

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD
Ústav porodní asistence

Miroslava Mikesková

GBS infekce

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Kateřina Janoušková

Olomouc 2018

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 30. dubna 2018

Podpis

Děkuji Mgr. Kateřině Janouškové za odborné vedení a cenné rady při zpracování mé bakalářské práce. Dále děkuji svojí rodině za trpělivost a podporu během celého studia.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: GBS infekce

Název práce: GBS infekce

Název práce v AJ: GBS infection

Datum zadání: 2018-01-31

Datum odevzdání: 2018-04-30

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci
Fakulta zdravotnických věd
Ústav porodní asistence

Autor práce: Mikesková Miroslava

Vedoucí práce: Mgr. Kateřina Janoušková

Oponent práce: doc. PhDr. Yveta Vrublová, Ph.D.

Abstrakt v ČJ: Přehledová bakalářská práce se zabývá problematikou GBS infekce. Předkládá publikované poznatky o predisponujících faktorech GBS kolonizace, rizicích GBS infekce, o screeningu v těhotenství, antibiotické profylaxi a o vývoji GBS vakcíny. Poznatky byly čerpány z databází: PubMed, EBSCO, ProQuest a Google Scholar.

Abstrakt v AJ: The bachelor thesis deals with the issue of GBS infection. It presents published knowledge on the predisposing factors of GBS colonization, the risks of GBS infection, about pregnancy screening, antibiotic prophylaxis and the development of

GBS vaccine. The knowledge were drawn from the databases: PubMed, EBSCO, ProQuest and Google Scholar.

Klíčová slova v ČJ: streptococcus agalactiae, GBS – skupina streptokoků B, rizika, screening, antibiotická profylaxe, vakcína, těhotenství, porod

Klíčová slova v AJ: streptococcus agalactiae, GBS – group B streptococcus, risks, screening, antibiotic prophylaxis, vaccine, pregnancy, delivery

Rozsah práce: 42 stran/0 příloh

Obsah

Úvod.....	7
1 Popis rešeršní strategie.....	9
2 Predisponující faktory GBS kolonizace.....	11
3 Rizika GBS infekce.....	13
4 Screening GBS.....	17
5 Antibiotická profylaxe GBS.....	20
6 GBS vakcína.....	26
Význam a limitace dohledaných poznatků.....	31
Závěr.....	32
Referenční seznam.....	34
Seznam zkratk.....	42

Úvod

Streptococcus agalactiae (GBS) je gram pozitivní β hemolytický kok s deseti různými sérotypy. Je přirozenou součástí lidské mikroflóry urogenitálního a gastrointestinálního traktu. *Streptococcus agalactiae* byl poprvé izolován v roce 1887 jako původce mastitidy u hovězího dobytka. V roce 1938 byl v Londýně identifikován jako lidský patogen způsobující puerperální sepse (Lawn et al., 2017, s. 91). Teprve v roce 1970 byl objeven jako hlavní příčina neonatální morbidity a mortality v západních zemích (Narava et al., 2014, s. 6). GBS infekce může být přenášena několika způsoby: fekálně-orální cestou, sexuálně nebo vertikálně. Díky blízkosti pochvy a konečníku může dojít k přenosu GBS ze střevní flóry do pochvy. GBS bakterie musí překonat řadu bariér, jako jsou vrstvy hlenu, epitelu, pH prostředí, antimikrobiální peptidy, protilátky, mikrobicidní imunitní buňky a vaginální mikrobiom s laktobacily (Vornhagen, Waldorfová, Rajagopal, 2017, s. 921). GBS kolonizuje častěji ženy a infekce může být přenesena na novorozence během porodu. Neléčená GBS infekce v těhotenství způsobuje vážné mateřské i neonatální komplikace, včetně sepse, pneumonie a meningitidy (Ahmadzia a Heine, 2014, s. 629). Epidemiologické studie zabývající se GBS u těhotných žen ukazují, že míra GBS kolonizace je po celém světě vysoká. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) společně s American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) doporučili v roce 2002 screeningový test pro všechny těhotné ženy k záchytu a kontrole infekce (Javanmanesh a Eshraghi, 2013, s. 10). Všechny ženy s pozitivním výsledkem screeningu musí být prepartálně přeléčeny antibiotiky (Procházka, Pilka, 2016 str. 34). Identifikace žen s GBS kolonizací je klíčovým faktorem prevence perinatálních GBS onemocnění (Narava et al., 2014, s. 6).

Cílem přehledové bakalářské práce je sumarizovat dohledané publikované aktuální poznatky o GBS infekci.

Stanovení dílčích cílů:

- 1) Předložit dohledané publikované poznatky o predisponujících faktorech GBS kolonizace.
- 2) Předložit dohledané publikované poznatky o rizicích GBS infekce.
- 3) Předložit dohledané publikované poznatky o screeningu GBS.
- 4) Předložit dohledané publikované poznatky o antibiotické profylaxi GBS.

5) Předložit dohledané publikované poznatky o GBS vakcíně.

Vstupní studijní literatura:

PROCHÁZKA, M., R. PILKA, Š. BUBENÍKOVÁ, et al. 2016. Porodnictví pro studenty všeobecného lékařství a porodní asistence. Olomouc: AED – Olomouc s.r.o., ISBN 978-80-906280-0-7.

MAŠATA, J. a A. JEDLIČKOVÁ. 2004. Infekce v gynekologii a porodnictví a základy jejich antiinfekční léčby. Praha: Maxdorf 371 s., xxii s. obr. příl. Jessenius. ISBN 8073450380.

ŠPAČEK, J., V. BUCHTA a P. JÍLEK. 2013. Vulvovaginální dyskomfort a poruchy poševního prostředí. Praha: Grada, 359 s. ISBN 978-80-247-4554-1.

1 Popis rešeršní strategie

Vyhledávající kritéria:

- **klíčová slova v ČJ:** streptococcus agalactiae, GBS – streptokok skupiny B, rizika, screening, antibiotická profylaxe, vakcína, těhotenství, porod
- **klíčová slova v AJ:** streptococcus agalactiae, GBS – group B streptococcus, risks, screening, antibiotic prophylaxis, vaccine, pregnancy, delivery
- **jazyk:** čeština, angličtina
- **období:** 2010–2018

Databáze: PubMed, EBSCO, ProQuest, Google Scholar

- Nalezeno 104 článků.

Vyřazující kritéria:

- duplicitní články
- kvalifikační práce
- články, které nespĺnily kritéria
- články netýkající se cílů
- nerecenzované články

Sumarizace dohledaných periodik a dokumentů:

- Indian Journal of Medical Microbiology (1 dokument)
- Journal of Perinatology (1 dokument)
- Journal of Infection and Chemotherapy (1 dokument)
- Vaccine (6 dokumentů)
- International Journal of Microbiology (1 dokument)
- Obstetrics and Gynecology Clinics of North America (1 dokument)
- BMC Pregnancy and Childbirth (1 dokument)
- Medical Journal of Islamic Republic of Iran (1 dokument)
- BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology (1 dokument)
- The Lancet Infectious Diseases (2 dokumenty)
- Clinical Infectious Diseases (3 dokumenty)
- Italian Journal of Pediatrics (1 dokument)

- Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaecology (1 dokument)
- Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology (1 dokument)
- Journal of Pediatric Infectious Diseases Society (1 dokument)
- Journal of Neonatal-Perinatal Medicine (1 dokument)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (1 dokument)
- Journal of Infection (1 dokument)
- Electronic Physician (1 dokument)
- Trends in Microbiology (1 dokument)
- F1000Research (1 dokument)
- PLOS One (1 dokument)
- Developmental Period Medicine (1 dokument)
- Open Forum Infectious Diseases (1 dokument)
- Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1 dokument)
- Swiss Medical Weekly (1 dokument)
- The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine (1 dokument)
- European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (1 dokument)
- Morbidity and Mortality Weekly Report (1 dokument)
- Annals of Saudi Medicine (1 dokument)
- Obstetrics & Gynecology (1 dokument)
- Česká gynekologie (2 dokumenty)
- Urologie pro praxi (1 dokument)

Pro tvorbu teoretických východisek bylo použito 43 dohledaných dokumentů (40 v anglickém jazyce, tři v českém) a jedna kniha.

