

Invazivne okužbe novorojenčkov z bakterijo *Streptococcus agalactiae* v Sloveniji, 2003–2013

Invasive neonatal *Streptococcus agalactiae* infection in Slovenia, 2003–2013

Mateja Lasič,¹ Miha Lučovnik,¹ Maja Pavčnik,² Tina Kaparič,² Miha Ciringer,² Jana Lozar Krivec,³ Petja Fister,³ Gregor Nosan,³ Liza Lah,⁴ Irena Štucin Gantar,¹ Manica Mueller-Premru,⁵ Nataša Tul,¹ Samo Jeverica⁵

Izvilleček

Izhodišča: *Streptococcus agalactiae* (streptokok skupine B) je najpogostejši povzročitelj invazivnih okužb novorojenčkov v zahodnem svetu. V prispevku prikazujemo epidemiološke in klinične značilnosti invazivnih neonatalnih okužb s streptokokom skupine B v Sloveniji, 2003–2013.

Metode: Izvedli smo retrospektivno kohortno raziskavo. Vključili smo otroke, stare 0–90 dni, rojene v Sloveniji in hospitalizirane v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKCL). Primere smo iskali s pomočjo šifriranih diagnoz (MKB-10) in mikrobioloških podatkov o bakterijskih izolatih. Iz medicinske dokumentacije smo izluščili podatke o kliničnem poteku bolezni ter podatke o nosečnosti, porodu in ukrepih za preprečevanje okužb. Incidenca smo izračunali na podlagi podatkov o številu rojstev v Sloveniji in jo izrazili na 1000 živorojenih otrok.

Rezultati: V končni nabor in analizo smo vključili 144 otrok, 72,9 % (n = 105) na podlagi šifriranih diagnoz in 27,1 % (n = 39) na podlagi mikrobioloških podatkov. Med njimi je bilo 47,9 % (n = 69) deklic, 52,1 % (n = 75) dečkov. Med otroki z dostopnimi podatki je bilo 54,5 % (n = 73) donošenih in 45,5 % (n = 61) nedonošenih otrok. Zgodnjo invazivno okužbo je imelo 74,3 % (n = 107) otrok, od tega jih je 95,3 % (n = 102) zbolelo v prvih treh dneh po porodu. Izid bolezni je bil znan pri 134 otrocih. V času hospitalizacije je umrlo 4,5 % (n = 6) otrok. Ultrazvočno ugotovljeno periventrikularno levkomalacijo (PVL) ali intraventrikularno krvavitev 3. ali 4. stopnje (IVH 3/4) je imelo 17,9 % (n = 24) otrok. Težke posledice prebolele streptokokne okužbe (smrt ali PVL ali IVH 3/4) so bile prisotne pri skupaj 22,4 % (n = 30) otrocih. Ocenjena incidenca invazivne okužbe je znašala 0,72/1000 živorojenih otrok, od tega 0,53/1000 za zgodnji in 0,18/1000 za kasni tip. Dejavniki tveganja za zgodnjo invazivno okužbo novorojenčka so bili prisotni pri 47,9 % (n = 68) porodih. Obporodno antibiotično profilakso je prejelo skupaj 16,9 % (n = 24) porodnic.

Zaključki: Ugotovili smo visoko incidenca invazivnih okužb novorojenčkov s streptokokom skupine B v Sloveniji. Kljub nizki smrtnosti je bil delež otrok z UZ ugotovljeno patologijo visok. Uporaba obporodne antibiotične profilakse ob prisotnih dejavnikih tveganja, predvsem nedonošenosti, je bila nizka. Polovica bolnih otrok se je rodila materam brez dejavnikov tveganja. Potrebujemo celovit nacionalni program za preprečevanje tovrstnih okužb.

¹ Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni Klinični center Ljubljana, Ljubljana

² Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni Klinični center Ljubljana, Ljubljana

³ Klinični oddelek za neonatologijo, Univerzitetni Klinični center Ljubljana, Ljubljana

⁴ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni Klinični center Ljubljana, Ljubljana

⁵ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Samo Jeverica, e: samo.jeverica@mf.uni-lj.si

Ključne besede:

Streptococcus agalactiae; invazivna neonatalna okužba; incidenca; preventiva; Slovenija

Key words:

Streptococcus agalactiae; invasive neonatal infection; incidence; prevention; Slovenia

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2017; 86:493–506.

Prispelo: 30. 11. 2016
Sprejeto: 13. 6. 2017

DOI 10.6016/
ZdravVestn.2464

Abstract

Background: *Streptococcus agalactiae* (group B streptococcus, GBS) is the leading cause of invasive neonatal infections in the developed world. We present epidemiological and clinical characteristics of invasive GBS disease among Slovenian neonates between 2003 and 2013.

Methods: A retrospective cohort study was performed. Children aged 0–90 days with invasive GBS disease, born in Slovenia and hospitalized in the University Medical Centre Ljubljana were included. Cases were identified concurrently from (i) hospital and (ii) microbiological databases. Medical records from mothers and children were reviewed and relevant data extracted. The incidence rate was calculated based on the national vital statistics data and expressed per 1000 live births.

Results: Altogether, 144 children were included in the analysis, 72.9 % (n = 105) based on hospital database and 27.1 % (n = 39) based on microbiological database. Among them, 47.9 % (n = 69) were girls and 52.1 % (n = 75) boys. Among the cases with available data, 54.5 % (n = 73) were born at term and 45.5 % (n = 61) were preterm. Early-onset disease (0–6 days) was present in 74.3 % (n = 107) of patients; 95.3 % (n = 102) of them became ill during the first 3 days of life. Late-onset disease (7–90 days) was present in 25.7 % (n = 37) of patients. Outcome data was available for 134 children. Neonatal mortality rate was 4.5 % (n = 6). Periventricular leukomalacia (PVL) or intraventricular haemorrhages Grade III/IV (IVH 3/4) were detected in 17.9 % (n = 24). Severe outcomes (death or PVL or IVH 3/4) were detected in 22.4 % (n = 30) children. Cumulative incidence rate was 0.72/1000 live births; 0.53/1000 for early-onset and 0.18/1000 for late-onset disease. Risk factors for early-onset disease were present in 47.9 % (n = 68) mothers in labour. Intrapartum antibiotic prophylaxis was delivered to 16.9 % (n = 24) of mothers.

Conclusions: High incidence of invasive neonatal GBS disease was detected in Slovenia. Although low mortality was observed, brain pathology concordant with long-term adverse outcome was confirmed in a high proportion of patients. The application of intrapartum antibiotic prophylaxis in cases of known risk factors was suboptimal, especially among preterm deliveries. Approximately half of the patients were born to mothers without any risk factors. A comprehensive national strategy for the prevention of invasive GBS disease is warranted in Slovenia.

