

Aktuálny manažment v prevencii vertikálneho prenosu streptokoka skupiny B v pôrodnictve

Marián Križko jr., Ivana Kunočová

Grampozitívny streptokok skupiny B (GBS), tiež známy ako Streptococcus agalactiae, je jednou z hlavných príčin novorodeneckej morbidity a mortality. Zavedenie intrapartálnej antibiotickej profylaxie v 90. rokoch 20. storočia viedlo k významnému zníženiu včasnej novorodeneckej GBS sepsy. Na medzinárodnej úrovni dodnes neexistuje jednotná preventívna stratégia neonatálnej GBS infekcie. Antepartálny mikrobiologický skrining z vaginorektálneho steru neakceptujú viaceré odborné spoločnosti. Stratégie v prevencii GBS vertikálneho prenosu, či už na podklade existujúcich rizikových faktorov, alebo mikrobiologického antenatálneho skriningu vedú k podaniu intrapartálnej antibiotickej profylaxie u majority žien, ktoré by ani bez antibiotík nemali postihnuté novorodené dieťa GBS sepsou. Ideálne riešenie by bolo rýchle intrapartálne testovanie GBS kolonizácie u rodičky, prípadne vakcinácia rodičiek proti GBS, ktorá by viedla k potlačeniu výskytu skorej i neskorkej formy GBS sepsy u novorodencov. Prehľad poukazuje na posledné novinky týkajúce sa identifikácie GBS kolonizácie u rodičky a v prevencii neonatálnej GBS infekcie.

KLúčové slová: streptokok B, neonatálna sepsa, antibiotická profylaxia, vakcinácia

Current management in prevention of vertical transmission group B streptococcus in obstetrics

Group B Gram-positive Streptococcus (GBS), also known as Streptococcus agalactiae, is one of the major causes of neonatal morbidity and mortality. The introduction of intrapartum antibiotic prophylaxis in the 1990s led to a significant reduction in early neonatal GBS sepsis. To date, there is no uniform preventive strategy of neonatal GBS sepsis at international level. Antepartum microbiological screening with vaginorectal swab is not accepted by several professional associations. Strategies in preventing GBS vertical transmission, whether due to risk factors or with the addition of antenatal microbiological screening lead to intrapartum antibiotic prophylaxis in the majority of women whose newborns, even without antibiotics, would not be affected by GBS neonatal sepsis. The ideal solution would be rapid intrapartum testing of GBS colonisation in the mother or vaccination of women against GBS, which would suppress the occurrence of early and late forms of GBS sepsis in neonates. The review focus on recent updates to identify GBS colonization in pregnancy and prevent neonatal GBS sepsis.

Keywords: Streptococcus B, GBS, neonatal sepsis, antibiotic prophylaxis, vaccination against GBS

Gynekol. prax 2019; 17 (3): 125-132

Úvod

Grampozitívny streptokok skupiny B (GBS), tiež známy ako Streptococcus agalactiae, je jednou z hlavných príčin novorodeneckej morbidity a mortality. U žien kolonizuje urogenitálny a gastrointestinálny trakt v 11 až 35 % a zvyčajne pôsobí ako nepatogénna flóra spojená s mikrobiómom hostiteľa⁽¹⁾. Napriek tomu GBS vystupuje aj ako patogén v prípade infekcií u matky vrátane asymptomatickej bakteriúrie, cystitídy, pyelonefritídy, bakteriémie, chorioamnionitídy, endometritídy, infekcií v operatívnej rane po cisárskom reze a zriedkavejšie pri pneumónii a meningitíde. Úmrtnosť matiek v dôsledku infekcie GBS je zriedkavá.

GBS bol odlišený od streptokoka skupiny A (Streptococcus pyogenes) v 30. rokoch 20. storočia. Vzťah medzi kolonizáciou GBS u matky a neonatálnou infekciou, ktorá sa rozvinie prenosom počas pôrodu, opisuje prvý raz štúdia z roku 1964⁽²⁾. V 70. rokoch 20. storočia bola miera GBS novorodeneckých infekcií vysoká a predstavovala 2 prípady na 1000 živonarodených detí s úmrtnosťou 25 % až 50 %.

Včasné novorodenecké infekcie GBS (do 7 dní od narodenia) sú spájané s rôznymi antenatálnymi a intrapartálnymi faktormi ako je horúčka počas pôrodu, včasná novorodenecká infekcia GBS v minulosti, príslušnosť k afroamerickej rase, materský vek do 20 rokov, nedostatočná prenatalná starostlivosť,

GBS bakteriúria (spojená s kolonizáciou urogenitálneho traktu), predčasný pôrod a odtok plodovej vody predčasne viac ako 18 hodín. Najviac rizikovým faktorom spojeným so včasnou novorodeneckou infekciou GBS je kolonizácia urogenitálneho traktu u rodičky. Včasný nástup infekcie u novorodenca je obvykle spôsobený vertikálnym prenosom z matky na dieťa. Neskoré GBS infekcie detí (získané medzi 7. až 90. dňom od narodenia) sú spôsobené horizontálnym prenosom.

Klinické štúdie, ktoré sa uskutočnili v 70. a 80. rokoch 20. storočia viedli k záveru, že podávanie intrapartálnej intravenózne antibiotickej profylaxie (IAP) ženám, ktorým hrozí riziko prenosu GBS, viedlo k zníženiu včasnej novorodeneckej infekcie⁽³⁾.

Táto preventívna stratégia v podobe intrapartálnej antibiotickej profylaxie bola zavedená do praxe koncom 20. storočia, s cieľom zabrániť prenosu GBS počas pôrodu. Táto stratégia nepodchytil biologické aspekty vzniku infekcie. Okrem toho sa zvyšuje rezistencia proti antibiotikám a podávanie antibiotík počas tehotenstva predstavuje potenciálne riziko pre zdravie novorodenca.

V súčasnosti nie sú na medzinárodnej úrovni jednotne stanovené usmernenia na identifikáciu kolonizovanej rodičky. WHO odporúča antibiotickú profylaxiu pri pôrode s prihliadnutím na lokálne usmernenia v danej krajine.

Odborné usmernenia v prevencii GBS sepsy novorodenca

V roku 1992 Americká akadémia pediatriov (AAP) a Americká odborná spoločnosť pre gynekológiu a pôrodníctvo (ACOG) najskôr zdôraznili potrebu rozvoja veľmi spoľahlivého, rýchleho skriningového testu a podanie IAP na základe rizika⁽⁴⁾. Následne v roku 1996 AAP a ACOG spolu s Centrom na kontrolu chorôb a prevenciu (CDC) vydali usmernenie navrhujúce použitie IAP na základe rizika alebo skriningom podloženej stratégie aj návrh vhodnej antibiotickej profylaxie na zabránenie včasného nástupu novorodeneckej infekcie GBS⁽⁵⁾. Ako rizikové faktory na podanie IAP boli zaradené: GBS infekcia, ktorej včasným nástupom bolo predtým postihnuté dieťa, predčasný pôrod pred ukončeným 37. týždňom tehotnosti, telesná teplota $\geq 100,4$ °F (≥ 38 °C), odtok plodovej vody predčasne viac ako 18 hodín. Pre skriningovú stratégiu bol stanovený ster z dolnej časti pošvy a anorekta s odberom medzi 35. až 37. týždňom a podaním IAP u žien s pozitívnou kultiváciou na GBS. Stanovisko odporúča aj podanie GBS profylaxie pri záchyte GBS bakteriúrie počas tehotenstva alebo pri nedostupnom výsledku GBS skriningovej kultivácie, prípadne s prítomnosťou jedného alebo viacerých rizikových faktorov.

