streptococci from the vagina of febrile and afebrile parturient women. *J Pathol Bacteriol* 1934;39:429-42.
- Lancefield RC, Hare R. The serological differentiation of pathogenic and non-pathogenic strains of hemolytic streptococci from parturient women. *J Exp Med* 1935;61:335-49.
- Fry RM. Fatal infections by hemolytic Streptococcus group B. *Lancet* 1938;1: 199-201.
- Haslam DB, Geme JW III. Classification of Streptococci. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; 2003: chapter 124.
- Mulder CJ, Zanen HC. Neonatal group B Streptococcal meningitis. *Arch Dis Child* 1984;59:439-43.
- Hood M, Janney A, Dameron G. Beta haemolytic Streptococcus group B associated with problems of the perinatal period. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82: 809-18.
- Eickhoff TC, Klein JO, Daly AK, Ingall D, Finland M. Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci. *N Engl J Med* 1964;271: 1221-8.
- Davies H, LeBlanc J, Bortolussi R, McGeer A. The pediatric investigators collaborative network on infections in Canada (PICNIC) study of neonatal group B streptococcal infections in Canada. *Pediatr Child Health* 1999;4:257-63.
- McDonald MG, Seshia MKS, Mullett MD. Bacterial and fungal infections. In: *Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:1236-40
- Stapleton RD, Kahn JM, Evans LE, Critchlow CW, Gardella CM. Risk factors for group B streptococcal genitourinary tract colonization in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2005;106:1246-52.
- Hakansson S, Axemo P, Bremme K, Bryngelsson AL, Wallin MC, Ek-

- ström CM, et al. Group B streptococcal carriage in Sweden: a national study on risk factors for mother and infant colonisation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(1):50-8.
18. Money DM, Dobson S. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:826-40.
 19. Grimwood K, Stone PR, Gosling IA, Green R, Darlow BA, Lennon DR, et al. Late antenatal carriage of group B streptococcus by New Zealand women. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2002;42:182-6.
 20. Tsolia M, Psoma M, Gavrilis S, Petrochilou V, Michalas S, Legakis N, et al. Group B streptococcus colonization of Greek pregnant women and neonates: prevalence, risk factors and serotypes. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:832-8.
 21. Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Oostvogel PM, Mutsaers JA, Renes WB, Rosendaal FR, et al. Prevalence of colonisation with group B streptococci in pregnant women of a multi-ethnic population in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;124:178-83.
 22. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP. The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. *Vaginal Infections and Prematurity Study Group*. *Obstet Gynecol* 1991;77:604-10.
 23. Andrews JI, Diekema DJ, Hunter SK, Rhomberg PR, Pfaller MA, Jones RN, et al. Group B streptococci causing neonatal bloodstream infection: antimicrobial susceptibility and serotyping results from SENTRY centers in the Western Hemisphere. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:859-62.
 24. Edwards MS. Streptococcus agalactiae (group B streptococcus). In: Mandell GL, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: 2156-2167.
 25. Lachenauer CS, Kasper DL, Shimada J, Ichiman Y, Ohtsuka H, Kaku M, et al. Serotypes VI and VIII predominate among group B streptococci isolated from pregnant Japanese women. *J Infect Dis* 1999;179:1030-3.
 26. Hakansson S, Kallen K. Impact and risk factors for early-onset group B streptococcal morbidity: analysis of a national, population-based cohort in Sweden 1997-2001. *BJOG* 2006;113:1452-8.
 27. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Blackwelder WC, Lou Y, et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1354-60.
 28. Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, Burd LI, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis* 1983;148:802-9.
 29. Dillon HC Jr, Gray E, Pass MA, Gray BM. Anorectal and vaginal carriage of group B streptococci during pregnancy. *J Infect Dis* 1982;145:794-9.
 30. Grossman JH, Kaye MF, Isada NB, Larsen JW. Rapid test plus ampicillin protocol for reduction of preterm group B streptococcal perinatal morbidity. *J Matern Fetal Med* 1995;4:1-4.
 31. Badri MS, Zawaneh S, Cruz AC, Mantilla G, Baer H, Spellacy WN, et al. Rectal colonization with group B Streptococcus: relation to vaginal colonization of pregnant women. *J Infect Dis* 1977 ;135:308-12.
 32. Nandyal R. Update on Group B streptococcal infections: Perinatal and Neonatal Periods. *J Perinat Neonat Nurs* 2008;22:230-7.
 33. Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. Group B streptococcal disease in the United States, 1990: Report from a multistate active surveillance system. *MMWR CDC Surveill Summ* 1992;41:25-32.
 34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diminishing racial disparities in early-onset neonatal group B streptococcal disease—United States, 2000–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53(23):502-5.
