

ΠΜΣ «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΓΙΑ
ΤΙΣ ΕΠΑΦΕΣ ΕΝΤΟΣ ΤΟΥ ΟΙΚΙΑΚΟΥ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΙΕΙΣΔΥΤΙΚΗ
ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΟ ΟΜΑΔΑΣ Α**

*A systematic review of the effectiveness of chemoprophylaxis for household contacts of
patients with iGAS (Invasive Group A Streptococcal Disease)*

Ζάρρα Κωνσταντίνα

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ
ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ραχιώτης Γεώργιος
Δοξάνη Χρυσούλα
Ζιντζαράς Ηλίας

1. Abstract

Background: Group A Streptococcus is known to be responsible for a wide range of illnesses, from pharyngotonsillitis to severe, life-threatening invasive diseases such as toxic shock syndrome.

Objectives/Methods: The observed increase in invasive Group A Streptococcal infections following the pandemic, demonstrates the need for establishing guidelines for managing contacts of patients. Therefore, a systematic review of the literature was conducted to examine the effectiveness and safety of administering chemoprophylaxis to household contacts of patients with invasive Group A Streptococcus infection.

Results: Overall, all 11 studies reviewed in this paper suggest that chemoprophylaxis has a role in managing household contacts of patients with iGAS. However, these are few, weak-designed studies that included only descriptive data, thus restricting the accuracy of the results.

Conclusion: It is unclear whether the effectiveness of administering chemoprophylaxis to household contacts of patients with iGAS, overcome its potential side effects. There is a need for well-designed, prospective studies to provide further evidence to support this conclusion.

Keywords: Invasive Group A Streptococcus (iGAS), household contacts, chemoprophylaxis

1. Περίληψη

Εισαγωγή: Ο Στρεπτόκοκκος Ομάδας Α, είναι γνωστό ότι μπορεί να είναι υπεύθυνος για ένα ευρύ φάσμα ασθενειών, από μια απλή φαρυγγοαμυγδαλίτιδα, έως και βαριά, απειλητική για τη ζωή διεισδυτική νόσο, όπως το σύνδρομο τοξικού σοκ.

Στόχοι/Μέθοδοι: Η παρατηρούμενη αύξηση των λοιμώξεων από Διεισδυτικό Στρεπτόκοκκο Ομάδας Α μετά την πανδημία, καθιστά αναγκαία την θέσπιση σαφών οδηγιών για την διαχείριση των επαφών των κρουσμάτων. Πραγματοποιήθηκε, λοιπόν, συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με σκοπό την εύρεση μελετών που εξέταζαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χορήγησης χημειοπροφύλαξης στο οικιακό περιβάλλον των ασθενών με διεισδυτική λοίμωξη από Στρεπτόκοκκο Ομάδας Α.

Αποτελέσματα: Συνολικά, οι 11 μελέτες που εξετάστηκαν στην παρούσα ανασκόπηση, καταλήγουν, μάλλον, στο ότι η χημειοπροφύλαξη έχει ρόλο στην διαχείριση των οικιακού τύπου επαφών των ασθενών. Ωστόσο, πρόκειται για λίγες, μικρές σε μέγεθος μελέτες, που περιλάμβαναν μόνο περιγραφικά δεδομένα, μειώνοντας έτσι την ισχύ των αποτελεσμάτων.

Συμπέρασμα: Δεν μπορεί να εξαχθεί με ασφάλεια συμπέρασμα για το αν σε κάθε περίπτωση, η προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή στις επαφές εντός του οικιακού περιβάλλοντος των ασθενών με διεισδυτική λοίμωξη από Στρεπτόκοκκο υπερτερεί των μειονεκτημάτων της χορήγησης αυτής. Επισημαίνεται η ανάγκη για εκπόνηση μεγαλύτερων, προοπτικών μελετών για την περαιτέρω στοιχειοθέτηση αυτού του συμπεράσματος.

Λέξεις – Κλειδιά: Διεισδυτικός Στρεπτόκοκκος Ομάδας Α, Επαφές εντός οικιακού περιβάλλοντος, Χημειοπροφύλαξη

2. Εισαγωγή

Από το 2022, στην Ελλάδα όπως και σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες, παρατηρείται αύξηση των κρουσμάτων από Διεισδυτικό Στρεπτόκοκκο Ομάδας Α (iGAS) σε σύγκριση με την περίοδο προ της πανδημίας. Ενώ αρχικά δεν υπήρχε επιδημιολογική επιτήρηση για τα κρούσματα στην Ελλάδα, από τις αρχές του 2023 όποτε και ξεκίνησε η υποχρεωτική καταγραφή νοσηλευόμενων ασθενών και θανάτων, έως σήμερα, έχουν δηλωθεί στον ΕΟΔΥ 138 περιστατικά iGAS (69 παιδιά και 69 ενήλικες). Μεταξύ των περιστατικών σημειώθηκαν 35 θάνατοι, εκ των οποίων 12 σε παιδιά κάτω των 10 ετών. Συνεπώς, εγείρεται εκ νέου το ζήτημα της αναγκαιότητας λήψης προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής για τις επαφές των κρουσμάτων [20].

Ο Στρεπτόκοκκος Ομάδας Α κατά Lancfield (GAS ή Στρεπτόκοκκος Πυογόνος) είναι ένα gram θετικό βακτήριο το οποίο μπορεί να προκαλέσει διεισδυτική αλλά και μη διεισδυτική νόσο (φαρυγγίτιδα, αμυγδαλίτιδα, μολυσματικό κηρίο, οστρακιά), ενώ μπορεί να αποικίζει ασυμπτωματικά τον φάρυγγα και το δέρμα. Ως διεισδυτική λοίμωξη από Στρεπτόκοκκο Ομάδας Α (iGAS) ορίζεται η απομόνωση GAS με καλλιέργεια ή μοριακές μεθόδους (π.χ PCR), από μία κανονικά στείρα περιοχή του σώματος, όπως το αίμα, το ΕΝΥ, το ενδοαρθρικό υγρό, το ενδομήτριο, εν τω βάθει ιστούς, το περικαρδιακό, το πλευριτικό και το περιτοναϊκό υγρό. Επίσης, iGAS λοιμώξεις θεωρούνται και λοιμώξεις στις οποίες έχει απομονωθεί GAS από μη-στείρο υγρό ή κοιλότητα (φάρυγγας, κόλπος, πτύελα, αποστήματα) σε συνδυασμό με βαριά κλινική εικόνα όπως, STSS, πνευμονία, σηπτική αρθρίτιδα, μηνιγγίτιδα, περιτονίτιδα, οστεομυελίτιδα, μυοσίτιδα, επιλόχεια σήψη και νεκρωτική απονευρωσίτιδα. Πιθανή λοίμωξη από iGAS έχουμε όταν η κλινική εικόνα είναι συμβατή με τη λοίμωξη, και είτε ο θεράπων θεωρεί τον GAS ως πιθανότερο υπεύθυνο μικροοργανισμό, είτε αυτό ταιριάζει επιδημιολογικά. Ως gold standard μέθοδος πλέον για την τυποποίηση στελεχών GAS χρησιμοποιείται το M/emm typing. Το γονίδιο emm κωδικοποιεί την πρωτεΐνη M της επιφάνειας του βακτηρίου με πάνω από 200 emm types να έχουν περιγραφεί παγκοσμίως. Ενώ όλα τα στελέχη GAS είναι δυνατό να προκαλέσουν και διεισδυτική και μη διεισδυτική νόσο, οι τύποι emm1 και emm3 θεωρείται πιθανότερο να προκαλέσουν απειλητική για τη ζωή λοίμωξη [17-22].

