

Czy nadszedł czas na zmiany w badaniach przesiewowych w kierunku nosicielstwa GBS?

Do we need a different approach to GBS screening?

Iwona Szymusik, Katarzyna Kosińska-Kaczyńska, Bronisława Pietrzak, Mirosław Wielgoś

I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

Streszczenie

Paciorkowce grupy B (GBS), najczęściej *Streptococcus agalactiae*, są patogenami odpowiedzialnymi za około 0,34-0,37 zakażeń noworodków na 1000 żywych urodzeń. Wczesne zakażenia (0 – 7 doba życia) to najczęściej posocznica, zapalenie płuc lub opon mózgowo-rdzeniowych, natomiast późne (7 – 89 doba) to posocznica, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia układu oddechowego, pokarmowego, stawów i tkanki łącznej. Nosicielstwo GBS stwierdza się u około 10-30% ciężarnych. Około 60 – 80% zakażeń GBS noworodków dotyczy matek, u których wynik skriningu ciążowego był negatywny.

Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego każdej ciężarnej pomiędzy 35 a 37 tygodniem ciąży należy pobrać wymaz z przedsionka pochwy i odbytu w celu identyfikacji nosicielstwa GBS. Tak prowadzony skrining ciążowy charakteryzuje się jednak wysokimi odsetkami wyników fałszywie pozytywnych i negatywnych, ponieważ status kolonizacji ciężarnej zmienia się w czasie. W przypadku wykrycia kolonizacji oraz kilku wyjątkowych sytuacjach, wyszczególnionych w rekomendacjach, obowiązkowa jest śródporodowa profilaktyka antybiotykowa. Zastosowanie profilaktyki nie zredukowało jednak ogólnej śmiertelności noworodków, ani śmiertelności związanej z zakażeniami GBS, bądź innymi niż GBS. Szerokie stosowanie antybiotyków indukuje oporność GBS (10-20% inwazyjnych szczepów GBS jest odporne na klindamycynę, 25-30% na erytromycynę), jak i innych patogenów. Być może zmiana prowadzonego skriningu na śródporodowe wykrywanie DNA GBS metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) - metodę szybszą, charakteryzującą się wyższą czułością i mniejszym odsetkiem wyników fałszywie negatywnych - pozwoliłaby na optymalizację profilaktyki zakażeń, a docelowo zmniejszenie odsetka wczesnych zakażeń GBS u noworodków.

Słowa kluczowe: **zakażenie GBS / skrining GBS / śródporodowa profilaktyka antybiotykowa / profilaktyka GBS / test PCR GBS DNA / szybkie testy GBS /**

Adres do korespondencji:

Iwona Szymusik
I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Pl. Starynkiewicza 1/3; 02-015 Warszawa, Polska
tel. 22 502 14 30, fax. 22 502 21 57
e-mail: iwo.md@interia.pl

Otrzymano: 15.09.2013
Zaakceptowano do druku: 30.11.2013

Abstract

Group B Streptococcus (GBS) infections remain an important cause of perinatal complications, despite advanced preventive measures. The most common clinical symptoms of early-onset disease, diagnosed in neonates up to 7 days of life, are sepsis and pneumonia. Late-onset disease is diagnosed in children between 7 and 89 days of life and presents also in forms of other infections. As a result of collaborative efforts of clinicians, researchers and many organizations, various recommendations for intrapartum prevention of perinatal GBS disease have been issued so far.