 35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Early-onset and late-onset neonatal group B streptococcal disease—United States, 1996–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54(47):1205-8.
 36. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342:15–20.
 37. American Academy of Pediatrics. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. *Pediatrics* 1997;99:489–96.
 38. Hall RT, Barnes W, Krishan L, Harris DJ, Rhodes PG, Faye J, et al. Antibiotic treatment of parturient women colonized with group B streptococci. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:630–4.
 39. Gardner SE, Yow MD, Leeds LJ, Thompson PK, Mason EO Jr, Clark DJ. Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in the pregnant women: a couple study. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:1062–5.
 40. Belgian Health Council. Prevention of perinatal group B streptococcal infections. 2003. Available online at: <https://portal.health.fgov.be>.
 41. Heath PT, Balfour G, Weisner AM, Efstratiou A, Lamagni TL, Tighe H, et al. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet* 2004; 363(9405):292-4.
 42. Luck S, Torny M, d'Agapeyeff K, Pitt A, Heath P, Breathnach A, et al. Estimated early-onset group B streptococcal neonatal disease. *Lancet* 2003;361(9373):1953-4.
 43. Andersen J, Christensen R, Hertel J. Clinical features and epidemiology of septicaemia and meningitis in neonates due to Streptococcus agalactiae in Copenhagen County, Denmark: a 10 year survey from 1992 to 2001. *Acta Paediatr* 2004;93:1334-9.
 44. Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, Schulte-Moenting J, Moennig MJ, Bartels DB, et al. Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. *Pediatrics* 2006;117:e1139-e1145.
 45. Boyer KM, Gotoff SP. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections. *Antibiot Chemother* 1985;35:267-80.
 46. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *New Engl J Med* 1986;314(26):1665-9.
 47. Bromberger P, Lawrence JM, Braun D, Saunders B, Contreras R, Pettiti DB. The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset group B streptococcal infection in term infants. *Pediatrics* 2000;106:244-50.
 48. Hammoud MS, Al-Shemmari M, Thalib L, Al-Sweih N, Rashwan N, Devarajan LV, et al. Comparison between different types of surveillance samples for the detection of GBS colonization in both parturient mothers and their infants. *Gynecol Obstet Invest* 2003;56:225-30.
 49. Payne NR, Burke BA, Day DL, Christenson PD, Thompson TR, Ferrieri P. Correlation of clinical and pathologic findings in early onset neonatal group B streptococcal infection with disease severity and prediction of outcome. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:836–47.
 50. Howard J, McCracken GH Jr. The spectrum of group B Streptococcal infections in infancy. *Am J Dis Child* 1974;128:815–8.
 51. Hamada S, Vearncombe M, McGeer A, Shah PS. Neonatal group B streptococcal disease: Incidence, presentation, and mortality. *J Matern Fetal Neonat Med* 2008;21:53-7.
 52. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ. Group streptococcal infections. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006: 403–448.
 53. Lin FY, Weisman LE, Troendle J, Adams K. Prematurity is the major risk factor for late-onset group B streptococcus disease. *J Infect Dis* 2003;188:267–71.
 54. Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns: ACOG Committee Opinion No. 173, 1996, Washington
 55. Lieu TA, Mohle-Boetani JC, Ray GT, Ackerson LM, Walton DL. Neonatal group B streptococcal infection in a managed care population. Perinatal Group B Streptococcal Infection Study Group. Ob-

- stet Gynecol 1998;92:21-7.
56. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics* 2005;115:1240-6.
 57. 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;100:1405-12
 58. Gilbert GL, Hewitt MC, Turner CM, Leeder SR. Epidemiology and predictive values of risk factor for neonatal group B streptococcal sepsis. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2002;42:497-503.
 59. Faxelius G, Bremme K, Kvist-Christensen K, Christensen P, Ringertz S. Neonatal septicemia due to group B streptococci— perinatal risk factors and outcome of subsequent pregnancies. *J Perinat Med* 1988;16:423-30.
 60. Tumbaga PF, Philip AGS. Perinatal group B Streptococcal infections: past, present, and future. *NeoReviews* 2003;4:65-71.
 61. 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.
 62. Lijoi D, Di Capua E, Ferrero S, Mistrangelo E, Giannattasio A, Morano S, et al. The efficacy of 2002 CDC guidelines in preventing perinatal group B streptococcus vertical transmission: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:373-9.
 63. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of early onset neonatal group B streptococcal disease. Guideline Green-top 36, November 2003
 64. Sjoberg I, Hakansson S, Eriksson A, Schollin J, Stjernstedt B, Tessin I. Incidence of early onset group B streptococcal septicemia in Sweden 1973 to 1985. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9:276-8.
 65. Jacobsson B, Hakansson S. Infpreg: Grupp B streptokocker (in Swedish). Available online at: http://www.medscinet.se/infpreg/specinfo/main.asp?topic_11 (accessed 1 September 2007).