Ως επαφές εντός του οικιακού περιβάλλοντος (household contacts), ορίζονται τα άτομα που ζουν και κοιμούνται στον ίδιο εσωτερικό χώρο. Παραδείγματα τέτοιων επαφών είναι τα μέλη της ίδιας οικογένειας, τρόφιμοι ιδρυμάτων που χρησιμοποιούν το ίδιο υπνοδωμάτιο, στρατιώτες στους ίδιους κοιτώνες. Σημειωτέων, στο είδος των επαφών εντός του οικιακού περιβάλλοντος που ελέγχθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλήφθηκε και η «δυσάδα» μητέρα-νεογνό (<28 ημερών). Αντίθετα, σ αυτή την κατηγορία επαφών δεν εμπίπτουν εργαζόμενοι στον ίδιο χώρο, συμμαθητές, ιατρονοσηλευτικό προσωπικό που ανέλαβε την περίθαλψη του ασθενούς, απλές κοινωνικές επαφές. Η μετάδοση του GAS μέσω σταγονιδίων

από τις εκκρίσεις των ασθενών, των επιφανειών, την επαφή με ενεργές δερματικές βλάβες και ακόμα και μέσω ασυμπτωματικών φορέων (αν και δυσκολότερα) καθιστά ιδιαίτερα εύκολη τη διασπορά του βακτηρίου κυρίως στις επαφές εντός του οικιακού περιβάλλοντος.

Λόγω της νέας αυτής έξαρσης των κρουσμάτων, πολλοί οργανισμοί δημόσιας υγείας ανά τον κόσμο δημοσίευσαν κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση των επαφών των ασθενών με iGAS. Ενδεικτικά, το Ηνωμένο Βασίλειο (2022), η Ιρλανδία (2022), η Ελλάδα (2022) συστήνουν χορήγηση χημειοπροφύλαξης πάντα στις επαφές εντός οικιακού περιβάλλοντος των κρουσμάτων που ορίζονται ως υψηλού κινδύνου (ηλικιωμένοι >75 ετών, έγκυες >37 εβδομάδων, λεχώιδες εντός 28 ημερών από τον τοκετό, νεογνά <28 ημερών, νοσούντες από ανεμευλογιά με ενεργές δερματικές βλάβες εντός χρονικού διαστήματος 7 ημερών πριν τη διάγνωση στο κρούσμα iGAS ή εντός 48 ωρών από την έναρξη της αντιβιοτικής αγωγής στο κρούσμα), αντίθετα, η Αυστραλία(2022) συστήνει χορήγηση χημειοπροφύλαξης μόνο σε νεογνά, αν το κρούσμα είναι η μητέρα και το αντίστροφο.

Ωστόσο, όλοι κρατικοί οργανισμοί δημόσιας υγείας επισημαίνουν την έλλειψη επαρκών δεδομένων για την στοιχειοθέτηση και θέσπιση των παραπάνω κατευθυντήριων οδηγιών. Με αυτό σαν γνώμονα, πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση για να εξεταστούν η αναγκαιότητα και η αποτελεσματικότητα της προφυλακτικής χορήγησης αντιβιοτικής αγωγής στο οικιακό περιβάλλον των κρουσμάτων iGAS [13-21].

3. Μέθοδοι

3.1. Στρατηγική αναζήτησης στη βιβλιογραφία

Πραγματοποιήθηκε ενδελεχής αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων (Pubmed, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials) με σκοπό την εύρεση μελετών που εξέταζαν την αναγκαιότητα και την αποτελεσματικότητα της χημειοπροφύλαξης στο οικιακό περιβάλλον των κρουσμάτων iGAS έως τον Απρίλιο του 2024, χρησιμοποιώντας τις εξής λέξεις-κλειδιά: (iGAS OR Invasive Group A Streptococcus OR Invasive Streptococcus Pyogenes) AND (chemoprophylaxis OR chemoprevention OR antibiotic prophylaxis). Σημειωτέων, συμπεριλήφθηκαν μόνο άρθρα στην αγγλική γλώσσα. Παράλληλα, έγινε ανασκόπηση και στις βιβλιογραφίες των σχετικών άρθρων που προέκυψαν από την αναζήτηση (Σχήμα 1).