Revised 2002 CDC guidelines for the prevention of early-onset GBS disease recommended universal culture-based screening of all pregnant women at 35–37 weeks of gestation to optimize the identification of those who should receive intrapartum antibiotic prophylaxis (IAP). They were customized by the Polish Gynecological Society and applied in Poland as well. As a result of preventive efforts worldwide, global incidence of GBS infections has declined dramatically over the past 15 years. About 10-30% of pregnant women are colonized with Group B Streptococcus. According to the literature, GBS culture at 35 to 37 weeks of gestation has about 95% negative predictive value for the absence of colonization at the time of labor. However, studies reporting early-onset GBS disease in newborns found that about 60 to 80% of all cases occurred in neonates with negative maternal screening during pregnancy. If the only available screening test is vagino-rectal swab during pregnancy, about 7.5% of women with GBS colonization during labor are not administered IAP. It seems optimal to perform routine screening not during pregnancy, but directly before the delivery – preferably at the time of regular uterine contractions or the rupture of membranes. As the screening test should be widely accessible and rapid, the usual microbiological culture is not a suitable option. Recently, new biochemical and genetic methods have become available. Polymerase chain reaction (PCR) and optical immunoassay are candidates for rapid patient intrapartum GBS testing to determine whether women in labor are colonized with GBS. PCR tests have the sensitivity of over 90% with the specificity of 99%, which is about 13% higher than microbiological culture. According to the literature, IAP does not reduce the overall neonatal mortality, mortality due to GBS infection, or due to other bacterial infections. The incidence of early-onset GBS infection was reduced with IAP in comparison to no intrapartum prophylaxis, but there was no difference in late-onset GBS disease occurrence. Besides GBS, IAP may influence maternal and neonatal infections caused by other pathogens. Moreover, it can also induce GBS and no-GBS pathogen resistance to antibiotics. It therefore seems necessary to replace the current type of GBS screening with GBS DNA PCR intrapartum test – a rapid, highly sensitive and specific method of carrier identification – in order to optimize IAP and, eventually, to decrease the rate of early onset GBS disease in neonates.

Key words: GBS infection / GBS screening / intrapartum antibiotic prophylaxis / GBS prophylaxis / GBS DNA PCR test / GBS rapid test /

Zakażenia paciorkowcami grupy B (*Streptococcus group B*: GBS), najczęściej *Streptococcus agalactiae*, od dawna stanowią istotną przyczynę zachorowalności u dzieci w okresie okołoporodowym. Powikłania infekcji paciorkowcowej mogą objawiać się pod postacią wczesnego zakażenia (EOD – *early onset disease*) u noworodków do 7. doby życia głównie jako posocznica, zapalenie płuc lub rzadziej opon mózgowo-rdzeniowych. Późna postać zakażenia GBS (LOD – *late onset disease*), między 7. a 89. dobą życia, może również przebiegać jako posocznica czy zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ale także jako zapalenie układu oddechowego, pokarmowego, stawów i tkanki łącznej [1,2].

Od wielu lat trwają poszukiwania optymalnych badań przesiewowych i profilaktyki okołoporodowych zakażeń GBS. W wyniku wysiłku i współpracy wielu badaczy, klinicystów oraz rozlicznych organizacji w 1992 roku pojawiły się pierwsze rekomendacje dotyczące śródporodowej profilaktyki GBS, opublikowane najpierw przez *American Academy of Pediatrics* (AAP), a następnie przez *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) [3,4]. Cztery lata później ACOG wydało kolejne zmodyfikowane rekomendacje [5]. W tym samym roku swoje wytyczne opublikowało również *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), a następnie w 1997 roku pojawiły się nowe zalecenia AAP [6, 7].

Zmodyfikowane rekomendacje, dotyczące prewencji postaci wczesnej zakażenia GBS, opublikowane przez CDC w 2002 roku, zalecają pobieranie posiewu z przedstonka pochwy i odbytu u każdej ciężarnej pomiędzy 35. a 37. tygodniem ciąży. Postępowanie to ma na celu identyfikację pacjentek - nosicielek, u których powinno się zastosować śródporodową profilaktykę antybiotykową [8]. Na podstawie tych ostatnich wytycznych oparto obowiązujące obecnie w naszym kraju rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG).