1. Uvod

Streptococcus agalactiae (streptokok skupine B) je po Gramu pozitivna bakterija, ki povzroča hude okužbe novorojenčkov in otrok do tretjega meseca starosti. Invazivne okužbe s streptokokom skupine B se v tem obdobju najpogosteje kažejo s klinično sliko pljučnice, sepse ali meningitisa. Po času nastanka jih pogosto razdelimo na zgodnje okužbe, ki nastanejo v starosti 0–6 dni in na kasne okužbe, ki nastanejo v starosti 7–90 dni (1). Zgodnje okužbe so običajno posledica vertikalnega prenosa bakterije z matere v času poroda (2), medtem ko je pri kasnih okužbah vir bakterije bolj raznolik in poleg matere vključuje tudi druge vire v domačem ali bolnišničnem okolju (3). Poleg hudih okužb otrok v zgodnjem življenjskem obdobju je strep-

tokok skupine B lahko tudi povzročitelj prezgodnjega poroda, mrtvorojenosti in okužb v poporodnem obdobju (4).

Kolonizacija z bakterijo pri nosečnicah je najpomembnejši in nujni pogoj za nastanek zgodnje okužbe pri novorojenčku. Bakterija lahko kolonizira nožnico, črevo ali sečni mehur nosečnice. Ocenjujejo, da je v svetovnem merilu stopnja kolonizacije nosečnic v povprečju 17 % in se glede na geografsko področje nekoliko razlikuje (5). Enako stopnjo kolonizacije smo ugotovili tudi v nedavni slovenski raziskavi (6). Med porodom se bakterija prenese na otroka pri 50 % koloniziranih nosečnic, od tega 1–2 % otrok razvije klinično sliko invazivne okužbe (1,7). Celokupna smrtnost zaradi invazivne okužbe s streptokokom

skupine B v povprečju znaša okoli 10 %, nekoliko večja je pri zgodnji obliki bolezni in nekoliko manjša pri pozni obliki bolezni (4). Velik delež otrok, po nekaterih ocenah tudi do 50 %, ima po preboleli okužbi motnje v razvoju ali trajne nevrološke posledice (3,8).

Preprečevanje prenosa bakterije in nastanka bolezni pri novorojenčku temeljita na uporabi obporodne antibiotične profilakse, s katero uspemo preprečiti okoli 90 % vseh zgodnjih invazivnih okužb (7,9). Z intravenskim dajanjem antibiotika med porodom želimo doseči čim višjo koncentracijo antibiotika pri materi in novorojenčku. Obporodna antibiotična profilaksa je najbolj učinkovita pri nosečnicah, ki so prejele ustrezni antibiotik več kot štiri ure pred rojstvom otroka (10). Lahko jo prejmejo bodisi nosečnice z znanimi dejavniki tveganja za okužbo novorojenčka (tj. prezgodnji porod, dolg razpok plodovih ovojev, povišana telesna temperatura med porodom, bakteriurijska s streptokokom skupine B v času nosečnosti ali okužba otroka s streptokokom skupine B v prejšnji nosečnosti) ali nosečnice z ugotovljeno kolonizacijo (11). Kolonizacijo ugotavljamo z mikrobiološkimi metodami v pozni nosečnosti, najpogosteje med 35. in 37. tednom nosečnosti ali v času poroda. Obporodna antibiotična profilaksa na osnovi kolonizacije je za okoli 50 % bolj učinkovit način preprečevanja zgodnje okužbe novorojenčka od profilakse na osnovi dejavnikov tveganja (11,12). Aktivno ugotavljanje kolonizacije nosečnic je povezano z višjimi neposrednimi stroški, zato je uresničevanje odvisna od stopnje in organiziranosti zdravstvenega varstva in se med državami razlikuje. Združene države Amerike najdlje preprečujejo tovrstne okužbe. Po uvedbi priporočil in njihovi optimizaciji je incidenca zgodnje neonatalne sepse padla z 1,7/1000 živorojenih otrok v zgodnjih 90.

letih prejšnjega stoletja na okoli 0,4/1000 v današnjem času (1).

Pri oceni incidence bolezni in brejena okužbe s streptokokom skupine B se srečujemo s številnimi težavami tako organizacijske kakor tudi metodološke narave (4). Slovenija pri tem ni nikakršna izjema. Incidence tovrstnih okužb do sedaj nismo sistematično spremljali. Na podlagi nekaterih omejenih mikrobioloških podatkov smo lahko sklepali, da so te okužbe tudi v Sloveniji pomemben javnozdravstveni problem. V 8-letnem obdobju 2005–2012 je bil streptokok skupine B z 51 % najpogostejši bakterijski izolat iz krvi ali likvorja pri otrocih, starih 0–3 dni (13,14). Aktivno ugotavljanje kolonizacije nosečnic s streptokokom skupine B v Sloveniji ni del nacionalnega programa predporodnega varstva (15). Opažamo pa, da nekatere nosečnice opravijo testiranje samoplačniško (6). Ob tem ne poznamo incidence invazivnih neonatalnih streptokoknih okužb pri nas. Prav tako ne vemo, kolikšen delež neonatalne obolevnosti in umrljivosti je v Sloveniji povezan s temi okužbami. Ti podatki so osnova za odločitev o najboljši strategiji preprečevanja tovrstnih okužb v katerem koli okolju.

Namen raziskave je bil celostno ovrednotiti problem neonatalnih okužb s streptokokom skupine B v Sloveniji v 11 letnem obdobju, od leta 2003 do leta 2013.

2. Metode

2.1. Zasnova raziskave in preučevana populacija

Pred pričetkom raziskave smo organizirali delovno skupino, ki so jo sestavljali zdravniki specialisti ginekologije in porodništva, intenzivne medicine, pediatrije, infektologije in klinične mikrobiologije. Skupina se je seznanila z

doslej znanimi podatki, opredelila razsežnost problema ter določila nabor podatkov o otrocih in nosečnicah, ki smo jih vključili v raziskavo. Zasnovali smo retrospektivno kohortno raziskavo. Preučevali smo kohorto otrok, rojenih med januarjem 2003 in decembrom 2013, ki so bili hospitalizirani na treh oddelkih Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani (UKCL), kjer zdravijo otroke s tovrstnimi okužbami oziroma omogočajo intenzivno zdravljenje: Kliničnem oddelku (KO) za perinatologijo Ginekološke klinike (KOP), KO za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo (KOOKIT) in KO za neonatologijo (KON) Pediatrične klinike. Zbiranje nabora bolnikov je potekalo v več fazah. V prvi fazi smo za omenjeno obdobje poiskali bolne otroke na podlagi šifrirane diagnoze (16) v bolnišničnem informacijskem sistemu. Vključili smo vse otroke s šiframi, ki bi lahko vključevale invazivno okužbo s streptokokom skupne B (osnovne šifre: G00.2, P23.3, P36.0, dodatne šifre: A40.1, A49.1, B95.1, G00.9, J15.3, P23.9, P36.9, P39.9). V drugi fazi smo bolne otroke poiskali s pomočjo mikrobioloških podatkov o bakterijskih izolatih bolnikov iz baze podatkov Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani (IMI), ki je vsebovala vse bakterijske izolate od leta 2006 dalje. V začetni nabor smo vključili otroke, stare < 90 dni, pri katerih smo osamili streptokok skupine B iz invazivnih kužnin (tj. hemokultura, likvor, aspirat sapnika). Oba nabora otrok smo združili, izločili dvojnike ter pripravili končni nabor bolnikov, za katere smo pridobili popis bolezni in porodni zapisnik.