CDC neskôr aktualizoval svoje usmernenia v roku 2002, 2010 a naposledy roku 2019. Táto aktualizácia je zatiaľ publikovaná na úrovni jednotlivých odborných spoločností, ACOG, AAP alebo ASM (American Society for Microbiology). V jednotlivých aktualizáciách CDC boli bližšie definované štandardy na odber, spracovanie a vyhodnotenie kultivačného steru aj indikácie podania antibiotika a voľba antibiotického krytia pri alergii na penicilín. K hlavným zmenám v rámci odporúčaní z júna 2019 patrí oddialenie odberu steru z pošvy na obdobie 36+0 až 37+6. Zdôvodnením je, že antibiotická profylaxia je všeobecne odporúčaná pri neznámom statuse GBS skriningu, predčasnom pôrode

a zároveň toto nové načasovanie steru z pošvy poskytuje 5-týždňové obdobie s validitou kultivácie do obdobia ukončeného 42. týždňa (41+6)^(6,7,8). Podľa štatistických údajov z USA približne 1,9 % žien porodí medzi 35+0 až 35+6 dňom gestácie oproti 6,7 % populácie, ktorá porodí do 41+6 dňa gestácie a neskôr⁽⁹⁾. Táto zmena taktiež znižuje výskyt diskrepancie vo výsledkoch medzi antepartálnym odberom kultivačného steru a kolonizáciou GBS počas pôrodu. V klinickej situácii, keď nedôjde k pôrodu v rámci 5-týždňového intervalu od odberu kultivácie, je vhodné opakovať ster na GBS u rodičky, čo môže napomôcť aj pri manažmente gravidity po 41+0 dni gestácie. ACOG a CDC generované usmernenie z júna 2019 ďalej zahŕňa rozšírenie odporúčaní týkajúce sa manažmentu a liečby u žien s alergiou na penicilín. V požiadavke pri odbere kultivácie na GBS odporúča zaznačiť alergiu na penicilín u rodičky, aby sa v pozitívnej vzorke kultivácie stanovila citlivosť na klindamycín. Tieto zmeny v rámci výberu antibiotík pre IAP u žien s alergiou na penicilín boli navrhnuté v dôsledku výskytu zvýšenej rezistencie proti erytromycínu a klindamycínu ako pôvodne odporúčaných antibiotík v tejto skupine tehotných. Posledná aktualizácia taktiež obsahuje zväzovanie kožných testov na alergiu na penicilín u žien s nízkym alebo neznámym rizikom anafylaxie. Taktiež boli aktualizované odporúčania pre IAP vankomycínom, zahŕňajúce dávkovací režim v závislosti od hmotnosti rodičky. U žien, ktoré rodia od 37+0 dňa gestácie a nemajú výsledok steru na skrining GBS, je znalosť o GBS kolonizácii v predošlej tehotnosti indikáciou podania antibiotickej profylaxie.

V praxi ACOG aj CDC odporúčajú zohľadnenie vybraných rizikových faktorov pre podanie IAP s univerzálnym plošným skriningom GBS kolonizácie u rodičiek. U žien pri pôrode, u ktorých nie je dostupný výsledok GBS kultivácie, CDC odporúča použiť skriningovú stratégiu na podanie IAP len na základe rizikových faktorov (**tabuľka 1**)^(7,8).

Tabuľka 1. Indikovaná a neindikovaná antibiotická profylaxia pri pôrode ako prevencia včasného nástupu infekcie hemolytického streptokoka skupiny B (GBS) pri pôrodoch v termíne a pri predčasnom pôrode < 37. gestačný týždeň. Prevzaté z upraveného guideline z CDC 2010.⁽⁷⁾

Indikovaná GBS profylaxia pri pôrode	Neindikovaná GBS profylaxia pri pôrode
<ul style="list-style-type: none"> • Invazívna GBS infekcia u predchádzajúceho dieťaťa • GBS bakteriúria počas ktoréhokoľvek trimestra v danej tehotnosti¹ • Pozitívny GBS skrining pred pôrodom² v danej tehotnosti v nasledujúcich prípadoch: <ul style="list-style-type: none"> - V prípade akceptovaného vyšetrenia PCR skriningu a alergie pacientky na penicilín⁴ - Ak je použitá GBS prevencia včasného nástupu infekcie v prípade GBS skriningu - Pozitívny GBS skrining pomocou rýchlej PCR metódy pri pôrode • Negatívny GBS skrining pri pôrode pomocou rýchlej PCR a súčasne jedno z nasledujúcich: <ul style="list-style-type: none"> - Predčasný odtok plodovej vody ≥ 18 hodín s následnou PCR - Teplota ≥ 38 °C pri pôrode⁵ • Neznámy GBS status na začiatku pôrodu (nezistený výsledok PCR pri pôrode alebo chýbajúci PCR test⁴, nevyšetrené GBS pred pôrodom alebo nedostupnosť výsledku) a súčasne jedno z nasledujúcich: <ul style="list-style-type: none"> - Predčasný odtok plodovej vody ≥ 18 hodín - Teplota ≥ 38 °C pri pôrode⁵ - Predčasný pôrod < 37. týždeň 	<ul style="list-style-type: none"> • GBS kolonizácia počas predchádzajúcej tehotnosti (iba ak nie je indikovaná HSS profylaxia pri danej tehotnosti) • GBS bakteriúria počas predchádzajúcej tehotnosti (iba ak nie je indikovaná GBS profylaxia pri pôrode aktuálnej tehotnosti) • Negatívny GBS skrining rýchlym PCR testom pred pôrodom³, ak odtok plodovej vody nie je predčasne viac ako 18 hodín, vtedy je potrebné opakovať PCR test, alebo ak nie je teplota ≥ 38 °C pri pôrode⁵ • Plánovaný cisársky rez pred začiatkom pôrodnej činnosti u ženy s neporušenými plodovými obalmi bez ohľadu na GBS kolonizáciu alebo gestačný týždeň

¹ Antibiotická profylaxia počas pôrodu nie je indikovaná pri vykonaní cisárskeho rezu pred začiatkom pôrodu u žien s neporušenými plodovými obalmi.

² Optimálne načasovanie pre skrining kolonizácie GBS pred pôrodom je medzi 36. – 38. gestačným týždňom (ACOG, CDC 2019)

³ Rýchle PCR (polymerázová reťazová reakcia) stanovenie pri pôrode má vysokú citlivosť pozitívneho výsledku, nemusí však byť dostupné na všetkých pôrodných oddeleniach, preto by mal byť skrining kolonizácie GBS vykonaný medzi 36. – 38. gestačným týždňom, s prísnyim dodržaním načasovania skriningu a rovnako protokolov pri odbere vzorky a jej spracovania.

⁴ V prípade využitia rýchleho PCR stanovenia GBS a alergie pacientky na penicilín, by mal byť vykonaný skrining kolonizácie GBS v 36. – 38. gestačnom týždni so stanovením citlivosti patogénu na klindamycín.

⁵ Pri podozrení na chorioamnionitídu sú podávané širokospektrálne antibiotiká, ktoré sú účinné na daný GBS patogén, v tom prípade nahrádzajú GBS antibiotickú profylaxiu.

Prijatím tejto skriningovej stratégie označovanej aj tzv. univerzálny skrining a zavedením IAP klesla miera včasnej neonatálnej infekcie GBS z 1,8 na 1 000 živonarodených detí v roku 1990 na 0,3 na 1 000 živonarodených detí v roku 2008⁽¹⁰⁾.