W wyniku prowadzonych na szeroką skalę programów skriningowych i profilaktyki antybiotykowej częstość zakażeń GBS zmniejszyła się znacząco na przestrzeni minionych 20 lat: z 1,7/1000 żywych urodzeń na początku lat 90. ubiegłego stulecia do 0,34-0,37/1000 żywych urodzeń w ostatnich latach. Ogólny odsetek umieralności związanej z zakażeniami GBS u noworodków nie przekracza 4-6%, jest jednak najwyższy wśród wcześniaków urodzonych przed 33. tygodniem ciąży (sięga nawet 30%), a najniższy u dzieci z ciąż donoszonych (2-3%).

Sugeruje się, że na skutek transmisji wertykalnej, do której dochodzi przed lub w trakcie porodu, około 40-60% noworodków zostanie skolonizowanych przez omawiany patogen, a jedynie u 1-3% pojawią się symptomy zakażenia [8].

W profilaktyce śródporodowej infekcji GBS lekami z wyboru są antybiotyki beta-laktamowe. Uważa się, że podanie pierwszej dawki przynajmniej 4 godziny przed urodzeniem się dziecka i przy zachowanej ciągłości błon płodowych cechuje się wysoka 86-89% skutecznością w zapobieganiu transmisji wertykalnej paciorkowców i postaci wczesnej zakażenia GBS [8, 9].

Kolonizacja i aktualnie obowiązujące badania przesiewowe

Paciorkowce grupy B powszechnie kolonizują przewód pokarmowy i układ moczowo-płciowy człowieka. Nosicielstwo stwierdza się średnio u około 10-30% ciężarnych. Według danych literaturowych najniższy odsetek kolonizacji opisano w Izraelu (1,6%), a najwyższy między innymi w Wielkiej Brytanii (28%) [2]. Dokładny odsetek kolonizacji GBS w naszym kraju nie jest znany - istnieją wybiórcze dane z poszczególnych regionów Polski: Mazowsze – 19,7%, Małopolska – 18%, Górny Śląsk 13,3%. Nie zaobserwowano, aby kolonizacja wiązała się z wiekiem ciężarnej, statusem socjoekonomicznym, liczbą przebytych ciąży, gorączką w trakcie porodu, porodem przedwczesnym ani przedwczesnym odpłynięciem płynu owodniowego [10]. Na podstawie analizy wieloczynnikowej Nomura i wsp. sugerują, że jedynie zakażenie układu moczowego o etiologii GBS u ciężarnej jest jedyną zmienną związaną z nosicielstwem [11].

Zgodnie z zaleceniami PTG u każdej pacjentki pomiędzy 35. a 37. tygodniem ciąży powinno się pobierać osobny wymaz na posiew z przedsionka pochwy oraz z odbytu w celu wykrycia kolonizacji paciorkowcami grupy B. Na podstawie wyników badania przesiewowego podejmuje się następnie decyzję o zastosowaniu śródporodowej profilaktyki antybiotykowej.

Ukazały się w ostatnich latach doniesienia, że pobrany zgodnie z zasadami wymaz może dawać wynik ujemny, a pobrany ponownie tuż przed porodem u tej samej pacjentki wynik dodatni. Według Valkenburg-van den Berg i wsp. pobieranie rutynowo posiewów pomiędzy 35. a 37. tygodniem ma swoje ograniczenia, ponieważ około 6% ciężarnych ulega kolonizacji w późniejszym okresie ciąży [12]. Pojawia się zatem istotne pytanie, czy i jakie znaczenie ma czas pobierania posiewu. Rekomendowany skrining został zasugerowany, aby rutynowo objęto nim wszystkie ciężarne. Niemniej jednak, jeżeli część z nich urodzi w 41. lub w 42. tygodniu ciąży, odstęp czasowy pomiędzy pobieraniem posiewu a porodem staje się na tyle długi, że pozwala zarówno na nową kolonizację, jak i jej wyeliminowanie. Jeżeli upłynie 5 i więcej tygodni od czasu pobrania posiewu, negatywna wartość prognostyczna testu przesiewowego zmniejsza się [13].