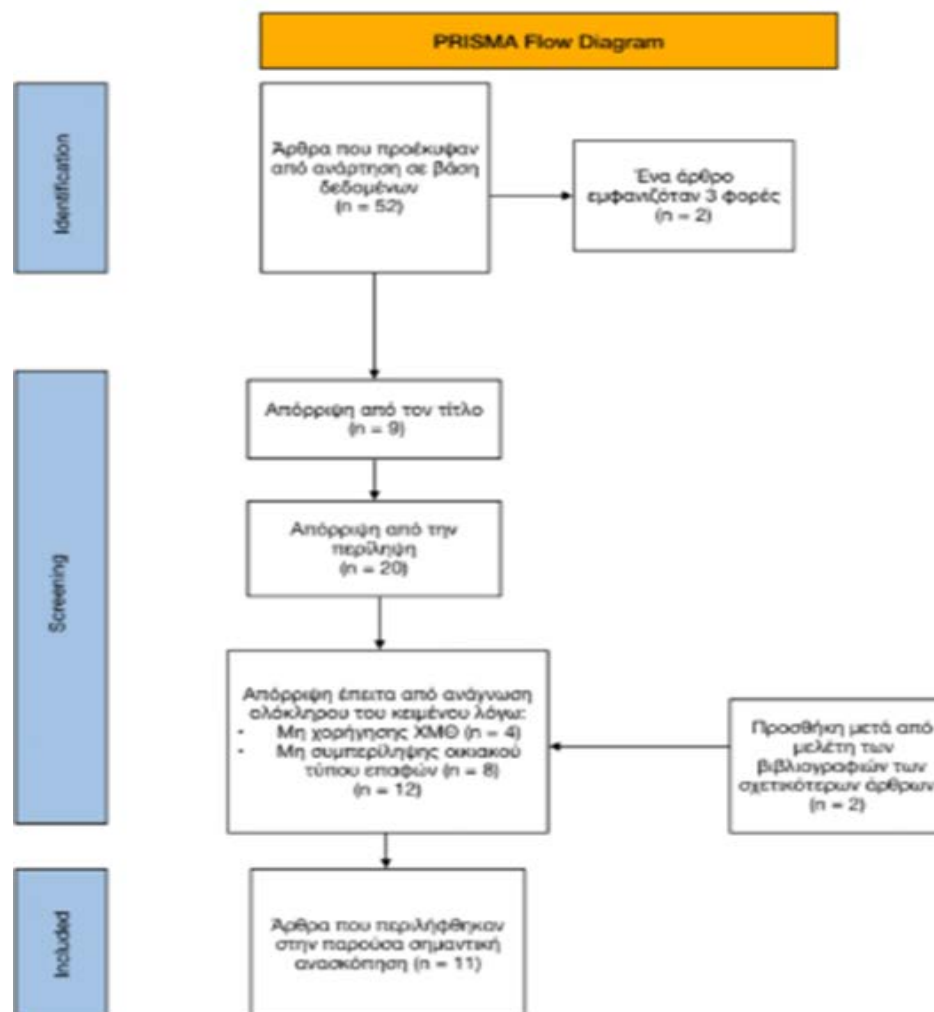
3.2. Κριτήρια διαλογής άρθρων

Δεν υπήρξε περιορισμός ως προς το είδος των μελετών που συμπεριλήφθηκαν (ελεγχόμενες μελέτες, αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, συστηματικές ανασκοπήσεις, περιγραφές περιστατικών), ως προς την ηλικία, το φύλο και το ιατρικό προφίλ των εξεταζόμενων ατόμων, αρκεί να υπήρξε σαφής επαφή με κρούσμα iGAS εντός του οικιακού περιβάλλοντος. Συγκεκριμένα, επιλέχθηκαν μελέτες οι οποίες έπρεπε να περιλαμβάνουν απαραίτητα: α) περιγραφή ενός τουλάχιστον πρωτογενούς κρούσματος iGAS, β) χορήγηση χημειοπροφύλαξης σε επαφές οικιακού τύπου των κρουσμάτων αυτών.

3.3. Συλλογή δεδομένων

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τα άρθρα που επιλέχθηκαν κατά την αναζήτηση περιλάμβαναν το έτος διεξαγωγής, το είδος της μελέτης, την χώρα διεξαγωγής, τον ορότυπο GAS που ταυτοποιήθηκε, το είδος της επαφής με τα κρούσματα (επαφές εντός οικιακού περιβάλλοντος/άλλο), το περιβάλλον της επαφής (οικία, κοιτώνας, γηροκομείο, κ.α), περιγραφή του αρχικού κρούσματος, το είδος της χημειοπροφύλαξης, αν αυτή χορηγήθηκε, τα συμπεράσματα που εξήχθησαν όσο αφορά την αποτελεσματικότητα της, και αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σχήμα 1. Διάγραμμα PRISMA



4. Αποτελέσματα

4.1. Αποτελέσματα της αναζήτησης

Από την αναζήτηση προέκυψαν 52 άρθρα, εκ των οποίων τα 9 απορρίφθηκαν από τον τίτλο, 1 εμφανιζόταν 3 φορές στην αναζήτηση, 20 από την περίληψη, ενώ προστέθηκαν 2 άρθρα μετά τη μελέτη και των βιβλιογραφιών των σχετικότερων άρθρων. Μετά και την ανάγνωση

ολόκληρων των κειμένων των 23 μελετών, απορρίφθηκαν άλλα 12 γιατί δεν συνεισέφεραν στην εξαγωγή συμπερασμάτων (δεν αναφερόταν η χορήγηση χημειοπροφύλαξης ή δεν συμπεριλάμβαναν οικιακού τύπου επαφές), με αποτέλεσμα τελικά 11 άρθρα να συμπεριληφθούν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση (πίνακας 1) [1-12].

4.2. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση

Τα χαρακτηριστικά των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συνοψίζονται στον πίνακα (1) και αποτελούνται από περιγραφές περιστατικών ή κατά κύριο λόγο περιγραφικές/συγχρονικές μελέτες. Τα άρθρα που μελετήθηκαν δημοσιεύθηκαν μεταξύ των ετών 2003 – 2024 και οι πληθυσμοί που ελέγχθηκαν ανήκαν στις παρακάτω χώρες: Αυστραλία(3), Μ. Βρετανία(1), Ιρλανδία(1), Βραζιλία(1), ΗΠΑ(1), Καναδάς(2), Ν. Ζηλανδία(1), Γαλλία(1). Παρεμπιπτόντως, να σημειωθεί ότι η 1 συστηματική ανασκόπηση που συμπεριλαμβάνεται στην παρούσα μελέτη, περιλαμβάνει και περιγραφή περιστατικού. Όσον αφορά τις περιγραφικές/συγχρονικές μελέτες, αυτές αφορούσαν μόνο δομές στις οποίες οι επαφές με τα κρούσματα iGAS ήταν «οικιακού τύπου», δηλαδή νοικοκυριά, οίκους ευγηρίας και στρατόπεδα. Στην μελέτη των Leonard et al. [10] που έλεγξε την ανάγκη λήψης χημειοπροφύλαξης όταν η iGAS λοίμωξη αφορούσε τη δυάδα μητέρα-νεογνό, ως περιβάλλον επαφής εκτός από την οικία θεωρήθηκε και το νοσοκομειακό.

Αν και είναι γνωστό ότι οι ορότυποι emm1 και emm3 σχετίζονται συχνότερα με διεισδυτική νόσο, αυτοί εντοπίστηκαν μόνο σε 2 από τα άρθρα που μελετήθηκαν. Λοιποί ορότυποι που απομονώθηκαν ήταν οι emm12, emm6, emm8, emm18, emm11 και emm89 (πίνακας 2).

