



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΟΒΑΡΩΝ
ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΜΟΝΑΔΕΣ ΥΓΕΙΑΣ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Κλινικές Εκδηλώσεις Στρεπτοκοκκικών Λοιμώξεων: Επιδημιολογία και Προληπτικά Μέτρα

Τέφα Ελένη

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Τσολάκη Βασιλική, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας
Ζακυνθινός Επαμεινώνδας, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας
Μαντζαρλής Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας

Αθήνα, 2025



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΟΒΑΡΩΝ
ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΜΟΝΑΔΕΣ ΥΓΕΙΑΣ»**

**Clinical Manifestations of Streptococcal Infections:
Epidemiology and Preventive Measures**

Περιεχόμενα

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ	3
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	5
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	6
Περίληψη.....	7
Abstract	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Κλινικές Εκδηλώσεις Στρεπτόκοκκου ομάδας Α	9
1.1 Οξεία φαρυγγίτιδα (στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα).....	9
1.2 Οστρακιά	12
1.3 Σύνδρομο τοξικού σοκ	13
1.4 Λοιμώξεις μαλακών μορίων	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Επιπλοκές Στρεπτόκοκκου ομάδας Α	20
2.1 Οξεία Σπειραματονεφρίτιδα (μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα).....	20
2.2 Ρευματικός πυρετός	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Στρεπτόκοκκος ομάδας Β	22
3.1 Λοιμώξεις σε νεογνήνητα	22
3.2 Λοιμώξεις στην έγκυο γυναίκα.....	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Κλινικές εκδηλώσεις του Streptococcus pneumoniae	28
4.1 Πνευμονία.....	28
4.2 Μηνιγγίτιδα	31
4.3 Βακτηραιμία και σηψαιμία.....	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Λοιμώξεις από άλλα είδη Στρεπτόκοκκου.....	36
5.1 Στρεπτόκοκκοι της Ομάδας Viridans	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. Επιδημιολογική Κατανομή και Κοινωνικοοικονομικοί Παράγοντες	40
6.1 Στρεπτόκοκκος Α.....	40

6.2 Στρεπτόκοκκος Β.....	43
6.3 Streptococcus pneumoniae	47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. Σύγχρονες προκλήσεις και νέες τάσεις.....	52
7.1 Αντιμικροβιακή αντοχή	52
7.2 Ανάπτυξη νέων εμβολίων	55
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	57
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	59

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

GAS	Group A Streptococcus
STSS	Streptococcal Toxic Shock Syndrome
iGAS	Invasive Group A Streptococcus
GABHS	Group A Beta-Hemolytic Streptococcus
RADT	Rapid Antigen Detection Test
ΜΣΑΦ	Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα
MRSA	Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus
NF	Necrotizing Fasciitis
NSTIs	Necrotizing Soft Tissue Infections
APSGN	Accute Post Streptococcal Glomerulonephritis
ARF	Acute Rheumatic Fever
RHD	Rheumatic Heart Disease
GBS	Group B Streptococcus
IAP	Intrapartum Antibiotic Prophylaxis

ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
S. Pneumoniae	Streptococcus Pneumoniae
CAP	Community Acquired Pneumonia
ΧΑΠ	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
GBD	Global Burden of Disease
PCR	Polymerase Chain Reaction
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΕΝΥ	Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό
CT	Computed Tomography
MRI	Magnetic Resonance Imaging
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
VGS	Viridans Group Streptococci
YBE	Υποξεία Βακτηριακή Ενδοκαρδίτιδα
LMICs	Low- and Middle-Income Countries
IB-VPD	Global Invasive Bacterial Vaccine- Preventable Diseases
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
AMR	Antimicrobial Resistance
ASP	Antimicrobial Stewardship Programs
GLASS	Global Antimicrobial Resistance and use Surveillance System
PCVs	Pneumococcal Conjugate Vaccines
CPS	Capsular Polysaccharide

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις αποτελούν ένα ολοένα και μεγαλύτερο ζήτημα για την παγκόσμια δημόσια υγεία τα τελευταία χρόνια. Αποτελούν μια από τις πιο συχνές αιτίες λοιμώξεων με σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία όλων των ηλικιακών ομάδων. Συγκεκριμένα, οι λοιμώξεις που προκαλούν οξεία φαρυγγίτιδα και οστρακιά είναι συχνές σε παιδιά σχολικής ηλικίας και εφήβους ενώ πιο σοβαρές όπως το σύνδρομο τοξικού σοκ και η νεκρωτική απονευρωσίτιδα μπορούν να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε ηλικία. Παρότι, είναι γνωστές από παλιά στην ιατρική φαίνεται πως τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια αυξανόμενη ανησυχία λόγω της εμφάνισης πιο σοβαρών κλινικών εκδηλώσεων αλλά και της αντοχής ορισμένων στελεχών στα αντιβιοτικά σκευάσματα. Πρόκειται για λοιμώξεις που αν δεν αναγνωριστούν και δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα με την κατάλληλη θεραπεία μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές επιπλοκές όπως οξεία σπειραματονεφρίτιδα και ρευματικός πυρετός.

Η επιδημιολογία των στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων σχετίζεται άμεσα με την πρόσβαση του πληθυσμού στην υγειονομική περίθαλψη, την ηλικία των ασθενών και τους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες. Ασθενείς που ζουν σε απομακρυσμένες κοινότητες με περιορισμένη πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη συχνά δεν λαμβάνουν θεραπεία λόγω έλλειψης έγκαιρης διάγνωσης, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε διασπορά λοιμώξεων στον ευρύτερο πληθυσμό και στην εμφάνιση επιπλοκών όπως έχουν ήδη αναφερθεί. Οι δυσμενείς συνθήκες διαβίωσης σε αυτές τις περιοχές δυσχεραίνουν την τήρηση βασικών μέτρων υγιεινής με αποτέλεσμα την ευκολότερη εξάπλωση των λοιμώξεων. Η αδυναμία πρόσβασης σε υγειονομικές δομές καθιστά πιο δύσκολη την πρόληψη και συνδέεται επίσης με χαμηλή εμβολιαστική κάλυψη.

Υπάρχουν προληπτικά μέτρα που αποσκοπούν στη μείωση της μετάδοσης των στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων όπως μέτρα υγιεινής, προγράμματα εμβολιασμού, ενημέρωση και ευαισθητοποίηση του κοινού.

Η εμφάνιση αντοχής στα αντιβιοτικά έχει αυξηθεί δραματικά κυρίως λόγω υπερβολικής και πολλές φορές ακατάλληλης χρήσης του. Οι συνεχείς μεταλλάξεις των βακτηρίων καθιστούν δύσκολη την αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων θεραπειών. Για τους λόγους αυτούς, η ανάπτυξη νέων εμβολίων και στρατηγικών μέτρων πρόληψης είναι κρίσιμη για την καταπολέμηση των λοιμώξεων και την αποτροπή εξάπλωσης ανθεκτικών στελεχών.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί το αποτέλεσμα μιας μακράς και απαιτητικής πορείας, η οποία δεν θα ήταν δυνατή χωρίς τη στήριξη και την παρουσία σημαντικών ανθρώπων στη ζωή μου.

Θα ήθελα πρώτα απ' όλα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην καθηγήτριά μου για την καθοδήγηση, την υπομονή και την πολύτιμη επιστημονική υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον σύζυγό μου, για την αμέριστη αγάπη, ενθάρρυνση και στήριξη σε κάθε μου βήμα. Η εμπιστοσύνη και η πίστη του στις δυνατότητές μου ήταν πηγή δύναμης και σταθερότητας σε δύσκολες στιγμές.

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις που προκαλούνται από τον στρεπτόκοκκο ομάδας A (GAS), τον στρεπτόκοκκο ομάδας B (GBS) και τον στρεπτόκοκκο pneumoniae αποτελούν επίμονο παγκόσμιο πρόβλημα υγείας. Το κλινικό τους φάσμα κυμαίνεται από ήπια φαρυγγίτιδα έως απειλητικές για τη ζωή διεισδυτικές ασθένειες, όπως το σύνδρομο τοξικού σοκ και η νεκρωτική απονευρωσίτιδα.

Σκοπός: Η παρούσα εκτενής ανασκόπηση στοχεύει στην ανασκόπηση των κλινικών εκδηλώσεων, της επιδημιολογίας, της αντιμικροβιακής αντοχής και των προληπτικών στρατηγικών που σχετίζονται με τις στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις, με έμφαση στις αναδυόμενες προκλήσεις και καινοτομίες, όπως η ανάπτυξη εμβολίων.

Μεθοδολογία: Διεξήχθη μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, εστιάζοντας σε πρόσφατες μελέτες και επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τις στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις. Τα θέματα περιελάμβαναν κλινικά χαρακτηριστικά, επιπλοκές, παράγοντες κινδύνου πληθυσμού, μηχανισμούς αντοχής και τρέχουσες και μελλοντικές προσεγγίσεις πρόληψης

Αποτελέσματα: Το GAS παραμένει ευαίσθητο στα αντιβιοτικά β-λακτάμης, αλλά παρουσιάζει αυξανόμενη αντοχή στις μακρολίδες και τις τετρακυκλίνες. Το GBS εξακολουθεί να αποτελεί κύρια αιτία νεογνικών λοιμώξεων, με σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία της μητέρας και του βρέφους. Ο στρεπτόκοκκος pneumoniae ευθύνεται για σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα, ιδιαίτερα σε μικρά παιδιά και ηλικιωμένους ενήλικες, παρά τις εκτεταμένες προσπάθειες εμβολιασμού. Προληπτικές στρατηγικές όπως η ενδογενής αντιβιοτική προφύλαξη για το σύνδρομο GBS και τα συζευγμένα εμβόλια για τον πνευμονιόκοκκο έχουν επιδείξει επιτυχία, αλλά αντιμετωπίζουν περιορισμούς λόγω της αντικατάστασης οροτύπων και της άνισης παγκόσμιας εφαρμογής.

Συμπεράσματα: Οι στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις συνεχίζουν να παρουσιάζουν προκλήσεις για τη δημόσια υγεία λόγω της σοβαρότητάς τους και των εξελισσόμενων προτύπων αντοχής. Οι εξελίξεις στην έρευνα για τα εμβόλια, η ορθολογική διαχείριση των αντιβιοτικών και η ισότιμη πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη είναι απαραίτητες για τη μείωση του φορτίου των ασθενειών. Απαιτούνται συντονισμένες παγκόσμιες προσπάθειες για τον μετριασμό των μελλοντικών απειλών και τη βελτίωση των αποτελεσμάτων μέσω της πρόληψης, της έγκαιρης ανίχνευσης και των πρωτοκόλλων θεραπείας που βασίζονται σε τεκμήρια.

Λέξεις-κλειδιά: Στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις, Στρεπτόκοκκος Ομάδας A, Στρεπτόκοκκος Ομάδας B, Στρεπτόκοκκος pneumoniae, αντοχή στα αντιμικροβιακά, ανάπτυξη εμβολίων, δημόσια υγεία.