Według danych literaturowych obecnie stosowany test przesiewowy cechuje się około 95% negatywną wartością prognostyczną dla braku kolonizacji GBS w czasie porodu [9]. Interesujące są również prace dotyczące występowania postaci wczesnej zakażenia GBS u noworodków. Berardi i wsp. stwierdzili, że większość rozpoznanych wczesnych postaci zakażenia paciorkowcami grupy B w latach 2003-2008 w północnych Włoszech miało miejsce u noworodków matek, których wynik skriningu ciążowego był ujemny [14]. Według retrospektywnych analiz pochodzących z USA odsetek ten jest równie wysoki i zawiera się w przedziale 60-80% [15-17]. Na tej podstawie skalkulowano, że stosując rutynowy skrining około 7,5% kobiet skolonizowanych paciorkowcami grupy B podczas porodu nie otrzyma profilaktyki antybiotykowej [18].

Optymalizacja badań przesiewowych

Wydaje się, że optymalne byłoby przeprowadzenie rutynowych badań przesiewowych nie podczas ciąży, a bezpośrednio przed porodem – preferencyjnie na początku regularnej czynności skurczowej lub tuż po samoistnym pęknięciu błon płodowych. Tak skonstruowany program badań przesiewowych musiałby jednak wykorzystywać łatwo dostępny i szybki test w miejsce stosowanego obecnie posiewu mikrobiologicznego. W ostatnich latach na rynku produktów medycznych pojawiły się nowe biochemiczne i genetyczne metody wykrywania kolonizacji GBS. Wśród kandydatów do szybkiego skriningu śródporodowego ciężarnych znalazły się testy oparte na reakcji łańcuchowej polimerazy DNA (PCR – *polymerase chain reaction*) oraz testy wykorzystujące metodę immunooptyczną (Strep B OIA test – *optical immunoassay test*) [19-22].

Śródporodowe testy PCR DNA mają dwie podstawowe zalety: pozwalają na niemal natychmiastowe określenie statusu nosicielstwa GBS u pacjentki rodzącej (wynik pozytywny po około 30 minutach), aby zapewnić jej optymalną profilaktykę antybiotykową oraz charakteryzują się 99% swoistością testu i jego wysoką, ponad 90% czułością, o 13% większą niż podstawowe badania mikrobiologiczne [23]. W Paryżu przeprowadzono analizę kosztów prowadzenia skriningu GBS metodą tradycyjną i PCR. Test PCR pozwolił na zidentyfikowanie około 5% więcej nosicieli GBS, co pozwoliło zmniejszyć liczbę zakażeń u noworodków. Zastosowanie testów PCR pozwoliło na niemal sześciokrotne zmniejszenie sumarycznych kosztów, związanych z porodem oraz terapią noworodków [24].

Śródporodowa profilaktyka antybiotykowa i powikłania noworodkowe

Pierwszą posocznice paciorkowcową u noworodka opisano w roku 1964 [25]. Od tamtej pory GBS stał się jednym z najczęstszych czynników etiologicznych zakażeń w neonatologii. Postać wczesna zakażenia została bardzo dokładnie opisana, niemniej jednak obecnie nie występuje ona często. W ciągu ostatnich lat w USA jej odsetek stopniowo zmniejszał się, aby w roku 2005 osiągnąć 0,4/1000 żywych urodzeń [18]. Zaskakująca wydaje się być sytuacja w Wielkiej Brytanii, w której ani nie wykonuje się rutynowego skriningu w kierunku nosicielstwa GBS, ani nie stosuje się śródporodowej profilaktyki antybiotykowej, a częstość postaci wczesnych zakażenia wynosi tylko 0,5/1000 żywych urodzeń [26]. Dane te mogą sugerować, że w rzeczywistości zakażenia paciorkowcowe nie są częstym zjawiskiem, a program badań przesiewowych oraz śródporodowa profilaktyka antybiotykowa mogą wcale nie wpływać na zmianę częstości ich występowania. Zbliżone wnioski pojawiały się już wcześniej w publikacjach naukowych [27, 28]. Bromberger i wsp. podkreślali, że ekspozycja na profilaktykę antybiotykową nie zmieniła klinicznego spektrum choroby, ani czasu wystąpienia pierwszych objawów klinicznych postaci wczesnej – wszystkie noworodki, u których rozpoznano sepsę GBS (172/277912 żywych urodzeń) zaprezentowały objawy w ciągu pierwszej doby życia [29].