2 Predisponující faktory GBS kolonizace

GBS infekce je významnou příčinou mateřské a neonatální morbidity a mortality. V těhotenství představuje riziko jak pro matku, tak především i pro plod. Zvýšené riziko souvisí s rozsahem kolonizace GBS. Kolonizace vaginální a rektální flóry se pohybuje mezi 6–35 % (Procházka, Pilka, 2016, s. 34). Může se lišit v závislosti na etnickém původu a geografickém rozmístění (Narava et al., 2014, s. 6). V USA je rozsah kolonizace mezi 10–30 %. V rozvojových zemích je průměrná prevalence GBS kolonizace matek asi 12,7 %. Američanky afrického původu mají tendenci být častěji kolonizovány v porovnání s Kavkazánkami a Hispánkami (Ahmadzia a Heine, 2014, s. 629). Kwatra, Cunnington a Merralová se ve své studii zabývali prevalencí mateřské kolonizace GBS. Celkem hodnotili 221 studií, z nichž 78 studií splňovalo předem stanovená kritéria pro zařazení. Studie zahrnovaly 73 791 těhotných žen z 37 zemí světa. Odhadovaná průměrná prevalence GBS byla 17,9 %. Nejvyšší prevalence byla v Africe (22,4 %), následovala Amerika (19,7 %) a Evropa (19,0 %). Nejnižší prevalence se vyskytovala v jižní Asii (11,1 %) (Kwatra et al., 2016, s. 1067). Prevalence GBS kolonizace v Americe značně kolísá. V Guatemale se pohybuje okolo 17,3 %, což je podstatně vyšší oproti Peru (6 %), Mexiku (4–10 %) a Argentině (7,6 %) (Ricková et al., 2017, str. 5). V americké studii z roku 2015 je uváděno, že rizikovým faktorem kolonizace GBS v termínu je mateřská obezita. Studie se zúčastnilo 7711 žen, z nichž víc jak polovina bylo obézních (58,3 %). Obezita byla určena pomocí kritéria WHO (World Health Organization) jako BMI (body mass index) ≥ 30 kg/m². Většinu žen tvořily Američanky afrického původu. U obézních žen se často vyskytoval vyšší věk a diabetes mellitus (DM). Průměrná GBS kolonizace byla relativně vysoká (25,8 %). Kolonizace u obézních žen byla 28,4 % oproti 22,2 % u žen neobézních (Kleweis et al., 2015, s. 1). Obezitu za rizikový faktor pokládá také studie prováděná v Ugandě, publikovaná v dubnu roku 2016. Studie se zaměřovala na GBS kolonizaci u těhotných žen a rizikové faktory s ní spojené. Prováděla se u žen navštěvujících prenatální poradnu v Mbarara Hospital. U žen se přihlíželo na několik faktorů: krevní tlak, hmotnost, gestační týden ≥ 35 (vypočtený u všech žen pomocí Naegeleho pravidla), fyzikální vyšetření, gynekologické vyšetření, sociodemografická data, předchozí a nynější těhotenství (potraty, předčasné porody atd.). Prevalence GBS kolonizace byla 28,8 %. Obezita byla prokázána za rizikový faktor ve spojení s GBS kolonizací. Těhotné ženy s BMI ≥ 30 byly 4× více kolonizované než ženy neobézní

(Namugongo et al., 2016, s. 1, 2, 4). Ke stejnému závěru dospěla studie z Nigérie. Jejím primárním cílem bylo porovnat GBS kolonizaci u HIV (human immunodeficiency virus) pozitivních a HIV negativních žen. Sekundárním cílem bylo identifikovat rizikové faktory pro GBS kolonizaci. Do studie bylo zapojeno 200 žen, z nichž 67 bylo HIV pozitivních a 133 HIV negativních. Celková prevalence GBS byla 18,2 %. Mezi kolonizací GBS u HIV pozitivních a HIV negativních žen nebyl výrazný rozdíl. Prevalence HIV pozitivních žen byla 19,4 % a negativních 17,6 %. Vyšší BMI byl identifikován jako rizikový faktor pro GBS kolonizaci nezávisle na HIV statusu (Riobaku Oluwafunmilola et al, 2016, str. 91, 93). Kolonizaci GBS ovlivňuje také roční období. Studie prováděná v Bangladéši ukazuje, že v období dešťů (červen až září) bylo riziko mateřské kolonizace vyšší o 14 % oproti letnímu období (březen až květen) a až o 27 % vyšší než v období zimním (říjen až únor) (Chan et al., 2013, s. 971, 972). Podle studie z Gambie je největším rizikem nedostatek čisté vody, ke kterému dochází v období sucha a v období dešťů. Používání znečištěné vody usnadňuje fekálně-orální šíření GBS mezi ženami. Dalším rizikovým faktorem je hmotnost žen > 50 kg (Le Doare et al., 2016, str. 287, 290, 291). Podle Rickové et al. vzrůstá riziko GBS kolonizace s každým přibývajícím rokem ženy o 5 %. Výsledky analýzy mohou být závislé také na paritě, kde věk představuje významný faktor. Vyšší věk by byl tedy rizikovým faktorem především pro nulipary (Ricková et al., 2017, str. 6). Souvislost s věkem matky popisuje také studie z Makkahu ze Saudské Arábie. Z celkového počtu 1328 těhotných žen bylo 178 žen GBS pozitivních (13,4 %). Věkový rozsah se pohyboval od 17 do 47 let. Vyšší míra kolonizace byla prokázána u 28 žen (27,4 %) patřících do věkové skupiny ≥ 40 let. Zatímco u žen < 20 let se GBS kolonizace nevyskytla. Podobná míra kolonizace byla pozorována u 47 žen (15,2 %) z věkové skupiny 20–4 let a u 56 žen (14,3 %) mezi 25–29 lety. Riziko se zvyšuje také s rostoucím gestačním věkem (Khan, Faiz, Ashshi, 2015, str. 424). Mezi další predisponující faktory GBS kolonizace patří také kouření, vulvitida a HPV infekce v anamnéze. Míra kolonizace se také zvětšuje s rostoucím pH pochvy. Ženy s $\text{pH} > 4,5$ jsou pravděpodobně kolonizovány víc než ženy s $\text{pH} \leq 4,5$ (Darabi et al., 2017, s. 4401).

3 Rizika GBS infekce

Rizika pro matku

GBS infekce může u matek způsobovat asymptomatické a symptomatické infekce močového traktu, pyelonefritidy, bakteriemie nebo sepse. Vzácně se může GBS infekce v těhotenství projevovat jako meningitida. Existuje i případová studie v souvislosti GBS, popisující rozvoj poporodní endokarditidy trikuspidální chlopně, po nekomplikovaném ukončení těhotenství v 15. týdnu (Ahmadzia a Heine, 2014, s. 630).

Za posledních 30 až 40 let se míra bakteriurie u těhotných žen, způsobená patogenem GBS, podstatně snížila. I přes to jsou infekce a záněty močového ústrojí v těhotenství časté (Akoh et al., 2016, s. 71). V graviditě dochází k fyziologickým změnám. Ledviny zvětšují svůj objem, hmotnost a rozměr. Vyšší hladina progesteronu snižuje peristaltiku ureterů, čímž zpomaluje transport moče do močového měchýře (Nováčková, 2016, s. 121). Tyto změny jsou predisponujícím faktorem ke vzniku infekcí močového traktu. Problémem je, že většina infekcí probíhá asymptomaticky, tedy bez jakýchkoli klinických projevů. Pokud není asymptomatická bakteriurie léčena, může dojít ke vzniku pyelonefritidy až u 30 % pacientek, zatímco při léčbě bakteriurie vzniká pyelonefritida asi jen u 1,8 % pacientek (Szwedová a Jóźwik, 2016, s. 263). GBS se nachází v moči u 2–7 % těhotných žen. Nález bakteriurie během těhotenství je známkou silné kolonizace genitálního traktu a představuje zvýšené riziko pro vznik časného GBS onemocnění (Verani et al., 2010, s. 7). ACOG doporučila pro všechny těhotné ženy screeningový program na asymptomatickou bakteriurii během první prenatalní návštěvy a během třetího trimestru (Akoh et al., 2016, s. 71). Česká gynekologicko-porodnická společnost (ČGPS) doporučuje provádět vyšetření močového sedimentu ze středního proudu moči do 16. týdne. V případě nálezu bakteriurie následuje kultivační vyšetření. Chemické orientační vyšetření moči je součástí každé prenatalní prohlídky. Léčba spočívá v podávání perorálních antibiotik dle citlivosti v délce 3–7 dní. Nejčastěji bývá podáván amoxicilin nebo cefalosporiny. V indikovaných případech v prvním a druhém trimestru také nitrofurantoin (Nováčková, 2016, s. 122). Neléčená GBS bakteriurie je rizikovým faktorem pro chorioamnionitidu a poporodní endometritidu. Průřezová studie ukazuje, že ženy se silně kolonizovanou dolní částí pochvy měly vyšší míru intraamniální infekce než ženy slabě kolonizované (Ahmadzia a Heine, 2014, s. 632). Studie také uvádí, že u žen

s výskytem bakteriurie během prvního trimestru, nemusí být GBS kolonizace detekována v pozdějších týdnech gestace. Nicméně bakteriurie v těhotenství patří od roku 1996 mezi indikace intrapartální antibiotické profylaxe (Verani et al., 2010, s. 7).

Hlavním příznakem chorioamnionitidy je horečka. Mezi další příznaky patří citlivost dělohy, tachykardie matky ($>100/\text{min}$), tachykardie plodu ($>160/\text{min}$) a hnisavá nebo zkalená plodová voda. WHO uvádí, že výskyt horečky u těhotných žen ($\geq 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$), spolu se zapáchajícím vodnatým výtokem a bolestí břicha po 22. týdnu je jasným příznakem chorioamnionitidy (Kobayashi et al., 2016, s. 10). Riziko pro vznik bakteriální chorioamnionitidy představuje také nízký mateřský příjem vitamínu A. Vitamin A je považován za mikronutrient s protizánětlivými účinky. Podle studie z New Yorku může být jeho nedostatek spojen se zánětlivými stavy v těhotenství (Akoh et al., 2016, s. 74). Pro léčbu chorioamnionitidy WHO doporučuje ampicilin v dávce 2 g intravenózně (i. v.) každých 6 hodin společně s gentamicinem, který je podáván jedenkrát za 24 hodin v dávce 5 mg/kg i. v. (Kobayashi et al., 2016, s. 13).

Endometritida bývá často způsobena polymikrobiální infekcí. Až u 20 % žen se vyskytuje bakteriémie. Klinicky se projevuje horečkou, bolestí v podbříšku, bolestí břicha a zapáchajícím hnisavým výtokem. V první řadě je endometritida léčena kombinací ATB (antibiotik) klindamycinu s gentamicinem (Kobayashi et al., 2016, s. 11, 14). Endometritida se po porodu vyskytuje asi u 1–3 % žen, které rodily vaginálně a až u 27 % žen rodících císařským řezem. Podle Mackeena riziko stoupá u prolongovaného odtoku plodové vody a u vícenásobného vaginálního vyšetření během porodu (Mackeen et al., 2015, str. 3).