4.3. Χορήγηση αντιβιοτικής προφύλαξης

Τα αντιβιοτικά που χορηγήθηκαν ως χημειοπροφύλαξη στα άρθρα που μελετήθηκαν ήταν β-λακταμικά ως πρώτης εκλογής (βενζανθενική πενικιλίνη, φαινοξυμεθιλπενικιλίνη, αμοξικιλίνη, αμοξικιλίνη + κλαβουλανικό οξύ, κεφαλεξίνη), δευτερευόντως μακρολίδες (κυρίως αζιθρομυκίνη αλλά και κλαριθρομυκίνη), ενώ σε μία μελέτη χορηγήθηκε και κλινδαμυκίνη ως εναλλακτική. Η δοσολογία και τα σχήματα χορήγησης των αντιβιοτικών διέφεραν ανάμεσα στα άρθρα, με ιδιαίτερο ενδιαφέρον να παρουσιάζει η μελέτη των Crum et al. [8], οι οποίοι περιγράφουν μία μεγάλη έξαρση κρουσμάτων GAS πνευμονίας σε στρατόπεδο των ΗΠΑ (159 άτομα νόσησαν), όπου επιλέχθηκε η χορήγηση δύο ενδομυϊκών δόσεων βενζανθενικής πενικιλίνης με απόσταση 21 ημερών η μία με την άλλη (πίνακας 4).

Όσον αφορά το εύρος της χορήγησης χημειοπροφύλαξης, σε κάποιες από τις μελέτες αυτή εδόθη μαζικά, ενώ σε άλλες πιο στοχευμένα ανάλογα με το είδος της επαφής. Σε μια έξαρση κρουσμάτων διεισδυτικού στρεπτόκοκκου σε ένα γηροκομείο στο Queensland της Αυστραλίας [4], επιλέχθηκε η μαζική χορήγηση χημειοπροφύλαξης σε όλους τους τρόφιμους και το προσωπικό. Ομοίως, και σε μια άλλη έξαρση σε οίκο ευγηρίας στην ίδια περιοχή 4 έτη μετά [1]. Οι Crum et al. [8] που περιγράφουν τη μεγάλη έξαρση GAS πνευμονίας σε στρατόπεδο στις ΗΠΑ, αναφέρουν ότι και εκεί η χημειοπροφύλαξη χορηγήθηκε μαζικά. Την ίδια διαχείριση σε έξαρση σε στρατόπεδο του Καναδά περιγράφουν και οι Strauss et al. [3] και Lu et al. [2], όπου και εκεί δεν εξαιρέθηκε κανείς από την χορήγηση αντιβιοτικής προφύλαξης (11,293 άτομα). Αντίθετα, οι Carroll et al. [7] και οι Worthing et al. [6] αναφέρουν 2 εξάρσεις σε οίκους ευγηρίας σε Ιρλανδία και Ν. Ζηλανδία αντίστοιχα, όπου επιλέχθηκε η

χορήγηση πιο στοχευμένης χημειοπροφύλαξης. Στην πρώτη περίπτωση, προφυλακτική αγωγή έλαβαν όλοι οι τρόφιμοι που διέμεναν στο ίδιο κτήριο με τα πρωτογενή κρούσματα, καθώς και μέρος του προσωπικού που συμμετείχε στη φροντίδα τους ή είχε αναπτύξει σύμπτωμα ήπιας GAS νόσου. Στην δεύτερη περίπτωση, χορηγήθηκε χημειοπροφύλαξη σε όλα τα μέλη του προσωπικού και στους τρόφιμους που ανέφεραν επαφή με κάποιο από τα κρούσματα, δεν ένιωθαν καλά, ή είχε απομονωθεί GAS από τον φάρυγγα τους. Στοχευμένη αντιβιοτική προφύλαξη σε οικιακού τύπου επαφές χορηγήθηκε και σε όλες τις μελέτες που αναφέρονται σε περιγραφές περιστατικών. Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στο άρθρο των Torres et al. [5] που περιγράφουν ένα περιστατικό νεκρωτικής απονευρωσίτιδας ραγδαίας εξέλιξης, σε προηγουμένως υγιή 7χρονη, όπου ελήφθησαν καλλιέργειες φάρυγγικού επιχρίσματος από 105 επαφές του παιδιού (στενό οικογενειακό περιβάλλον, συμμαθητές, γείτονες, φίλοι, ιατρονοσηλευτικό προσωπικό), 13 από τις οποίες ήταν θετικές και έλαβαν χημειοπροφύλαξη (πίνακας 3).

4.3.1. Αποτελεσματικότητα της χορήγησης αντιβιοτικής προφύλαξης

Πληροφορίες για την εξαγωγή συμπεράσματος για την αναγκαιότητα της λήψης χημειοπροφύλαξης, λαμβάνουμε από 8 από τις μελέτες, που αναφέρουν κάποιο αποτέλεσμα μετά τη χορήγηση της. Οι Strauss et al. [3], Lu et al [2]. και Crum et al [8]. αναφέρουν ότι η χορήγηση μαζικής προφυλακτικής αγωγής σήμανε το τέλος των επιδημιών που περιέγραψαν. Όμοια και οι Carroll et al. [7], Torres et al [5]. και Van Zeeland et al. [1], δεν κάνουν λόγο για κανένα επιπλέον κρούσμα μετά την έναρξη της χημειοπροφύλαξης. Οι Vasant et al. περιγράφουν χορήγηση χημειοπροφύλαξης μετά τον εντοπισμό και του δεύτερου κρούσματος στον οίκο ευγηρίας, για όλους τους τροφίμους και το προσωπικό, με ένα επιπλέον κρούσμα να εντοπίζεται έκτοτε. Αντίθετα, οι Worthing et al. [6], που περιγράφουν μια διφασική έξαρση κρουσμάτων iGAS σε οίκο ευγηρίας, αναφέρουν ότι παρά το ότι η χορήγηση στοχευμένης προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής κατάφερε να περιορίσει το πρώτο κύμα, η εμφάνιση του δεύτερου κύματος αποδεικνύει από μόνη της ότι η προσέγγιση αυτή δεν ήταν αρκετή (πίνακας 3).