W roku 2013 w bazie Cochrane pojawiła się metaanaliza 3 badań (łącznie 852 pacjentki) oceniających efekty śródporodowej profilaktyki antybiotykowej zakażeń GBS względem jej niezastosowania. Według wymienionego powyżej przeglądu profilaktyka antybiotykowa nie redukuje ani ogólnej śmiertelności noworodków, ani śmiertelności związanej z zakażeniami GBS

bądź innymi niż GBS. Zredukowała się natomiast częstość występowania wczesnej postaci zakażenia GBS (RR 0,17). Zastosowanie profilaktyki antybiotykowej nie miało jednak żadnego wpływu na częstość rozpoznawania późnej postaci zakażenia. Niestety, śródporodowe podawanie antybiotyków nie miało żadnego istotnego wpływu na zmniejszenie częstości występowania posocznicy noworodków, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, płuc czy układu moczowego spowodowanych bakteriami innymi niż GBS [2].

Zgodnie z obowiązującymi w Polsce rekomendacjami śródporodową profilaktykę antybiotykową uznaje się za skuteczną i optymalną, jeżeli pierwszą dawkę leku pacjentka otrzyma przed odpięciem płynu owodniowego i przynajmniej 4 godziny przed porodem. Niemniej jednak do przerywania ciągłości błon płodowych nierzadko dochodzi przed przyjęciem do szpitala, co *de facto* oznacza, że optymalna profilaktyka nie jest możliwa. W badaniu przeprowadzonym w I Klinice Położnictwa i Ginekologii w Warszawie ani czas od podania pierwszej dawki antybiotyku do porodu, ani fakt podania leku przed / po odpięciu płynu owodniowego nie miały wpływu na częstość występowania objawów infekcji u noworodków. Niezwykle istotną obserwacją wydaje się to, że aż u 69 na 304 GBS-dodatnie rodzące wynik wymazu skriningowego był fałszywie ujemny – pacjentki te nie zostały zatem zakwalifikowane do śródporodowego podania antybiotyku (*wyjaśnienie: zgodnie z obowiązującymi wewnątrzszpitalnymi zaleceniami każda przyjmowana do porodu kobieta ma pobierany wymaz epidemiologiczny w kierunku GBS – obecnie jest to standardowy posiew mikrobiologiczny, którego wynik otrzymywany jest w położu*) [30].

Niedzownym problemem pozostają infekcje wśród noworodków urodzonych przedwcześnie. Odsetki śmiertelności spowodowanej wczesną postacią zakażenia GBS u wcześniaków są nawet ośmiokrotnie wyższe niż u dzieci donoszonych [18]. W jednym z badań oceniającym odległe skutki paciorkowcowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wykazano, że u około 50% dzieci stwierdzano różnego stopnia powikłania, a 29% prezentowało poważne następstwa neurologiczne [31]. Z tego powodu we wszystkich krajach, w których śródporodowa profilaktyka antybiotykowa jest standardem (w tym w Polsce), pacjentki rodzące przed ukończonym 37. tygodniem ciąży mają podawany antybiotyk. Poród przedwczesny jest sytuacją, w której RCOG również rekomenduje śródporodową profilaktykę antybiotykową [26].

Paciorkowce grupy B pozostają wrażliwe na penicylinę, ampicilinę oraz większość cefalosporyn, ale badania kliniczne wskazują największą skuteczność penicyliny i ampicyliny [2]. Efektywność pozostałych antybiotyków (w tym cefazoliny, klindamycyny, erytromycyny oraz wankomycyny), stosowanych przede wszystkim u pacjentek uczulonych na leki pierwszego wyboru, nie była dotychczas oceniana w badaniach kontrolowanych.