Rizika pro plod a novorozence

Je těžké vyvodit závěr týkající se souvislosti GBS a předčasného porodu. Díky variabilitě sběru dat a definici předčasného porodu jsou výsledky studií smíšené (Ahmadzia a Heine, 2014, s. 632). Několik studií tvrdí, že mateřská kolonizace GBS zvyšuje riziko předčasného porodu. WHO si klade tuto skutečnost jako prioritu pro své další zkoumání (Lawn et al., 2017, s. 93). Ve studii z roku 2017, zaměřené na odhad celosvětové zátěže GBS pro těhotnou ženu a novorozence, je uvedeno, že až 3,5 milionu předčasných porodů je způsobeno GBS infekcí (Sealová et al., 2017, s. 211). Vornhagen, Waldorfová a Rajagopal uvádí, že většina předčasných porodů je způsobena mikrobiální infekcí, z nichž přibližně 10 % tvoří GBS infekce. Závažné

infekce mohou vést až k úmrtí plodu (Vornhagen, Waldorfová, Rajagopal, 2017, s. 919). V USA (Spojené státy americké) vedla invazivní GBS infekce až k 24 % septických potratů, což bylo vyšší než u infekcí způsobených streptokokem pneumoniae (8 %) a streptokokem skupiny A (6 %) (Kabayashi et al., 2016, s. 5).

Teprve v šedesátých letech byla GBS infekce matky spojena s přenosem na novorozence. Více než polovina novorozenců, narozených neléčeným GBS pozitivním matkám, byla kolonizována. A přibližně u 2 % se rozvinulo invazivní onemocnění. Neonatální GBS onemocnění lze klasifikovat jako časně nebo pozdní (Ahmadzia a Heine, 2014, s. 630).

Časně GBS onemocnění (EOGBS) vzniká u novorozence během 24–48 hodin po porodu. Nejběžnějším klinickým projevem je sepse a pneumonie, méně často meningitida. Úmrtnost je vyšší u předčasně narozených dětí (Narava et al., 2014, s. 6). K přenosu infekce dochází vertikálně. Infekce se šíří ascendentní cestou z pochvy do plodové vody po nástupu porodu nebo prasknutí plodových obalů. K intrauterinní infekci může dojít i při neporušených plodových obalech. GBS kolonizuje pokožku plodu a sliznici. Pokud dojde k aspiraci, infekce proniká do plic plodu a může vést k bakteriémii. Dítě se infekcí může nakazit také při průchodu porodním kanálem (Kobayashi et al., 2016, s. 3).

Pozdní GBS onemocnění (LOGBS) je méně časté než EOGBS. Vyskytuje se během 7–90. dne po porodu. Klinickým projevem je meningitida a bakteriémie. LOGBS se přenáší vertikálně, nozokomiálně nebo horizontálně (Kobayashi et al., 2016, s. 4). Úmrtnost je výrazně nižší než u EOGBS (Narava et al., 2014, s. 7). Vyšší riziko LOGBS onemocnění se vyskytuje u novorozenců infikovaných virem HIV (Russell et al., 2017, s. 157). Matky infikované virem HIV mají nižší koncentraci GBS protilátek, které snižují transplacentární přenos infekce oproti neinfikovaným ženám (Kabayashi et al., 2016, s. 4). Dalším rizikovým faktorem je také věk matky < 20 let (Pintye et al., 2016, s. 436).

Podle Sealové se v roce 2015 po celém světě vyskytovalo asi 205 000 novorozenců s EOGBS, 114 000 s LOGBS. Počet mrtvě narozených, na základě GBS infekce, se odhadoval na 57 000 (Sealová et al., 2017, s. 211). Javanmanesh a Eshraghi ve své studii uvádí, že k přenosu GBS infekce může dojít i během laktace. Jednalo se většinou o předčasně narozené novorozence s pozdním nástupem GBS onemocnění. Bylo prokázáno, že GBS se vyskytuje u 2–4 % novorozenců kojených

mateřským mlékem (Javanmanesh a Eshraghi, 2013, s. 8). GBS kolonizace v mateřském mléce představuje rizikový faktor především pro vznik pozdního GBS onemocnění. Mechanismus přenosu ovšem nebyl dostatečně objasněn. Je možné, že GBS vstoupí do mléčné žlázy během kojení kolonizovaného dítěte, i když existuje také důkaz, že střevní mikrobiota může proniknout do prsu prostřednictvím enteromamární cirkulace (Le Doare et al., 2016, str. 290).

4 Screening GBS

V roce 1996 CDC v USA publikovalo doporučený postup screeningu GBS a antibiotické profylaxe. Jednalo se o postup založený na rizikových faktorech (Sakata, 2012, s. 853). Mezi tyto rizikové faktory patří porod před < 37. týdnem, předčasný odtok plodové vody (PROM) > 18 hodin před porodem, horečka při porodu > 38 °C, předchozí dítě s GBS infekcí, GBS v moči během těhotenství a prolongovaný porod (Narava et al., 2014, s. 9). Penicilinová ATB se podávala pouze ženám s rizikovým faktorem. V roce 2002 nahradil postup založený na rizikových faktorech screening vaginálních kultur (Sakata 2012, s. 855). V roce 2009 CDC uspořádalo setkání klinických zástupců a zástupců veřejného zdravotnictví, kteří měli přehodnotit doporučený postup z roku 2002. V roce 2010 došlo k revizi doporučeného postupu, který byl schválen American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG), American Academy of Pediatrics (AAP), American College of Nurse-Midwives (ACNM), American Academy of Family Physicians (AAFP) a American Society for Microbiology (ASM) (Verani et al., 2010, s. 1).

CDC doporučilo provádět mikrobiologický screening (univerzální) u všech těhotných žen mezi 35. až 37. týdnem a intrapartálně podávat antibiotika GBS pozitivním ženám bez ohledu na přítomnost nebo nepřítomnost rizikového faktoru. Mikrobiologický screening je založen na vaginálním a rektálním stěru. Stěr lze provést jednou štětičkou nejprve z postranních stěn dolní třetiny pochvy a následně z rekta. Poté je štětička ponořena do kultivačního média. Mohou být použity i dvě štětičky, ale obě musí být ponořeny do stejného kultivačního média, aby výsledná mikrobiologická zpráva byla jednotná (Narava et al., 2014, s. 8). V doporučeném postupu je uvedeno, že pokud jsou ženám dány dostatečné instrukce, mohou si stěr rektovaginálního vzorku provést sami. Studie ukazují, že stěr provedený pacientkou, má podobný výsledek screeningu jako stěr provedený zdravotníkem. Pokud není možné provést rychlé zpracování vzorku, je nutné udržet životaschopnost GBS pomocí transportního média. Při pokojové teplotě vydrží GBS několik dní. Největší přesnosti je dosaženo, pokud je vzorek uchován při teplotě 4 °C a zpracován do 24 po odběru (Verani et al., 2010, s. 8).

Mikrobiologický screening je zaveden ve většině zemí světa např. v USA, Španělsku, Německu, Itálii, Francii a v České republice (ČR). Postup založený na

rizikových faktorech je používán ve Spojeném království (UK), Holandsku, Norsku a Dánsku (Tzialla et al., 2017, s. 4). V UK míra GBS onemocnění stále roste, zatímco v zemích s mikrobiologickým screeningem výrazně klesá (McQuid et al., 2016, s. 4056, 4057).

Podle Blocklehursta by měl být v UK zaveden rutinní mikrobiologický screening, pro všechny těhotné ženy, založený na kultivaci rektovaginálního vzorku. Otázkou rutinního screeningu v UK se zabývalo několik společností: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Royal College of Obstetricians and Gynaecologist (RCOG) a National Screening Committee (NSC). Všechny společnosti dospěly k závěru, že mikrobiologický screening v UK nepodporují. Blocklehurst uvádí, že důvodem je pravděpodobně obava z účinku ATB na novorozence (Blocklehurst, 2015, s. 368). Podle holandské studie z roku 2013 žádný z preventivních postupů nevede k úplné prevenci GBS onemocnění u novorozenců. Studie se zabývala hodnocením postupu založeného na rizikových faktorech, mikrobiologického screeningu a kombinaci těchto dvou postupů. Postup založený na rizikových faktorech měl značná omezení. Časně GBS onemocnění se začalo rozvíjet u více než 40 % dětí, jejich matky ovšem neměly během těhotenství a za porodu žádný z rizikových faktorů. U mikrobiologického screeningu se vyskytly dva problémy. Jedním z nich bylo selhání laboratoře, která nedokázala přesně detekovat ženy s GBS. Naznačoval tomu nepoměr mezi GBS pozitivními ženami a nemocnými novorozenci. Druhým problémem byl velký počet žen přijímajících ATB, což může vést k ATB rezistenci. U kombinovaného postupu dostávaly antibiotickou profylaxi ženy, které byly současně GBS pozitivní a měly jeden nebo více rizikových faktorů. Ani tento postup se neukázal jako vhodný (Kolkman et al., 2013, s. 2). Kombinovaným postupem mikrobiologického screeningu a rizikových faktorů se zabývala také Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC). Počet žen léčených během porodu penicilinem lze snížit až na 3,4 % a počet případů EOGBS onemocnění lze snížit o 51 %. I přes výhody jako je snížení morbidity a používání ATB je kombinovaný postup málo používaný. Důvodem jsou finanční a organizační překážky. Zřídka se v praxi tento postup používá v USA a UK (Narava et al., 2014, s. 9).