4.3.2. Έλεγχος της ασφάλειας

Δεδομένα για τον έλεγχο της ασφάλειας της χορήγησης της χημειοπροφύλαξης, αντλούμε μόνο από 3 μελέτες. Συγκεκριμένα, οι Leonard et al. [10]. και οι Van Zeeland et al. [1]. αναφέρουν ότι δεν καταγράφηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια μετά από την λήψη αντιβιοτικής προφύλαξης στις μελέτες τους. Αναλυτική αναφορά σε ανεπιθύμητες δράσεις των αντιβιοτικών που χορηγήθηκαν, κάνουν οι Strauss et al. [3]. και Lu et al. [2]. Στην έξαρση την οποία περιγράφουν, επιλέχθηκε η ενδομυϊκή χορήγηση ενδομυϊκής βενζανθενικής πενικιλίνης ή εναλλακτικά από στόματος αζιθρομυκίνη σε 11,239 άτομα. Συγκεκριμένα, ως ανεπιθύμητες ενέργειες της χορήγησης βενζανθενικής πενικιλίνης αναφέρονται ο πόνος στο σημείο της ένεσης, ο πονοκέφαλος, ναυτία ή εμετός, κνησμός ή εξάνθημα, ζάλη και αρθραλγίες, με συχνότερη να εμφανίζεται η πρώτη. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν μετά την χορήγηση αζιθρομυκίνης, αυτές ήταν η διάρροια, το κοιλιακό άλγος, η ναυτία και ο εμετός, με το κοιλιακό άλγος να περιγράφεται συχνότερα. Παρατηρούμε ωστόσο, ότι καμία μελέτη δεν κάνει λόγο για απώτερες συνέπειες της χορήγησης χημειοπροφύλαξης (πίνακας 4).

4.4. Αποτίμηση κινδύνου συστηματικών λαθών στις μελέτες

Ο κίνδυνος συστηματικών λαθών στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες ήταν δύσκολο να αξιολογηθεί λόγω του σχεδιασμού τους. Εφικτή ως ένα βαθμό ήταν η αποτίμηση κινδύνου συστηματικού λάθους μόνο για τις συγχρονικές/περιγραφικές μελέτες, όπου χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο JBI. Αναλυτικότερα, στη μελέτη των Vasant et al. ενώ τα αποτελέσματα αξιολογούνται με έγκυρο και αξιόπιστο τρόπο (ταυτοποίηση των κρουσμάτων με μοριακές μεθόδους), δεν πραγματοποιείται στατιστική ανάλυση, ούτε γίνεται λόγος για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η πιθανότητα υπέρβασης συστηματικού λάθους. Αντίστοιχα, στις μελέτες των Lu et al. και των Strauss et al. όπου επιχειρήθηκε στατιστική ανάλυση των άμεσων ανεπιθύμητων ενεργειών της χημειοπροφύλαξης, η συχνότητα εμφάνισης τους δεν αξιολογήθηκε με αρκετά αξιόπιστο τρόπο καθώς τα αποτελέσματα εξήχθησαν με βάση συμβάντα που περιέγραψαν οι ίδιοι οι στρατιώτες ή ζήτησαν μόνοι τους ιατρική βοήθεια. Κατά συνέπεια, δεν συμπεριλήφθηκαν συμβάντα τα οποία πιθανώς υποεκτιμήθηκαν από τα ίδια τα άτομα που έλαβαν χημειοπροφύλαξη ή δεν επέλεξαν να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια. Οι Worthing et al., οι Carroll et al., και οι Van Zeeland et al. που περιγράφουν εξάρσεις της λοίμωξης σε οίκους ευγηρίας, δεν αξιολογούν στατιστικά το αποτέλεσμα ούτε αναφέρονται σε συγχυτικούς παράγοντες (πχ εξωγενής προέλευση στελεχών iGAS από το προσωπικό των μονάδων). Στη μελέτη των Torres et al., το είδος της «έκθεσης» στο πρωτογενές iGAS κρούσμα δεν περιγράφεται σαφώς και αξιόπιστα με αποτέλεσμα να αυξάνεται και εκεί η πιθανότητα συστηματικού λάθους. Οι Crum et al. ενώ επιχειρούν να περιορίσουν την πιθανότητα συστηματικού λάθους με βάση την λίστα JBI, καθώς αναφέρονται συγχυτικοί παράγοντες (συλλοίμωξη με άλλα μικρόβια) και πως θα μπορούσαν να επηρεάσουν στην εξαγωγή συμπεράσματος, δεν χρησιμοποιούν ευρέως αποδεκτό τρόπο διάγνωσης πιθανού GAS κρούσματος (χρησιμοποιούνται οι τίτλοι ASO που μπορεί να αφορούν σε παρελθούσα GAS λοίμωξη). Τέλος, η μελέτη των Leonard et al. δεν ορίζει σαφώς τον τρόπο διάγνωσης, δεν κάνει αναφορά σε συγχυτικούς παράγοντες (πχ τρόπος διεξαγωγής του τοκετού) (σχήμα 2).

Επιχειρήθηκε αποτίμηση του κινδύνου υπέρβασης συστηματικών λαθών με εργαλείο τη λίστα JBI και για τις περιγραφές περιστατικών, κάτι που δεν κατέστη δυνατό καθώς τα περιστατικά που περιγράφονταν ήταν τα «πρωτογενή κρούσματα», με ελάχιστες αναφορές στις επαφές των ασθενών. Κατά συνέπεια, δεν θα υπήρχε αποτίμηση κινδύνου συστηματικών λαθών για το πραγματικά διερευνώμενο ερώτημα.

Σχήμα 2. Αποτίμηση κινδύνου συστηματικών λαθών στις συγχρονικές/περιγραφικές μελέτες με βάση την λίστα JBI

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8
<i>Vasant</i>	YES	YES	YES	YES	NO	NO	YES	NO
<i>Strauss</i>	YES	YES	YES	YES	NO	NO	NO	YES
<i>Worthing</i>	YES	YES	YES	UNCLEAR	NO	NO	NO	NO
<i>Crum</i>	YES	YES	YES	UNCLEAR	YES	UNCLEAR	NO	YES
<i>Caroll</i>	YES	YES	YES	YES	NO	NO	YES	NO
<i>Van Zealand</i>	YES	YES	YES	YES	NO	NO	UNCLEAR	NO
<i>Leonard</i>	YES	YES	YES	UNCLEAR	NO	NO	UNCLEAR	NO
<i>Torres</i>	YES	YES	NO	YES	NO	NO	YES	NO
<i>Lu</i>	YES	YES	YES	YES	NO	NO	NO	YES

Q1: Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined? Q2: Were the study subjects and the setting described in detail? Q3: Was the exposure measured in a valid and reliable way? Q4: Were objective, standard criteria used for measurement of the condition? Q5: Were confounding factors identified? Q6: Were strategies to deal with confounding factors stated? Q7: Were the outcomes measured in a valid and reliable way? Q8: Was appropriate statistical analysis used?