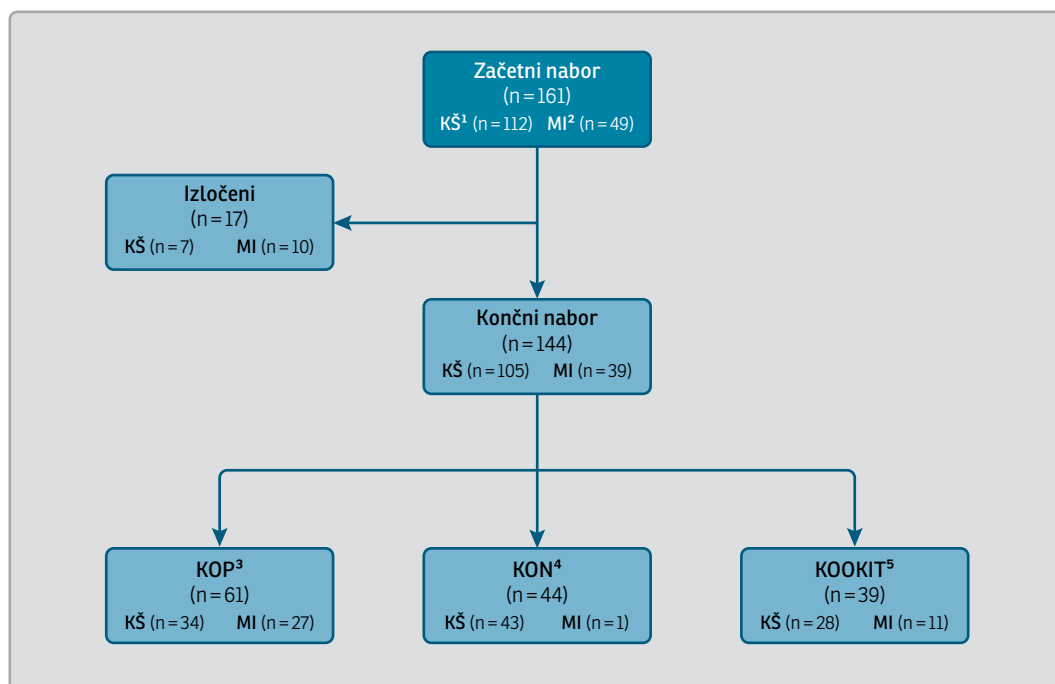
2.2. Zbiranje podatkov

Iz popisov bolezni otrok smo zbrali osnovne demografske podatke, podatke

o kliničnem poteku, zdravljenju in izidu bolezni, vključno s podatki o mikrobiološki diagnostiki. Iz porodnega zapisnika smo pridobili podatke o poteku nosečnosti in poroda, vključno s podatki o prisotnosti dejavnikov tveganja za zgodnjo okužbo novorojenčka, testiranju kolonizacije in rezultatu ter obporodne antibiotične profilakse in njeni ustreznosti. Pred pregledovanjem medicinske dokumentacije smo pripravili enoten obrazec za zbiranje podatkov. Popise je pregledovala ena raziskovalka (ML1). V primeru nejasnih zapisov so celotno medicinsko dokumentacijo pregledali skupaj trije raziskovalci (ML1, ML2 in SJ) ter se odločili o vključitvi bolnikov in o interpretiranju zapisov. Manjkajoče podatke o otrocih, ki niso bili rojeni v Porodnišnici Ljubljana, smo dopolnili s podatki iz porodnih zapisnikov, ki so nam jih posredovale porodnišnice, kjer so bili otroci rojeni. Pridobljene podatke smo vnesli v pripravljeno Excelovo tabelo, jih prečistili in pripravili za statistično obdelavo.

2.3. Ocena incidence in statistična obdelava

Pri oceni incidence invazivne streptokokne okužbe pri novorojenčkih in otrocih, starih < 90 dni, smo predpostavili, da se kritično bolni otroci iz vseh slovenskih porodnišnic zdravijo v UKCL in da mariborska porodnišnica, ki v povprečju opravi desetino vseh porodov v Sloveniji, kritično bolne otroke zdravi v svojem terciarnem centru. Oceno incidence smo izračunali tako, da smo število vključenih bolnikov delili s številom vseh porodov v Sloveniji, zmanjšanim za 10 %. Podatke o številu živorojenih otrok v Sloveniji smo pridobili v Statističnem letopisu Republike Slovenije za leta od 2003 do 2013. Pridobljen količnik smo izrazili na 1000 živorojenih otrok v enem letu.



Slika 1: Vključeni in izključeni otroci.

1 KŠ – Otroci, vključeni glede na klinični šifrant MKB-10 (16); 2 MI – Otroci, vključeni glede na mikrobiološki rezultat; 3 KOP – Klinični oddelek za perinatologijo; 4 KON – Klinični oddelek za neonatologijo; 5 KOOKIT – Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo.

Statistično obdelavo podatkov smo opravili s pomočjo statističnega paketa IBM SPSS Statistics, različica 21 (IBM Corporation, Armonk, ZDA). Za statistični opis vzorca smo uporabili povprečno vrednost, mediano in razpon vrednosti. Za primerjavo deležev v dveh podskupinah smo uporabili hi-kvadrat test. Za statistično pomembno razliko smo upoštevali vrednost $p < 0,05$.

2.4. Etična komisija

Izvedbo raziskave je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (št. soglasja 0120–196/2015–2).

3. Rezultati

3.1. Otroci

3.1.1. Vključeni in izključeni otroci

V osnovni nabor bolnikov smo vključili 161 živorojenih otrok, od tega 69,6 %

($n = 112$) na podlagi šifrirane diagnoze in 30,4 % ($n = 49$) na podlagi mikrobioloških podatkov. Po pregledu popisov smo iz osnovnega nabora izločili 10,6 % ($n = 17$) bolnikov, pri katerih niso bila izpolnjena vključitvena merila za invazivno streptokokno okužbo. Pri 10 otrocih nismo uspeli pridobiti medicinske dokumentacije, 2 otroka sta imela sepso, ki jo je povzročil *Staphylococcus aureus*, 2 otroka sta imela lokalizirano okužbo, povzročeno s *S. agalactiae*, 1 otrok je imel sepso, povzročeno s *Staphylococcus epidermidis*, pri enem otroku je šlo za kolonizacijo s *S. agalactiae* in pri enem za mikrobiološko neopredeljen klinični sum okužbe. V končni nabor in analizo smo tako vključili 144 otrok, od tega 72,9 % ($n = 105$) na podlagi šifrirane diagnoze in 27,1 % ($n = 39$) na podlagi mikrobioloških podatkov. Med vključenimi otroki je bilo 42,4 % ($n = 61$) otrok hospitaliziranih na KOP, 30,6 % ($n = 44$) na KON in 27,1 % ($n = 39$) na KOOKIT

(Slika 1). Največ vključenih otrok je bilo rojenih v ljubljanski porodnišnici, in sicer 51,7 % (n = 73), v postojnski porodnišnici je bilo rojenih 12,7 % (n = 18) otrok, v celjski porodnišnici 11,3 % (n = 16), v slovenjegraški porodnišnici 7,8 % (n = 11) otrok in v novomeški porodnišnici 4,2 % (n = 6) otrok. Brežiška, izolska, jeseniška,

Tabela 1: Demografski podatki otrok z invazivno okužbo s streptokokom skupine B v Sloveniji v obdobju 2003–2013.