Abstract

Introduction: Streptococcal infections caused by group A streptococcus (GAS), group B streptococcus (GBS) and *Streptococcus pneumoniae* are a persistent global health problem. Their clinical spectrum ranges from mild pharyngitis to life-threatening invasive diseases such as toxic shock syndrome and necrotizing fasciitis.

Aim: This narrative review aims to review the clinical manifestations, epidemiology, antimicrobial resistance and preventive strategies associated with streptococcal infections, with an emphasis on emerging challenges and innovations, such as vaccine development.

Methods: A comprehensive literature review was conducted, focusing on recent studies and epidemiological data on streptococcal infections. Topics included clinical features, complications, population risk factors, resistance mechanisms, and current and future prevention approaches.

Results: GAS remains susceptible to β -lactam antibiotics but is increasingly resistant to macrolides and tetracyclines. GBS continues to be a major cause of neonatal infections, with significant implications for maternal and infant health. *Streptococcus pneumoniae* is responsible for significant morbidity and mortality, particularly in young children and older adults, despite extensive vaccination efforts. Preventive strategies such as endogenous antibiotic prophylaxis for GBS syndrome and pneumococcal conjugate vaccines have demonstrated success, but face limitations due to serotype replacement and uneven global implementation.

Conclusions: Streptococcal infections continue to pose public health challenges due to their severity and evolving resistance patterns. Advances in vaccine research, rational antibiotic stewardship, and equitable access to health care are essential to reduce the burden of disease. Coordinated global efforts are needed to mitigate future threats and improve outcomes through prevention, early detection, and evidence-based treatment protocols.

Keywords: Streptococcal infections, Group A Streptococcus, Group B Streptococcus, *Streptococcus pneumoniae*, antimicrobial resistance, vaccine development, public health.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Κλινικές Εκδηλώσεις Στρεπτόκοκκου ομάδας A

Ο στρεπτόκοκκος της ομάδας A (Group A Streptococcus, GAS) είναι υπεύθυνος για μια σειρά ασθενειών, που προκαλούν τόσο ήπια όσο και πιο σοβαρή λοίμωξη [1]. Οι πιο συνηθισμένες λοιμώξεις είναι η φαρυγγίτιδα, η οστρακιά, το ερυσίπελας και η κυτταρίτιδα που δεν προκαλούν σοβαρές επιπλοκές. Αντιθέτως, η διεισδυτική λοίμωξη του GAS που χαρακτηρίζεται από την απομόνωση στελεχών GAS από φυσιολογικά στείρα περιοχή (όπως αίμα, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, περιτοναϊκό υγρό, δείγμα από βιοψία ιστού) ή μη στείρα περιοχή (όπως λαιμός, πτύελα, βλεννογόνο γεννητικών οργάνων, ανοιχτά χειρουργικά τραύματα ή επιφανειακές δερματικές αλλοιώσεις) σε ασθενείς με νεκρωτική απονευρωσίτιδα ή σύνδρομο τοξικού σοκ από στρεπτόκοκκο (STSS) εμφανίζεται σπάνια, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε σηψαιμία, STSS, πνευμονία, μηνιγγίτιδα, λοιμώξεις που επηρεάζουν τα οστά και τις αρθρώσεις, βαθιά αποστήματα ή νεκρωτική απονευρωσίτιδα. [2,3]. Η έναρξη έγκαιρης θεραπείας στοχεύει στην μείωση των θανατηφόρων επιπτώσεων. Τα τελευταία χρόνια, σε πολλές χώρες έχει σημειωθεί σημαντική αύξηση στα περιστατικά της νόσου iGAS που επηρεάζει κυρίως τα παιδιά. Τα ιδιαίτερα αυξημένα ποσοστά λοίμωξης σε συνδυασμό με την υψηλή νοσηρότητα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών είχαν σαν αποτέλεσμα περισσότερες αναφορές περιστατικών iGAS [3].

Από το 2005, η παγκόσμια επιβάρυνση από τις ήπιες λοιμώξεις του GAS αναφέρεται ότι είναι περίπου 517.000 θάνατοι με ποσοστά δυσανάλογα υψηλότερα στις αναπτυσσόμενες χώρες σε σύγκριση με εκείνα στις ανεπτυγμένες χώρες, [4] ενώ η επιβάρυνση από σοβαρές λοιμώξεις που προκαλούνται από *S. pyogenes* ανέρχεται σε 18,1 εκατομμύρια περιπτώσεις παγκοσμίως [5].

1.1 Οξεία φαρυγγίτιδα (στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα)

Η οξεία φαρυγγίτιδα είναι υπεύθυνη για 15 εκατομμύρια επισκέψεις σε γιατρούς κάθε χρόνο στις ΗΠΑ [6]. Είναι ένας από τους πιο συνηθισμένους λόγους που οι άνθρωποι αναζητούν ιατρική φροντίδα και μάλιστα, το 1–2% των επισκέψεων σε ιατρεία και τμήματα επειγόντων περιστατικών στις Ηνωμένες Πολιτείες κάθε χρόνο είναι για φαρυγγοδυνία [7].

Η φαρυγγίτιδα προκαλείται από πολλούς διαφορετικούς τύπους μολυσματικών παραγόντων. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι ιογενούς αιτιολογίας. Η πιο κοινή βακτηριακή αιτία φαρυγγίτιδας είναι η μόλυνση από τον β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας A (GABHS), κοινώς γνωστό ως στρεπτόκοκκος. Υπάρχουν περισσότερα από 616 εκατομμύρια νέα κρούσματα GABHS παγκοσμίως κάθε χρόνο. Η λοίμωξη από GABHS αντιπροσωπεύει το 5%-15% των περιπτώσεων φαρυγγίτιδας στους ενήλικες και το 20%-40% στα παιδιά [8].

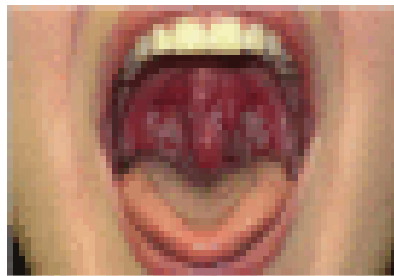
Η κλινική εικόνα της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας ξεκινά με αιφνίδια έναρξη πυρετού, πονόλαιμο και κακουχία [9]. Η δυσκαταποσία, διόγκωση ή φλεγμονή των αμυγδαλών είναι τυπικά χαρακτηριστικά της νόσου (Εικόνα 1.1). Σε μικρότερα παιδιά παρατηρούνται συμπτώματα κοιλιακού άλγους και εμέτων. Τα συμπτώματα που παρατηρούνται κατά την κλινική εξέταση ασθενούς περιλαμβάνουν υψηλό πυρετό $>39^{\circ}\text{C}$, ερύθημα και οίδημα των αμυγδαλών του οπίσθιου φαρυγγικού τοιχώματος επικαλυμμένο με κηλίδες λευκού ή κίτρινου χρώματος. Πολλές φορές εμφανίζονται και πετέχειες στην μαλακή υπερώα. Οι πρόσθιοι τραχηλικοί λεμφαδένες είναι συνήθως διογκωμένοι και παρουσιάζουν ευαισθησία. Ο πονόλαιμος συνήθως υποχωρεί σε 3 έως 6 ημέρες χωρίς να δοθεί θεραπεία ενώ ο πυρετός εντός μίας εβδομάδας [9]. Η φαρυγγίτιδα που προκαλείται από GAS δεν σχετίζεται με συμπτώματα όπως βήχας, ρινίτιδα, επιπεφυκίτιδα και βράγχος φωνής, τα οποία υποδηλώνουν ιογενή φαρυγγίτιδα [10].

Οι λοιμώξεις που προκαλούνται από τον *S. Pyogenes* μεταδίδονται εξαιρετικά εύκολα από άτομο σε άτομο. Συγκεκριμένα, η μετάδοση του GABHS προκύπτει από την επαφή με εκκρίσεις της αναπνευστικής οδού μολυσμένων ατόμων, επαφής χεριών με ρινικό έκκριμα, αντικείμενα ή επιφάνειες μολυσμένες από βακτήρια, μέσω δερματικής επαφής με βλάβες που έχουν επιμολυνθεί ή μολυσμένες πηγές τροφίμων [5]. Η περίοδος επώασης είναι 2-5 ημέρες. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου η μόλυνση μπορεί να μεταδοθεί σε άλλους [11]. Το GABHS είναι θεραπεύσιμο με τη χορήγηση κατάλληλων αντιβιοτικών [12]. Η θεραπεία μειώνει την περίοδο μεταδοτικότητας σε 24 ώρες στο 80% των περιπτώσεων [13]. Η GAS φαρυγγίτιδα είναι συνήθως ήπια και αυτοπεριοριζόμενη, αλλά ένα μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να αναπτύξει πυώδεις ή μη πυώδεις επιπλοκές, όπως είναι ο οξύς ρευματικός πυρετός, η ρευματική καρδιοπάθεια, η μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα, η βακτηριαιμία, το περιαμυγδαλικό και οπισθοφαρυγγικό απόστημα [14, 15]. Η αντιμικροβιακή θεραπεία είναι απαραίτητη καθώς μπορεί να αποτρέψει ορισμένες από αυτές τις επιπλοκές και να μειώσει τη διάρκεια των συμπτωμάτων και την επιδείνωση του GAS [14].

Η διάγνωση της φαρυγγίτιδας δεν μπορεί να γίνει με ακρίβεια από τη λήψη ιστορικού και τη φυσική εξέταση καθώς πολλά σημεία και συμπτώματα της φαρυγγίτιδας από GAS συχνά συμπίπτουν με εκείνα άλλων μολυσματικών και μη μολυσματικών αιτιών [16]. Για την αξιολόγηση της φαρυγγίτιδας από στρεπτόκοκκο ομάδας Α χρησιμοποιείται ένα διαγνωστικό εργαλείο το λεγόμενο CENTOR score. Η απουσία βήχα, οι διογκωμένοι ή ευαίσθητοι τραχηλικοί λεμφαδένες, το εξίδρωμα στις αμυγδαλές και ο πυρετός σε παιδιά ηλικίας μικρότερη των 15 ετών βοηθούν στη διάγνωση στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας. Για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε διαγνωστική εξέταση υπάρχει η γρήγορη δοκιμή ανίχνευσης αντιγόνου και η καλλιέργεια φάρυγγα. Η γρήγορη

δοκιμή ανίχνευσης αντιγόνου, το λεγόμενο RADT τεστ δίνει άμεσο αποτέλεσμα αλλά όχι με την ίδια ακρίβεια που δίνει η λήψη καλλιέργειας φάρυγγα η οποία απαιτεί και περισσότερο χρόνο [17]. Σε περίπτωση θετικών αποτελεσμάτων, δεν απαιτείται επιβεβαίωση με καλλιέργεια φάρυγγα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες λόγω υψηλής ειδικότητας της RADT (περίπου 95%), ενώ αν είναι αρνητικά συνιστάται η καλλιέργεια φάρυγγα. Σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν συνιστώνται εξετάσεις εκτός αν υπάρχουν αδέλφια με θετική διάγνωση φαρυγγίτιδας από GAS [16]. Η χρήση της ταχείας εξέτασης σε ενήλικες άνω των 45 ετών είναι αμφιλεγόμενη καθώς είναι πιο πιθανό να είναι φορείς και η συχνότητα λοίμωξης σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι χαμηλότερη. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την λήψη ακατάλληλων αντιβιοτικών αυξάνοντας την αντοχή στα αντιβιοτικά. Σε νέους ασθενείς που εμφανίζουν υψηλό CENTOR score η ταχεία εξέταση αποτελεί την βέλτιστη επιλογή για την επιβεβαίωση του στρεπτόκοκκου και η θεραπεία ξεκινά άμεσα [17].