Πίνακας 1. Ταξινόμηση άρθρων ανάλογα με το είδος της μελέτης

Συγχρονική/Περιγραφική μελέτη	Περιγραφή περιστατικού	Συστηματική ανασκόπηση
VASANT ET AL.	VASANT ET AL.	MIDDLETON ET AL.
STRAUSS ET AL./ LU ET AL.	WORTHING ET AL.	
WORTHING ET AL.	CAROLL ET AL.	
CRUM ET AL.	VAN ZEALAND ET AL.	
CAROLL ET AL.	MARTINAUD ET AL.	
VAN ZEALAND ET AL.	MIDDLETON ET AL.	
LEONARD ET AL.	TORRES ET AL.	
TORRES ET AL.		

Πίνακας 2. Emm γονίδια που ταυτοποιήθηκαν στις μελέτες

Συγγραφέας	VASANT ET AL.	STRAUSS ET AL./ LU ET AL.	WORTHING ET AL.	CRUM ET AL.	CAROLL ET AL.	VAN ZEALAND ET AL.	MARTINAUD ET AL.	LEONARD ET AL.	MIDDLETON ET AL.	TORRES ET AL.
Γονίδιο emm	emm12	emm6	emm81	emm3	emm18	emm89	emm11	-	-	emm1

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των 11 συμπεριλαμβανόμενων μελετών

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΧΩΡΑ	ΕΤΟΣ	ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΕΠΑΦΗΣ	ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ	ΕΥΡΟΣ ΕΠΑΦΩΝ ΠΟΥ ΧΟΡΗΓΗΘΗΚΕ ΧΜΘ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ
VASANT ET AL.	Περιγραφή περιστατικού και Συγχρονική/ περιγραφική μελέτη	Αυστραλία	Σεπτέμβριος 2016- Νοέμβριος 2016	Οίκος Ευγηρίας	2	Όλοι οι τρόφιμοι και το προσωπικό	1 επιπλέον κρούσμα
STRAUSS ET AL./ LU ET AL.	Συγχρονικές/ περιγραφικές μελέτες	Καναδάς	3 εξάρσεις μεταξύ Δεκεμβρίου 2016 – Δεκεμβρίου 2018	Στρατόπεδο	1 ^η έξαρση: 4 2 ^η έξαρση: 6 3 ^η έξαρση: 1	Όλοι οι στρατιώτες και οι εκπαιδευτές	“.. μόνο η ΧΜΘ ήταν αποτελεσματική στον περιορισμό της μετάδοσης της νόσου..”
WORTHING ET AL.	Περιγραφή περιστατικού και Συγχρονική/ περιγραφική μελέτη	N. Ζηλανδία	Διφασική έξαρση μεταξύ Μαΐου 2014 – Νοεμβρίου 2014	Οίκος ευγηρίας	3	Όλοι οι τρόφιμοι και στοχευμένα το προσωπικό	“..η στοχευμένη ΧΜΘ που χορηγήθηκε στην πρώτη φάση περιόρισε τη μετάδοση, ωστόσο η εμφάνιση της δεύτερης φάσης υποδεικνύει ότι αυτή η προσέγγιση μόνη της δεν ήταν αρκετή.. ”
CRUM ET AL.	Συγχρονική/ περιγραφική μελέτη	ΗΠΑ	Νοέμβριος 2002- Δεκέμβριος 2002	Στρατόπεδο	34 (7 επιβεβαιωμένα- 27 πιθανά) και 22 με συλλοίμωξη με άλλο μικρόβιο	Σε όλους τους τρόφιμους και όλο το προσωπικό	Κανένα επιπλέον κρούσμα
CAROLL ET AL.	Περιγραφή περιστατικού και Συγχρονική/ περιγραφική μελέτη	Ιρλανδία	Φεβρουάριος 2023	Οίκος ευγηρίας	3	Σε όλους τους τρόφιμους του ίδιου κτηρίου και στοχευμένα στο προσωπικό	Κανένα επιπλέον κρούσμα δεν παρατηρήθηκε μετά την χορήγηση της χημειοπροφύλαξης
VAN ZEALAND ET AL.	Περιγραφή περιστατικού και Συγχρονική/ περιγραφική μελέτη	Αυστραλία	Απρίλιος 2020- Ιούνιος 2020	Οίκος ευγηρίας	3	Τρόφιμοι και προσωπικό	Κανένα επιπλέον κρούσμα
MARTINAUD ET AL.	Περιγραφή περιστατικού	Γαλλία	2008	Οικιακό περιβάλλον	3	3 άτομα εντός του οικιακού περιβάλλοντος	-
LEONARD ET AL.	Συγχρονική/ περιγραφική μελέτη	M. Βρετανία	Ιανουάριος 2010 – Δεκέμβριος 2016	Οικία/Νοσοκομείο	34 μητέρες, 11 νεογνά	Μητέρα ή νεογνό αντίστοιχα	Καμία καινούρια λοίμωξη
MIDDLETON ET AL.	Περιγραφή περιστατικού και συστηματική ανασκόπηση	Αυστραλία	Αύγουστος 2011	Οικιακό περιβάλλον	2	οικιακού τύπου επαφές	-
TORRES ET AL.	Περιγραφή περιστατικού και Συγχρονική/ περιγραφική μελέτη	Βραζιλία	Νοέμβριος 2011	Οικιακό περιβάλλον	1	Επαφές που είχε απομονωθεί GAS από τον φάρυγγα τους (13 άτομα από το οικιακό περιβάλλον και την σχολική τάξη)	Η χορήγηση ΧΜΘ οδήγησε στον τερματισμό της πανδημίας