Demografski parameter	Zgodnja okužba ¹		Pozna okužba ²		Skupaj		Vrednost p*
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Spol							
Skupaj	107	(74,3)	37	(25,7)	144	(100,0)	
Dečki	56	(52,3)	19	(51,4)	75	(52,1)	0,918
Deklice	51	(47,7)	18	(48,6)	69	(47,9)	
Donošenost (n=134)							
Nedonošeni (< 37 tednov)	38	(37,3)	23	(71,9)	61	(45,5)	0,001
Donošeni (≥ 37 tednov)	64	(62,7)	9	(28,1)	73	(54,5)	
Porodna teža (n=141)							
<2500 g	30	(28,3)	21	(60,0)	51	(36,2)	0,001
≥2500 g	76	(71,7)	14	(40,0)	90	(63,8)	
Porodnišnica ³ (n=141)							
Ljubljana	48	(44,8)	25	(73,5)	73	(51,7)	0,078
Postojna	16	(14,9)	2	(5,8)	18	(12,7)	
Celje	12	(11,2)	4	(11,7)	16	(11,3)	
Slovenj Gradec	10	(9,3)	1	(2,9)	11	(7,8)	
Novo mesto	6	(5,6)	0	(0,0)	6	(4,2)	
Druga ⁴	15	(14,0)	2	(5,8)	17	(12,0)	
Oddelek zdravljenja ⁵							
KO za perinatologijo	48	(44,9)	13	(35,1)	61	(42,4)	0,581
KO za neonatologijo	31	(29,0)	13	(35,1)	44	(30,6)	
KO otroško kirurgijo in intenzivno terapijo	28	(26,2)	11	(29,7)	39	(27,1)	
Vključitev na podlagi							
Kliničnega šifriranja (KŠ) ⁶	81	(75,7)	24	(64,9)	105	(72,9)	0,201
Mikrobiološkega izolata (MI) ⁷	26	(24,3)	13	(35,1)	39	(27,1)	

1 Zgodnja invazivna okužba s streptokokom skupne B (0–6 dni); 2 Pozna invazivna okužba s streptokokom skupine B (7–90 dni); 3 Matična porodnišnica, v kateri se je začel porod; 4 Druga: porodnišnice z < 6 bolnimi otroki: Kranj (n=5), Izola (n=4), Jesenice (n=2), Trbovlje (n=2), Murska Sobota (n=1), Nova Gorica (n=1), Ptuj (n=1), Brežice (n=1); 5 Oddelek zdravljenja v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana; 6 Vključeni na podlagi šifriranja po Mednarodni klasifikaciji bolezni 10, Avstralska modifikacija (16).; 7 Vključeni na podlagi osamljenega invazivnega izolata iz krvi, likvorja ali aspirata požiralnika v obdobju 0–90 dneva starosti; KO klinični oddelek; * Hi-kvadrat test (Pearsonova dvostranska testna statistika).

kranjska, murskosoboška, novogoriška, ptujška in trboveljska porodnišnica so prispevale vsaka manj kot 6 bolnikov, skupno pa 12,0 % ($n = 17$) bolnih otrok. Pri treh otrocih nismo imeli podatka o porodnišnici rojstva.

3.1.2. Demografski podatki otrok

Osnovni demografski podatki in nekatere značilnosti končnega nabora bolnikov so predstavljeni v Tabeli 1. V končnem naboru bolnih otrok je bilo 47,9 % ($n = 69$) deklic in 52,1 % ($n = 75$) dečkov. Podatek o gestacijski starosti je bil dostopen za 93,1 % ($n = 134$) otrok, ki so bili rojeni povprečno v 35. tednu nosečnosti (23.–41. teden nosečnosti, mediana 37. teden nosečnosti). Donošeni je bilo 54,5 % ($n = 73$) in nedonošenih 45,5 % ($n = 61$) otrok. Porodna teža je bila znana pri 97,9 % ($n = 141$) otrok in je v povprečju znašala 2.705 gramov (500–5.320 gramov, mediana 2.980 gramov).

3.1.3. Klinične značilnosti in izid bolezni

Podatki o zdravljenju in izidu bolezni pri novorojenčkih so prikazani v Tabeli 2. Zgodnjo invazivno okužbo je imelo 74,3 % ($n = 107$) otrok, od tega jih je 95,3 % ($n = 102$) zbolelo v prvih treh dneh po porodu. Zgodnja oblika okužbe je bila pogostejše prisotna pri donošeni otrocih, medtem ko je bila pozna okužba pogostejša med nedonošenimi. Delež mikrobiološko potrjenih okužb je znašal 98,6 % ($n = 142$). Pri tem je bil *S. agalactiae* osamljen iz invazivnih kužnin pri 67,6 % ($n = 96$) otrok, medtem ko je bil ob tipični klinični sliki osamljen streptokok iz površinskih kužnin pri 32,3 % ($n = 46$) otrok.

Med 144 vključenimi otroki smo pri 83,3 % ($n = 120$) otrok na podlagi popisov lahko ocenili prisotnost sindroma sistemskega vnetnega odziva – SIRS (*angl.* systemic inflammatory respon-

se syndrome). Merila za SIRS so bila izpolnjena pri 70,8 % ($n = 85$) otrok in sicer približno v enakem deležu v skupini zgodnjih (70,5 %) in poznih okužb (71,9 %). Klinična slika meningitisa je bila pogostejša v skupini poznih okužb (37,8 % proti 8,4 %); $p < 0,001$). Delež klinične slike pljučnice glede na pridobljene podatke iz popisov nismo mogli zanesljivo opredeliti.

Antibiotično zdravljenje so med zdravljenjem prejemali vsi otroci. Podatek o trajanju antibiotičnega zdravljenja je bil dostopen pri 79,9 % ($n = 115$) otrocih. Med njimi je 24,3 % otrok prejelo antibiotik do 7 dni. Večina je antibiotično zdravljenje prejela dlje časa (75,7 %).

Mehansko predihavanje zaradi katerega koli vzroka je potrebovalo 54,2 % ($n = 78$) zbolelih otrok, pogostejše v skupini otrok s pozno okužbo (70,3 % proti 48,6 %; $p = 0,016$). Več kot 7 dni je mehansko predihavanje prejelo 46,2 % zbolelih otrok. Hemodinamsko podpora z vazopresorji je potrebovalo 33,8 % ($n = 46$) otrok, pri čemer se deleži med zgodnjo in pozno okužbo niso razlikovali. V času hospitalizacije je umrlo 4,5 % ($n = 6$) otrok (2,1–9,4 %). Ultrazvočna preiskava glave je bila v času hospitalizacije opravljena pri 87,5 % ($n = 126$) otrocih. Periventrikularno levkomalacija (PVL) je imelo 18,3 % ($n = 23$) otrok, intraventrikularno krvavitev 3. ali 4. stopnje (IVH 3/4) 4,8 % ($n = 6$) otrok, pri 15,1 % ($n = 19$) otrok je bila prisotna druga ultrazvočna patologija možganskih struktur. Težke posledice prebolele streptokokne okužbe (smrt ali PVL ali IVH 3/4) so bile prisotne pri 22,4 % ($n = 30$) otrok, in sicer brez razlik v deležu med zgodnjo in pozno okužbo.