Odporúčania amerického CDC v rámci plošného skriningu kolonizácie GBS rodičiek prevzalo viacero krajín ako ukázal nedávny prieskum realizovaný v roku 2016⁽¹¹⁾. Prieskum uskutočnený na základe zastúpenia krajín vo FIGO, prípadne z literárnych zdrojov, poukázal na národné odporúčania v 60 z 95 štátov v prieskume. V tomto prieskume 35 zo 60 štátov s národnými usmerneniami realizuje antenatálny mikrobiálny skrining s pridaním rizikových faktorov. Medzi tieto štáty bola zaradená aj Slovenská republika, pričom vstupným údajom bola originálna práca od autorov Stillova a kol. k problematike postnatálnej antibiotickej profylaxie GBS sepsy. V texte tejto práce je len okrajovo naznačené zaužívanie antenatálneho mikrobiologického skriningu v SR⁽¹²⁾. Národné usmernenie 25 štátov zo 60 odporúča len skrining na podklade rizikových faktorov, čo americký Úrad na kontrolu potravín a liečiv (FDA) odsúhlasil. V rámci Európy realizuje prevenciu GBS len na podklade rizikových faktorov Spojené kráľovstvo (UK), Írsko, severské krajiny ako Nórsko, Švédsko, Fínsko či Island⁽¹¹⁾. V UK od roku 2003 Kráľovská spoločnosť gynekológov a pôrodníkov (RCOG) odporúča na podklade prítomnosti rizikových faktorov identifikáciu žien s benefitom IAP v prevencii včasnej neonatálnej GBS sepsy. Problematiku potenciálneho plošného mikrobiologického skriningu GBS majú podrobne rozpracovanú, Národný výbor pre skrining (NSC – National Screening Committee) ho však neodsúhlasil.

Posledná správa NSC z UK vyjadřila vážne obavy s tým, že nie je jasné, či benefity spojené s plošným mikrobiologickým antepartálnym skriningom prevažujú nad rizikom pre majoritu populácie, ktorej sú ponúknuté a podané antibiotiká, aj keď to nepotrebné. Prieskum v UK poukazuje na to, že len 29 % žien s klinickými rizikovými faktormi je kolonizovaných GBS a naopak, kolonizácia GBS je prítomná u 19 % žien bez rizikových faktorov⁽¹³⁾.

Národný prieskum v UK síce poukázal na to, že kultivačne potvrdená včasná neonatálna GBS sepsa je na vzostupe, z 0,48/1 000 živonarodených v roku 2000 (95 % CI, 0,43 – 0,53) v porovnaní s 0,57/1 000 v roku 2014 (95 % CI, 0,52 – 0,62), a to napriek zavedeniu intrapartálnej antibiotickej profylaxie v roku 2003. Zatiaľ čo celkový výskyt včasnej neonatálnej GBS sepsy sa zvýšil, miera úmrtnosti na túto sepsu klesla v roku 2014 na 5,2 %, približne o polovicu v porovnaní s prieskumom z roku 2000⁽¹⁴⁾. Odmietnutie mikrobiologického antepartálneho skriningu GBS v UK podporuje aj fakt, že kolonizácia GBS sa mení v priebehu tehotnosti. Približne 30 % žien s pozitívnou GBS kultiváciou v treťom trimestri bude mať negatívnu GBS kultiváciu v termíne pôrodu. A naopak, 5 % tehotných žien s negatívnu GBS kultiváciou v treťom trimestri bude mať pozitívnu GBS kultiváciu v termíne⁽¹⁵⁾. V praxi nevieme predpovedať, u ktorej ženy dôjde k zmene v kolonizácii GBS pred pôrodom. Na tejto diskrepancii sa môže podieľať časový interval od odberu v treťom trimestri k pôrodu, senzitivita a špecificita kultivačnej metódy, prípadne aj sérotyp GBS. Kwatra a kol. prezentovali, že kolonizácia sérotypom III GBS oveľa častejšie perzistuje v tehotnosti (29 %) oproti sérotypu Ia (18 %) alebo sérotypu V (6 %)⁽¹⁶⁾.

Na mieru vertikálneho prenosu z rodičky kolonizovanej GBS na novorodenca, ak nebola podaná IAP, poukazujú väčšinou štúdie z rozvojových krajín. Miera vertikálneho prenosu GBS z rodičky na novorodenca sa pohybuje na úrovni od 15 % do

58 %. Zistenia týkajúce sa podielu novorodencov kolonizovaných GBS, ktorí sú postihnutí včasnou invazívnou GBS infekciou bez liečby IAP, neboli konzistentné (pravdepodobne v dôsledku malej vzorky a/alebo rozdielov v rizikových faktoroch pre matku) a pohybovali sa medzi 0,5 % a 26 %. Zostáva tak pochopiť, ktoré matky pozitívne na GBS pri narodení prenášajú baktériu na svojho novorodenca a u ktorého novorodenca kolonizovaneho GBS sa vyskytne invazívna infekcia GBS^(13,17,18).

Obidve stratégie v prevencii GBS vertikálneho prenosu, či už na podklade rizikových faktorov, alebo s pridaním mikrobiologického skriningu na konci tretieho trimestra gravidity, tak vedú k podaniu intrapartálnej antibiotickej profylaxie u väčšiny žien, ktoré by ani bez antibiotík nemali postihnúť novorodenca GBS sepsou.

Ideálnym riešením by bolo rýchle intrapartálne testovanie GBS kolonizácie u rodičky, prípadne vakcinácia rodičiek proti GBS, ktorá by viedla k potlačeniu výskytu skorej i neskej formy GBS sepsy u novorodencov. GBS vykazuje na svojom povrchu rôzne kapsulárne polysacharidy, na ktorých podklade prax identifikuje 10 sérotypov (Ia, Ib až IX). Avšak molekulárnogenetické metódy ukazujú, že virulencia GBS je zložitejšia. Sekvenovaním DNA identifikovaný klon GBS CC17 je považovaný za najviac virulentný a bola pri ňom preukázaná zmena v expresii kapsulárnych polysacharidov (t. j. zmena sérotypov), čo vedie k oddialeniu vývoja vakcín⁽¹⁹⁾.

Pokiaľ nebude na trh uvedená vakcína, ideálna by bola identifikácia rodičiek kolonizovaných GBS intrapartálne. Európsky konsenzus v prevencii včasných GBS infekcií z roku 2015 si osvojil usmernenie americkej CDC z roku 2010. Tento konsenzus už začleňuje do svojich modifikovaných usmernení aj intrapartálnu identifikáciu GBS kolonizácie pomocou molekulárnogenetických metód⁽²⁰⁾. Dostupnosť týchto metód s identifikáciou GBS pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (PCR), prípadne amplifikáciou nukleových kyselín (NAAT), je však v súčasnosti limitovaná (**obrázok 1 a 2**).