Εικόνα 1.1 Κορίτσι ηλικίας 15 ετών με πυρετό και εξιδρωματική στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα



Wessels MR. *Streptococcus pyogenes* Pharyngitis and Scarlet Fever. 2022 Sep 5 [updated 2022 Oct 4]. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. 2nd ed. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022 Oct 8. Chapter 22. PMID: 36479768.

Η αντιμετώπιση της βακτηριακής φαρυγγίτιδας περιλαμβάνει την πενικιλίνη από το στόμα για 10 ημέρες. Σε ασθενείς με αλλεργία στην πενικιλίνη, μπορεί εναλλακτικά να χορηγηθούν μακρολίδες και κεφαλοσπορίνες πρώτης γενιάς. Υπάρχουν, ωστόσο στελέχη του *S. Pyogenes* που έχουν αναπτύξει αντοχή στις μακρολίδες, με αποτέλεσμα να χρησιμοποιούνται ως τρίτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα. Σε σοβαρές διεισδυτικές λοιμώξεις από *S. Pyogenes* μπορεί να χρησιμοποιηθούν η βανκομυκίνη ή η κλινδαμυκίνη. Η ενδοφλέβια χορήγηση

αντιβιοτικών και η χειρουργική απομάκρυνση του νεκρωτικού ιστού κρίνονται ως απαραίτητες αρχές αντιμετώπισης για λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών από *Streptococcus pyogenes* [5]

1.2 Οστρακιά

Ο στρεπτόκοκκος της ομάδας A είναι ένα παγκοσμίως διαδεδομένο βακτηριακό παθογόνο που προκαλεί ένα ευρύ φάσμα λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης και της οστρακιάς [18]. Η οστρακιά περιγράφεται ως μια κλινική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση δερματικού εξανθήματος μαζί με λοίμωξη από *Streptococcus Pyogenes*, συνήθως φαρυγγίτιδα [9]. Το εξάνθημα χαρακτηρίζεται από λεύκανση με μικρή προεξοχή από την επιφάνεια του δέρματος και υφή σαν γυαλόχαρτο. Το βακτήριο που είναι υπεύθυνο είναι ο *Streptococcus Pyogenes* (GAS), ένα gram θετικό βακτήριο που εμφανίζεται σε αλυσίδες. Παράγει μια τοξίνη, γνωστή ως εξωτοξίνη, που προκαλεί το συγκεκριμένο εξάνθημα στο δέρμα. Το εξάνθημα από μόνο του δεν αποτελεί κίνδυνο, αλλά είναι ένδειξη λοίμωξης από τον στρεπτόκοκκο της ομάδας A με πυώδεις και μη επιπλοκές. Εμφανίζεται μέσα σε 2-3 ημέρες μετά τη λοίμωξη αλλά μπορεί να καθυστερήσει έως και 7 ημέρες. Ξεκινά από τον κορμό (Εικόνα 1.2), τις μασχάλες και τη βουβωνική χώρα και έπειτα εξαπλώνεται στα άκρα, ενώ οι παλάμες και τα πέλματα συνήθως δεν επηρεάζονται. Η περιοχή γύρω από το στόμα παραμένει άθικτη, δίνοντας μια εικόνα ωχρότητας. Η λεγόμενη «γλώσσα δίκην φράουλας» χαρακτηρίζεται από λευκή επίστρωση στην αρχή της λοίμωξης αλλά με το πέρασμα των ημερών υποχωρεί και αφήνει την όψη της φράουλας. Μετά την υποχώρηση του εξανθήματος, μπορεί να ακολουθήσει απολέπιση που διαρκεί έως και δύο εβδομάδες σε ορισμένες περιπτώσεις [17].

Η οστρακιά χαρακτηρίζεται ως παιδική ασθένεια λόγω της εύκολης μετάδοσης της σε σχολεία και παιδικούς σταθμούς. Έχει αναφερθεί ότι ο στρεπτόκοκκος ευθύνεται για ένα σημαντικό ποσοστό περιστατικών φαρυγγίτιδας σε παιδιά σχολικής ηλικίας ενώ οι ενήλικες προσβάλλονται σπανιότερα. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες έχει παρατηρηθεί αύξηση της εμφάνισης κρουσμάτων με την έναρξη του σχολικού έτους και τις χαμηλές θερμοκρασίες το χειμώνα. Αντιθέτως, κατά τους καλοκαιρινούς μήνες παρατηρείται μείωση των περιστατικών φαρυγγίτιδας. Η οστρακιά είναι πιο διαδεδομένη σε αναπτυσσόμενες χώρες λόγω των πυκνών συνθηκών διαβίωσης. Έχουν καταγραφεί σημαντικές αυξήσεις κρουσμάτων, σε χώρες όπως το Χονγκ Κονγκ και η Μεγάλη Βρετανία πιθανόν λόγω ανθεκτικών στελεχών του GAS [17].



Εικόνα 1.2 Χαρακτηριστικό εξάνθημα οστρακιάς που ξεκινά από τον κορμό. Pardo S, Perera TB. Scarlet Fever. 2023 Jan 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29939666.

1.3 Σύνδρομο τοξικού σοκ

Το σύνδρομο τοξικού σοκ από στρεπτόκοκκο (STSS) είναι μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση. Δεν είναι τόσο συχνό αλλά είναι θανατηφόρο [19]. Προκαλείται από στελέχη του *Staphylococcus aureus* και *Streptococcus pyogenes* που παράγουν εξωτοξίνες. Από μελέτες που διεξήχθησαν φαίνεται ότι η επίπτωση του συνδρόμου τοξικού σοκ έχει μειωθεί σε πολύ μικρό βαθμό, ενώ ταυτόχρονα έχει παρατηρηθεί αύξηση των περιπτώσεων που οφείλονται σε στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις [20]. Η επίπτωση στις ΗΠΑ εκτιμάται ότι ήταν 0,2 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα με ποσοστό θνησιμότητας 36% [19].

Το TSS που οφείλεται στο στρεπτόκοκκο ομάδας A, προκαλείται συχνότερα από μια διεισδυτική λοίμωξη των μαλακών ιστών, όπως νεκρωτική απονευρωσίτιδα, κυτταρίτιδα ή μυοσίτιδα, με πόνο δυσανάλογο με την κλινική κατάσταση, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και σε άλλες περιοχές του σώματος προκαλώντας πνευμονία, περιτονίτιδα και οστεομυελίτιδα [3]. Οι ασθενείς που προσβάλλονται μπορεί να υποβληθούν σε ριζική χειρουργική αποκατάσταση ενώ οι ασθενείς με οργανική ανεπάρκεια μπορεί να εμφανίσουν αναπνευστική και νεφρική ανεπάρκεια [19].

Παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην εμφάνιση STSS περιλαμβάνουν την ηλικία (άνω των 65 ετών), ιστορικό διαβήτη ή αλκοολισμού, χρήση ΜΣΑΦ καθώς και πρόσφατες χειρουργικές επεμβάσεις ή τραύματα. Ιδιαίτερα, ασθενείς με ανοιχτά τραύματα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από STSS [21].

Συχνά το σύνδρομο τοξικού σοκ μπορεί να ξεκινήσει με συμπτώματα που προσομοιάζουν μιας ιογενούς λοίμωξης όπως: πυρετός, ρίγη, ναυτία, έμετοι και μυαλγίες που γρήγορα μπορεί να

εξελιχθούν σε σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις όπως υπόταση, ταχυκαρδία, ταχύπνοια και πολυοργανική ανεπάρκεια [21].

Στην αρχική φάση, όταν ο μικροβιακός οργανισμός είναι ακόμη άγνωστος, η θεραπεία με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος ξεκινά μετά από ενδελεχή καλλιέργεια. Η ανεπαρκής αντιβιοτική θεραπεία σε ασθενείς με σηπτικό σοκ αυξάνει τη θνησιμότητα 1,4 με 8 φορές [22]. Συχνά υπάρχει ανάγκη για παρακολούθηση σε μονάδα εντατικής θεραπείας με χορήγηση υγρών, χρήση αγγειοσυσπαστικών, ινóτροπων παραγόντων και μηχανικό αερισμό. Η επιλογή της αντιβιοτικής θεραπείας εξαρτάται από μελέτες *in vitro*. Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να συγκρίνουν τις αντιβιοτικές θεραπείες για το TSS. Η θεραπεία στοχεύει στο να σκοτώσει τα βακτήρια, να μειώσει την παραγωγή εξωτοξίνης από τα ζωντανά βακτήρια και να απενεργοποιήσει τις τοξίνες που ήδη κυκλοφορούν.

1.4 Λοιμώξεις μαλακών μορίων

Ο στρεπτόκοκκος ομάδας Α αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες σοβαρών λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων με σημαντικές επιπτώσεις παγκοσμίως. Αυτός ο παθογόνος μικροοργανισμός είναι υπεύθυνος για διάφορες κλινικές εκδηλώσεις. Ακολουθούν οι πιο συνηθισμένες μη πυώδεις λοιμώξεις των μαλακών μορίων: το ερυσίπελας, που επηρεάζει την επιφάνεια του δέρματος με σαφή όρια λοίμωξης και χαρακτηριστική ερυθρότητα, η κυτταρίτιδα που προσβάλλει τον υποδόριο ιστό με λιγότερα καθορισμένα όρια και ροζ απόχρωση και η νεκρωτική απονευρωσίτιδα, μια πιο σοβαρή κατάσταση που ενδέχεται να επηρεάσει την επιφανειακή ή βαθύτερη στοιβάδα της περιτονίας, οδηγώντας ακόμη και σε καταστροφή του ιστού [23].

1.4.1 Ερυσίπελας

Πρόκειται για μια επιφανειακή λοίμωξη του δέρματος, που εντοπίζεται συνήθως στο χόριο και χαρακτηρίζεται από συμμετοχή των λεμφικών αγγείων. Υπάρχουν κλινικές ενδείξεις που βοηθούν στη διαφοροποίηση από άλλες δερματικές λοιμώξεις. Αρχικά, οι βλάβες είναι ανυψωμένες πάνω από το φυσιολογικό επίπεδο δέρματος, υπάρχει καθορισμένη γραμμή ανάμεσα σε υγιές και μολυσμένο δέρμα, ενώ οι περιοχές λοίμωξης εμφανίζουν έντονο κόκκινο χρώμα. Συνοδεύουν συχνά συμπτώματα όπως ρίγη, πυρετός και γενική αίσθηση κακουχίας. Εμφανίζεται πιο συχνά σε βρέφη, μικρά παιδιά και ηλικιωμένους. Κύριος αιτιολογικός παράγοντας είναι ο *Streptococcus Pyogenes*. Η πρόγνωση είναι καλή με έγκαιρη διάγνωση και κατάλληλη θεραπεία [23].