3.1.4. Incidenca invazivne okužbe

V Sloveniji se je po podatkih Statističnega letopisa Republike Slovenije v letih od 2003 do 2013 rodilo 223.206 živoro-

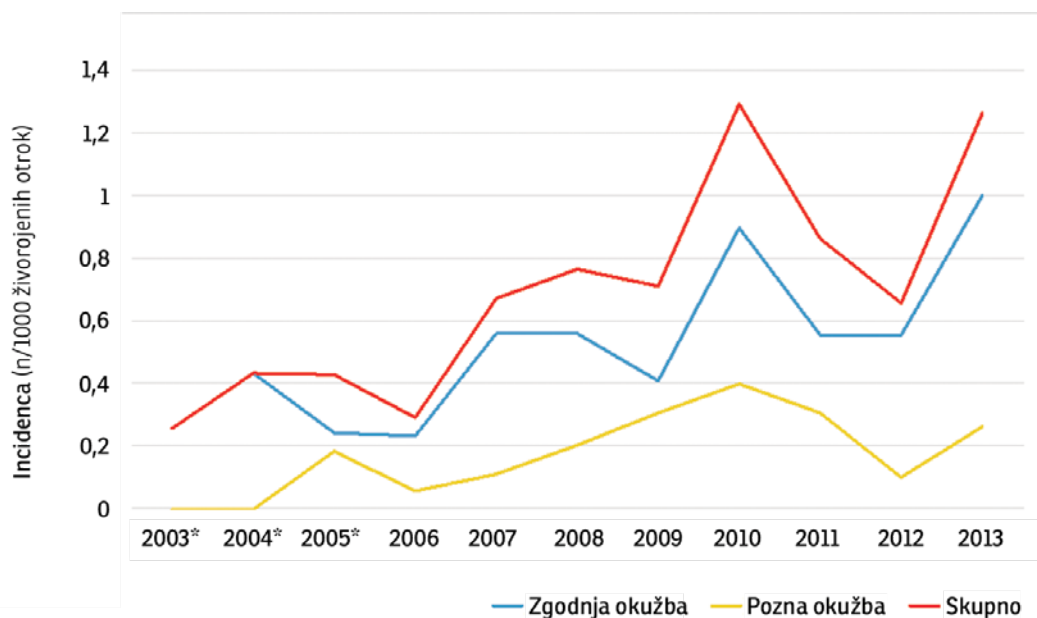
jenih otrok; od tega v porodnišnicah, ki gravitirajo v UKCL, 200.885 (= 90 %) otrok. Tako ocenjena incidenca invazivne okužbe s streptokokom skupine B je v povprečju znašala 0,72/1000 (0,65–0,77/1000) živorojenih otrok. Od tega in-

cidenca zgodnjega tipa okužbe 0,53/1000 (0,46–0,60/1000) in incidenca poznega tipa okužbe 0,18/1000 (0,14–0,24/1000) živorojenih otrok. Incidenca okužb po posameznih letih je prikazana na Sliki 2.

Tabela 2: Klinični potek invazivnih okužb s streptokokom skupine B v Sloveniji v obdobju 2003–2013.

Klinični parameter	Zgodnja okužba ¹		Pozna okužba ²		Skupno		Vrednost <i>p</i> *
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Tip invazivne bolezni							
Skupaj	107	(74,3)	37	(25,7)	144	(100,0)	
Meningitis	9	(8,4)	14	(37,8)	23	(16,0)	<0,001
Sepsa ³ (n=120)	62/88	(70,5)	23/32	(71,9)	85/120	(70,8)	0,880
Trajanje antibiotične terapije (n=115)							
≤7 dni	25	(30,1)	3	(9,4)	28	(24,3)	0,020
>7 dni	58	(69,9)	29	(90,6)	87	(75,7)	
Mehansko predihavanje (n=144)							
Da	52	(48,6)	26	(70,3)	78	(54,2)	0,023
≤7 dni	33	(63,5)	9	(34,6)	42	(53,8)	0,016
>7 dni	19	(36,5)	17	(65,4)	36	(46,2)	
Vazopresorji (n=136)							
Ne	67	(66,3)	23	(65,7)	90	(66,2)	0,947
Da	34	(33,7)	12	(34,3)	46	(33,8)	
Ultrazvočni pregled glave (n=126)							
Normalno	64	(66,7)	14	(46,7)	78	(61,9)	0,049
PVL ⁴	16	(16,7)	7	(23,3)	23	(18,3)	0,409
IVH 3/4 ⁵	4	(4,2)	2	(6,7)	6	(4,8)	0,575
Druga patologija ⁶	12	(12,5)	7	(23,3)	19	(15,1)	0,148
Izid bolezni (n=134)							
Smrt	4	(4,0)	2	(6,1)	6	(4,5)	0,613
PVL ali IVH 3/4	18	(17,8)	6	(16,2)	24	(17,9)	0,963
Smrt ali PVL ali IVH 3/4	22	(21,8)	8	(24,2)	30	(22,4)	0,768
Smrt ali katerakoli patologija na UZ glave	30	(29,7)	17	(51,5)	47	(35,1)	0,023

1 Zgodnja invazivna okužba s streptokokom skupne B (0–6 dni); 2 Kasna invazivna okužba s streptokokom skupine B (7–90 dni); 3 Pri klinični oceni sepsa smo upoštevali prisotnost kliničnih znakov sindroma sistemskega vnetnega odziva – SIRS (angl. systemic inflammatory response syndrome) in prisotnosti etiologije. Podatki dostopni pri 120 otrokih; 4 PVL periventrikularna levkomalacija; 5 IVH 3/4 intraventrikularna krvavitev 3. do 4. stopnje; 6 Druga patologija: znaki inzulta, ishemije, atrofije, meningitisa, vaskulopatij, higroma, difuznih okvar možganovine in drugo; * Hi-kvadrat test (Pearsonova dvostranska testna statistika).