 66. Mifsud AJ, Efstratiou A, Charlett A, McCartney AC. Early-onset neonatal group B streptococcal infection in London: 1990-1999. *BJOG* 2004;111:1006-111.
 67. Dunn AB, Blomquist J, Khouzami V. Anaphylaxis in labor secondary to prophylaxis against group B Streptococcus. A case report. *J Reprod Med* 1999;44:381-4.
 68. Berthier A, Sentilhes L, Hamou L, Renoult-Litzler D, Marret S, Marpeau L. Antibiotics at term. Questions about five severe allergic accidents. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35(5):464-72.
 69. The International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12(3):195-202.
 70. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med* 2001;161:15-21.
 71. Miller EL. The penicillins: a review and update. *J Midwifery Womens Health* 2002;47:426-34.
 72. Towers CV, Carr MH, Padilla G, Asrat T. Potential consequences of widespread antepartum use of ampicillin. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:879-83.
 73. Colombo DF, Lew JL, Pedersen CA, Johnson JR, Fan-Havard P. Optimal timing of ampicillin administration to pregnant women for establishing bactericidal levels in the prophylaxis of group B Streptococcus. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:466-70.
 74. Rouse DJ, Andrews WW, Lin FY, Mott CW, Ware JC, Philips JB 3rd. Antibiotic susceptibility profile of group B streptococcus acquired vertically. *Obstet Gynecol* 1998;92:931-4.
 75. Simoes JA, Aroutcheva AA, Heimler I, Faro S. Antibiotic resistance patterns of group B streptococcal clinical isolates. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004;12:1-8.
 76. Levine EM, Ghai V, Barton JJ, Strom CM. Intrapartum antibiotic prophylaxis increases the incidence of Gram-negative neonatal sepsis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7:210-3.
 77. Mercier BM, Carr TL, Beazley DD, Crouse DT, Sibai BM. Antibiotic use in pregnancy and drug resistant infant sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:816-21.
 78. Morales WJ, Dickey SS, Bornick P, Lim DV. Change in antibiotic resistance of group B streptococcus: impact on intrapartum management. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:310-4.
 79. Manning SD, Foxman B, Pierson CL, Tallman P, Baker CJ, Pearlman MD. Correlates of antibiotic-resistant group B streptococcus isolated from pregnant women. *Obstet Gynecol* 2003;101:74-9.
 80. Small F. Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000115.
 81. Bergeron MG, Ke D, Ménard C, Picard FJ, Gagnon M, Bernier M, et al. Rapid detection of group B Streptococci in pregnant women at delivery. *N Engl J Med* 2000;343:175-9.
 82. Davies HD, Miller MA, Faro S, Gregson D, Kehl SC, Jordan JA. Multicenter study of a rapid molecular-based assay for the diagnosis of group B Streptococcus colonization in pregnant women. *Clin Infect Dis* 2004;39:1129-35.
 83. Atkins KL, Atkinson RM, Shanks A, Parvin CA, Dunne WM, Gross G. Evaluation of polymerase chain reaction for group B Streptococcus detection using an improved culture method. *Obstet Gynecol* 2006;108:488-91.
 84. Rallu F, Barriga P, Scivo C, Martel-Laferrrière V, Laferrrière C. Sensitivities of antigen detection and PCR assays greatly increased compared to that of the standard culture method for screening for group B Streptococcus carriage in pregnant women. *J. Clin. Microbiol* 2006;44:725-8.
 85. Franciosi RA, Knostman JD, Zimmerman RA. Group B streptococcal neonatal and infant infections. *J Pediatr* 1973;82:707-18.
 86. Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 1976; 294:753-6.
 87. Baker CJ, Edwards MS, Kasper DL. Immunogenicity of polysaccharides from type III group B Streptococcus. *J Clin Invest* 1978;61:1107-10.
 88. Kasper DL, Paoletti LC, Wessels MR, Guttormsen HK, Carey VJ, Jennings HJ, et al. Immune response to type III group B streptococcal polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *J Clin Invest* 1996;98:2308-14.
 89. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal conjugate vaccines. *Arch Dis Childhood* 2003;88:375-8.
 90. Rosini R, Rinaudo CD, Soriani M, Lauer P, Mora M, Maione D, et al. Identification of novel genomic islands coding for antigenic pilus-like structures in Streptococcus agalactiae. *Mol Microbiol* 2006;61:126-41.
 91. Buccato S, Maioine D, Rinaudo CD, Volpini G, Taddei AR, Rosini R, et al. Use of Lactococcus lactis expressing pili from group B Streptococcus as a broad-coverage vaccine against streptococcal disease. *J Infect Dis* 2006;194:331-40.