Το ερυσίπελας, το οποίο παλαιότερα περιγραφόταν κυρίως ως χαρακτηριστική λοίμωξη στην περιοχή της πεταλούδας του προσώπου (εικόνα που περιγράφει τη συμμετρική κατανομή της ερυθρότητας και της φλεγμονής στις παρειές και στη ράχη της μύτης), σχηματίζοντας ένα σχήμα που μοιάζει με πεταλούδα φαίνεται πως επηρεάζει και τα κάτω άκρα. Σε ασθενείς με ερυσίπελας προσώπου υπάρχει συχνά και προηγούμενο ιστορικό στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας, αν και ο ακριβής τρόπος εξάπλωσης στο δέρμα είναι άγνωστος. Όταν εμφανίζεται στα άκρα οι ασυνέχειες του δερματικού φραγμού (όπως χειρουργικές τομές, τραύματα ή εκδορές) χρησιμεύουν ως πύλες εισόδου για τους μικροοργανισμούς [24].

1.4.2 Κυτταρίτιδα

Η κυτταρίτιδα μπορεί να προκληθεί από διάφορους παθογόνους μικροοργανισμούς, με τους πιο συνηθισμένους να είναι οι *S. pyogenes* και *S. aureus*. Η κυτταρίτιδα προκαλούμενη από στρεπτόκοκκο είναι μια φλεγμονή του δέρματος και των υποδόριων ιστών που προκύπτουν από μολύνσεις τραυμάτων, χειρουργικές τομές, εγκαύματα ή μετά από κάποιο τραυματισμό. Πρόκειται για φλεγμονή η οποία μπορεί να ξεκινά ήπια αλλά στη συνέχεια να εξαπλωθεί σε μεγαλύτερες περιοχές του δέρματος. Συνυπάρχει πόνος, οίδημα, ευαισθησία και ερύθημα (Εικόνα 1.3). Συμπτώματα όπως πυρετός, ρίγη και κακουχία εμφανίζονται σε συστηματικές εκδηλώσεις [23].

Υπάρχουν παράγοντες που προδιαθέτουν την εμφάνιση της συγκεκριμένης λοίμωξης. Ένας σημαντικός παράγοντας είναι οι παρεντερικές ενέσεις παράνομων ναρκωτικών που συνδέονται συχνά με την εμφάνιση βακτηριαιμίας και λοιμώξεων στους βαθύτερους ιστούς, όπως η σηπτική θρομβοφλεβίτιδα, η πυώδης αρθρίτιδα και η οστεομυελίτιδα, καθώς και η μολυσματική ενδοκαρδίτιδα. Ένας ακόμη παράγοντας είναι οι ασθενείς με μειωμένη λεμφική παροχέτευση στα άνω ή κάτω άκρα που είναι πιο επιρρεπείς σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια στρεπτοκοκκικής κυτταρίτιδας. Έχουν παρατηρηθεί επίσης, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική επαναλαμβανόμενα επεισόδια κυτταρίτιδας. Η βλάβη αφορά το κάτω άκρο που σχετίζεται με τη σαφή φλέβα. Ασθενείς που παρουσιάζουν μυκητίαση κάτω άκρων διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο. Η απομόνωση των παθογόνων μικροοργανισμών κατά τη διάρκεια αυτών των επεισοδίων είναι συχνά δύσκολη όπως και σε άλλες μορφές κυτταρίτιδας. Ωστόσο, η ανταπόκριση στη θεραπεία εκλογής που είναι η πενικιλίνη και τα χαρακτηριστικά των βλαβών υποδηλώνουν στρεπτοκοκκική αιτία. Η διαταραχή του δερματικού φράγματος, όπως έλκη στα πόδια, τα τραύματα και η δερματοφυτίαση (π.χ. το πόδι του αθλητή), αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη δερματικών στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε κυτταρίτιδα ή ερυσίπελας [23].

Επομένως, είναι σημαντικό να λαμβάνεται μέριμνα για την εξάλειψη τέτοιων μυκητιασικών λοιμώξεων σε ασθενείς που εμφανίζουν επαναλαμβανόμενα επεισόδια ερυσιπέλας ή κυτταρίτιδας. Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου όπως η φλεβική ανεπάρκεια, το οίδημα, η παχυσαρκία καθώς και η έλλειψη υγιεινής των ποδιών κυρίως σε αστέγους που υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπιάζουσας κυτταρίτιδας [25].

Πολλές φορές είναι δύσκολη η διάκριση της στρεπτοκοκκικής από την σταφυλοκοκκική λοίμωξη του δέρματος και των μαλακών ιστών. Η χορήγηση πενικιλίνης ανθεκτική στην πενικιλινάση είναι η κατάλληλη θεραπεία στη συγκεκριμένη περίπτωση. Ασθενείς με αλλεργία στην πενικιλίνη μπορούν να λάβουν πρώτης γενιάς κεφαλοσπορίνες. Σε περίπτωση εκδηλώσεων αναφυλακτικής υπερευαισθησίας σε αντιβιοτικά β-λακτάμης, μπορεί να χρησιμοποιηθούν κλινδαμυκίνη, λινεζολίδη, βακλομυκίνη ή ομαδακυκλίνη εάν υπάρχει υποψία μόλυνσης από MRSA. Οι ασθενείς που εμφανίζουν ήπια συμπτώματα στρεπτοκοκκικής κυτταρίτιδας μπορούν να αλλάξουν την παρεντερική θεραπεία σε φάρμακα από του στόματος, εφόσον υπάρχει θετική ανταπόκριση στη θεραπεία. Σε περιοχές όπου παρατηρούνται υψηλά επίπεδα αντοχής σε μακρολίδες και λινκοσαμίνες από τον *Streptococcus pyogenes*, ενδείκνυται η θεραπεία με λινεζολίδη, τεδιζολίδη ή ομαδακυκλίνη [23].



Εικόνα 1.3 Κυτταρίτιδα από στρεπτόκοκκο με συνοδό ιστική νέκρωση.
https://www.msmanuals.com/professional/dermatologic-disorders/bacterial-skin-infections/cellulitis?query=cellulitis%20skin#Etiology_v963517

1.4.3 Νεκρωτική απονευρωσίτιδα (NF)

Οι νεκρωτικές λοιμώξεις των μαλακών ιστών (NSTIs) είναι σπάνιες αλλά ταχέως προοδευτικές και απειλητικές για τη ζωή βακτηριακές λοιμώξεις που μπορούν να καταστρέψουν την επιδερμίδα, το χόριο, τον υποδόριο ιστό, την περιτονία και τους μυς (Εικόνα 1.4) [26]. Ασθενείς με ορισμένες

συννοσηρότητες όπως ο διαβήτης διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση NSTI. Η έγκαιρη αναγνώριση των σημείων και συμπτωμάτων, οι στοχευμένες διαγνωστικές εξετάσεις και η έγκαιρη θεραπεία είναι απαραίτητη για την αποφυγή δυσάρεστων επιπτώσεων, συμπεριλαμβανομένης της σήψης, του ακρωτηριασμού και του θανάτου [27].

Η συχνότητα εμφάνισης της NF εκτιμάται ότι είναι 0,3 έως 15 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα. [28]. Η βλάβη μπορεί να ξεκινήσει από μια μικρή περιοχή ερυθρότητας, μια χειρουργική τομή ή ένα μη εμφανές τραύμα και να επιδεινωθεί ραγδαία μέσα σε 24-72 ώρες. Χαρακτηριστικά σημεία είναι η έντονη φλεγμονή, ο υψηλός πυρετός, το πορφυρό δέρμα καθώς και η εμφάνιση φυσαλίδων που περιέχουν κίτρινο ή αιμορραγικό υγρό. Τις πρώτες 4-5 ημέρες το δέρμα μπορεί να εμφανίζει γαργαρινώδεις αλλοιώσεις που ακολουθούνται από απολέπιση. Η βακτηριαιμία είναι συχνή και μπορεί να οδηγήσει σε αποστήματα σε άλλες περιοχές του σώματος. Σε ασθενείς με χειρουργική τομή, έγκαυμα ή δήγμα εντόμου με συγκεκριμένο σημείο εισόδου εμφανίζεται τοπικά ερυθρότητα, οίδημα και πόνος. Αντιθέτως, σε ασθενείς που εμφανίζουν νεκρωτική απονευρωσίτιδα χωρίς συγκεκριμένο σημείο εισόδου η λοίμωξη ξεκινά από τους βαθύτερους ιστούς στο σημείο τραυματισμού ή μυϊκής καταπόνησης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο έντονα αυξανόμενος πόνος αποτελεί σημαντικό κλινικό εύρημα, καθώς τα σημεία φλεγμονής και λοίμωξης εμφανίζονται αργά [29]. Ασθενείς με συννοσηρότητες όπως ανοσοκαταστολή, κακοήθεια, αγγειακές παθήσεις, διαβήτη, αλκοολισμό και παχυσαρκία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σήψης και σηπτικού σοκ [28].

Παρά την αυξημένη ευαισθητοποίηση και την πρόοδο της θεραπείας για την NF, η θνησιμότητα παραμένει υψηλή στο 25% έως 35%. Οι λόγοι σχετίζονται τόσο με την ταχεία εξέλιξη της νόσου όσο και με την εμφάνιση των πρώιμων σημείων και συμπτωμάτων, που μπορεί να καθυστερήσουν τη διάγνωση και την παρέμβαση [30]. Ο μονομικροβιακός τύπος (τύπος II) της NF συνδέεται συχνότερα με θετικούς κατά Gram οργανισμούς, όπως είναι ο στρεπτόκοκκος της ομάδας A. Οι ενδοτοξίνες που απελευθερώνονται από οργανισμούς NF τύπου II είναι υπεύθυνες για ορισμένες κλινικές εκδηλώσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου τοξικού σοκ [31]. Η NF τύπου II δεν σχετίζεται με μια συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα. Υπάρχουν ορισμένοι ασθενείς που δεν έχουν συννοσηρότητες ή εμφανή πύλη εισόδου που να τους προδιαθέτει σε σοβαρή λοίμωξη [32].

Η NF όπως και η κυτταρίτιδα, χαρακτηρίζεται από ερύθημα του δέρματος, οίδημα και μερικές φορές συνυπάρχει και πυρετός. Οι ασθενείς με κυτταρίτιδα είναι αιμοδυναμικά σταθεροί σε αντίθεση με τους ασθενείς που πάσχουν από NF και μπορεί μαζί με το ερύθημα, το οίδημα των μαλακών μορίων και τον πυρετό να εμφανίσουν έντονη ευαισθησία ή πόνο και να καταλήξουν σε αιμοδυναμική αστάθεια και νέκρωση ιστού [33].

Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να αναγνωρίσουν άμεσα τη διάκριση μεταξύ κυτταρίτιδας που αντιμετωπίζεται με αντιμικροβιακή θεραπεία και NF που απαιτεί χειρουργική επέμβαση. Οι καθυστερήσεις στην κατάλληλη διαχείριση της NF μπορεί να έχουν καταστροφικές συνέπειες, όπως ακρωτηριασμοί άκρων, πολυοργανική ανεπάρκεια, εκτεταμένη νέκρωση ιστών και επομένως αυξημένο κίνδυνο θανάτου [34].