Podle Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) je nejdůležitější správné načasování screeningu. Ačkoliv GBS patří mezi přirozenou součást lidské mikroflóry, její osídlení není trvalé, ale je proměnlivé. Těhotná žena s negativním GBS

screeningem může být GBS pozitivní během porodu. Lin et al. se zajímal o proměnlivost GBS kolonizace u 5497 těhotných žen ve 32. gestačním týdnu a před porodem. Výsledky studie ukázaly, že 1172 žen bylo pozitivních během screeningu ve 32. týdnu, z toho 592 (tedy víc jak 50 %) bylo pozitivních před porodem. Ovšem z 3524 GBS negativních žen bylo před porodem 291 žen GBS pozitivních. Výsledky se tedy výrazně lišily v závislosti na době prováděného screeningu. JPOG doporučuje screening GBS provádět už mezi 33. až 37. týdnem, což je dříve než doporučuje CDC. Pokud je screening proveden v nižším gestačním týdnu, je dobré provést ještě jeden odběr vzorků v pozdějším období (Sakata 2012, s. 855).

V České republice je screening GBS součástí prenatální péče. Patří mezi nepravidelná vyšetření a řídí se doporučenými postupy ČGPS. K poslední úpravě doporučeného postupu došlo v roce 2013. Screeningu GBS by se měly podrobit všechny těhotné ženy mezi 35. až 37. gestačním týdnem. Ženy, s pozitivní GBS kultivací moči, by se měly screeningu podrobit kdykoli během těhotenství (Měchurová et al., 2013, s. 11).

Odběr kultivačních vzorků je prováděn jednou štětičkou z postranních stěn dolní třetiny pochvy a následně z rektu. Poté jsou vzorky umístěny do transportního média. Výsledek standardního kultivačního vyšetření je možné získat do 48 hodin. Toto vyšetření je preferováno před užitím tzv. rychlých diagnostických testů s vyšším rizikem falešně negativních výsledků. Rychlé diagnostické testy jsou využívány pouze z důvodu časové tísně. Pokud se jedná o těhotnou ženu s alergickou anamnézou, je vhodné při odběru screeningového vyšetření požadovat stanovení citlivosti streptokoků na antibiotika (Měchurová et al., 2013, s. 11).

Porodní asistentka (PA) nebo lékař musí výsledek screeningu zřetelně zaznamenat do těhotenské průkazky. Pokud se jedná o pozitivní výsledek, je nutné uvést i zjištěnou citlivost na ATB. Úkolem PA je také edukace těhotné ženy o dané problematice a nutnosti včasného podání ATB (Procházka, Pilka, 2016, s. 34). Podání antibiotik před porodem není efektivní, jelikož dochází k rychlé rekolonizaci matek. Výsledky GBS screeningu jsou validní 5 týdnů od odběru (Měchurová et al., 2013, s. 11).

5 Antibiotická profylaxe GBS

V 80. letech byly prováděny rozsáhlé klinické a pozorovací studie, které prokázaly, že intravenózní podávání antibiotik během porodu je vysoce účinnou prevencí vzniku časného GBS onemocnění. Účinnost se odhadovala mezi 80–100 % (Kobayashi et al., 2016, s. 14). Během patnácti let, od zavedení intrapartální antibiotické profylaxe v USA, dramaticky poklesla incidence GBS. Na začátku 90. let byla incidence 1,7 případů na 1000 živě narozených. V posledních letech klesla na 0,34–0,37 případů na 1000 živě narozených (Capanna et al., 2013, s. 1). Nejnovější dostupné informace a doporučení, týkající se antibiotické profylaxe, vydalo CDC v roce 2010. Postup při antibiotické profylaxi se od předchozích doporučení nijak výrazně neliší. Jedinou výjimkou je stažení erytromycinu, jako antibiotika druhé volby, u žen s penicilinovou alergií (Back et al., 2012, s. 739).

K léčbě GBS infekcí bývají používána beta-laktamová antibiotika. Klinické studie prokázaly největší účinnost u intravenózně podávaného penicilinu a ampicilinu. Penicilin má užší spektrum antimikrobiální aktivity, a proto může být méně selektivní pro rezistentní organismy. Pro efektivní profylaxi je důležité podat antibiotika ≥ 4 hodiny před porodem. Podání vhodného antibiotika ≥ 2 hodiny před porodem poskytuje také určitou ochranu, ovšem efektivnost je podstatně snížena (Verani et al., 2010, s. 21). Podle analýzy Fairlieové, Zellové a Schragové je efektivita penicilinu nebo ampicilinu podaného ≥ 4 hodiny před porodem mezi 86–91 %, zatímco u ATB podaných ≥ 2 hodiny je efektivita mezi 38–47 % (Fairlieová, Zellová a Schragová, 2013, str. 570). CDC doporučuje podávat penicilin G v počáteční dávce 5 milionů jednotek intravenózně, poté 2,5–3 miliony jednotek každé 4 hodiny až do porodu. Nebo ampicilin v počáteční dávce 2 g intravenózně, poté 1 g každé 4 hodiny až do porodu (Verani et al., 2010, s. 21). V ČR se dávkování ATB mírně liší. Podle ČGPS je antibiotikem první volby penicilin G v iniciální dávce 5 milionů jednotek intravenózně, dále 2,5 milionů jednotek po 4 hodinách a pokud žena neporodí do 8 hodin od iniciální dávky, je interval prodloužen na 2,5 milionů jednotek každých 6 hodin do porodu. Alternativním ATB je ampicilin v iniciální dávce 2 g intravenózně a poté 1 g intravenózně v intervalu 6 hodin až do porodu (Měchurová et al., 2013, s. 12, 13).

Indikace k intrapartální antibiotické GBS profylaxi:

- předchozí dítě s invazivním GBS onemocněním,

- výskyt GBS bakteriurie během současného těhotenství,
- pozitivní výsledek GBS screeningu v současné graviditě,
- neznámý výsledek GBS screeningu při nástupu porodní činnosti,
 - porod před 37. gestačním týdnem,
 - odtok plodové vody ≥ 18 hodin před porodem,
 - horečka při porodu $\geq 38,0$ °C,
 - pozitivní rychlotest pro GBS (NAAT test = nucleic acid amplification tests).

Antibiotická profylaxe není indikována při:

- pozitivním GBS screeningu u předchozího těhotenství,
- GBS bakteriurie v předchozím těhotenství,
- negativním GBS screeningu v současné graviditě,
- císařském řezu, prováděném před nástupem porodní činnosti a při neporušených plodových obalech, bez ohledu na výsledek GBS screeningu. (Verani et al., 2010, s. 14), (Měchurová et al., 2013, s. 12).

Císařský řez nepředstavuje prevenci proti GBS přenosu z matky na plod. Infekce může k plodu pronikat i přes neporušené plodové obaly nebo v průběhu císařského řezu. Retrospektivní studie zaměřená na švédskou populaci spolu s přehledem populačních dat CDC uvádí, že pokud je císařský řez proveden u ženy s neporušenými plodovými obaly před nástupem porodní činnosti, je riziko EOGBS onemocnění u termínových novorozenců extrémně nízké. Míra rizika u předčasně narozených novorozenců není známa. Je však jisté, že riziko přenosu u vaginálního porodu nebo u císařského řezu s porušenými plodovými obaly je mnohem vyšší než u císařského řezu s neporušenými obaly (Verani et al., 2010, s. 7).

Retrospektivní studie z Itálie se zabývala vhodnými ATB a dodržováním doporučených postupů antibiotické profylaxe podle CDC a možnými faktory, které snižují efektivitu profylaxe. Data byla shromažďována od ledna do prosince 2014 ve čtyřech italských nemocnicích. Zahrnovala sociodemografické údaje (věk matky, rodinný stav, vzdělání, povolání, státní příslušnost), údaje o beta-laktamové alergii, týden gestace při porodu, začátek pravidelných kontrakcí, datum a hodinu porodu, výsledky GBS screeningu, rizikové faktory vedoucí k GBS infekci. Důležité byly podrobné údaje o antibiotické profylaxi (výběr antibiotika, způsob a čas podání léku

a režim dávkování). Podmínky k zařazení do studie splňovalo 902 žen. U 444 žen byla indikována antibiotická profylaxe. Důvodem k podání ATB byla GBS pozitivita, neznámý výsledek screeningu s přítomností některého rizikového faktoru (předčasný porod < 37. týden, předčasný odtok plodové vody ≥ 18 hodin, horečka ≥ 38 °C během porodu). Z výsledků vyplývá, že ATB dostalo 408 žen (91,1 %), z nichž 161 žen (36,3 %) dostalo vhodné ATB a splňovalo všechny podmínky doporučení CDC, 46 ženám (10,4 %) bylo podáno nevhodné ATB. Zbývajících 201 žen (45,3 %) obdrželo částečně odpovídající antibiotickou profylaxi, z nichž 69 žen (15,5 %) dostalo ATB nevhodným způsobem (intramuskulárně, perorálně), 81 žen (18,2 %) mělo nevhodný dávkovací režim a u 122 žen (27,5 %) bylo podání ATB špatně načasováno. Přiměřené profylaxe, která splňovala 4 základní kritéria (volbu léku, aplikaci, dávkování a načasování) bylo dosaženo pouze u 36,3 % těhotných žen, což je důvodem k obavám, že i přes intrapartální antibiotickou profylaxi je novorozenec stále vystaven riziku GBS onemocnění (Bianco et al., 2016, s. 1, 2, 5, 8).