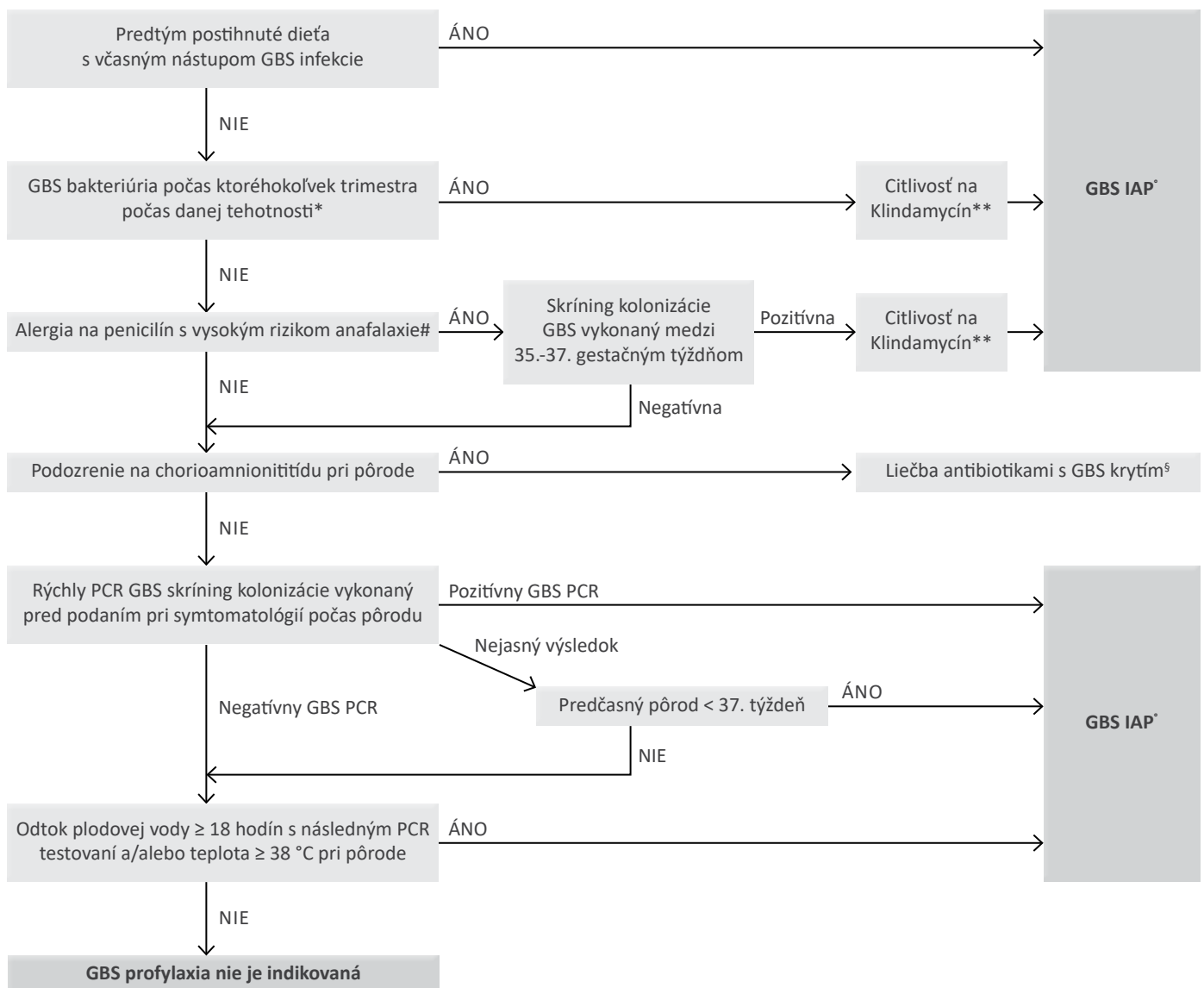
Od kultivácie k intrapartálnemu testovaniu GBS statusu rodičiek

V súčasnosti nastavenie mikrobiologického skriningu vyžaduje na identifikáciu GBS kolonizácie u rodičky kultivačné metódy. A to napriek dostupným metódam na rýchle testovanie GBS kolonizácie rodičky pomocou molekulárnogenetických metód s amplifikáciou nukleových kyselín. Výhodou kultivačnej metódy v súčasnosti je jej nižšia nákladovosť a možnosť testovania citlivosti na antibiotiká v prípade alergie na penicilín.

Odber a spracovanie vzorky na kultiváciu má podľa CDC stanovené svoje pravidlá. Podľa poslednej aktualizácie je odber realizovaný medzi 36. až 38. týždňom gravidity, vykonáva sa jedným tampónom z dolnej tretiny pošvy spolu s odberom z rekta⁽⁸⁾. Vaginorektálny ster významne zvyšuje záchyt GBS v odobratých vzorkách aj použitie selektívnych médií pri ich inkubácii⁽²¹⁾.

Najvhodnejšia je vzorka transportovaná v LIM bujóne, čo je Todd Hewitt bujón s obsahom kolistínu (10 mg/l) a kyseliny nalicidovej (15 mg/l). Za takých podmienok pretrváva viabilita GBS do 4 dní pri izbovej teplote. Ak LIM bujón nie je dostupný, tampón má byť uložený do neobohateného transportného média – Amiesovej transportnej pôdy alebo Stuartovej pôdy. V týchto podmienkach je viabilita GBS pri izbovej teplote alebo v chladničke (2 – 8 °C) do 24 hodín. V prípade, že rodička má vysoké riziko anafylaxie, má byť poznamenané v žiadanke stanovenie citlivosti

Obrázok 1. Algoritmus skríningu kolonizácie GBS a použitia antibiotickej profylaxie pri pôrode u žien v termíne alebo pri predčasnom pôrode < 37. týždňom (modifikované podľa CDC 2010 a ACOG 2019)^(7,8)



[°]Antibiotická profylaxia pri pôrode – od začiatku pôrodu alebo pri odtoku plodovej vody, okrem cisárskeho rezu pri neporušených plodových obaloch. U žien s alergiou na penicilín s vysokým rizikom anafalaxie je podávaný klindamycín na základe citlivosti, v prípade rezistencie proti klindamycínu je podávaný vankomycín. Pri spontánnom nástupe pôrodu u žien alergických na penicilín ešte pred skríningovým vyšetrením v 36. – 38. týždni alebo pred stanovením citlivosti by mal byť týmto ženám podávaný vankomycín.

^{*}Odporúčaný je rutinný skríning u tehotných žien s asymptomatickou bakteriúriou. Laboratóriá by mali vyšetrovať vzorku moču na prítomnosť GBS v koncentrácii $\geq 10^4$ CFU/ml, buď v čistej kultúre, alebo zmiešané s druhým mikroorganizmom. Ženy so symptomatickou alebo s asymptomatickou GBS infekciou urogenitálneho traktu zistenou počas tehotnosti by mali byť liečené na základe aktuálnych odporúčaní liečby infekcie močových ciest počas tehotnosti a tiež by im mala byť podaná antibiotická profylaxia pri pôrode.

^{**}V prípade izolovaného GBS by sa mala stanoviť citlivosť, ktorá zahŕňa prípadnú rezistenciu proti klindamycínu.