Η σημαντική διαγνωστική διαφοροποίηση μεταξύ κυτταρίτιδας και NF είναι συνήθως δύσκολο να επιτευχθεί, καθώς η αρχική κλινική εικόνα της NF είναι συχνά ασαφής. Ο σοβαρός πόνος που είναι δυσανάλογος με τον βαθμό της φαινομενικής βλάβης θεωρείται κλασικό σύμπτωμα της NF, αλλά υπάρχουν ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια που μπορεί να μην αισθάνονται το ίδιο επίπεδο πόνου συγκριτικά με εκείνους χωρίς προϋπάρχουσα νευροπάθεια [33]. Στη νεκρωτική απονευρωσίτιδα, το σημείο του τραυματισμού επηρεάζει τη σοβαρότητα των κλινικών εκδηλώσεων λόγω της τοπικής βακτηριακής χλωρίδας και της γειτνίασης με ζωτικά όργανα. Για παράδειγμα, η NF που εμφανίζεται στην περιοχή της κεφαλής και του λαιμού είναι πιο πιθανό να έχει πολυμικροβιακή λοίμωξη και να εξελιχθεί σε μεσοθωρακίτιδα [35].

Σε πρώιμα στάδια, οι ασθενείς μπορεί να είναι σε μεγάλο βαθμό ασυμπτωματικοί ή να έχουν μόνο ήπια εντοπισμένα σημεία και συμπτώματα που μπορεί να αποδοθούν σε διαταραχές, όπως ερεθισμός του δέρματος ή αυτοπεριοριζόμενη φλεγμονή. Αυτός είναι ένας λόγος που ο ασθενής μπορεί να μην ανησυχεί αρκετά ώστε να αναζητήσει άμεσα ιατρική βοήθεια [35]. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν επιφανειακό ερύθημα, οίδημα, ευαισθησία ή πόνο και πυρετό ανεξάρτητα από την έκταση της λοίμωξης στην εν τω βάθει περιτονία. Με τη NF τύπου II, ο αρχικός επιφανειακός τραυματισμός των ασθενών μπορεί να μην εντοπιστεί και τα σοβαρά σημεία και συμπτώματα να μην εκδηλωθούν άμεσα έως ότου προχωρήσει σε μεγάλο βαθμό η υποκείμενη ιστική βλάβη [36].

Ασθενείς με διάχυτες συννοσηρότητες που αναπτύσσουν NF που προκαλούνται από οργανισμούς που απελευθερώνουν εξωτοξίνες τείνουν να έχουν πιο σοβαρά συστηματικά σημεία και συμπτώματα όπως αιμοδυναμική αστάθεια και αύξηση επιπέδων γαλακτικού οξέος στο αίμα αποτέλεσμα της σοβαρής σήψης και του σηπτικού σοκ. Δερματικές βλάβες, όπως φλύκταινες, εμφανίζονται όταν η μόλυνση βρίσκεται σε προχωρημένα στάδια. Τα παραπάνω σημεία και συμπτώματα ενώ μπορούν να βοηθήσουν τους κλινικούς γιατρούς να διαφοροποιήσουν τη νόσο από άλλες βακτηριακές λοιμώξεις του δέρματος, όπως είναι η κυτταρίτιδα, δεν έχουν υψηλή διαγνωστική ευαισθησία. Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να παραμένει υποψιασμένος για μια ενδεχόμενη σοβαρή υποκείμενη λοίμωξη, ακόμα κι αν αυτά τα εμφανή σημεία δεν υπάρχουν [36].



Εικόνα 1.4 στην οποία διαπιστώνεται μια απειλητική για τη ζωή λοίμωξη του υποδόριου λίπους και των μυών από στρεπτόκοκκο ομάδας Α, που προκαλεί εκτεταμένη νέκρωση στην περιοχή της κάτω ράχης.

<https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/gram-positive-cocci/streptococcal-infections?query=erysipelas>

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Επιπλοκές Στρεπτόκοκκου ομάδας A

2.1 Οξεία Σπειραματονεφρίτιδα (μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα)

Η οξεία μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα (APSGN) είναι νεφρική νόσος που σχετίζεται με βακτηριακή λοίμωξη, η οποία τυπικά εμφανίζεται μετά την υποχώρηση της λοίμωξης και περιλαμβάνει μια ξεχωριστή λανθάνουσα περίοδο χωρίς μόλυνση. Πρόκειται για ανοσολογική αντίδραση σε προηγούμενη βακτηριακή λοίμωξη. Άλλες λιγότερο συχνές μορφές σπειραματονεφρίτιδας που σχετίζονται με λοίμωξη προέκυψαν από επίμονη βακτηραιμία σε συνδυασμό με υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα και νεφρίτιδα. Η συχνότητα εμφάνισης του APSGN έχει μειωθεί ραγδαία στον δυτικό κόσμο τα τελευταία χρόνια [37,38].

Τα συμπτώματα της APSGN περιλαμβάνουν πρωτεϊνουρία, αρτηριακή υπέρταση, ολιγουρία, ούρα χρώματος σκούρο καφέ και οίδημα. Το οίδημα εμφανίζεται συνήθως γύρω από τα μάτια, στα χέρια και στα πόδια. Η πλειονότητα των ασθενών αναρρώνει από την οξεία σπειραματονεφρίτιδα μετά από μερικές εβδομάδες χωρίς ιδιαίτερες επιπλοκές. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να παρουσιαστούν μακροχρόνιες βλάβες στους νεφρούς, όπως η νεφρική ανεπάρκεια πλήττοντας τους ενήλικες και όχι τόσο τα παιδιά [37].

Τα πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν τον κεντρικό ρόλο του ανοσοποιητικού συστήματος στην οξεία μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα (APSGN), αλλά η τρέχουσα άποψη για το πώς η βιολογία του στρεπτόκοκκου επηρεάζει την ανοσία και το αντίστροφο, παραμένει αδιευκρίνιστη. Η δημιουργία νεφρικού σπειραματικού ανοσοσυμπλέγματος είναι κρίσιμη για την έναρξη του APSGN [39].

2.2 Ρευματικός πυρετός

Ένα ποσοστό 0,3-3% των ασθενών με φαρυγγίτιδα από GAS μπορεί να αναπτύξει σοβαρές επιπλοκές όπως ο οξύς ρευματικός πυρετός (ARF) και τα επακόλουθά του, δηλαδή ρευματική καρδιοπάθεια (RHD) [40]. Η ρευματική καρδιοπάθεια είναι συνέπεια της διαρκούς καρδιολογικής βλάβης που προκαλείται είτε από ένα σοβαρό επεισόδιο είτε από επανειλημμένα επεισόδια ARF[41]. Επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό παιδιά ηλικίας 5-15 ετών. Προσβάλλονται εξίσου αγόρια και κορίτσια από τον οξύ ρευματικό πυρετό, ενώ η ρευματική καρδιοπάθεια πλήττει κυρίως γυναίκες. Αυτό οφείλεται σε παράγοντες όπως: μεγαλύτερη ευαισθησία του ανοσοποιητικού συστήματος, αυξημένη έκθεση σε στρεπτόκοκκο ομάδας A κατά την παιδική ηλικία, επιπτώσεις

των ορμονών (όπως η οιστραδιόλη), το καρδιαγγειακό σύστημα των γυναικών με χρόνια ARF και αιμοδυναμικές αλλαγές κατά την διάρκεια εγκυμοσύνης επηρεάζοντας την ήδη υπάρχουσα κατάσταση σε γυναίκες με ARF [42]. Η ρευματική καρδιοπάθεια και ο οξύς ρευματικός πυρετός αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στις αναπτυσσόμενες χώρες καθώς και μεταξύ ιθαγενών πληθυσμών σε ανεπτυγμένες χώρες, όπου οι λοιμώξεις από *S. pyogenes* ενδέχεται να μην θεραπεύονται, διευκολύνοντας έτσι την εμφάνιση επιβλαβών μετεγχειρητικών επιπτώσεων [43].

Η εμφάνιση του ARF συμβαίνει δύο εβδομάδες περίπου μετά την λοίμωξη από *S. Pyogenes*. Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι ο πυρετός (πάνω από το 90% των ασθενών) και η αρθρίτιδα (σε ποσοστό 75% των ασθενών). Η πιο σοβαρή εκδήλωση είναι η καρδίτιδα (σε πάνω από το 50% των ασθενών), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια ρευματική καρδιοπάθεια. Συμπτώματα όπως η αρθρίτιδα και ο πυρετός υποχωρούν συνήθως μέσα σε λίγες εβδομάδες. Η αρθρίτιδα προσβάλλει πολλές αρθρώσεις και κυρίως μεγάλες αρθρώσεις όπως γόνατα, αστραγάλους, αγκώνες και καρπούς. Τα επεισόδια αρθρίτιδας υποχωρούν χωρίς θεραπεία εντός μήνα. Ο πόνος ενδέχεται να είναι σοβαρός σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας και εφήβους. Χαρακτηριστικό σημείο της αρθρίτιδας από ARF είναι η γρήγορη ανταπόκριση στη θεραπεία με την χορήγηση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Εάν τα συμπτώματα στις αρθρώσεις δεν υποχωρήσουν μετά τη θεραπεία με ασπιρίνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή γλυκοκορτικοστεροειδή εντός 48 ωρών απαιτείται επανεκτίμηση της διάγνωσης του ARF. Σε μικρότερα παιδιά είναι σημαντικό να τεθεί η υποψία σηπτικής αρθρίτιδας [41].

Η ARF ενδέχεται να προκαλέσει πανκαρδίτιδα επηρεάζοντας το ενδοκάρδιο, το μυοκάρδιο και το περικάρδιο. Η πιο σοβαρή κλινική εκδήλωση σχετίζεται με το ενδοκάρδιο που εμφανίζεται ως ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας. Σε ασθενείς με υποψία ARF το υπερηχοκαρδιογράφημα αποτελεί σημαντικό εργαλείο για την επιβεβαίωση των κλινικών ευρημάτων, την εκτίμηση της σοβαρότητας ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας καθώς και την εκτίμηση λειτουργίας της καρδιακής παροχής [41].

Ο πρωταρχικός στόχος στη διαχείριση του ARF είναι να επιβεβαιωθεί η διάγνωση, γεγονός που απαιτεί αυξημένη επαγρύπνηση, ειδικά σε ασθενείς με οξεία αρθρίτιδα που ζουν σε περιοχές όπου το ARF είναι συχνό. Όλοι οι ασθενείς με πιθανή διάγνωση ARF πρέπει να εισάγονται στο νοσοκομείο για στενή παρακολούθηση της εξέλιξης της κατάστασής τους και τη διενέργεια απαραίτητων διαγνωστικών εξετάσεων [41].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Στρεπτόκοκκος ομάδας B

3.1 Λοιμώξεις σε νεογνήνητα

Ο στρεπτόκοκκος της ομάδας B (GBS) (*Streptococcus agalactiae*) αποτελεί έναν από τους κύριους αιτιολογικούς παράγοντες σοβαρών λοιμώξεων σε νεογνήνητα. Η παρουσία του στον γεννητικό και γαστρεντερικό σωλήνα των εγκύων γυναικών μπορεί να οδηγήσει σε κάθετη μετάδοση κατά τη διάρκεια του τοκετού, μεταφέροντας τον παθογόνο παράγοντα στα νεογνά [44]. Παρά τις εξελίξεις στη μαιευτική και περιγεννητική φροντίδα, η λοίμωξη από GBS εξακολουθεί να σχετίζεται με σημαντική θνησιμότητα και νοσηρότητα στη νεογνική ηλικία [45].