Alergie na penicilin a ampicilin

Zvláštní pozornost musí být věnovaná ženám s alergií na penicilin. Alternativou penicilinu je cefazolin, klindamycin, erythromycin a vankomycin. Účinnost těchto alternativ ale nebyla klinicky měřena. Cefazolin má relativně nízké spektrum aktivity a také podobnou farmakokinetiku a dynamiku jako penicilin a ampicilin. Dosahuje vysokých intraamniotických koncentrací (Verani et al., 2010, s. 4, 5). Ženy, které udávají alergické reakce I. typu na penicilin (anafylaxi, angioedém, respirační potíže a kopřivku), nemohou být cefazolinem přeléčeny z důvodu jeho podobnosti k penicilinu (Ahmadzia a Heine, 2014, s. 635). Klindamycin, erythromycin a vankomycin mají omezenou schopnost dosáhnout baktericidní hladiny ve fetálním oběhu a plodové vodě (Verani et al., 2010, s. 5). Z tohoto důvodu bývají novorozenci sledováni 48 hodin po porodu (Ahmadzia a Heine, 2014, s. 635). Mateřská anafylaktická reakce v souvislosti s GBS intrapartální profylaxí se vyskytuje ojediněle. Úmrtí na anafylaktickou reakci je velmi vzácné. Důvodem může být rychlý zásah lékařů, jelikož antibiotická profylaxe se podává v nemocnicích. CDC uvádí, že v letech 1998–1999 se vyskytl pouze jeden případ z 5000 porodů, kdy došlo k anafylaktické reakci po intrapartálním podání antibiotik, což je jeden případ z 27 %. V letech 2003–2004 byla antibiotika podávána u 32 % porodů, v tomto období není žádný případ anafylaktické reakce zaznamenán. Alergické reakce se vyskytují asi u 0,7–4,0 %

pacientek léčených penicilinem. Nejběžnější reakcí je makulopapulární vyrážka (Verani et al., 2010, s. 5).

Pacientkám s nízkým rizikem anafylaktické reakce je podáván cefazolin v počáteční dávce 2 g intravenózně, poté 1 g každých 8 hodin až do porodu. Pacientkám s vysokým rizikem podáváme klindamycin v dávce 900 mg intravenózně každých 8 hodin až do porodu. Pokud je pacientka rezistentní na klindamycin, podáváme vankomycin v dávce 1 g intravenózně každých 12 hodin do porodu (Verani et al., 2010, s. 21).

Antibiotická rezistence

Antibiotikem první volby pro antibiotickou profylaxi je penicilin G, na který je GBS infekce stále senzitivní. Problémem je, že až 12 % těhotných žen má alergii na penicilin, což vyžaduje použití antibiotik druhé volby, na které ale může být GBS infekce rezistentní. Rezistence antibiotik druhé volby se začala zvyšovat od roku 1996. Důkazem jsou studie prováděné v USA. Prevalence rezistence u invazivních GBS izolátů byla v letech 2006–2009 mezi 25–30 % u erythromycinu a 13–20 % u klindamycinu (Capanna et al., 2013, s. 1). Další studie byla provedena v New Yorku od ledna 2010 do října 2011. Celkem bylo odebráno 688 pozitivních kultur, z nichž 38,4 % bylo rezistentních na klindamycin a 50,7 % rezistentních na erythromycin, což je podstatně vyšší než u předchozích studií. Díky těmto výsledkům doporučuje CDC společně s ACOG klindamycin jako přijatelnější alternativu u penicilinové alergie (Back et al., 2012, s. 739). Back et al. ve své studii zkoumal také souvislosti a možné příčiny citlivosti na antibiotika. Průměrný věk GBS pozitivních žen byl 28 let, ovšem žádný významný vliv věku ženy na citlivost k erythromycinu nebo klindamycinu nebyl zaznamenán. Podobně tomu bylo i u zeměpisného původu, kdy rasa žen neprokázala souvislost s odolností GBS pozitivních kultur (Back et al., 2012, s. 740). Stejně zaměřenou studii provedla také Fakultní nemocnice v Ženevě od února do dubna 2011. Jednalo se o prospektivní studii zkoumající rezistenci GBS na antibiotika. Vzorky byly odebrány 760 těhotným ženám. Z celkového počtu bylo 124 vzorků GBS pozitivních. Míra prevalence představovala 16,3 %. Rezistence se testovala u deseti antibiotik. Penicilin zůstal senzitivní u všech vzorků. Největší míra rezistence se objevila u tetracyclinu (89 % což je 110 vzorků ze 124), dalším v pořadí byl erythromycin (30 % – 38/124) a klindamycin (28 % – 35/124). Až 92 % kmenů bylo současně rezistentních na erythromycin a klindamycin (Capanna et al., 2013, s. 2).

Není překvapivé, že míra rezistence vůči těmto dvěma ATB stále stoupá. Z tohoto důvodu je důležité věnovat pozornost stanovení citlivosti na ATB během GBS screeningu. Pokud je u získaného vzorku zjištěna rezistence na erythromycin, může být podán klindamycin pouze tehdy, pokud je výsledek testování rezistence na klindamycin negativní. Pokud není možné provést stanovení citlivosti na ATB nebo je vzorek klindamycin rezistentní, je vhodným antibiotikem vankomycin (Ahmadzia a Heine, 2014, s. 640).

Předčasný porod

Předčasný porod je definován jako porod před 37. gestačním týdnem. Podávání antibiotik ženám s hrozícím předčasným porodem by mělo být vždy pečlivě zváženo. Pokud není znám výsledek GBS screeningu, je nutné co nejdříve provést odběr na GBS kolonizaci. Výsledky screeningu jsou validní 5 týdnů, pokud jsou starší, je nutné odběr opakovat (Renzo et al., 2014, s. 10).

CDC uvádí následující postup:

- U žen se známkami předčasného porodu nebo předčasného odtoku plodové vody před 37+0 gestačním týdnem provádíme ihned vagino-rektální odběr na GBS kolonizaci, pokud nebyl proveden v předchozích pěti týdnech.
- Pokud při příjmu neznáme výsledky GBS screeningu nebo pokud jsou výsledky GBS screeningu pozitivní a validní, měli bychom zahájit GBS profylaxi.
- Pokud zjistíme, že se nejedná o předčasný porod nebo pokud jsou výsledky screeningu GBS negativní, podávání profylaxe okamžitě ukončujeme.
- Negativní výsledek GBS screeningu nesmí ovlivnit podávání ATB z jiné indikace.
- U žen s hrozícím předčasným porodem, které jsou GBS pozitivní, zahajujeme ATB profylaxi při skutečném nástupu porodu.
- Ženy s hrozícím předčasným porodem, které jsou GBS negativní, musí podstoupit znovu GBS screening za 5 týdnů od předchozího vyšetření nebo mezi 35.– 37. týdnem gravidity (Verani et al., 2010, s. 15, 16).

Postup při GBS profylaxi u předčasného porodu s předčasným odtokem plodové vody:

- Při příjmu provést GBS screening, zahájit ATB profylaxi GBS nebo ATB léčbu k oddálení porodu při předčasném odtoku plodové vody (podává se především ampicilin v počáteční dávce 2 g i. v., dále 1 g i. v. každých 6 hodin po dobu 48 hodin).
- Při porodní činnosti podáváme GBS profylaxi až do porodu.
- U neprobíhajícího porodu necháme GBS profylaxi po dobu 48 hodin, poté pokračujeme v podávání ATB k oddálení porodu.
- Dále se řídíme výsledkem GBS screeningu (Verani et al., str. 16).

V ČR se podávání ATB u předčasného porodu řídí doporučeným postupem (Spontánní předčasný porod), vydaným v roce 2017. U těhotné ženy s hrozícím předčasným porodem je nutné při přijetí odebrat vagino-rektální stěr ke stanovení GBS kolonizace. U předčasného porodu se zachovanou plodovou vodou je ATB profylaxe zahájena, pokud se jedná o neodvratitelný porod, nejsou známy výsledky GBS screeningu nebo je výsledek GBS pozitivní. U předčasného porodu s odtokem plodové vody jsou při konzervativním postupu ATB podávána 7–10 dní. Při aktivním postupu je ATB profylaxe ukončena po porodu. V obou případech je podávána GBS profylaxe jako u porodu v termínu (Kacerovský et al., 2017, str. 164).

6 GBS vakcína

GBS infekce je i přes prováděná opatření stále hlavní příčinou novorozeneckých sepsí a meningitidy. Intrapartální antibiotická profylaxe GBS pozitivních žen snižuje riziko přenosu GBS na novorozence, ale nevede k jeho odstranění. Snižuje riziko vzniku časného GBS onemocnění, ovšem na vznik pozdního onemocnění antibiotická profylaxe nemá vliv. Klinické výzkumy se v současné době zajímají vývojem GBS vakcíny. Imunizace těhotných žen GBS vakcínou by měla představovat alternativní cestu k ochraně novorozenců díky transplacentárnímu přenosu protilátek k plodu in utero (Kobayashi et al., 2016, s. 1). Mateřská imunizace by měla poskytnout ochranu novorozenců jak před časným, tak i před pozdním GBS onemocněním. Další výhodou vakcíny by bylo odstranění obav z antibiotické rezistence (Oster et al., 2014, s. 4779).

Před zahájením klinických studií bylo potřeba provést řadu pokusů na zvířecích modelech. Nejstarší pokusy na zvířatech, které se týkaly GBS infekce, se prováděly už ve třicátých letech dvacátého století. Zvířecí modely jsou důležité pro získání údajů o bezpečnosti, imunogenitě a možné účinnosti vakcíny. Široká škála modelů se zabývala interakcí mezi GBS a hostitelem. Největší množství pokusů bylo provedeno u myší. Mezi další zvířecí modely GBS infekce patří kuřecí embrya, králíci, ovce, prasata a primáti. Díky větším zvířatům se objasnily poznatky, které bylo obtížné nebo nemožné studovat u myší. Pokusy u primátů byly prováděny šetrně, ale byly obzvláště účinné při modelování novorozenecké infekce a hostitelské odpovědi in vivo (Kobayashi et al., 2016, s. 17).