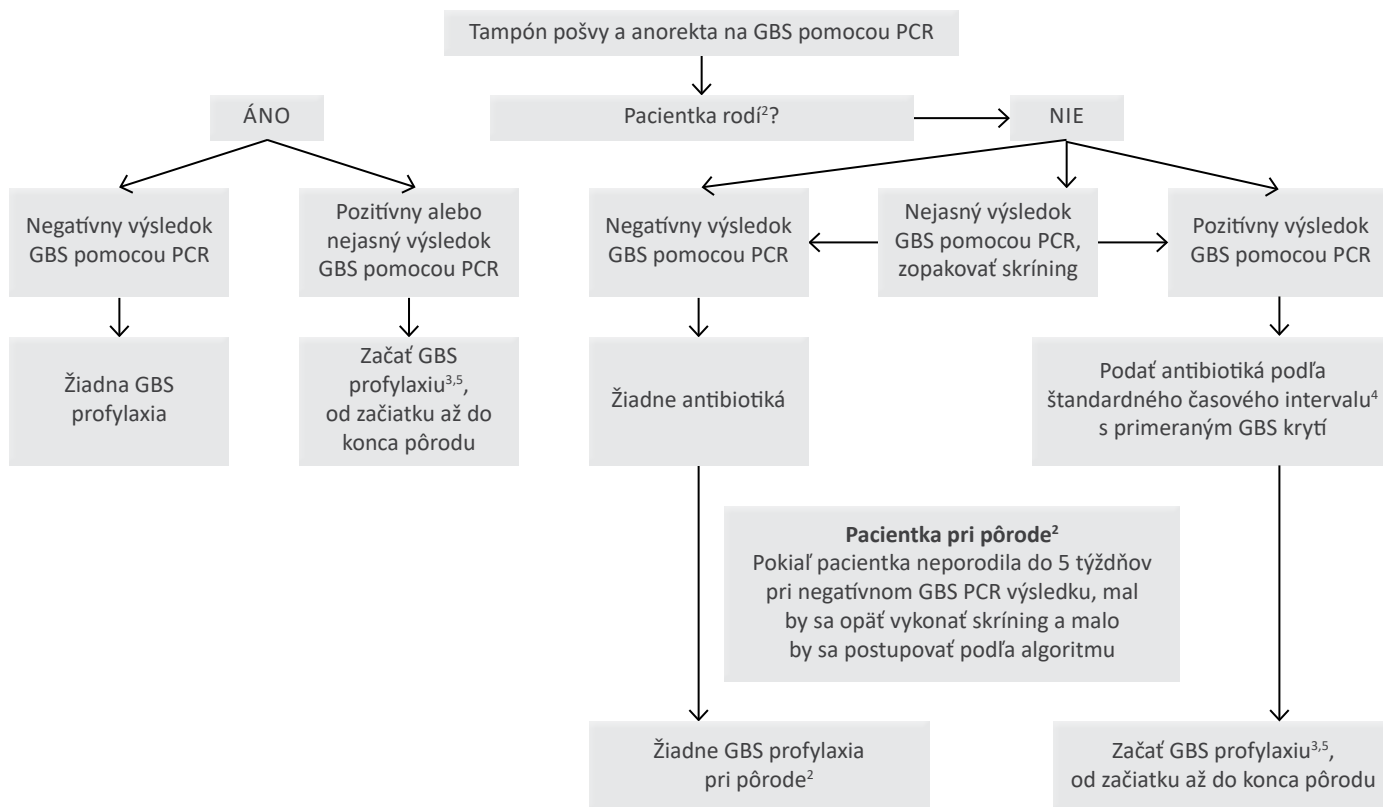
[#]Potenciálnu alergiu tehotných žien by mal potvrdiť anesteziológ alebo iný špecialista ešte pred 35. gestačným týždňom.

[§]V prípade podozrenia na chorioamnionitídu sú podávané antibiotiká, ktoré sú zvyčajne účinné proti GBS. Ak sa používajú iné režimy antibiotickej profylaxie prevencie GBS infekcie, je potrebné ich uplatnenie.

na klindamycín a erytromycín. Po doručení by sa mali tampóny v LIM bujónne kultivovať cez noc pri 35 °C. Pokiaľ ide o tampóny v nevyživujúcom transportnom médiu, mali by sa umiestniť do selektívnych obohatených médií (ako je bujón LIM), ktorý sa ďalej inkubuje cez noc pri teplote 35 °C, aby sa zvýšila výťažnosť GBS. Dôležitým krokom pri spracovaní je práve inkubácia v obohatenom médiu s cieľom optimalizovať záchyt GBS v následných subkultúrach. Samotný krok k identifikácii na selektívnych médiách môže byť následne realizovaný latexovo-aglutinačnými testmi s antisérom pre skupinu B streptokoka, na chromogénnom

agare aj s použitím molekulárnogenetických metód (či už pomocou DNA sond, alebo testmi s amplifikáciou nukleových kyselín). Citlivosť na klindamycín a erytromycín by mala byť realizovaná pri GBS izolátoch u žien alergických na penicilín s vysokým rizikom anafalaxie. Ak sú izoláty citlivé na klindamycín a rezistentné proti erytromycínu, malo by byť vykonané testovanie indukovateľnej rezistencie na klindamycín (tzv. D-zone test). Makrolidmi indukovateľná rezistencia je podmienená tvorbou enzýmu, ktorý ovplyvňuje väzobné miesto makrolidov a klindamycínu na ribozóme a vedie tak k zlyhaniu klindamycínu^(7,20).

Obrázok 2. Algoritmus skríningu kolonizácie betahemolytického streptokoka a antibiotická profylaxia žien s hroziacim predčasným pôrodom a predčasným odtokom plodovej vody pred termínom v prípade, keď je PCR test na GBS dostupný (Prevzaté z revidovaného guideline z CDC z roku 2010, adoptované aj európskym konsenzom k intra partum prevencii GBS sepsy)^(7,10,20)



¹< 37. týždeň tehotnosti

²Pacientka by mala byť neustále sledovaná pre riziko predčasného pôrodu.

³Potenciálnu alergiu tehotných žien by mal potvrdiť anesteziológ alebo iný špecialista ešte pred 35. gestačným týždňom. U žien, ktoré sú alergické na penicilín, by mal byť vykonaný skrínig kolonizácie GBS v 36. – 38. týždni a stanovená citlivosť. U žien s alergiou na penicilín s vysokým rizikom anafylaxie je podávaný klindamycín na základe citlivosti, v prípade rezistencie proti klindamycínu je podávaný vankomycín. Ak nastúpi spontánny pôrod u žien alergických na penicilín ešte pred skrínigovým vyšetrením v 36. – 38. týždni alebo pred stanovením citlivosti, mal by byť týmto ženám podávaný vankomycín.

⁴Podávanie antibiotík v prípade predčasného odtoku plodovej vody pred termínom, ktoré zahŕňajú ampicilín 2 g intravenózne v iniciálnej dávke, následne každých 6 hodín počas menej ako 48 hodín, je postačujúce pre GBS profylaxiu, ak dôjde k pôrodu počas profylaktického režimu (samotné podávanie perorálnych antibiotík nie je dostačujúcou GBS profylaxiou). Ak sa podávajú širokospektrálne antibiotiká ako profylaxia, je potrebná ich účinnosť proti GBS. Ak nie, mala by sa navyše podávať GBS profylaxia.

⁵V prípade podozrenia na chorioamnionitídu sú podávané antibiotiká, ktoré sú zvyčajne účinné aj proti GBS, ak sú podávané iné antibiotiká, je potrebné pridať aj GBS antibiotickú profylaxiu pri pôrode.

V priebehu posledných dvoch desaťročí bola snaha zaviesť do praxe aj molekulárnogenetické metódy, ktorých prednosťou by bola možnosť rýchleho stanovenia GBS kolonizácie. Prvé z testov síce vykazovali vysokú špecifitu, avšak veľmi nízku senzitivitu, ktorá sa dosiahla až po inkubácii odoberatých vzoriek na obohatených pôdach. Posledné desaťročie zaznamenalo zdokonalenie tejto metodiky, a tak rýchle testovanie pomocou PCR testov v porovnaní s kultiváciou na obohatenom médiu dosiahlo senzitivitu 62,5 % až 100 % a špecifitu 84,6 % až 100 % (PPV 65 – 100 %, NPV 92,3 – 100 %)⁽²⁰⁾. Medzi testmi, ktoré americký Úrad na kontrolu potravín a liečiv (FDA) odsúhlasil pre rýchle PCR testovanie GBS kolonizácie u rodičiek, len Xpert GBS assay (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) bol schválený pre intrapartálne testovanie. Ostatné komerčné testy založené na molekulárnogenetických metódach (PCR) odsúhlasila len na antepartálne testovanie GBS kolonizácie po inkubácii na obohatenom médiu⁽²²⁾. Intrapartálne testovanie Xpert GBS assay je jednoduché, realizovateľné pôrodnou asistentkou a výsledky sú dostupné do hodiny⁽²³⁾. Hlavnou prekážkou pre celoplošné

rozšírenie tejto metódy pre intrapartálny skrínig je jej nákladovosť. Nemožno ani opomenúť fakt, že môže viesť k oneskorenej, respektíve neadekvátnej antibiotickej profylaxii.