Nie należy zapominać, że śródporodowa profilaktyka antybiotykowa stosowana u kobiet skolonizowanych GBS (a więc średnio u co piątej rodzącej), nie pozostaje bez wpływu na infekcje wywołane przez inne patogeny. Może między innymi indukować oporność paciorkowców i innych bakterii na antybiotyki. Według danych z USA u około 10-20% inwazyjnych szczepów GBS stwierdzono oporność na klindamycynę, a u 25-30% na erytromycynę [32-35].

Wydaje się zatem prawdopodobne, że oporność innych patogenów na powszechnie stosowane antybiotyki również rośnie. W jednym z badań wykazano, że stosowanie dożylnie podczas porodu zarówno penicyliny jak i ampicyliny, w równym stopniu wiąże się z obecnością opornych na ampicilinę Gram-ujemnych drobnoustrojów w posiewach z pochwy pobieranych w trakcie położu [36].

Uważano, że dodatkową zaletą śródporodowej profilaktyki antybiotykowej GBS będzie wpływ na inne bakteryjne infekcje u noworodków. Ukazały się doniesienia, że od czasu upowszechnienia profilaktyki częstość zakażeń innych niż GBS u noworodków nie zmieniła się lub ma trend malejący [37, 38]. Niemniej jednak, w opublikowanej ostatnio analizie Cochrane stwierdzono, że śródporodowa profilaktyka antybiotykowa nie zmniejsza ryzyka zakażenia innego niż GBS u noworodków [2].

Nowe trendy w profilaktyce zakażeń GBS

W ostatnich latach zaczęto rozważać inne podejście do profilaktyki zakażeń wywołanych paciorkowcami grupy B. W trakcie badań przedklinicznych jest szczepionka skierowana przeciwko wielocukrom otoczkowym i powierzchniowym antygenom białkowym *S. agalactiae*. Zasadniczym problemem w opracowaniu skutecznej szczepionki jest jednak występowanie kilku serotypów bakterii – z różną częstością w zależności od szerokości geograficznej. Dodatkowo obserwuje się, że odsetek szczepów niepoddających się serotypowaniu przy użyciu dostępnych obecnie technik diagnostycznych sięga 10-30%, co dodatkowo utrudnia opracowanie szczepionki, która byłaby uniwersalna [39, 40]. Należy także pamiętać, że podanie kobiecie ciężarnej szczepionki będącej na etapie badań klinicznych budzi wiele kontrowersji. Pozostaje więc istotne pytanie – kogo i kiedy należałoby szczepić wiedząc, że skuteczność obecnie dostępnych szczepionek zmniejsza się z 84% w pierwszym roku po szczepieniu do 55% po 5 latach [41].

Badania kliniczne I i II fazy na zdrowych dorosłych są obiecujące – potwierdziły bezpieczeństwo i skuteczność skonjugowanej wielocukrowo-białkowej szczepionki przygotowanej ze szczepów GBS najczęściej związanych z zakażeniami inwazyjnymi [42-44]. Być może udoskonalenie metod immunoprofilaktyki zmieni w przyszłości sposób postępowania w położnictwie.

Podsumowanie

Śródporodowa profilaktyka antybiotykowa jest niewątpliwie skuteczną metodą prewencji postaci wczesnej zakażenia paciorkowcami z grupy B. Niestety stosowany obecnie powszechnie skrining nosicielstwa GBS nie jest zadowalający. Powinno się dążyć do udoskonalenia i ujednolicenia badań przesiewowych na całym świecie, wykorzystując metody pozwalające na określenie statusu nosicielstwa bezpośrednio przed porodem lub w jego trakcie. Wydaje się, że tylko takie metody pozwolą na optymalizację stosowania śródporodowej profilaktyki antybiotykowej. Niezbędne są również dalsze badania nad nowoczesnymi metodami skriningowymi oraz sposobami immunoprofilaktyki zakażeń GBS.

Iwona Szymusik et al. Czy nadszedł czas na zmiany w badaniach przesiewowych w kierunku nosicielstwa GBS?