Καθώς το GBS υπάρχει φυσιολογικά στα γεννητικά όργανα ή στο γαστρεντερικό σύστημα έως και του ενός τρίτου των γυναικών, μπορεί να θεωρηθεί ως κοινό είδος και φυσιολογικό στοιχείο του μικροβιώματος του κόλπου και του εντέρου, σε όλες τις γυναίκες ανεξαρτήτου αν είναι σε κατάσταση εγκυμοσύνης [46]. Ωστόσο, στην εγκυμοσύνη, το GBS είναι σημαντικό ευκαιριακό παθογόνο δεδομένης της συσχέτισής του με τη νεογνική σήψη. Επιπρόσθετα, οι έρευνες έχουν δείξει πως τα νεογνά που γεννιούνται από γυναίκες που έχουν αναπτύξει μητρική νόσο GBS έχουν αυξημένο κίνδυνο νεογνικής σήψης και θνησιμότητας [47].

Επιδημιολογικά, η συνολική συχνότητα εμφάνισης νεογνικών βακτηριακών λοιμώξεων κυμαίνεται περίπου στα 1-8 νεογνά/1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών και περίπου 160-300/1000 νεογνά που γεννιούνται με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης [48]. Η στρεπτοκοκκική λοίμωξη της ομάδας B ευθύνεται σχεδόν για το 50% των σοβαρών νεογνικών βακτηριακών λοιμώξεων. Οι Seale et al. με την εφαρμογή στατιστικού μοντέλου, υπολόγισαν την έκθεση σε αποικισμό της μητρικής GBS, τις περιπτώσεις βρεφικής διεισδυτικής νόσου GBS, τους θανάτους νεογνών και τις αναπηρίες σε μετέπειτα ηλικία, για όλες τις γεννήσεις του 2015. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως σε παγκόσμιο επίπεδο περίπου 319.000 νεογνά εμφανίζουν λοίμωξη μετά τη γέννηση, εκ των οποίων τουλάχιστον 700 νεογνά θα εκδηλώσουν νεογνική εγκεφαλοπάθεια, 90.000 θα αποβιώσουν και 10.000 παιδιά θα εμφανίσουν κάποιοι είδους αναπηρία εξαιτίας της λοίμωξης [49].

Στην Ελλάδα, η επιστημονική ομάδα των Vergadi et al. διερεύνησε την επιβάρυνση και τις επιδημιολογικές τάσεις των νεογνικών λοιμώξεων τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Πραγματοποιώντας μία πολυκεντρική αναδρομική μελέτη που περιλάμβανε όλες τις περιπτώσεις αποδεδειγμένης καλλιέργειας νόσου GBS σε βρέφη <90 ημερών τα τελευταία 22 χρόνια, βρήκαν

πως η επίπτωση του νεογνικού GBS ήταν 0,17/1000 γεννήσεις ζωντανών γεννήσεων. Τη δεύτερη από τις δύο μελετώμενες δεκαετίες, σημειώθηκε σημαντική αύξηση των λοιμώξεων [50].

Οι λοιμώξεις από GBS ταξινομούνται σε πρώιμες και όψιμες λοιμώξεις. Οι πρώιμες λοιμώξεις εμφανίζονται συνήθως εντός των πρώτων 7 ημερών ζωής και σχετίζονται με τη μετάδοση του βακτηρίου από τη μητέρα στο νεογνό κατά τον τοκετό. Περίπου το 90% των περιπτώσεων εμφανίζονται εντός 24 ωρών από τη γέννηση [51]. Αντίθετα, οι όψιμες λοιμώξεις εμφανίζονται από την 7^η ημέρα έως τον 3^ο μήνα της ζωής και πιστεύεται ότι προκαλούνται από περιβαλλοντική έκθεση ή μεταγενέστερη μετάδοση. Η πρώιμη έναρξη τυπικά εμφανίζεται με σήψη (69% των περιπτώσεων), πνευμονία (26% των περιπτώσεων), αναπνευστική δυσχέρεια (13% των περιπτώσεων) και, σπανιότερα, μηνιγγίτιδα (11% των περιπτώσεων). Η όψιμης έναρξης λοίμωξη διαφέρει ως προς τον ορότυπο του GBS, τις κλινικές εκδηλώσεις και την έκβαση και συνήθως εμφανίζεται με πυρετό ή μηνιγγίτιδα, αλλά είναι πιθανότερο να περιλαμβάνουν εστιακές λοιμώξεις, όπως οστεομυελίτιδα, αρθρίτιδα και κυτταρίτιδα. Οι νευρολογικές επιπτώσεις των όψιμων λοιμώξεων είναι παρόμοιες με εκείνες των πρώιμων, με υψηλά ποσοστά επιπλοκών, όπως υδροκέφαλος και εγκεφαλικές βλάβες [52].

Όπως αναφέρθηκε, ο κύριος παράγοντας κινδύνου για τη GBS λοίμωξη είναι ο αποικισμός του νεογνού από τη μητέρα. Τα βακτήρια που προέρχονται από τη μητρική γεννητική οδό μπορούν να μολύνουν το αμνιακό υγρό μέσω μικροβιακής διήθησης, ή κατά τη ρήξη των υμένων. Η μεταφορά στο νεογνό μπορεί στη συνέχεια να προκληθεί είτε από εμβρυϊκή εισρόφιση των μολυσμένων αμνιακών υγρών, είτε από κατάποση. Η μόλυνση του νεογνού μπορεί επίσης, να συμβεί κατά τη γέννηση, μέσω του γενετικού σωλήνα, και στη συνέχεια μετάδοση στη συστηματική κυκλοφορία μέσω του ομφάλιου λώρου, της αναπνευστικής ή γαστρεντερικής οδού ή ακόμα και εκδορών του δέρματος [53]. Οι παράγοντες κινδύνου για στρεπτοκοκκική λοίμωξη της ομάδας B περιλαμβάνουν την προωρότητα, το χαμηλό βάρος γέννησης, την παρατεταμένη ρήξη των υμένων, τον πυρετό κατά τον τοκετό, τη χοριοαμνιονίτιδα, την εθνικότητα της μητέρας με τις μαύρες έγκυες και τις ισπανόφωνες να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σε σύγκριση με τις λευκές μητέρες, την ενδομητρίτιδα, και τον βαρύ μητρικό αποικισμό. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο GBS λοίμωξης περιλαμβάνουν τη χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση και τη λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος της μητέρας κατά το τρίτο τρίμηνο, ενώ έχουν ενοχοποιηθεί το κάπνισμα και η νεαρή ηλικία της μητέρας <20 ετών [54].

Οι μηχανισμοί που διέπουν την όψιμη μετάδοση GBS δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως [55]. Η αρχική επαφή με τον παθογόνο παράγοντα μπορεί να γίνει κατά τη στιγμή του τοκετού ή μετά την περίοδο από τον τοκετό από μητρικές ή άλλες πηγές. Η παθογένεση της όψιμης λοίμωξης

προκύπτει από την προσκόλληση GBS στις επιφάνειες του βλεννογόνου, ακολουθούμενη από εισβολή στο επιθήλιο και, στη συνέχεια, στην κυκλοφορία του αίματος. Ωστόσο, δεν είναι σαφές γιατί το GBS, ένας βλεννογονοδερματικός αποικιστής που υπάρχει σε περίπου 10% των βρεφών στις αρχικές εβδομάδες της ζωής, προκαλεί όψιμη λοίμωξη μόνο σε λιγότερο από 0,1% των ατόμων [56].

Τα προληπτικά μέτρα στοχεύουν στη μείωση του κινδύνου διεισδυτικής νόσου πρώιμης έναρξης GBS στα νεογνά. Κυρίως επικεντρώνονται στην ενδογεννητική αντιβιοτική προφύλαξη (Intrapartum Antibiotic Prophylaxis IAP), με ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών σε γυναίκες που βρίσκονται στο στάδιο του τοκετού, με βάση είτε τον μικροβιολογικό έλεγχο είτε τη διερεύνηση κλινικών παραγόντων κινδύνου την 35^η-37^η εβδομάδα κύησης. Στη συστηματική ανασκόπηση των Le Doare et al., με την ανάλυση 95 εθνικών πολιτικών εμβολιασμού, βρέθηκε ότι μόνο οι 60 (63%) είχαν πολιτική IAP. Στις 35 χώρες χρησιμοποιούνταν μικροβιολογικός έλεγχος, και στις 25 κλινικοί παράγοντες κινδύνου, με διαφοροποίηση στον επιμέρους μικροβιολογικό έλεγχο. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει σημαντική ετερογένεια στις πολιτικές και την κάλυψη του ελέγχου IAP παγκοσμίως και απαιτούνται εναλλακτικές παγκόσμιες στρατηγικές, όπως ο εμβολιασμός των εγκύων, για να ενισχυθεί το εύρος της παγκόσμιας πρόληψης της νόσου GBS. Ωστόσο, η πρακτική αυτή δεν προστατεύει από τις όψιμες λοιμώξεις, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για περαιτέρω μέτρα πρόληψης, όπως ο εμβολιασμός.

Προς το παρόν, δεν υπάρχει εγκεκριμένο εμβόλιο για τον GBS που να είναι διαθέσιμο για ευρεία χρήση. Ωστόσο, η ανάπτυξη εμβολίων κατά του GBS βρίσκεται σε προχωρημένα στάδια κλινικών δοκιμών και αποτελεί ενεργό πεδίο έρευνας [58]. Προβλέπεται πως εάν δοθούν ευρέως σε γυναίκες, θα μπορούσαν να είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη της διηθητικής νόσου GBS στα νεογνά και στη μητέρα. Τα υποψήφια εμβόλια περιλαμβάνουν σκευάσματα βασισμένα σε πρωτεΐνες και συζεύγματα πολυσακχαρίτη-πρωτεΐνης ειδικά για οροτύπους, και η νέα βιο-έρευνα βασίζεται στη διερεύνηση της κατανομής των οροτύπων στη μητέρα και τα νεογνά [59].

Παρά την πρόοδο στη διαχείριση των λοιμώξεων από GBS, οι κοινωνικοοικονομικές ανισότητες και η περιορισμένη πρόσβαση σε προγεννητική φροντίδα παραμένουν σημαντικά εμπόδια. Σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, η απουσία συστηματικού ελέγχου και προληπτικών μέτρων οδηγεί σε υψηλότερη επίπτωση και θνησιμότητα. Επιπλέον, οι επιπτώσεις των λοιμώξεων στα νεογνά που επιβιώνουν από τη λοίμωξη, όπως οι χρόνιες νευρολογικές βλάβες, επιβαρύνουν περαιτέρω τα συστήματα υγείας και τις οικογένειες [60].