Transplacentárním přenosem ochranných mateřských protilátek proti GBS se poprvé zabýval Baker et al. Jejich studie ukázala, že matky, u jejichž novorozenců se rozvinulo invazivní GBS onemocnění, měly nižší hladinu protilátek (Kobayashi et al., 2016, s. 16). U matek novorozenců, u kterých se závažné GBS onemocnění nevyskytlo, mělo 76 % matek protilátky. Studie současně kontrolovala i protilátky z pupečnickové krve novorozenců. Zdraví novorozenci měli protilátky, zatímco novorozenci s GBS onemocněním tyto protilátky neměli. Toto pozorování bylo platné jak u časného, tak i u pozdního GBS onemocnění. Studie ukázala, že mateřské protilátky korelují s ochranou proti vzniku závažné GBS infekce u novorozenců,

pravděpodobně díky transplacentárnímu přenosu mateřského imunoglobulinu G (IgG) (Chen, Avci, Kasper, 2013, s. 3).

Předchozí investice do výzkumu GBS vakcíny byly omezené. Jedním z důvodů byly pravděpodobně názory, že antibiotická profylaxe je účinným řešením této infekce. Dalším důvodem byly obavy ohledně složitosti vývoje vakcíny a jejího použití během těhotenství. V současné době je GBS vakcína stále ve vývoji (Vekemans et al., 2018, s. 2). Farmaceutické společnosti sponzorují fáze klinických pokusů. Například testování trivalentní konjugované GBS vakcíny. Trivalentní GBS vakcínou bylo naočkováno 1732 netěhotných žen a 610 žen těhotných. Očkovací látka byla dobře snášena, objevily se pouze mírné reakce. Žádné závažné nežádoucí účinky spojené s očkováním nebyly hlášeny. U více než 75 % příjemců byl prokázán čtyřnásobný nárůst koncentrace IgG. Přenos protilátek na novorozence byl u všech sérotypů mezi 50–81 %, podobně jako u jiných konjugovaných polysacharidových vakcín (Kobayashi et al., 2016, s. 3).

Světová zdravotnická organizace a GBS vakcína

Vývoj GBS vakcíny je jednou z priorit Světové zdravotnické organizace (WHO). Cílem WHO je rozvíjet a licencovat bezpečné, účinné a cenově dostupné vakcíny pro mateřskou imunizaci během těhotenství. Vakcína má zabránit úmrtí plodu v souvislosti s GBS a také rozvoji invazivního GBS onemocnění u novorozenců v zemích s vysokým, středním a nízkým příjmem (WHO Initiative for Vaccine Research, str. 6). V roce 2017 WHO vydala dva veřejně přístupné dokumenty: *WHO Preferred Product Characteristics for Group B Streptococcus Vaccines* a *Group B Streptococcus Vaccine Development Technology Roadmap*. Cílem těchto dokumentů je usnadnit a urychlit vývoj vakcíny, řídit práci výzkumných pracovníků, průmyslu a poskytovatelů finančních prostředků s ohledem na požadavky na shromažďování údajů o klinickém vývoji vakcíny (Vekemans et al., 2018, s. 2).

Podle WHO by GBS vakcína měla splňovat tyto charakteristiky:

- Indikace: prevence úmrtí plodu v souvislosti s GBS, prevence invazivního GBS onemocnění.
- Cílová populace: těhotné ženy ve druhém nebo třetím trimestru těhotenství.
- Očkovací plán: jedna dávka.
- Bezpečnost: normální průběh těhotenství, zdravý novorozenec.

- Účinnost: alespoň 80 %.
- Kmenové pokrytí vakcíny: nejméně 90 %.
- Imunogenicita.
- Způsob podání: injekční (intramuskulární, subkutánní, intradermální).
- Náklady: vakcína by měla být nákladově efektivní, dostupná v zemích s nízkým a středním příjmem.

(WHO Initiative for Vaccine Research, str. 12,13,14)

Baker et al. ve studii uvádí, že imunizace matky ve třetím trimestru by mohla zabránit až 46 % všech pozdních GBS onemocnění (Kobayashi et al., 2016, s. 16). Studie ukazují, že očkování žen na konci třetího trimestru je spojeno se sníženým přenosem mateřských protilátek na plod. Správné načasování vakcinace těhotných žen bude velmi důležité a je otázkou pro další zkoumání (WHO Initiative for Vaccine Research, str. 12).

Největší zátěž GBS onemocnění se vyskytuje v zemích s nízkým a středním příjmem. Některé oblasti udávají až 3 případy na 1000 živě narozených dětí. Problémem je omezená zdravotní péče a nedostupnost GBS screeningu a antibiotické profylaxe (WHO Initiative for Vaccine Research, str. 5,6). V roce 2014 WHO svolala první zasedání Product Development for Vaccines Advisory Committee (PDVAC) (Kobayashi et al., 2016, s. 1). Na zasedáních v roce 2015 a 2016 bylo ustanoveno, že GBS vakcína bude použita prioritně v zemích s nízkým a středním příjmem (WHO Initiative for Vaccine Research, str. 6). Imunizace těhotných žen v zemích s nízkým příjmem by měla být i nákladově efektivní. Očkovány by byly všechny těhotné ženy navštěvující prenatální poradnu. Russell et al. se věnoval nákladové efektivitě mateřské imunizace v Subsaharské Africe. Problémem je, že ženy v zemích s nízkým příjmem navštěvují prenatální poradnu velmi málo, nejčastěji jedenkrát ke konci třetího trimestru. Aby bylo dosaženo vysoké koncentrace protilátek, je třeba podat vakcínu mezi 27. a 34. týdnem. Pokud by ženy navštívily alespoň čtyřikrát prenatální poradnu a účinnost vakcíny byla 70 %, mohlo by očkování zabránit až třetině GBS onemocnění a úmrtí. Vakcína by byla nákladově výhodná v zemích, jako je Nigérie, Guinea-Bissau a Ghana, kde je vysoká míra úmrtnosti. Méně výhodná by byla například v Ugandě, kde je míra úmrtnosti relativně nízká (Russell et al., 2017, s. 6905, 6906).

Při vývoji GBS vakcíny je kladen důraz také na ženy infikované virem HIV. Novorozenci infikovaných žen jsou vystaveni zvýšenému riziku invazivního GBS onemocnění. Bezpečnost a imunogenicitu trivalentní glykokonjugátové GBS vakcíny u žen s HIV zkoumal Heyderman et al. Cílem studie bylo porovnat bezpečnost a imunogenicitu vakcíny u těhotných žen s HIV a bez HIV v Malawi a Jižní Africe. Studie se zúčastnily těhotné ženy navštěvující prenatální poradnu v městě Blantyre (Malawi) a Soweto (Jižní Afrika). Těhotné ženy byly rozdělené do tří skupin: bez HIV infekce, s HIV infekcí s vysokým počtem CD4 lymfocytů a s HIV infekcí s nízkým počtem CD4 lymfocytů. Mezi 24.–35. gestačním týdnem byly intramuskulárně naočkovány 5 µg dávkou vakcíny. Koncentrace specifických protilátek GBS byly měřeny jeden den před vakcinací, 15. den, 31. den, při porodu a u novorozenců při narození a 42. den života. Z výsledků studie vyplývá, že HIV infekce snižuje účinnost GBS vakcíny bez ohledu na počet CD4 lymfocytů. Novorozenci infikovaných žen měli nižší koncentraci protilátek (0,52–1,62 µg/ml), zatímco novorozenci zdravých žen měli koncentraci protilátek vyšší (2,67–3,91 µg/ml). Nežádoucí reakce se vyskytla u 151 žen z 265 (57 %). Žádná z nežádoucích reakcí nebyla považována za vážnou (Heyderman et al., 2016, s. 546).

Na jaře roku 2014 byla ve Spojeném království provedena studie zabývající se názorem populace na zavedení GBS vakcíny. Očkování těhotných žen vždy budí obavy z poškození plodu. Proto je důležité, aby vakcínu přijaly jak těhotné ženy, tak i zdravotničtí pracovníci. Kvalitativní studie byla schválena etickou komisí a zúčastnily se jí tři kategorie účastníků: 14 těhotných žen, 8 žen s dětmi s GBS onemocněním a 28 zdravotníků (10 porodních asistentek a 18 lékařů porodníků). Před zahájením rozhovoru každý z účastníků podepsal informovaný souhlas a mohl kdykoliv ze studie odejít. Tématem rozhovorů byly obecné postoje vůči očkovacím látkám, názory na očkování během těhotenství, znalosti ohledně GBS a názor na GBS vakcínu. Očkovací látky obecně měly své zastánce i odpůrce, zatímco očkování během těhotenství se drtivá většina obávala. Znalosti o GBS infekci byly u těhotných žen malé. Poté co obdržely další informace o GBS, byla většina těhotných žen pro zavedení GBS vakcíny. Zdravotničtí pracovníci byli vůči vakcíně méně pozitivní. Jedna skupina porodních asistentek by raději chtěla zlepšit screeningové metody, které považuje za přirozenější variantu. Druhá skupina porodních asistentek, která se během své praxe setkala s úmrtím novorozence na GBS onemocnění vakcínu

podpořila. Lékaři se také přikláněli k vakcíně. Očkování by podle nich bylo nákladově efektivnější než léčení následků GBS infekce (McQuaidová et al., 2016, str. 4056, 4057, 4058, 4059).