V roku 2012 El Helali a kol. prezentovali štúdiu 2 814 pôrodov, kde intrapartálna GBS skrínigová stratégia vykazovala lepšie výsledky a neutrálnu nákladovosť oproti 2 761 pôrodom s antenatálnym skrínigom kolonizácie GBS na podklade kultivácie realizovanej medzi 35. – 37. týždňom gestácie. Celková pravdepodobnosť včasnej invazívnej infekcie GBS bola 0,9 % prípadov pri antenatálnom skrínigu, oproti 0,5 % prípadov pri intrapartálnom skrínigu kolonizácie GBS u rodičky. Negatívny výsledok pre GBS u rodičky viedol k včasnej invazívnej infekcii GBS u novorodenca v 0,6 % prípadov s antenatálnym skrínigom, oproti 0,17 % prípadov s intrapartálnym skrínigom GBS kolonizácie u rodičky.

Limitáciu intrapartálneho postupu by mohol byť fakt, že 25 % žien porodilo do 3 hodín. Pri porovnaní oboch skupín rodičiek však v 50 % prípadov žien s intrapartálnym skrínigom a v 55 % prípadov žien s antepartálnym skrínigom GBS kolonizácie boli

aplikované aspoň dve dávky penicilínu⁽²⁴⁾. Optimálny interval od podania tejto antibiotickej profylaxie do pôrodu sú 4 hodiny, aj interval 2 hodiny je však stále dostatočne účinný⁽²⁵⁾.

Popri výhodách však PCR testovanie kolonizácie GBS statusu u rodičiek neposkytuje stanovenie citlivosti na antibiotiká nutné u žien s alergiou na penicilín. Do budúca sa očakáva vylepšenie týchto testov o detekciu GBS mutácií, ktoré poskytujú rezistenciu proti klindamycínu. Preto pre ženy s alergiou na penicilín a vysokým rizikom anafylaxie bude v odporúčaníach pretrvávajúť antenatálny skrining GBS kolonizácie pomocou kultivácie.

Intrapartálna antibiotická profylaxia v prevencii GBS sepsy novorodencov

Usmernenia CDC od roku 1996 opakovane odporúčajú pri IAP GBS použitie buď penicilínu G (podáva sa v počiatocnej dávke 5 IU intravenózne, potom 2,5 až 3 IU intravenózne každé 4 hodiny až do pôrodu), alebo ampicilínu (počiatocná dávka 2 g intravenózne, potom 1 g intravenózne každé 4 hodiny až do pôrodu). Napriek tomu, že tieto 2 antibiotiká majú podobnú účinnosť proti GBS, penicilín G by mal byť preferovaný vzhľadom na jeho užšie spektrum antimikrobiálnej aktivity. Predpokladalo sa, že užšie spektrum účinnosti penicilínu v rámci IAP bude viesť v nižšej miere k selekcii rezistentných organizmov oproti prednostnému používaniu ampicilínu. Opisované dávkovanie penicilínu aj ampicilínu je zamerané na rýchle dosiahnutie adekvátnych hladín v krvnom obehú plodu a plodovej vode, pričom sa nedosiahnu potenciálne neurotoxické hladiny v sére u matky alebo plodu. Pri oboch antibiotikách pri ich intravenóznom podaní najmenej 4 hodiny pred pôrodom sa výrazne znižuje riziko včasnej neonatálnej infekcie GBS^(5,6,7).

Riziko vertikálneho prenosu GBS infekcie je preukázateľne závislé od času podania IAP pred pôrodom (1,6 % prípadov pri menej ako 2-hodinovom intervale antibiotickeho krytia pred pôrodom, 0,9 % prípadov pri intervale antibiotickeho krytia 2 až 4 hodiny, 0,4 % prípadov pri intervale antibiotickeho krytia nad 4 hodiny pred pôrodom)⁽²⁵⁾.

Pri predpisovaní IAP sa anamnéza alergie na penicilín a jej závažnosť stávajú dôležitým faktorom pri výbere antibiotík. Výber antibiotika sa do značnej miery opiera o anamnézu prípadnej alergickej reakcie na penicilín alebo niektoré iné betalaktámové antibiotikum. Táto reakcia je klasifikovaná ako mierna alebo ťažká alergická reakcia. Ťažká alergická reakcia na penicilín známa ako reakcia typu 1 alebo reakcia sprostredkovaná IgE je definovaná CDC ako anafylaxia, angioedém, dyspnoe alebo urtikária. Ostatné prejavy exantému, ktoré nezahŕňajú urtikáriu sú klasifikované ako mierne alergie. Najčastejší je makulopapulózny exantém, ktorý je morbiliformný a nesvrbivý (nebýva IgE sprostredkovanou reakciou). Symptómy v zmysle nevoľností, vracania, hnačky a kolpitída sú známe vedľajšie účinky použitia antibiotík a nepatria medzi alergické prejavy. Pozitívna rodinná anamnéza, ale negatívna osobná anamnéza nevylučujú užívanie penicilínu. Podľa odhadov CDC približne 10 % populácie v Spojených štátoch uvádza, že má alergiu na penicilín, ale len menej ako 1 % populácie uvádzajúcej alergiu má skutočnú reakciu sprostredkovanú IgE. Okrem toho 80 % pacientov s reakciou sprostredkovanou IgE stráca senzitivitu na penicilíny po 10 rokoch⁽²⁶⁾. CDC uvádza odhad anafylaktickej reakcie od 4 na 10 000 až 4 na 100 000. Od uverejnenia CDC odporúčaní v roku 1996 do roku 2010 USA eviduje 4 prípady anafylaxie po podaní penicilínu rodičke, pričom ani jeden z nich nebol fatálny. Tento

výskyt pravej alergie na penicilín je pozoruhodný vzhľadom na dôsledky týkajúce sa rizika rozvoja rezistentných baktérií aj pre prípadnú suboptimálnu antibiotickú liečbu⁽⁷⁾.

Kožné testy môžu presnejšie určiť, či je pacient skutočne alergický na penicilín. ACOG a CDC aktuálne navrhujú kožné testovanie tehotných žien s hlásenou alergiou na penicilín, aby sa mohlo použiť najvhodnejšie antibiotikum pri intrapartálnej antibiotickej profylaxii. Tento test, ktorý sa musí vykonať skôr, ako je potrebná liečba, zahŕňa malú kožnú expozíciu s reagensom penicilloypolylyzínom a komerčne dostupným penicilínom G. Pacient s pozitívnym kožným testom by nemal dostať antibiotikum z betalaktámovej triedy. Pri negatívnom kožnom teste možno uskutočniť orálny provokačný test (napr. podaním 250 mg amoxicilínu). Ak sa neobjavia príznaky alergickej reakcie do hodiny, možno tento test považovať za negatívny. Podľa CDC negatívna prediktívna hodnota kožného testu je 95 %, s dosiahnutím 100 % negatívnej prediktívnej hodnoty po orálnom provokačnom teste. Je potrebné poznamenať, že z kožného testovania alergie na penicilín by mali byť vylúčení pacienti, rodičky s anamnézou toxickej epidermálnej nekrolýzy, so Stevensovým-Johnsonovým syndrómom, s poliekovými reakciami s eozinofíliou, ťažkou hepatitídou, intersticiálnou nefritídou alebo hemolytickou anémiou. Tieto reakcie nie sú sprostredkované IgE odpoveďou, negatívny výsledok kožného testovania u týchto pacientov však nevylučuje riziko recidívy^(7,8,26).