Το τρέχον σύνολο στοιχείων για τη διαχείριση της νεογνικής σήψης εστιάζει στην έγκαιρη διάγνωση της GBS λοίμωξης, την κατάλληλη επιλογή της αντιβιοτικής θεραπείας, την εφαρμογή των βέλτιστων διαγνωστικών μέσων και τη βελτιστοποίηση των συνθηκών αντιμετώπισης της λοίμωξης των νεογνών. Η σύγχρονη βιβλιογραφία υπογραμμίζει ότι απαιτείται ένα ολιστικό πακέτο παρεμβάσεων που συνοδεύουν τη θεραπεία με αντιβιοτικά, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι το νεογνό με λοίμωξη GBS έχει τις καλύτερες πιθανές πιθανότητες όχι μόνο να επιβιώσει, αλλά και μακροπρόθεσμα να έχει θετικά αποτελέσματα υγείας [61]. Παρότι έχουν γίνει σημαντικά βήματα τόσο σε επίπεδο διάγνωσης, όσο και σε επίπεδο διαχείρισης και αντιμετώπισης της GBS λοίμωξης, απαιτείται συνεχιζόμενη έρευνα και ενίσχυση των συστημάτων υγείας για την περαιτέρω μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας που σχετίζεται με το GBS.

3.2 Λοιμώξεις στην έγκυο γυναίκα

Παρόλο που ο GBS είναι κοινός στο γαστρεντερικό σύστημα και τον κόλπο, δεν προκαλεί συχνά σοβαρές λοιμώξεις στους ανθρώπους. Η λοίμωξη των εγκύων δεν απαντάται συχνά. Το GBS ευθύνεται μόνο για περίπου το 1-2% των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος και περίπου το 3% των λοιμώξεων μετά από καισαρική τομή [62]. Στην μετα-ανάλυση των Seale et al. βρέθηκε συνολική επίπτωση μητρικής σήψης λόγω GBS 3,8 ανά 10.000 κύσεις σε χώρες υψηλού εισοδήματος, ενώ σε παγκόσμιο επίπεδο υπολογίζεται πως περίπου 40.000 γυναίκες ετησίως εμφανίζουν σήψη από GBS [49]. Στην αναδρομική μελέτη των Edwards et al., σε δεδομένα 60.029 τοκετών, βρέθηκε πως το 21,6% του πληθυσμού ήταν αποικισμένο με GBS και το 0,1% είχε διηθητική νόσο GBS [63].

Ο αποικισμός της εγκύου εξαρτάται από παράγοντες που επηρεάζουν το μικροβίωμα του εντέρου και τις εξατομικευμένες ανοσολογικές αποκρίσεις. Το εντερικό μικροβίωμα της εγκύου λειτουργεί ως πρωταρχική δεξαμενή για τον αποικισμό από το GBS στα άλλα μέρη του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του κόλπου. Η σύσταση του κολπικού αποικισμού GBS αντανακλά έναν συνδυασμό καθοριστικών παραγόντων που περιλαμβάνει τον ανταγωνισμό με την κοινή χλωρίδα, τις ανοσοαποκρίσεις του ξενιστή και τις αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια μίας κύησης. Κατά την κύηση, το κολπικό pH, και κυρίως η παραγωγή ορμονών επηρεάζουν καθοριστικά το μικροβίωμα του κόλπου, συμπεριλαμβανομένου του αποικισμού GBS [64].

Προκειμένου να επιτευχθεί ο αποικισμός GBS της επιφάνειας του βλεννογόνου απαιτείται η προσκόλληση στα επιθηλιακά κύτταρα του αυλού και στις επιφανειακές πρωτεΐνες του ξενιστή. Η επιφάνεια του GBS περιλαμβάνει πλήθος πρωτεϊνών που έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλουν στην

προσκόλληση των κολπικών και τραχηλικών επιθηλιακών κυττάρων, βοηθώντας στην τοπική επαφή με τον ιστό και την εισβολή [65]. Η αποτελεσματική άμυνα του ξενιστή έναντι του GBS πρέπει να διατηρεί μια λεπτή ισορροπία, ώστε να είναι επαρκώς ισχυρή για να εμποδίσει την εισβολή του βακτηρίου ή να το εξαλείψει γρήγορα, αλλά όχι τόσο έντονη ώστε να προκαλέσει βλάβη στους επιθηλιακούς και ενδοθηλιακούς φραγμούς. Μια υπερβολική ανοσολογική απόκριση μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονώδεις επιπλοκές, όπως η διάσπαση των προστατευτικών φραγμών, η επαγωγή της βακτηριαιμίας και σοβαρές καταστάσεις, όπως η ανεπάρκεια οργάνων και το σύνδρομο σηπτικής καταπληξίας. Έτσι, η ανοσολογική απόκριση του ξενιστή πρέπει να λειτουργεί μέσα σε μια ζώνη ισορροπίας που αποτρέπει τόσο την ανεξέλεγκτη λοίμωξη όσο και την αυτοπροκαλούμενη βλάβη [66].

Παρά τη σχετικά χαμηλή συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων στις εγκύους, οι επιπτώσεις των GBS λοιμώξεων μπορεί να είναι σοβαρές για την έγκυο. Οι μητρικές επιπλοκές περιλαμβάνουν παθολογικές καταστάσεις όπως η χοριοαμνιονίτιδα, η βακτηριουρία, η πρόωρη ρήξη υμένων και η ενδομητρίτιδα. Η χοριοαμνιονίτιδα, που συχνά προκαλείται από ανιούσα λοίμωξη μέσω του τραχήλου, σχετίζεται με σοβαρούς κινδύνους, όπως πρόωρο τοκετό. Επιπλέον, οι GBS λοιμώξεις μπορεί να οδηγήσουν σε σήψη, ιδίως σε περιπτώσεις με διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος [53].

Η πρόληψη των GBS λοιμώξεων στις εγκύους, όπως και στα νεογνά, αποτελεί βασικό στόχο της φροντίδας της εγκύου. Ο προγεννητικός έλεγχος για τον αποικισμό GBS στον κόλπο και στο ορθό γίνεται στις 35-37 εβδομάδες κύησης και οι γυναίκες που ανιχνεύονται ως φορείς λαμβάνουν προληπτικά αντιβιοτική αγωγή κατά τη διάρκεια του τοκετού, κυρίως με πενικιλίνη ή αμπικιλίνη, προστατεύοντας τις ίδιες, αλλά και τα νεογνά τους, όπως αναλύθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο. Οι προσπάθειες πρόληψης για τον εντοπισμό και τη θεραπεία του GBS, σε χώρες που εφαρμόζονται σωστά, έχουν οδηγήσει σε δραματική μείωση των λοιμώξεων από GBS. Ωστόσο, η τήρηση του προσυμπτωματικού ελέγχου έχει αποδειχθεί φτωχή σε πρόσφατες μελέτες, όπως σε αυτή που έγινε από την ερευνητική ομάδα των Berikourouli et al. στην Ελλάδα [67]. Διεξάγοντας μία συγχρονική μελέτη, σε δείγμα 604 γυναικών, βρήκαν πως στο 34,6% των εγγεγραμμένων εγκύων δεν είχε γίνει καλλιέργεια και το συνολικό ποσοστό μητρικού αποικισμού ήταν 9,6%. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η συμμόρφωση σε έναν καθολικό έλεγχο εγκύων γυναικών με καλλιέργειες κολπικού-ορθικού ήταν ανεπαρκής. Παρά την πιθανή υποεκτίμηση της κατάστασης του φορέα GBS, σχεδόν 1 στους 10 συμμετέχοντες ήταν θετικοί σε GBS κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, στη διεθνή βιβλιογραφία αποτυπώνονται φυλετικές

ανισότητες στον επιπολασμό της νόσου, η οποία εν μέρει αποδίδεται στη μη συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες οδηγίες πρόληψης [68].

Παράλληλα, φαίνεται ότι υπάρχει ανεπαρκής ενημέρωση σχετικά με τη λοίμωξη GBS και τις επιπτώσεις τόσο για την έγκυο όσο και για το νεογνό. Οι Constantinou et al., σε μία ελληνική ποιοτική μελέτη, διερεύνησαν τις γνώσεις των γυναικών για το GBS στην εγκυμοσύνη και τη στάση τους απέναντι στον έλεγχο GBS. Μέσω ημιδομημένων συνεντεύξεων σε 19 γυναίκες (5 έγκυες και 14 μετά τον τοκετό), βρήκαν πως οι γυναίκες είχαν διαφορετικά επίπεδα επίγνωσης του GBS, με τις πληροφορίες που παρέχονται από επαγγελματίες υγείας να μην εξηγούνται με σαφήνεια ή να υποβαθμίζεται η σημασία του GBS. Οι συμμετέχοντες ήθελαν περισσότερες πληροφορίες και να νιώσουν ενημερωμένοι. Συνολικά, η πλειονότητα είχε θετική στάση απέναντι στο να προσφερθεί και να συμμετάσχει σε τεστ GBS και οι παράγοντες που επηρεάζουν την απόφασή τους περιλαμβάνουν την άποψη τους για την επικινδυνότητα της εξέτασης, την αποφυγή κινδύνου για το νεογνό και την τεκμηριωμένη πληροφόρηση γύρω από τον εμβολιασμό. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι γυναίκες χρειάζονται σαφείς, λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τον προγεννητικό έλεγχο GBS, κάτι που από τη μελέτη δεν φάνηκε να γίνεται οριζόντια σε όλες τις έγκυες [69]. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν και οι Giles et al., οι οποίοι σε δείγμα 495 γυναικών από 48 διαφορετικές χώρες, βρήκαν ότι ένας μεγάλος αριθμός γυναικών δεν είχε ακούσει ποτέ για τον GBS (63%) [70].

Όπως αναφέρθηκε, επί του παρόντος δεν υπάρχουν αδειοδοτημένα εμβόλια που προστατεύουν από τη νόσο GBS. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έχει προσδιορίσει την ανάπτυξη εμβολίων GBS για μητρική ανοσοποίηση ως προτεραιότητα, με βάση την επίπτωση της λοίμωξης GBS για τη μητέρα και τα νεογνά, και το κόστος των συστημάτων υγείας από τον GBS. Οι έρευνες στον τομέα αυτό συνεχίζονται και πιστεύεται πως στα αμέσως επόμενα χρόνια, θα υπάρξουν θετικά αποτελέσματα [71].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Κλινικές εκδηλώσεις του *Streptococcus pneumoniae*

4.1 Πνευμονία

Ο *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) είναι ένα Gram θετικό, βακτήριο που είναι η κύρια αιτία βακτηριακής πνευμονίας παγκοσμίως [72]. Η πνευμονιοκοκκική πνευμονία ευθύνεται για σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα, ιδιαίτερα μεταξύ των ευάλωτων πληθυσμών, συμπεριλαμβανομένων των βρεφών, των ηλικιωμένων και των ανοσοκατεσταλμένων ατόμων. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), ο *S. pneumoniae* προκαλεί πάνω από ένα εκατομμύριο θανάτους ετησίως, με τη μεγαλύτερη επιβάρυνση να παρατηρείται σε παιδιά κάτω των 5 ετών και σε ενήλικες άνω των 65 ετών [73].