ΧΜΘ: χημειοπροφύλαξη, GAS: Στρεπτόκοκκος Ομάδας Α

Πίνακας 2. Χορήγηση χημειοπροφύλαξης

<u>Συγγραφέας</u>	<u>Είδος Α/Α που χορηγήθηκε</u>	<u>ΑΕ</u>
VASANT ET AL.	Φαινοξυλμεθιλπενικιλίνη/ Αζιθρομυκίνη/ Κεφαλεξίνη	-
STRAUSS ET AL./ LU ET AL.	Βενζανθενική Πενικιλίνη G/ Αζιθρομυκίνη	πόνος στο σημείο της ένεσης, διάρροια, κοιλιακό άλγος, πονοκέφαλος, ναυτία, εμετός, κνησμός, εξάνθημα, αρθραλγίες
WORTHING ET AL.	Πενικιλίνη/ Αμοξικιλίνη	-
CRUM ET AL.	Πενικιλίνη G βενζανθενική/ Αζιθρομυκίνη	Αλλεργικές αντιδράσεις
CAROLL ET AL.	Αμοξικιλίνη/ Κλαριθρομυκίνη	-
VAN ZEALAND ET AL.	Φαινοξυλμεθιλπενικιλίνη/ Βενζανθενική Πενικιλίνη G/ Αζιθρομυκίνη/ Κεφαλεξίνη/ Κλινδαμυκίνη	Δεν περιγράφηκε Καμία
MARTINAUD ET AL.	-	-
LEONARD ET AL.	Πενικιλίνη/ amoxiclav/ Κλαριθρομυκίνη/ Κεφοταξίμη	Δεν περιγράφηκε καμία
MIDDLETON ET AL.	Αζιθρομυκίνη	-
TORRES ET AL.	Αμοξικιλίνη	-

A/A: αντιβιοτική αγωγή, ΑΕ: ανεπιθύμητες ενέργειες

5. Συζήτηση

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση 11 μελετών εξέτασε τη χρήση της χημειοπροφύλαξης για την πρόληψη λοιμώξεων από τον *Streptococcus pyogenes* (GAS) σε οικιακού τύπου επαφές ασθενών με διηθητική λοίμωξη από GAS (iGAS). Οι μελέτες που εξετάστηκαν παρείχαν κυρίως ποιοτικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χορήγησης αντιβιοτικής προφύλαξης. Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η αντιβιοτική προφύλαξη μπορεί να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της λοίμωξης ή της φορέας GAS. Ωστόσο, τα στοιχεία είναι περιορισμένα, βασισμένα σε αναδρομικές μελέτες με ασθενή σχεδίαση και μικρό μέγεθος δείγματος, που υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο ύπαρξης συστηματικών λαθών, καθιστώντας ακόμα πιο δύσκολη την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων. Άλλος ένας περιορισμός για την διαμόρφωση συμπερασμάτων ήταν η έλλειψη λεπτομερών πληροφοριών για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αντιβιοτικής προφύλαξης σε σχέση με τη σοβαρότητα της αρχικής περίπτωσης iGAS. Επίσης, υπογραμμίζεται η έλλειψη καλά σχεδιασμένων προοπτικών μελετών που να αξιολογούν και να εξατομικεύουν τα οφέλη και τα μειονεκτήματα της αντιβιοτικής προφύλαξης σε επαφές iGAS, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η ηλικία, η σοβαρότητα του αρχικού κρούσματος ή συγκεκριμένοι ορότυποι emm. Δύσκολη καθιστά την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων και το γεγονός του ότι οι άμεσες ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής μελετώνται ενδελεχώς και ποσοτικά μόνο από μία ομάδα ερευνητών. Επισημαίνεται επίσης, ότι καμία μελέτη δεν κάνει λόγω για μακροπρόθεσμες συνέπειες, όπως ο αντίκτυπος στην αύξηση της αντοχής των βακτηρίων στα αντιβιοτικά. Η ανάγκη αυτή για επικαιροποιημένες μελέτες υπογραμμίζεται από τις αλλαγές στις στάσεις, τις νέες γνώσεις και τις εξελισσόμενες πρακτικές σχετικά με τη διαχείριση των αντιβιοτικών. Παράλληλα, άλλα μειονεκτήματα της χορήγησης χημειοπροφύλαξης, όπως το αίσθημα ψευδούς ασφάλειας στις επαφές των ασθενών, με αποτέλεσμα πολλές φορές να παραβλέπουν την τήρηση των βασικών κανόνων

υγιεινής, όπως το καλό πλύσιμο των χεριών, τον καλό αερισμό των χώρων ή και να υποτιμούν την εμφάνιση κάποιου συμπτώματος στους ίδιους, δεν αναφέρονται σε καμία μελέτη. Τα ευρήματα, λοιπόν, αυτής της συστηματικής ανασκόπησης πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή λόγω των περιορισμών στην υπάρχουσα βάση δεδομένων. Η ανασκόπηση υπογραμμίζει την κρίσιμη ανάγκη για πιο αξιόπιστες και λεπτομερείς μελέτες για την επικαιροποίηση των κατευθυντήριων οδηγιών και των κλινικών πρακτικών.

6. Συμπεράσματα

Εν κατακλείδι, από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση προκύπτει ότι δεν μπορεί να εξαχθεί ένα ασφαλές συμπέρασμα για το αν τα οφέλη από τη χορήγηση προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής στις επαφές εντός του οικιακού περιβάλλοντος των ασθενών με διεισδυτική λοίμωξη από Στρεπτόκοκκο, υπερτερούν των γνωστών μειονεκτημάτων λήψης αυτής. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν προέρχονται από λίγες, μικρές σε μέγεθος μελέτες, κυρίως εξάρσεις κρουσμάτων σε οίκους ευγηρίας και περιγραφές περιστατικών χωρίς ποσοτικοποίηση των αποτελεσμάτων. Αν και είναι σαφές ότι οι οικιακού τύπου επαφές των κρουσμάτων έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα νόσησης από διεισδυτική GAS λοίμωξη, οπότε και η ανάγκη χορήγηση χημειοπροφύλαξης εξάγεται εύκολα ως επαγωγικό συμπέρασμα, τονίζεται η ανάγκη εκπόνησης νέων, προοπτικών μελετών για την περεταίρω στοιχειοθέτηση αυτού του συμπεράσματος. Σημείο περεταίρω έρευνας θα πρέπει να είναι ο ρόλος της σωστής τήρησης των βασικών κανόνων υγιεινής και της απομόνωσης των κρουσμάτων ως μέτρα περιορισμού των εξάρσεων. Δεδομένης, λοιπόν, της νέας αύξησης των καταγραφόμενων περιστατικών λοιμώξεων από iGAS στην Ευρώπη, απαραίτητη κρίνεται η στενή επιδημιολογική επιτήρηση και η υποχρεωτική δήλωση των κρουσμάτων στους αρμόδιους οργανισμούς των χωρών.