Evropský projekt DEVANI

DEVANI (Design of a Vaccine Against Neonatal Infections) je evropský projekt, který byl zahájen v roce 2008 a ukončen v roce 2011. Cílem tohoto projektu bylo posoudit zátěž GBS infekce v Evropě, navrhnout nové přístupy k vakcíně navozující trvalou mateřskou imunitní odpověď, která ochrání novorozence před GBS infekcí, zlepšit laboratorní výkonnost pro diagnostiku GBS a zlepšit metody analýzy kmenů GBS. Na projektu se podílelo osm evropských zemí: Belgie, Bulharsko, Česká republika, Dánsko, Německo, Itálie, Španělsko a Spojené království společně s Novartis Vaccines. Konsorcium DEVANI shromažďovalo GBS kmeny neonatálního onemocnění ze všech zúčastněných zemí, s cílem pochopit rozdělení GBS a vybrat nejvhodnější sérotypy do budoucí vakcíny. Také monitorovalo hladinu mateřských protilátek u zdravých nosičů GBS a u dětí s GBS onemocněním. Projekt zahrnoval také studie in vitro a in vivo u myší. DEVANI usiluje o vytvoření evropské sítě epidemiologie neonatální GBS infekce, aby bylo možné získat skutečnou představu o zátěži GBS infekce. Je důležité informovat lékařskou komunitu a zdravotnické úřady, stejně jako rodiče a rodiny a usilovat o vytvoření evropské politiky prevence neonatálního GBS onemocnění (Rodriguez-Granger et al., 2012, s. 2097, 2100, 2101).

Význam a limitace dohledaných poznatků

K tématu GBS infekce bylo nalezeno dostatečné množství dokumentů. Z dohledaných poznatků vyplývá, že GBS infekce je celosvětovým problémem těhotných žen a novorozenců. Díky screeningovým metodám a antibiotické profylaxi došlo k výraznému snížení GBS onemocnění u novorozenců, ovšem na odstranění GBS onemocnění tyto metody nemají vliv. Důležitou roli u GBS screeningu a antibiotické profylaxe hraje i samotný zdravotnický personál. Správně odebraný vzorek, jeho vyhodnocení a následné podání antibiotik v určeném časovém harmonogramu a dávce je jedním ze základních předpokladů úspěchu. V budoucnu by ideální řešení měla představovat GBS vakcína.

Závěr

Pro tvorbu přehledové bakalářské bylo zvoleno téma GBS infekce. V rámci vytyčených cílů byly sepsány aktuálně dohledané poznatky týkající se predisponujících faktorů GBS kolonizace, rizik GBS infekce, screeningu, antibiotické profylaxe a GBS vakcíny. Práce by měla poukázat na závažnost GBS infekce a na nutnost dodržování doporučených postupů především při podávání antibiotické profylaxe.

Rozsah GBS kolonizace se liší v závislosti na etnickém původu a geografickém rozmístění. Rozsáhlá GBS kolonizace představuje riziko jak pro matku, tak i pro plod. Nejvyšší prevalence se vyskytuje v Africe a nejnižší v jižní Asii. Vliv na rozsah kolonizace má také obezita, kouření, zvýšené pH pochvy, vulvitida a HPV infekce.

U matek může GBS infekce způsobovat asymptomatické a symptomatické infekce močového traktu a má také vliv na vznik chorioamnionitidy a poporodní endometritidy. U plodu může způsobovat časný nebo pozdní GBS onemocnění projevující se nejčastěji jako sepse.

Ve většině zemí světa, včetně České republiky, je prováděn mikrobiologický screening založený na vaginálním a rektálním stěru mezi 35. až 37. týdnem těhotenství. Aktuální doporučení vydalo CDC v roce 2010. Při pozitivním výsledku je nutné zřetelně zaznamenat výsledek spolu s ATB citlivostí do těhotenské průkazky a informovat těhotnou o důležitosti včasného podání ATB. Postup založený na rizikových faktorech je v současnosti používán v UK, Holandsku, Norsku a Dánsku.

Indikací k podání antibiotické profylaxe je předchozí dítě s GBS onemocněním, výskyt bakteriurie během současného těhotenství, pozitivní výsledek GBS screeningu nebo neznámý výsledek screeningu při nástupu porodní činnosti. Pro efektivní antibiotickou profylaxi je nutné podat ATB ≥ 4 hodiny před porodem. Antibiotikem první volby pro antibiotickou profylaxi je penicilin G v počáteční dávce 5 milionů jednotek intravenózně, poté 2,5 milionů jednotek každé 4 hodiny. Pokud žena neporodí do 8 hodin od počáteční dávky, je interval prodloužen na 2,5 milionu jednotek každých 6 hodin až do porodu.

GBS vakcína by měla představovat alternativní cestu k ochraně novorozenců díky transplacentárnímu přenosu protilátek k plodu. Imunizace matek by měla poskytnout ochranu jak před časným, tak i před pozdním GBS onemocněním.

V současné době probíhají klinické pokusy a testování prvních vakcín. Vývoj GBS vakcíny pro země s nízkým a středním příjmem je jednou z priorit WHO.

Referenční seznam

AHMADZIA, H. a R. HEINE. 2014. Diagnosis and Management of Group B Streptococcus in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* [online]. **41**(4), 629-640 [cit. 2018-03-24]. DOI: 10.1016/j.ogc.2014.08.009. ISSN 08898545. Dostupné z:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889854514000710>

AKOH, Ch. et al. 2016. Prevalence and Risk Factors for Infections in a Pregnant Adolescent Population. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* [online]. **30**(1), 71-74 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1016/j.jpag.2016.08.001. ISSN 10833188. Dostupné z:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083318816301310>

BACK, E., E. O'GRADY a J. BACK. 2012. High Rates of Perinatal Group B Streptococcus Clindamycin and Erythromycin Resistance in an Upstate New York Hospital. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [online]. **56**(2), 739-740 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1128/AAC.05794-11. ISSN 0066-4804. Dostupné z:

<http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.05794-11>

BIANCO, A. et al. 2016. Appropriateness of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis to Prevent Neonatal Group B Streptococcus Disease. *PLOS ONE* [online]. **11**(11), 1-8 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1371/journal.pone.0166179. ISSN 1932-6203. Dostupné z:

<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0166179>

BIOBAKU OLUWAFUNMILOLA, R. et al. 2017. Group B streptococcus colonization and HIV in pregnancy: A cohort study in Nigeria. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* [online]. **10**(1), 91-93 [cit. 2018-04-10]. DOI: 10.3233/NPM-1685. ISSN 19345798. Dostupné z: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-neonatal-perinatal-medicine/npm1685>

BROCKLEHURST, P. 2015. Screening for Group B streptococcus should be routine in pregnancy: AGAINST. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* [online]. **122**(3), 368-368 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1111/1471-

0528.13085. ISSN 14700328. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/1471-0528.13085>

CAPANNA, F. et al. 2013. Antibiotic resistance patterns among group B Streptococcus isolates: implications for antibiotic prophylaxis for early-onset neonatal sepsis. *Swiss Medical Weekly* [online] (143), 1-2 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.4414/smw.2013.13778. ISSN 1424-7860. Dostupné z: <http://doi.emh.ch/smw.2013.13778>

DARABI, R. et al. 2017. The prevalence and risk factors of group B streptococcus colonization in Iranian pregnant women. *Electronic physician* [online]. **9**(5), 4401 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.19082/4399. ISSN 20085842. Dostupné z: <http://www.ephysician.ir/index.php/browse-issues/2017/5/686-4399>

DI RENZO, G. C. et al. 2014. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* [online]. **28**(7), 10 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.3109/14767058.2014.934804. ISSN 1476-7058. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2014.934804>

FAIRLIE, T., E. ZELL a S. SCHRAG. 2013. Effectiveness of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis for Prevention of Early-Onset Group B Streptococcal Disease. *Obstetrics & Gynecology* [online]. **121**(3), 570 [cit. 2018-04-14]. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318280d4f6. ISSN 0029-7844. Dostupné z: <http://Insights.ovid.com/crossref?an=00006250-201303000-00012>

HEYDERMAN, R. et al. 2016. Group B streptococcus vaccination in pregnant women with or without HIV in Africa: a non-randomised phase 2, open-label, multicentre trial. *The Lancet Infectious Diseases* [online]. **16**(5), 546 [cit. 2018-03-26]. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00484-3. ISSN 14733099. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309915004843>

CHAN, G. et al. 2013. Maternal and neonatal colonization in Bangladesh: prevalences, etiologies and risk factors. *Journal of Perinatology* [online]. **33**(12), 971-972 [cit. 2018-03-24]. DOI: 10.1038/jp.2013.99. ISSN 0743-8346. Dostupné z:

<http://www.nature.com/articles/jp201399>

CHEN, V., F. AVCI a D. KASPER. 2013. A maternal vaccine against group B Streptococcus: Past, present, and future. *Vaccine* [online]. **31**, 3 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.12.080. ISSN 0264410X. Dostupné z:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X13000091>

JAVAMANESH, F. a N. ESHRAGHI. 2013. Prevalence of positive recto-vaginal culture for Group B streptococcus in pregnant woman at 35-37 weeks of gestation. *Medical Journal of Islamic Republic of Iran* [online]. **1**(27), 8-10 [cit. 2018-03-25]. Dostupné z:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3592944/>

KACEROVSKÝ, M. et al. 2017. Spontánní předčasný porod: Doporučený postup. *Česká gynekologie* **82**(2), 164 [cit. 2018-04-14]. ISSN ISSN 1210-7832.