Slika 2: Gibanje incidence invazivnih okužb s streptokokom skupine B v Sloveniji v letih 2003–2013. *Zgodnja (invazivna) okužba s streptokokom skupine B (0–6 dni); Pozna (invazivna) okužba s streptokokom skupine B (7–90 dni); Skupno: zgodnja + pozna invazivna okužba; * Vključeni samo bolniki na podlagi kliničnega šifrant.*

3.2. Matere in porodi

3.2.1. Demografski podatki mater

Skupaj se je 144 otrok vključenih v končni nabor otrok rodilo 142 materam. Njihova povprečna starost je bila 29 let (17–42 let). Tip poroda je bil znan pri 91,5 % (n = 130) materah. Z vaginalnim porodom se je končalo 71,8 % (n = 102) nosečnosti, medtem ko je bil carski rez opravljen pri 19,7 % (n = 28) materah. Večina nosečnosti, 83,1 % (n = 118), je bila enoplodnih. V 56,3 % (n = 80) je šlo za prvi porod, v 26,1 % (n = 37) za drugi porod in v 8,4 % (n = 12) za tretji oz. peti porod.

Dejavniki tveganja za zgodnjo invazivno okužbo novorojenčka so bili prisotni pri 47,9 % (n = 68) porodih. Pri 41,5 % (n = 59) je bil prisoten en dejavnik, pri 5,6 % (n = 8) dva dejavnika in pri 6,3 % (n = 9) trije ali štirje dejavniki tveganja. Najpogostejše je šlo za nedonošenost, in

sicer v 41,5 % (n = 59) primerih, med katerimi je bilo 32,2 % (n = 19) t.i. poznih nedonošenosti (34. do 36. teden gestacije). Razpok plodovih ovojov, daljši od 18 ur, je bil prisoten pri 12,0 % (n = 17) porodov, v enem primeru je imela porodnica povišano telesno temperaturo > 38 °C v času poroda oziroma je bila zabeležena okužba s streptokokom skupine B v prejšnji nosečnosti. Nobenega dejavnika tveganja nismo ugotovili pri 50,0 % (n = 71) porodih. Podatkov o dejavniki tveganja nismo imeli za 2,1 % (n = 3) porodov. Ugotavljanje kolonizacije z odvzemom brisa nožnice ali nožnice in zadnjika v pozni nosečnosti (35. do 37. teden) je bilo opravljeno pri 1,4 % (n = 2) porodih. Pri 97,2 % (n = 138) porodih kolonizacije niso ugotavljali, medtem ko za 1,4 % (n = 2) poroda podatki o ugotavljanju kolonizacije niso bili na voljo. Dejavniki tveganja za okužbo in preventivni ukrepi so navedeni v Tabeli 3.

Obporodno antibiotično profilakso je skupno prejelo 16,9 % (n = 24) porodnic. Med njimi je 19 porodnic imelo ugotovljen najmanj en dejavnik tveganja, 2 porodnici pa sta imeli ugotovljeno kolonizacijo s streptokokom skupine B med 35. in 37. tednom nosečnosti. Pri treh porodicah razlog uporabe antibiotika ni bil poznan. Ustrezno vrsto in odmere antibiotika glede na priporočila ameriškega Centra za nadzor bolezni je prejelo 25,0 % (n = 6) porodnic, med katerimi sta samo dve porodnici antibiotik prejeli več kot 4 ure pred rojstvom otroka, torej sta prejeli ustrezno profilakso. Najpogostejša neustrezna obporodna antibiotična profilaksa je bila s cefazolinom v odmerku 1 g / 8 h, kar je polovična priporočena doza cefazolina za preprečevanje zgodnje neonatalne sepse s streptokokom skupine B. Izmed 54 nosečnic, pri katerih je bil prisoten najmanj en dejavnik tveganja in smo ob tem imeli podatek o uporabi obporodne antibiotične profilakse, jih je

35,2 % (n = 19) to tudi prejelo. Profilakso sta prejeli tudi obe nosečnici, pri katerih je bil odvzet bris za ugotavljanje kolonizacije, ki je bil pri obeh pozitiven.

4. Razpravljanje

V prispevku predstavljamo rezultate multidisciplinarne in celostno zasnovane raziskave o epidemiologiji, kliničnem poteku in preventivnih vidikih invazivne okužbe s streptokokom skupine B pri novorojenih in otrocih, starih do 90 dni v Sloveniji, v enajstletnem obdobju od 2003 do 2013. Gre za prvo takó obsežno raziskavo pri nas. V raziskavi smo ocenili, da je incidenca invazivnih streptokoknih okužb v tej skupini bolnikov visoka in znaša 0,72/1000 živorojenih otrok, smrtnost pa je primerljiva s podatki iz literature (1,8,18) in znaša 4,5 %. Pri vprašanju preprečevanja okužbe smo ugotovili, da se je slaba polovica zbolelih otrok rodila materam, pri katerih so bili

Tabela 3: Dejavniki tveganja za okužbo ploda v skupini porodnic (n=142), katerih otroci so zboleli za invazivno okužbo s streptokokom skupine B v Sloveniji v obdobju 2003–2013.

	Porodnica		Obporodna antibiotična profilaksa (OAP)		Ustrezna izbira OAP ¹		Ustrezna izbira OAP >4 ure od rojstva	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dejavnik tveganja								
≥ 1 pozitiven dejavnik	68	(47,9)	19	(35,2) ^A	5	(9,3) ^A	2	(3,7) ^A
Nedonošenost	59	(41,5)	17	(37,0) ^B	5	(10,7) ^B	2	(4,3) ^B
Razpok mehurja > 18 ur	17	(12,0)	9	(56,3) ^C	1	(6,3) ^C	0	(0,0) ^C
Temperatura > 38 °C	1	(0,7)	1	(100,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Okužba v prejšnji nosečnosti	1	(0,7)	1	(100,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Bakteriurija s streptokokom B ²	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Kolonizacija (35. do 37. teden)								
Bris opravljen	2	(1,4)	2	(100,0)	2	(100,0)	0	(0,0)
Kolonizacija potrjena	2	(1,4)	2	(100,0)	2	(100,0)	0	(0,0)

¹ Ustrezna vrsta in doze antibiotikov po priporočili ameriškega Centra za nadzor bolezni (1); ² Bakteriurija s streptokokom skupine B kadar koli v nosečnosti; ^A Podatek o uporabi profilakse dostopen pri 81,8 % (n=54) porodnic; ^B Podatek o uporabi profilakse dostopen pri 80,7 % (n=46) porodnic; ^C Podatek o uporabi profilakse dostopen pri 94,1 % (n=16) porodnic.

prisotni dejavniki tveganja in je zgolj slaba desetina upravičenih porodnic prejela ustrezno in obporodno antibiotično profilakso. In obratno, pri dobri polovici zbolelih otrok dejavniki tveganja niso bili prisotni. Obporodno antibiotično profilakso, najbolj učinkovit način za preprečevanje prenosa bakterije na otroka, bi njihove matere lahko prejele le na podlagi aktivnega ugotavljanja kolonizacije v nosečnosti. Z rezultati smo dobili prvi vpogled na zelo široko in pomembno področje preprečevanja invazivnih okužb s streptokokom skupine B v Sloveniji, ki nam bodo služili kot osnova za nadaljnje ukrepe na tem področju.

Našo raziskavo smo zastavili kot retrospektivno študijo, pri čemer smo večino podatkov pridobili iz medicinske dokumentacije. Tovrstni način zbiranja podatkov je težaven, saj smo pogosto pričala dejstvu, da posameznih iskanih podatkov med zapisi ni mogoče najti oz. so zapisani na različne načine, zato jih je težko primerjati ter tolmačiti. Kljub temu smo bili s količino pridobljenih podatkov zadovoljni, saj manjkajoči delež podatkov za posamezno spremenljivko večinoma ni presegal 10 %.