7. Αναφορές

1. Van Zeeland, J. C., Rupasinghe, H., & Young, M. K. (2022). Public health response following an iGAS outbreak in a residential aged care facility in Queensland. *Communicable Diseases Intelligence* (2018), 46. <https://doi.org/10.33321/cdi.2022.46.35>
2. Lu, D., Strauss, B., Simkus, K., Tepper, M., Gagnon, F., Johnson, N., Girard, E., & Barnes, K. (2020). Adverse events following mass antibiotic prophylaxis during a Group A Streptococcus outbreak in the Canadian Forces Leadership and Recruit School. *Canada Communicable Disease Report*, 46(09), 264–271. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v46i09a03>
3. Strauss, B., Tepper, M., Lu, D., Gagnon, F., Girard, E., Demczuk, W., Martin, I., Massé, M., & Barnes, K. (2020). Three sequential outbreaks of Group A Streptococcus over a two-year period at the Canadian Forces Leadership and Recruit School, St. Jean Garrison, Québec. *Canada Communicable Disease Report*, 46(09), 256–263. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v46i09a02>
4. Vasant, B. R., Jarvinen, K. A. J., Fang, N. X., Smith, H. V., & Jennison, A. V. (2019). Mass prophylaxis in an outbreak of invasive group A streptococcal disease in a residential aged care facility. *Communicable Diseases Intelligence* (2018), 43. <https://doi.org/10.33321/cdi.2019.43.18>

5. Torres, R. S. L. de A., Dos Santos, T. Z., Torres, R. A. de A., Petrini, L. M. C. de M., Burger, M., Steer, A. C., & Smeesters, P. R. (2015). Management of Contacts of Patients With Severe Invasive Group A Streptococcal Infection. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 5(1), 47–52. <https://doi.org/10.1093/jpids/piu107>
6. Worthing, K. A., Werno, A., Pink, R., McIntyre, L., Carter, G. P., Williamson, D. A., & Davies, M. R. (2020). Biphasic outbreak of invasive group A Streptococcus disease in ElderCare Facility, New Zealand. *Emerging Infectious Diseases*, 26(5), 841–848. <https://doi.org/10.3201/eid2605.190131>
7. Carroll, C., Meehan, M., Connolly, R., Prendergast, J., Magnone, C., Meehan, A., Migone, C., Quintyne, K. I., Carpenter, C., Byrne, H., Cunney, R., & Mullane, P. (2024). Outbreak of invasive Group A streptococcus disease in a nursing home in Ireland in February 2023 caused by emm type 18. *Euro Surveillance : Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 29(17). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.17.2300609>
8. Crum, N. F., Russell, K. L., Kaplan, E. L., Wallace, M. R., Wu, J., Ashtari, P., Morris, D. J., & Hale, B. R. (2005). Pneumonia outbreak associated with group A Streptococcus species at a military training facility. *Clinical Infectious Diseases*, 40(4), 511–518. <https://doi.org/10.1086/427502>
9. Cummins, A., Millership, S., Lamagni, T., & Foster, K. (2012). Control measures for invasive group A streptococci (iGAS) outbreaks in care homes. *Journal of Infection*, 64(2), 156–161. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.11.017>
10. Leonard, A., Wright, A., Saavedra-Campos, M., Lamagni, T., Corderly, R., Nicholls, M., Domoney, C., Sriskandan, S., & Balasegaram, S. (2019). Severe group A streptococcal infections in mothers and their newborns in London and the South East, 2010–2016: assessment of risk and audit of public health management. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 126(1), 44–53. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15415>
11. Middleton, B., Morris, P., & Carapetis, J. (2014). Invasive group A streptococcal infection in the Northern Territory, Australia: Case report and review of the literature. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 50(11), 869–873. <https://doi.org/10.1111/jpc.12659>
12. Martinaud, C., Doloy, A., Graffin, B., Gaillard, T., Poyet, R., Mallet, S., Carsuzaa, F., Brisou, P., & Bouvet, A. (2010). A family outbreak due to an emm-type 11 multiresistant strain of Streptococcus pyogenes. *Clinical Microbiology and Infection*, 16(3), 292–295.
13. Khan, F., Bai, Z., Kelly, S., Skidmore, B., Dickson, C., Nunn, A., Rutledge-Taylor, K., & Wells, G. (2022). Effectiveness and Safety of Antibiotic Prophylaxis for Persons Exposed to Cases of Invasive Group A Streptococcal Disease: A Systematic Review. *Open Forum Infectious Diseases*, 9(8), 1–17.
14. Smith, A., Lamagni, T. L., Oliver, I., Efstratiou, A., George, R. C., & Stuart, J. M. (2005). *Smith - GAS contact prophylaxis - Lancet Infect Dis 2005. 5(August)*.
15. Laho, D., Blumental, S., Botteaux, A., & Smeesters, P. R. (2021). Invasive Group A Streptococcal Infections: Benefit of Clindamycin, Intravenous Immunoglobulins and Secondary Prophylaxis. *Frontiers in Pediatrics*, 9(August), 1–9.
16. Allen, U. D., Moore, D. L., Bortolussi, R., Finlay, J., McDonald, J. C., Onyett, H., Robinson, J. L., Rousseau-Harsany, É., Hui, C. P. S., Le Saux, N., Pickering, L., Salvadori, M. I., Kellner, J., & MacDonald, N. E. (2010). Invasive group A streptococcal disease: Management and chemoprophylaxis. *Paediatrics and Child Health*, 15(5), 295–302.

17. Public Health England Group. (2023). UK guidelines for the management of contacts of invasive group A streptococcus (iGAS) infection in community settings. *UK Health Security Agency, March*.
18. HSE Public Health: National Health Protection Office. (2024). *Guidelines for the Public Health Management of Contacts of Invasive Group A Streptococcus (iGAS) Infection in Ireland*.
19. Health Protection Agency, Group A Streptococcus Working Group. Interim UK guidelines for management of close community contacts of invasive group A streptococcal disease. *Commun Dis Public Health*. 2004 Dec;7(4):354-61.
20. Διεύθυνση επιδημιολογικής επιτήρησης και παρέμβασης για λοιμώδη νοσήματα (2022). *Οδηγίες για τη διαχείριση κρούσματος διεισδυτικής στρεπτοκοκκικής λοίμωξης (iGAS) στο οικιακό και σχολικό περιβάλλον*.
21. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Severe invasive group A streptococcal infections: a subject review. *Pediatrics*. 1998 Jan;101(1 Pt 1):136-40.
22. Carr JP, Curtis N, Smeesters PR, Steer A. QUESTION 1: Are household contacts of patients with invasive group A streptococcal disease at higher risk of secondary infection? *Arch Dis Child*. 2016 Feb;101(2):198-201.
23. Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, Stephenson M, Aromataris E. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Evidence Synthesis*. 2020;18(10):2127-2133
24. JBI critical appraisal checklist. <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>