Oświadczenie autorów

1. Iwona Szymusik - autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Katarzyna Kosińska-Kaczyńska – przygotowanie manuskryptu, przegląd piśmiennictwa.
3. Bronisława Pietrzak – przegląd piśmiennictwa, korekta merytoryczna.
4. Mirosław Wielgoś – ostateczna korekta i akceptacja manuskryptu.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Tumbaga PF, Philip AGS; Perinatal group B streptococcal infections: past, present, and future. *NeoReviews*. 2003, 4, 65-72.
2. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009, 3:CD007467. doi: 10.1002/14651858.CD007467.
3. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Guidelines for prevention of group B streptococcal infection by chemoprophylaxis. *Pediatrics*. 1992, 90, 775-778.
4. Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Group B streptococcal infections in pregnancy. *ACOG Technical Bulletin* no. 170. ACOG, July 1992.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists; ACOG committee opinion. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996, 54, 197-205.
6. CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR*. 1996, 45 (No. RR-7).
7. American Academy of Pediatrics. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics*. 1997, 99, 489-496.
8. CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR*. 2002, 51 (No. RR-11).
9. CDC. Prevention of Perinatal. Group B Streptococcal Disease. Revised Guidelines from CDC, 2010. *Recommendations and Reports*. 2010, 59 (No. RR-10).
10. Krasnianin E, Skret-Magierlo J, Witalis J, [et al.]. Częstość nosicielstwa paciorkowca grupy B u 100 rodzących kobiet i częstość transmisji patogenu do noworodka. *Ginekol Pol*. 2009, 80, 285-289.
11. Nomura ML, Passini Júnior R, Oliveira UM, Caill R. Group B streptococcus maternal and neonatal colonization in preterm rupture of membranes and preterm labor. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009, 31, 397-403.
12. Valkenburg-van den Berg AW, Houtman-Roelofsens RL, Oostvogel PM, [et al.]. Timing of group B streptococcus screening in pregnancy: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest*. 2010, 69, 174-183.
13. Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, [et al.]. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstet Gynecol*. 1996, 88, 811-815.
14. Berardi A, Lugli L, Baronciani D, [et al.]. Prevention Working Group of Emilia-Romagna. Group B Streptococcus early-onset disease in Emilia-romagna: review after introduction of a screening-based approach. *Pediatr Infect Dis J*. 2010, 29, 115-121
15. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics*. 2005, 115, 1240-1246.
16. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, [et al.]. Evaluation of universal antenatal screening for group B Streptococcus. *N Engl J Med*. 2009, 360,2626-2636.
17. Pulver LS, Hopfenbeck MM, Young PC, [et al.]. Continued early onset group B streptococcal infections in the era of intrapartum prophylaxis. *J Perinatol*. 2009, 29, 20-25.
18. Verani JR, Schrag SJ. Group B Streptococcal Disease in Infants: Progress in Prevention and Continued Challenges. *Clin Perinatol*. 2010, 37, 375-392.
19. Poncelet-Jasserand E, Forges F, Varlet MN, [et al.]. Reduction of the use of antimicrobial drugs following the rapid detection of Streptococcus agalactiae in the vagina at delivery by real-time PCR assay. *BJOG*. 2013, 120, 1098-1108.
20. Bourgeois-Nicolaos N, Cordier AG, Guillet-Caruba C, [et al.]. Evaluation of the Cepheid Xpert GBS assay for rapid detection of group B Streptococci in amniotic fluids from pregnant women with premature rupture of membranes. *J Clin Microbiol*. 2013, 51, 1305-1306.
21. Berg BR, Houseman JL, Garrasi MA, [et al.]. Culture-based method with performance comparable to that of PCR-based methods for detection of group B Streptococcus in screening samples from pregnant women. *J Clin Microbiol*. 2013, 51, 1253-1255.
22. Abdelazim IA. Intrapartum polymerase chain reaction for detection of group B streptococcus colonisation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013, 53, 236-242.