Ženám s miernou formou alergie na penicilín je odporúčané podávanie cefalosporínu – cefazolínu (podávané v počiatocnej dávke 2 g intravenózne, následne 1 g intravenózne každých 8 hodín až do pôrodu). Podobne ako penicilín G a ampicilín liek dosiahne vysoké intraamniotické koncentrácie a má úzke antimikrobiálne spektrum. V súčasnosti sa alergická reakcia na podanie cefalosporínov vyskytuje asi u 2 % pacientov. Skrížená reaktivita medzi penicilínom a cefalosporínmi sa uvádza nižšia, v súčasnosti okolo 2 % oproti 8 % prípadov ako uvádzali predošlé štúdie^(7,8).

Tehotné ženy so silnou alergiou na penicilín by mali mať spolu s odberom GBS otestovanú aj citlivosť izolovaného GBS na najbežnejšie používané alternatívne antibiotiká ako klindamycín alebo erytromycín. V minulosti obe tieto antibiotiká boli vhodnými alternatívami (**tabuľka 2**).

Štúdia Castor a kol., ktorí hodnotili 3471 GBS izolátov, ukázala v období rokov 1996 až 2003 zvýšenie rezistencie proti klindamycínu z 10,5 % na 15 % a rezistencie proti erytromycínu od 15,8 % do 32,8 %. Súčasná rezistencia proti obojmu antibiotikám bola identifikovaná v 12,6 % hodnotených izolátov⁽²⁷⁾. Bolo zistené, že všetky izoláty sú citlivé na všetky ostatné antimikrobiálne látky odporúčané podľa smerníc CDC vrátane penicilínu, ampicilínu, cefazolínu, a vankomycínu. Odvtedy sa podiel klinických izolátov GBS, ktoré sú rezistentné proti týmto antibiotikám zvýšil. Okrem toho väčšina izolátov testovaných ako citlivých na klindamycín a rezistentných proti erytromycínu má indukovanú rezistenciu proti klindamycínu. Preto ak je izolát GBS citlivý na obe antibiotiká, mal by sa použiť klindamycín (v dávke 900 mg intravenózne každých 8 hodín až do pôrodu). Ak je však izolát rezistentný proti erytromycínu, mala by byť testovaná indukovaná rezistencia proti klindamycínu. Pri preukázaní rezistencie GBS proti klindamycínu, prípadne ak toto testovanie citlivosti nebolo doplnené u žien so silnou alergiou na penicilín, potom je pre IAP odporúčané podávanie vankomycínu. Pôvodne CDC odporúčané dávkovanie vankomycínu (1 g

Tabuľka 2. Odporúčaný režim antibiotickej profylaxie v prevencii včasného nástupu infekcie GBS (Prevzaté z revidovaného guideline z CDC z roku 2010)^(7,8)

U pacientok, ktoré nie sú alergické na penicilín	
Penicilín G	5 miliónov IU IV v iniciálnej dávke, následne 2,5 – 3 milióny IU každé 4 hodiny až do pôrodu
Akceptovaná alternatíva:	ampicilín/amoxicilín 2 g IV iniciálna dávka, následne 1 g každé 4 hodiny až do pôrodu
U pacientok alergických na penicilín	
- Bez anamnézy anafylaxie, angioedému alebo dýchacích ťažkostí, alebo urtiky po podaní penicilínu alebo cefalosporínov.	
Cefazolín	2 g IV iniciálna dávka, následne 1 g IV každých 8 hodín až do pôrodu
- S anamnézou anafylaxie, angioedému alebo dýchacích ťažkostí, alebo urtiky po podaní penicilínu alebo cefalosporínov.	
V prípade izolovaného GBS s citlivosťou na klindamycín*	
Klindamycín	900 IV každých 8 hodín až do pôrodu 900
V prípade izolovaného GBS s rezistenciou proti klindamycínu alebo v prípade nedostupnosti citlivosti	
Vankomycín	1 g IV každých 12 hodín do pôrodu (IV 15 mg/kg a 8 h, 20 mg/kg a 12 h ACOG 2019)

IU – international unit – medzinárodná jednotka, IV – intravenózne

*Ak je rezistencia patogénu proti erytromycínu a zjavná citlivosť na klindamycín: musí sa vykonať testovanie na možnú rezistenciu proti klindamycínu, v prípade negativity sa môže klindamycín podávať.

intravenózne každých 12 hodín do pôrodu) bolo aktualizáciou z júna 2019 pozmenené na dávkovanie závislé od hmotnosti (15 mg/kg každých 8 hodín alebo 20 mg/kg každých 12 hodín s maximálnou jednorazovou dávkou 2 g)^(7,9).

Kým použitie alternatív penicilínu, ampicilínu a cefazolínu pre IAP je dobre zafinované a opísané v usmerneniach CDC, účinnosť alternatívnych antibiotík pre IAP a ich schopnosť dosiahnuť baktericídnu úroveň vo fetálnych tkanivách má limitované údaje. Podľa nedávnej štúdie klindamycín v odporúčanom dávkovaní intrapartálne dosahuje adekvátne hladiny vo fetálnom sére po 72 minútach. Pri betalaktámových antibiotikách sa uvádza dosiahnutie účinných hladín vo fetálnom sére do 15 minút⁽²⁸⁾. Z pohľadu novorodenca je podľa usmernení CDC z roku 2010 profylaxia týmito liekmi nedostatočná, vyžadujúca monitoring aspoň 48 hodín. Napriek odporúčaniam vo verzii z roku 2002 iba 13,8 % žien alergických na penicilín s miernymi prejavmi z minulosti dostalo cefazolín. Primárne bol ženám s alergiou na penicilín podávaný klindamycín (u 69,9 % žien s nízkym rizikom anafylaxie a u 83,5 % žien s vysokým rizikom)⁽⁷⁾. Pri aplikácii vankomycínu v odporúčanom dávkovaní minimálna inhibičná koncentrácia bola zaznamenaná v materskom sére do 30 minút po infúzii lieku. Koncentrácie v pupočníkovej krvi dosiahli koncentrácie v materskom sére za 4 hodiny po dokončení infúzie^(29,30).

Aj keď izoláty GBS rezistentné proti penicilínu a rezistentné proti ampicilínom zatiaľ neboli klinicky identifikované, boli zachytené izoláty so zvyšujúcou sa minimálnou inhibičnou koncentráciou, čo poukazuje na potenciál budúcej rezistencie izolátov GBS proti štandardne používaným liekom pri IAP. Potenciálnym dôsledkom IAP tak môže byť aj vyselektovanie rezistentných baktérií v urogenitálnom trakte. Menšia randomizovaná štúdia vyhodnocovala kultivačné vzorky z pošvy od 352 žien pred liečbou ampicilínom alebo penicilínom podávaným ako IAP a po tejto liečbe a zaznamenala prítomnosť rezistentných izolátov Enterobacteriaceae a Escherichia coli podstatne častejšie po podaní IAP ako pred podaním IAP⁽³¹⁾.

Vakcinácia rodičiek v prevencii GBS sepsy novorodencov

Napriek veľkým pokrokom pri znižovaní včasnej novorodeneckej infekcie GBS zavedenie univerzálneho skríningu a IAP nemali významný vplyv na sepsu GBS s oneskoreným nástupom, ktorá pôvodne bola zriedkavejšia ako ochorenie so včasným nástupom.