Pri oceni incidence je potrebno posebno pozornost nameniti števcu. Glede na heterogeno prakso šifriranja posameznih oddelkov smo v naši raziskavi v začetni nabor vključili tako otroke z naborom specifičnih in manj specifičnih šifer MKB-10 klasifikacije, kakor tudi otroke, pri katerih so v mikrobiološkem laboratoriju osamili invazivni izolat, ki sovpada z diagnozo. Na ta način smo se izognili izgubi bolnih otrok, ki ne bi bili ustrezno šifrirani. V drugem delu izbirnega postopka smo s pregledom popisov izločili napačno šifrirane otroke. Kljub temu je potrebno dodati, da smo imeli mikrobiološke podatke na voljo samo od leta 2006 dalje, zaradi česar menimo, da smo incidenco predvsem v pr-

vih letih raziskave podcenili, kar lahko vidimo tudi na grafičnem prikazu gibanja incidence po letih na Sliki 2. Poleg tega je možno, da se je manjša skupina otrok z manj hudo potekajočo invazivno okužbo s streptokokom skupine B združila v regionalnih porodnišnicah in jih zato nismo vključili v raziskavo. Pri oceni imenovalca smo si pomagali s podatki Statističnega urada Republike Slovenije, zato menimo, da je bila tukaj možnost vnosa napak minimalna. Incidenca 0,72/1000 (0,65–0,77) živorojenih otrok za oba tipa invazivnih okužb, 0,53/1000 (0,46–0,60) za zgodnji in 0,18/1000 (0,14–0,24) za pozni tip, je primerljiva s podatki iz sorodnih kliničnih kontekstov oziroma jih celo nekoliko presega. Tako so v nedavni metaanalizi Edmonda in sod. globalno skupno incidenco boleznih ocenili na 0,53/1000 živorojenih otrok (0,44–0,62), 0,43/1000 za zgodnji (0,37–0,49) in 0,24/1000 za pozni tip invazivnih okužb (0,17–0,30) (4). Naša ugotovljena incidenca je bila višja tudi v primerjavi s podskupino evropskih raziskav iz pričujoče metaanalize (0,57/1000; 0,44–0,71). Nizozemski longitudinalni podatki o incidenci invazivne okužbe s streptokokom skupine B pri novorojenčkih v zadnjih 25 letih kažejo, da se je njihova incidenca v zadnjem obdobju povečala kljub številnim preventivnim ukrepom, kot so aktivno ozaveščanje, aktivno ugotavljanje kolonizacije in uporaba obporodne antibiotične profilakse (17). Dinamiko porasta incidence v tej raziskavi pripisujejo spremembam v populaciji sevov streptokokov skupine B, ki so jih osamili v kasnejšem obdobju, in prevladi nekaterih domnevno bolj virulentnih sevov serotipa III klonskega kompleksa 17 (cc-17). Iz naših podatkov lahko na Sliki 2 vizualno ocenimo nekoliko višjo incidenco v zadnjih letih opazovanega obdobja, vendar moramo pri interpretiranju upoštevati, da smo od

leta 2006 nabor primerov v števcu razširili. Poleg tega v Sloveniji ne izvajamo serotipizacije in molekularne tipizacije invazivnih izolatov streptokoka skupine B, zato podatkov prisotnosti in pogostosti okužb s streptokokom skupine B cc-17 ne poznamo. Vsekakor pa pridobljeni podatki odpirajo številna vprašanja tudi na področju mikrobiološke opredelitve sevov, ki povzročajo invazivne okužbe.

Umrljivost novorojenčkov zaradi okužb se je v zadnjih tridesetih letih bistveno znižala in v razvitem svetu ne presega 10 % (1,17). V naši raziskavi je bila smrtnost zaradi obeh tipov bolezni v času hospitalizacije nizka < 5 % (4,5 %; 2,1–9,4 %) in se med njima ni razlikovala. Nizko smrtnost pripisujemo dobri obravnavi teh otrok v Sloveniji, vendar je interval zaupanja zelo širok. Na drugi strani so tovrstne okužbe vzrok za številne pozne zaplete, ki se po nekaterih podatkih lahko pojavijo v do 50 % primerov (8,18,19). V naši raziskavi je imelo ultrazvočno ugotovljeno patologijo možganov, ki je povezana s poznimi zapleti, 17,9 % otrok (Tabela 2). Različne oblike poškodb živčevja, ki nastanejo ob prebolevanju sistemske streptokokne okužbe, se izrazijo z dolgoročnimi posledicami v otrokovem umskem in gibalnem razvoju. Pozni zapleti so pogostejši, kadar se okužba kaže s klinično sliko meningitisa, pogostejšo pri poznem tipu okužbe (8). V naši raziskavi smo prišli do podobnih zaključkov, ko smo pri patologiji, poleg smrti/PVL/IVH 3/4, upoštevali tudi ostale nenormalne znake ob UZ pregledu možganskih struktur ($p = 0,023$). Pri interpretiranju podatkov, pridobljenih s slikovnimi preiskavami, moramo biti previdni, saj je njihova specifičnost nizka. Za zanesljivo oceno poznih posledic okužbe bi morali otroke slediti z ustreznimi kliničnimi in nevrološkimi testi. Glede na naše podatke bi bile lahko pozne posledice pomemben del celokupne-

ga bremena invazivnih okužb s streptokokom skupine B pri nas.

V naši raziskavi smo ugotovili zelo slabo upoštevanje priporočil glede uporabe obporodne antibiotične profilakse. Napake so se pojavljale v vseh fazah tega procesa. In sicer je samo dobra tretjina porodnic, ki so imele prisoten najmanj en dejavnik tveganja, antibiotično profilakso dejansko prejela, večina izmed njih v neustreznem odmerku in prekratek čas. Podatki raziskave kažejo, da sta samo dve porodnici, katerih otroka sta zbolela, prejeli povsem ustrezno obporodno antibiotično profilakso. V teh dveh primerih je bila torej profilaksa neučinkovita, pri čemer je prvi otrok zbolel za zgodnjo, drugi pa za pozno invazivno okužbo. Napake pri uresničevanju preventivnih programov niso nikakršna posebnost in so bistveno pogostejše pri preventivi, ki temelji na dejavnikih tveganja (1,11). Pojavljajo pa se tudi pri sicer boljšem načinu preventive s presejanjem vseh nosečnic. V nedavni raziskavi Verani in sod. so na primer ugotovili, da je prišlo do napake kjer koli v poteku preventive pri 57 % zbolelih otrok (20). Pri tem želimo poudariti dejstvo, da je sledenje ustreznosti postopkov in ozaveščanje vseh vpletenih nujen pogoj za uspešnost katerega koli preventivnega programa za preprečevanja zgodnjih okužb s streptokokom skupine B in da vseh okužb z obstoječimi preventivnimi metodami ne bomo mogli preprečiti.