23. Alfa MJ, Sepehri S, De Gagne P, [et al.]. Real-time PCR assay provides reliable assessment of intrapartum carriage of group B Streptococcus. *J Clin Microbiol*. 2010, 48, 3095-3099.
24. El Helali N, Giovannardi Y, Guyot K, [et al.]. Cost and effectiveness of intrapartum group B streptococcus polymerase chain reaction screening for term deliveries. *Obstet Gynecol*. 2012, 119, 822-829.
25. Eickhoff TC, Klein JO, Daly AK, [et al.]. Neonatal sepsis and other infections due to group B betahemolytic streptococci. *N Engl J Med*. 1964, 271, 1221-1228.
26. The Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease. RCOG Green-top Guideline. 2012, No. 36 2nd edition.
27. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, [et al.]. Neonatal sepsis workups in infants >=2000 grams at birth: a population-based study. *Pediatrics*. 2000, 106, 256-263.
28. Pinto NM, Soskolne EI, Pearlman MD, Faix RG. Neonatal early onset group B streptococcal disease in the era of intrapartum chemoprophylaxis: residual problems. *J Perinatol*. 2003, 23,265-271.
29. Bromberger P, Lawrence JM, Braun D, [et al.]. The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early onset group B streptococcal infection in term infants. *Pediatrics*. 2000, 106, 244-250.
30. Szymusik I, Kosińska-Kaczyńska K, Krolak A, [et al.]. The usefulness of the universal culture-based screening and the efficacy of intrapartum prophylaxis of group B Streptococcus infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013, Oct 22. [Epub ahead of print]
31. Edwards MS, Rench MA, Haffar AA, [et al.]. Long-term sequelae of group B streptococcal meningitis in infants. *J Pediatr*. 1985, 106, 717-722.
32. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, [et al.]. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA*. 2008, 299, 2056-2065.
33. Castor ML, Whitney CG, Como-Sabetti K, [et al.]. Antibiotic resistance patterns in invasive group B streptococcal isolates. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2008, 2008, 727505.
34. Manning SD, Foxman B, Pierson CL, [et al.]. Correlates of antibiotic-resistant group B streptococcus isolated from pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2003, 101, 74-79.
35. Varman M, Romero JR, Cornish NE, [et al.]. Characterization and mechanisms of resistance of group B streptococcal isolates obtained at a community hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005, 24, 431-433.
36. Panda B, Iruretagoyena I, Stiller R, Panda A. Antibiotic resistance and penicillin tolerance in ano-vaginal group B streptococci. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009, 22, 111-114.
37. Edwards RK, Clark P, Sistrom CL, Duff P. Intrapartum antibiotic prophylaxis 1: relative effects of recommended antibiotics on gram-negative pathogens. *Obstet Gynecol*. 2002, 100, 534-539.
38. Isaacs D, Royle JA. Intrapartum antibiotics and early onset neonatal sepsis caused by group B Streptococcus and by other organisms in Australia. Australasian Study Group for Neonatal Infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1999, 18, 524-528.
39. Kong F, Lambertsen LM, Slotved HC, [et al.]. Use of phenotypic and molecular serotype identification methods to characterize previously nonserotypeable group B streptococci. *J Clin Microbiol*. 2008, 46, 2745-2750.
40. Ramaswamy SV, Ferrieri P, Flores AE, Paoletti LC. Molecular characterization of nontypeable group B Streptococcus. *J Clin Microbiol*. 2006, 44, 2398-2403.
41. Bigos M, Łysakowska M, Wasiela M. Zakażenia okolorodowe o etiologii Streptococcus agalactiae. *Post Mikrobiol*. 2012, 51, 299-308.
42. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal conjugate vaccines. *Arch Dis Child*. 2003, 88, 375-378.
43. Heath PT, Feldman RG. Vaccination against group B Streptococcus. *Expert Rev Vaccines*. 2005, 4, 207-218.
44. Edwards MS. Group B streptococcal conjugate vaccine: a timely concept for which the time has come. *Hum Vaccin*. 2008, 4, 444-448.