KHAN, M., A. FAIZ a A. ASHSHI. 2015. Maternal colonization of group B streptococcus: prevalence, associated factors and antimicrobial resistance. *Annals of Saudi Medicine*[online]. **35**(6), 424 [cit. 2018-04-13]. DOI: 10.5144/0256-4947.2015.423. ISSN 0256-4947. Dostupné z:

<http://www.annsaudimed.net/index.php/vol35/vol35iss6/846.html>

KLEWEIS, S. et al. 2015. Maternal Obesity and Rectovaginal Group B Streptococcus Colonization at Term. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* [online]. 2015 **1** [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1155/2015/586767. ISSN 1064-7449. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/idoq/2015/586767/>

KOBAYASHI, M. et al. 2016. Group B Streptococcus vaccine development: present status and future considerations, with emphasis on perspectives for low and middle income countries. *F1000Research* [online]. **5** [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.12688/f1000research.9363.1. ISSN 2046-1402. Dostupné z:

<http://f1000research.com/articles/5-2355/v1>

KOBAYASHI, M. et al. 2016. WHO consultation on group B Streptococcus vaccine development: Report from a meeting held on 27–28 April 2016. *Vaccine* [online]. 1-3 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.12.029. ISSN 0264410X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X16312361>

KOLKMAN, D. et al. 2013. Implementation of a cost-effective strategy to prevent neonatal early-onset group B haemolytic streptococcus disease in the Netherlands. *BMC Pregnancy and Childbirth* [online]. **13**(1), 2 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1186/1471-2393-13-155. ISSN 1471-2393. Dostupné z: <http://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2393-13-155>

KWATRA, G. et al. 2016. Prevalence of maternal colonisation with group B streptococcus: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* [online]. **16**(9), 1076-1084 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30055-X. ISSN 14733099. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147330991630055X>

LAWN, J. et al. 2017. Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children: Why, What, and How to Undertake Estimates?. *Clinical Infectious Diseases* [online]. **65**(suppl_2), 91-93 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1093/cid/cix653. ISSN 1058-4838. Dostupné z: https://academic.oup.com/cid/article/65/suppl_2/S89/4589584

LE DOARE, K. et al. 2016. Risk factors for Group B Streptococcus colonisation and disease in Gambian women and their infants. *Journal of Infection* [online]. **72**, 287-291. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.12.014. ISBN 10.1016/j.jinf.2015.12.014. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445315004065>

MACKEEN, A. et al. 2015. Antibiotic regimens for postpartum endometritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. **2**, 3 [cit. 2018-04-14]. DOI: 10.1002/14651858.CD001067.pub3. ISBN 10.1002/14651858.CD001067.pub3. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001067.pub3>

MCQUAID, F. et al. 2016. Attitudes towards antenatal vaccination, Group B streptococcus and participation in clinical trials: Insights from focus groups and interviews of parents and healthcare professionals. *Vaccine* [online]. **34**(34), 4056-4059 [cit. 2018-03-24]. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.06.024. ISSN 0264410X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X16304364>

MĚCHUROVÁ, A., R. VLK a V. UNZEITIG. 2013. Diagnostika a léčba streptokoků skupiny B v těhotenství a za porodu - doporučený postup. *Česká gynekologie*. **78** (Supplementum), 11-13. ISSN 1210-7832

NAMUGONGO, A. et al. 2016. Group B Streptococcus Colonization among Pregnant Women Attending Antenatal Care at Tertiary Hospital in Rural Southwestern Uganda. *International Journal of Microbiology* [online]. **2016**, 1-4 [cit. 2018-03-24]. DOI: 10.1155/2016/3816184. ISSN 1687-918X. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/ijmicro/2016/3816184/>

NARAVA, S. et al. 2014. Prevention of perinatal group B streptococcal infections: A review with an Indian perspective. *Indian Journal of Medical Microbiology* [online]. **32**(1), 6-9 [cit. 2018-02-24]. DOI: 10.4103/0255-0857.124286. ISSN 0255-0857. Dostupné z: <http://www.ijmm.org/text.asp?2014/32/1/6/124286>

NOVÁČKOVÁ, M. 2016. Infekce močových cest v těhotenství. *Urologie pro praxi*. **17**(3), 121-122. ISSN 1213-1768. Dostupné také z: <http://www.urologiepropraxi.cz/archiv.php>

OSTER, G. et al. 2014. Prevention of group B streptococcal disease in the first 3 months of life: Would routine maternal immunization during pregnancy be cost-effective?. *Vaccine* [online]. **32**(37), 4779 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.06.003. ISSN 0264410X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X14007920>

PINTYE, J. et al. 2016. Risk Factors for Late-Onset Group B Streptococcal Disease Before and After Implementation of Universal Screening and Intrapartum Antibiotic Prophylaxis. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* [online]. **5**(4), 436

[cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1093/jpids/piv067. ISSN 2048-7193. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jpids/article-lookup/doi/10.1093/jpids/piv067>

PROCHÁZKA, M., R. PILKA, Š. BUBENÍKOVÁ et al. 2016. Porodnictví pro studenty všeobecného lékařství a porodní asistence. Olomouc: AED - Olomouc s.r.o., ISBN 978-80-906280-0-7

RICK, A. et al. 2017. Group B Streptococci Colonization in Pregnant Guatemalan Women: Prevalence, Risk Factors, and Vaginal Microbiome. *Open Forum Infectious Diseases* [online]. **4**(1), 5-6. DOI: 10.1093/ofid/ofx020. ISBN 10.1093/ofid/ofx020. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofx020/2976394>

RODRIGUEZ-GRANGER, J. et al. 2012. Prevention of group B streptococcal neonatal disease revisited. The DEVANI European project. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* [online]. **31**(9), 2097-2101 [cit. 2018-03-26]. DOI: 10.1007/s10096-012-1559-0. ISSN 0934-9723. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-012-1559-0>

RUSSELL, L. et al. 2017. Cost-effectiveness of maternal GBS immunization in low-income sub-Saharan Africa. *Vaccine* [online]. **35**(49), 6905-6906 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.07.108. ISSN 0264410X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X17310575>

RUSSELL, N. et al. 2017. Risk of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease With Maternal Colonization Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clinical Infectious Diseases* [online]. **65**(suppl_2), 157 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1093/cid/cix655. ISSN 1058-4838. Dostupné z: https://academic.oup.com/cid/article/65/suppl_2/S152/4589586

SAKATA, H. 2012. Evaluation of intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of early-onset group B streptococcal infection. *Journal of Infection and Chemotherapy* [online]. **18**(6), 853-855 [cit. 2018-03-24]. DOI: 10.1007/s10156-012-0426-3. ISSN 1341321X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X12702106>

SEALE, A. et al. 2017. Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. *Clinical Infectious Diseases* [online]. **65**(suppl_2), 211 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1093/cid/cix664. ISSN 1058-4838. Dostupné z:

https://academic.oup.com/cid/article/65/suppl_2/S200/4589594

SZWEDA, H. a Marcin J. 2016. Urinary tract infections during pregnancy: - an updated overview. *Developmental Period Medicine* [online]. **4**(4), 263 [cit. 2018-04-14].

Dostupné z: <http://www.medwiekurozwoj.pl/articles/2016-4-1.pdf>

TZIALLA, Ch. et al. 2017. Strategies for preventing group B streptococcal infections in newborns: a nation-wide survey of Italian policies. *Italian Journal of Pediatrics* [online]. **43**(1), - [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1186/s13052-017-0409-1. ISSN 1824-7288. Dostupné z:

<http://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-017-0409-1>

VEKEMANS, J. et al. 2018. Maternal immunization against Group B streptococcus: World Health Organization research and development technological roadmap and preferred product characteristics. *Vaccine*[online]. 2 [cit. 2018-03-26]. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.09.087. ISSN 0264410X. Dostupné z:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X17313592>

VERANI, J. et al. 2010. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: Revised Guidelines from CDC. *Morbidity and Mortality Weekly Report* [online]. **19**(59), 1-21 [cit. 2018-04-14]. Dostupné z:

<https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5910.pdf>

VORNHAGEN, J., K. ADAMS WALDORF a L. RAJAGOPAL. 2017. Perinatal Group B Streptococcal Infections: Virulence Factors, Immunity, and Prevention Strategies. *Trends in Microbiology* [online]. **25**(11), 919-921 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1016/j.tim.2017.05.013. ISSN 0966842X. Dostupné z:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0966842X17301270>

WHO Preferred Product Characteristics for Group B Streptococcus Vaccines. Initiative for Vaccine Research Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Dostupné z:

http://www.who.int/immunization/research/ppc-tpp/preferred_product_characteristics/en/

Seznam zkratek

AAFP	American Academy of Family Physicians
AAP	American Academy of Pediatrics
ACNM	American College of Nurse-Midwives
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ASM	American Society for Microbiology
ATB	Antibiotika
BMI	Body mass index
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CTFPHC	Canadian Task Force on Preventive Health Care
ČGPS	Česká gynekologicko-porodnická společnost
ČR	Česká republika
DEVANI	Design of a Vaccine Against Neonatal Infections
DM	Diabetes mellitus
EOGBS	Early onset GBS disease (časný GBS onemocnění)
GBS	Group B streptococcus
HIV	Human immunodeficiency virus
HPV	Human papillomavirus
IgG	Imunoglobulin G
JSOG	Japan Society of Obstetrics and Gynecology
LOGBS	Late onset GBS disease (pozdní GBS onemocnění)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSC	National Screening Committee
PA	Porodní asistentka
PDVAC	Product Development for Vaccines Advisory Committee
PROM	Preterm rupture of membranes (předčasný odtok plodové vody)
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologist
UK	United Kingdom (Spojené království)
USA	Spojené státy americké
WHO	World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)