Naša raziskava ima nekatere pomanjkljivosti. Vanjo smo vključili samo otroke, ki so se zdravili v UKCL. Zaradi tega dejstva lahko govorimo zgolj o oceni incidence za celotno Slovenijo. Napaka te ocene lahko izvira tako iz ocene števca (tj. primerov) kakor tudi iz ocene imenovalca (tj. števila porodov) enačbe. Nadalje so bili otroci z invazivno streptokokno okužbo zdravljeni na treh različnih

oddelkih UKCL, med katerimi najverjetneje obstajajo določene razlike pri zapisovanju v medicinsko dokumentacijo, šifriranju, pristopu k diagnosticiranju in pri zdravljenju bolezni. V nekaterih primerih iz medicinske dokumentacije nismo uspeli pridobiti vseh iskanih podatkov. Kljub temu smo večinoma uspeli pridobiti podatke za vse spremenljivke vsaj v 90 %. Na drugi strani je ena najpomembnejših prednosti raziskave dvojni pristop k iskanju primerov, saj smo na ta način uspeli izslediti 37 dodatnih primerov, ki predstavljajo približno eno četrtino vseh primerov. Kljub temu menimo, da sta tako število primerov kakor tudi ocena incidence bolezni v naši raziskavi podcenjeni.

Z raziskavo smo postavili pomemben kamen v mozaik vedenja o incidenci, klinični sliki in obstoječih načinih preprečevanja okužb s streptokokom skupine B pri novorojenčkih v Sloveniji. Podatki iz raziskave bodo služili kot podlaga za pripravo nacionalne strategije za preprečevanje teh okužb in razmislek, ali moramo v Sloveniji uveljaviti program aktivnega

ugotavljanja kolonizacije s streptokokom skupine B pri vseh nosečnicah. Prav tako smo postavili metodološke osnove za pripravo registra novorojenčkov s sepsom streptokokne etiologije. Pri tem smo ugotovili potrebo po izboljšanju šifriranja bolezni v bolnišnici in velik pomen mikrobiološke baze podatkov, ki bi jo morali pri registru upoštevati. Priprava registra bolnikov je predpogoj za merjenje učinkov preventivnih ukrepov. Nazadnje upamo, da bodo predstavljeni podatki prepričali strokovno javnost, da so okužbe s streptokokom skupine B pri novorojenčkih v Sloveniji pomemben javnozdravstveni problem, ki ga je treba začeti učinkoviteje reševati.

5. Zahvala

Avtorji se zahvaljujemo kolegom za podatke o nosečnicah, ki niso rodile v ljubljanski porodnišnici: Simoni Čopi, Jakobu Korenu, Evi Macun, Maji Merkun, Sari Mugerli, Gabrijeli Simetiger, Alenki Šavc, Tadeji Pravst, Kaji Rebek, Sabini Verem in Zoranu Turkalju.

Literatura

1. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010 Nov;59 RR-10:1–36. PMID:21088663
2. Larsen JW, Sever JL. Group B Streptococcus and pregnancy: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Apr;198(4):440–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.11.030> PMID:18201679
3. Guilbert J, Levy C, Cohen R, Delacourt C, Renolleau S, Flamant C; Bacterial meningitis group. Late and ultra late onset Streptococcus B meningitis: clinical and bacteriological data over 6 years in France. *Acta Paediatr*. 2010 Jan;99(1):47–51. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01510.x> PMID:20002014
4. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AK, Cousens S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 Feb;379(9815):547–56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61651-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61651-6) PMID:22226047
5. Kwatra G, Cunningham MC, Merrall E, Adrian PV, Ip M, Klugman KP, et al. Prevalence of maternal colonisation with group B streptococcus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016 Sep;16(9):1076–84. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30055-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30055-X) PMID:27236858
6. Lučovnik M, Tul Mandić N, Krivec JL, Kolenc U, Jeverica S. Prevalenca kolonizacije z bakterijo Streptococcus agalactiae pri nosečnicah v Sloveniji v obdobju 2013–2014. *Zdrav Vestn*. 2016;85:393–400.
7. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med*. 1986 Jun;314(26):1665–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM198606263142603> PMID:3520319
8. Libster R, Edwards KM, Levent F, Edwards MS, Rench MA, Castagnini LA, et al. Long-term outcomes of group B streptococcal meningitis. *Pediatrics*. 2012 Jul;130(1):e8–15. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3453> PMID:22689869

9. Yow MD, Mason EO, Leeds LJ, Thompson PK, Clark DJ, Gardner SE. Ampicillin prevents intrapartum transmission of group B streptococcus. *JAMA*. 1979 Mar;241(12):1245–7. <https://doi.org/10.1001/jama.1979.03290380021019> PMID:368363
10. de Cueto M, Sanchez MJ, Sampedro A, Miranda JA, Herruzo AJ, Rosa-Fraile M. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B streptococcus. *Obstet Gynecol*. 1998 Jan;91(1):112–4. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(97\)00587-5](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00587-5) PMID:9464732
11. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al.; Active Bacterial Core Surveillance Team. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med*. 2002 Jul;347(4):233–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoao20205> PMID:12140298
12. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. *N Engl J Med*. 2009 Jun;360(25):2626–36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoao806820> PMID:19535801
13. Krivec JL, Jeverica S, Müller-Premru M, Arnež M. Racionalna uporaba antibiotikov v neonatologiji. In: Paro Panjan D, Kržan M, ed. *Neonatalna farmakologija*. Poglavlja iz neonatologije. 2009;2:85–101.
14. Krivec JL, Mueller-Premru M, Jeverica S. Izbira antibiotikov in novosti pri zdravljenju neonatalne seapse. In: Paro Panjan D, ed. *Neonatalne okužbe in imunski odziv pri novorojenčkih*. Poglavlja iz neonatologije. 2013;5:43–59.
15. Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Ur.l. RS, št. 33/2002–1.2.2. Preventivni pregledi v nosečnosti [8.10.2016]. Available from: <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200233&stevilka=1391>
16. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene, Avstralska modifikacija (MKB-10-AM). Pregledni seznam bolezni. 6.izd [6.10.2016]. Available from: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/podatki/klasifikacije_sifranti/mkb/ks_mkb10-am-v6_vo2_splet.pdf
17. Bekker V, Bijlsma MW, van de Beek D, Kuijpers TW, van der Ende A. Incidence of invasive group B streptococcal disease and pathogen genotype distribution in newborn babies in the Netherlands over 25 years: a nationwide surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2014 Nov;14(11):1083–9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70919-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70919-3) PMID:25444407
18. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Jan;27(1):21–47. <https://doi.org/10.1128/CMR.00031-13> PMID:24396135
19. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B; Israel Neonatal Network. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2010 Apr;125(4):e736–40. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2017> PMID:20231184
20. Verani JR, Spina NL, Lynfield R, Schaffner W, Harrison LH, Holst A, et al. Early-onset group B streptococcal disease in the United States: potential for further reduction. *Obstet Gynecol*. 2014 Apr;123(4):828–37. <https://doi.org/10.1097/AOG.000000000000163> PMID:24785612