Sepsa GBS s oneskoreným nástupom má multifaktoriálne príčiny a nie je úzko naviazaná na GBS status matky. Pravdepodobný je horizontálny a nie vertikálny prenos GBS. Po prekonaní GBS sepsy s oneskoreným nástupom až 50 % detí trpí poruchami psychomotorického vývoja a kognitívnych funkcií. Miera neskorej novorodeneckej infekcie GBS zostáva stabilná od 0,3 až 0,4 prípadu na 1000 živonarodených za posledných 20 rokov. Vakcína GBS pred pôrodom predstavuje potenciál zníženia dôsledkov včasnej aj neskorej novorodeneckej sepsy a okrem toho by mohla byť prospešná v potlačení invazívnych infekcií GBS v ostatnej populácii (aj keď ide o menej bežný patogén u dospelých).

Pri GBS bolo typizovaných 10 sérotypov na základe špecifických kapsulárnych polysacharidov. Tento kapsulárny polysacharid predstavuje hlavný faktor virulencie, pričom väčšinu novorodeneckých infekcií GBS spôsobujú sérotypy Ia, Ib, II, III a V. Cieľom vývoja vakcíny je zvýšenie produkcie protilátok, ktoré by mohli prechádzať placentou a poskytnúť ochranu proti GBS infekcii so zacielením na špecifické kapsulárne polysacharidy. Účinnosť týchto vakcín možno zvýšiť zvýraznením imunogenicity konjugáciou polysacharidov na proteínové nosiče (CRM197, tetanický toxoid). Proteínový nosič CRM197 je už v praxi overený ako súčasť konjugovaných vakcín proti pneumokokom a meningokokom⁽³²⁾.

V súčasnosti prebieha výskum, ktorý má za cieľ stanovenie imunologického korelátu ochrany pred invazívnym ochorením GBS vrátane štandardizácie testov⁽³³⁾. V súčasnosti je už v predklinickom skúšaní overená hexavalentná vakcína proti sérotypom Ia, Ib, II, III, IV a V, čím by mala pokryť 98 izolátov spôsobujúcich invazívne ochorenie u novorodencov. Predklinické štúdie tohto konceptu preukázali ochranu mláďat narodených vakcinovaným myšiam aj robustnú funkčnú imunitnú odpoveď sprostredkovanú IgG u makakov, ktorá sa zvýšila začlenením adjuvansu AIPO4. Preto sa predpokladá, že vakcinácia tehotných žien s touto hexavalentnou vakcínou proti GBS vyvolá silnú funkčnú a ochrannú IgG produkciu, ktorá sa preniesie na deti pred narodením. V súčasnosti je už registrovaná štúdia na netehotných dobrovoľníkoch (NCT03170609) pre túto hexavalentnú vakcínu⁽³⁴⁾. Ďalšou z potenciálnych vakcín v klinickom výskume je jednozložková proteínová vakcína tvorená spojením dvoch vysokoimunogénnych proteínových domén z povrchových proteínov AlphaC a Rib u GBS. Najmä Rib proteín bol identifikovaný pri hypervirulentných klonoch ST-17. Tieto povrchové proteíny by mali poskytovať ochranu proti sérotypom Ia, Ib, II, III, IV, V a VIII aj skříženú reaktivitu proti povrchovým proteínom pri sérotypoch VI a VII GBS⁽³⁵⁾.

Vyhlasenie o bezkonfliktnosti: Nemám potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Marián Krížko, PhD.
II. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UK a UNB
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: krizkojr@gmail.com

Literatúra

1. Russell NJ, et al. GBS Maternal Colonization Investigator Group. Maternal colonization with group B streptococcus and serotype distribution worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis* 2017; 65(Suppl2): 100-111.
2. Eickhoff TC, et al. Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci. *N Engl J Med* 1964; 271: 1221-1228.
3. Koenig JM, et al. Group B streptococcus and early-onset sepsis in the era of maternal prophylaxis. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56(3): 689-708.
4. ACOG Technical Bulletin Number 170. Group B streptococcal infections in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 42: 55-59.
5. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00043277.htm>
6. Schrag S, et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(Rr-11): 1-22.
7. Verani JR et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59(Rr-10): 1-36.
8. <https://www.acog.org/GBS>
9. Martin JA, et al. Measuring gestational age in vital statistics data: transitioning to the obstetric estimate. *Natl Vital Stat Rep* 2015; 64: 1-20.
10. Ahmadzia HK et al. Diagnosis and management of group B streptococcus in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014; 41: 629-647.
11. Le Doare K, et al. Intrapartum Antibiotic Chemoprophylaxis Policies for the Prevention of Group B Streptococcal Disease Worldwide: Systematic Review. *Clin Infect Dis* 2017; 65(suppl2): 143-151.
12. Stillova L, et al. Postnatal penicillin prophylaxis of early-onset group B streptococcal infection in term newborns. A preliminary study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2007; 151(1): 79-83.
13. The UK NSC recommendation on Group B Streptococcus screening in pregnancy. 2017. <https://legacyscreening.phe.org.uk/groupbstreptococcus>
14. O'Sullivan P, et al. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days, 2014-15: a prospective surveillance study. *Lancet Inf Dis* 2019; 19(1): 83-90.
15. Valkenburg-van den Berg A et al. Timing of group B streptococcus screening in pregnancy: a systematic review. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2010; 69(3): 174-183.
16. Kwatra G, et al. Serotype-specific acquisition and loss of group B streptococcus recto-vaginal colonization in late pregnancy. *PLoS ONE* 2014; 9(6): e98778.
17. Le Doare K, et al. Risk factors for Group B Streptococcus colonisation and disease in Gambian women and their infants. *J Infect* 2016; 72(3): 283-294.
18. Eren A, et al. The carriage of group B streptococcal in Turkish pregnant women and its transmission rate in newborns and serotype distribution. *Turkish Jour Pediatr* 2005; 13: 28-33.
19. Bellais S, et al. Capsular switching in group B Streptococcus CC17 hypervirulent clone: a future challenge for polysaccharide vaccine development. *J Infect Dis* 2012; 206(11): 1745-1752.
20. Di Renzo GC, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(7): 766-782.
21. El Aila NA, et al. Comparison of different sampling techniques and of different culture methods for detection of group B streptococcus carriage in pregnant women. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 285.
22. <https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/nucleic-acid-based-tests>
23. <https://www.cepheid.com/us/cepheid-solutions/clinical-ivd-tests/sexual-health/xpert-gbs>
24. El Helali N, et al. Cost and effectiveness of intrapartum group B streptococcus polymerase chain reaction screening for term deliveries. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 822-829.
25. Turrentine MA, et al. Duration of intrapartum antibiotics for group B streptococcus on the diagnosis of clinical neonatal sepsis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2013; 2013: 525-538.
26. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/for-hcp/Penicillin-Allergy.html>
27. Castor ML, et al. Antibiotic resistance patterns in invasive group B streptococcal isolates. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2008; 2008: 727-735.
28. Viel-Therault, I et al. The transplacental passage of commonly used intrapartum antibiotics and its impact on the newborn management: A narrative review. *Early Human Development* 2019; 135: 6-10.
29. Laiprasert J, et al. Transplacental passage of vancomycin in noninfected term pregnant women. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1105-1110.
30. Nanovskaya T, et al. Transplacental transfer of vancomycin and telavancin. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 331.e1-331.e6.
31. Edwards RK, et al. Intrapartum antibiotic prophylaxis 1: relative effects of recommended antibiotics on gram-negative pathogens. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 534-539.
32. Nuccitelli A, et al. Group B Streptococcus vaccine: state of the art. *Ther Adv Vaccines* 2015; 3: 76-90.
33. <https://www.sgu.ac.uk/igbs/assay-standardisation-study>
34. Buurman ET, et al. A Novel Hexavalent Capsular Polysaccharide Conjugate Vaccine (GBS6) for the Prevention of Neonatal Group B Streptococcal Infections by Maternal Immunization. *J Infect Dis* 2019; 220(1): 105-115.
35. <http://minervax.com/product/>