Η πνευμονία της κοινότητας (Community-acquired pneumonia, CAP) είναι η έβδομη κύρια αιτία θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες και το κόστος αυτών των νοσηλειών εκτιμάται ότι κοστίζει έως και 9 δισεκατομμύρια δολάρια κάθε χρόνο. Η νοσοκομειακή θνησιμότητα 30 ημερών που σχετίζεται με την CAP έχει εκτιμηθεί ότι φτάνει το 22% και είναι η κύρια αιτία θανάτου μεταξύ όλων των μολυσματικών ασθενειών. Οι επιδημιολογικές έρευνες έχουν δείξει πως ο *S. pneumoniae* είναι το βακτήριο, το οποίο ανιχνεύεται ως το πιο κοινό παθογόνο που προκαλεί CAP παγκοσμίως. Στην εποχή πριν από τα αντιβιοτικά, ο *S. pneumoniae* εκτιμήθηκε ότι ήταν η αιτία του 95% όλων των περιπτώσεων πνευμονίας. Ωστόσο, σε μία πιο πρόσφατη μελέτη καταγράφηκε μείωση του ρόλου του *S. pneumoniae* ως παθογόνου, την τελευταία δεκαετία, παράλληλα με αύξηση του αριθμού των ασθενών που έλαβαν πνευμονιοκοκκική ανοσοποίηση πριν από την εισαγωγή, εξακολουθώντας να παραμένει ο βασικός αιτιοπαθοφυσιολογικός παράγοντας της CAP [73]. Ο *S. pneumoniae* αντιπροσωπεύει έως και το 15% των περιπτώσεων πνευμονίας στις Ηνωμένες Πολιτείες και το 27% των περιπτώσεων παγκοσμίως σήμερα [74].

Αν και η πνευμονία που προκαλεί ο *S. pneumoniae* μπορεί να εμφανιστεί σε όλους τους πληθυσμούς, είναι πιο συχνή σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, νεότερους από 2 ετών, σε όσους καπνίζουν, κάνουν κατάχρηση αλκοόλ, έχουν άσθμα ή ΧΑΠ [75]. Η ομάδα GBD (Global Burden of Disease) 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators μέσα από ειδικά στατιστικά μοντέλα, υπολόγισαν πως η πνευμονιοκοκκική πνευμονία είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως, έχοντας προκαλέσει 197 εκατομμύρια επεισόδια πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και 1,2 εκατομμύρια θανάτους μόλις το 2016.

Παθοφυσιολογικά, η κάψα του πνευμονιόκοκκου είναι ο κύριος λοιμογόνος παράγοντας και υπάρχουν περισσότεροι από 90 διαφορετικοί καψικοί ορότυποι. Αυτοί οι ορότυποι διαφέρουν όχι

μόνο στη δομή τους αλλά και στη σοβαρότητα της νόσου, την έκβαση των ασθενών, καθώς και τη διεισδυτικότητα, την ευαισθησία στα αντιμικροβιακά, τις γεωγραφικές περιοχές και τις ηλικιακές ομάδες που επηρεάζουν [77]. Η πνευμονιοκοκκική πνευμονία ξεκινά με τον αποικισμό της ανώτερης αναπνευστικής οδού, συχνά εντός του ρινοφάρυγγα, η οποία χρησιμεύει ως δεξαμενή για τη μετάδοση και την επακόλουθη μόλυνση. Στη συνέχεια, τα βακτήρια μπορούν να εξαπλωθούν στους κατώτερους αεραγωγούς μέσω αναρρόφησης ή μικροαναρρόφησης [78]. Οι έμφυτοι αμυντικοί μηχανισμοί του ξενιστή, συμπεριλαμβανομένης της κάθαρσης του βλεννογόνου και των κυψελιδικών μακροφάγων, διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην πρόληψη της μόλυνσης. Ωστόσο, το *S. pneumoniae* διαθέτει πολλαπλούς λοιμογόνους παράγοντες που διευκολύνουν την ανοσολογική διαφυγή και τον βακτηριακό πολλαπλασιασμό. Η κάψα από πολυσακχαρίτη είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας λοιμογόνου δράσης, αποτρέποντας τη φαγοκυττάρωση από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και επιτρέποντας την επιβίωση των βακτηρίων στους ιστούς του ξενιστή [79]. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες που αυξάνουν τη διαπερατότητα του *S. pneumoniae* περιλαμβάνουν την πνευμονολυσίνη, μια κυτταροτοξίνη που διαταράσσει την ακεραιότητα του κυψελιδικού επιθηλίου και πυροδοτεί μια έντονη φλεγμονώδη απόκριση, και τις αυτολυσίνες, που συμβάλλουν στη βακτηριακή λύση και την απελευθέρωση προφλεγμονωδών μεσολαβητών [80]. Αυτοί οι μηχανισμοί έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, κυψελιδική εξίδρωση και συμπύκνωση εκκρίσεων, οδηγώντας στη χαρακτηριστική εμφάνιση της πνευμονίας.

Κλινικά, η πνευμονιοκοκκική πνευμονία εκδηλώνεται οξέως με υψηλό πυρετό, ρίγη, πλευριτικό πόνο στο στήθος, παραγωγικό βήχα με πυώδη ή χρώματος σκουριάς πτύελα, δύσπνοια και ταχύπνοια. Οι σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να εξελιχθούν σε αναπνευστική ανεπάρκεια, σήψη ή επιπλοκές όπως παραπνευμονική συλλογή, εμπύημα και σχηματισμός πνευμονικού αποστήματος [81]. Ωστόσο, σε πολλές μελέτες, έχει βρεθεί ότι αυτά τα συμπτώματα δεν είναι ούτε ευαίσθητα ούτε ειδικά για τη διάγνωση της πνευμονίας. Στους ηλικιωμένους, η κλινική εικόνα μπορεί να μην ακολουθεί τυπικά πρότυπα, οδηγώντας σε καθυστέρηση στη διάγνωση και αυξημένη θνησιμότητα. Στους ηλικιωμένους συμπτώματα όπως γενικευμένη αδυναμία, αλλοιωμένη ψυχική κατάσταση και κακουχία μπορεί να είναι τα πρώτα σημάδια της νόσου [72].

Η διάγνωση της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας βασίζεται στην κλινική αξιολόγηση σε συνδυασμό με ακτινογραφικά και μικροβιολογικά ευρήματα. Η ακτινογραφία θώρακος τυπικά αποκαλύπτει πύκνωση ενός λοβού του πνεύμονα λόγω φλεγμονής και εξιδρώματος, χαρακτηριστικό της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας [82]. Οι μικροβιολογικές εξετάσεις περιλαμβάνουν χρώση κατά Gram και καλλιέργεια πτυέλων, αν και η διαγνωστική τους ακρίβεια φαίνεται ότι είναι περιορισμένη. Ωστόσο, η καλλιέργεια πτυέλων μπορεί περαιτέρω να βοηθήσει στην ταυτοποίηση

της αιτιολογίας. Η διαγνωστική ευαισθησία όμως της καλλιέργειας έχει αναφερθεί ότι είναι αρκετά μεταβλητή και κυμαίνεται μεταξύ 29 και 94%. Οι αποκλίσεις σχετίζονται με ανεπαρκή δειγματοληψία πτυέλων, καθυστερημένη επεξεργασία δειγμάτων πτυέλων και προηγούμενη αντιμικροβιακή θεραπεία [83].

Δεδομένου ότι το αίμα και οι υπεζωκοτικές συλλογές είναι φυσιολογικά στείρα, η απομόνωση του *S. pneumoniae* από αυτούς τους φυσιολογικά στείρους ιστούς παρέχει την οριστική διάγνωση της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας. Ωστόσο, η κλινική χρησιμότητα αυτής της διαγνωστικής μεθόδου είναι περιορισμένη επειδή οι καλλιέργειες αίματος εκτιμάται ότι είναι θετικές για *S. pneumoniae* σε λιγότερο από το 10% των ασθενών που έχουν πραγματικά πνευμονιοκοκκική πνευμονία [84]. Εν τούτοις, η PCR (Polymerase chain reaction) έχει αναδειχθεί ως ένα εξαιρετικά ευαίσθητο και ειδικό διαγνωστικό εργαλείο για την ανίχνευση του *S. pneumoniae* σε καλλιέργειες αίματος και δείγματα υπεζωκοτικού υγρού, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου οι συμβατικές καλλιέργειες αποδίδουν αρνητικά αποτελέσματα λόγω προηγούμενης έκθεσης σε αντιβιοτικά [85].

Η κύρια θεραπεία για ασθενείς με *S. pneumoniae* είναι η αντιβιοτική θεραπεία και η υποστηρικτική φροντίδα, συμπεριλαμβανομένου του μηχανικού αερισμού, εάν αυτό κριθεί απαραίτητο από τη διεπιστημονική ομάδα. Η θεραπεία ποικίλλει ανάλογα με την περιοχή της βλάβης και τη σοβαρότητα της νόσου. Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου συνήθως αντιμετωπίζονται ως εξωτερικοί ασθενείς με μονοθεραπεία με μακρολίδες. Οι αναπνευστικές φθοροκινολόνες χρησιμοποιούνται σε εξωτερικούς ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο. Οι εσωτερικοί ασθενείς που δεν είναι σε ΜΕΘ αντιμετωπίζονται με διπλή θεραπεία β-λακτάμης συν μονοθεραπεία με μακρολίδη ή αναπνευστική φθοροκινολόνη. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας, η πρώτη δόση αντιβιοτικών πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατό μετά την οριστική διάγνωση για τη βέλτιστη έκβαση των ασθενών [86].

Η πρόληψη της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας βασίζεται κυρίως στον εμβολιασμό, ο οποίος έχει μειώσει σημαντικά τη συχνότητα της νόσου και τη θνησιμότητα. Σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών ενηλίκων συστήνεται η διενέργεια μιας δόσης συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου PCV20. Μετά τον εμβολιασμό με PCV20 δεν συστήνεται να ακολουθήσει η χορήγηση PPSV23. Σε άτομα που έχουν λάβει μόνο μια δόση PCV13 συνιστάται να λάβουν μια δόση PCV20 τουλάχιστον 1 χρόνο μετά για να ολοκληρώσουν τον εμβολιασμό τους κατά του πνευμονιόκοκκου. Σε άτομα που έχει τυχόν προηγηθεί το PPSV23, ακολουθεί το PCV20 ένα έτος αργότερα. Σε άτομα που έχουν λάβει και το PCV13 και το PPSV23 δεν συστήνεται να ακολουθήσει η χορήγηση του PCV20. Για τα άτομα που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου (ηλικίας 19 ως 64 ετών με χρόνια καρδιοπάθεια, χρόνια ηπατική νόσο, χρόνια πνευμονοπάθεια,

σακχαρώδη διαβήτη, αλκοολισμό ή που είναι καπνιστές, ανοσοκατεσταλμένοι) συστήνεται ο ίδιος εμβολιασμός και πρέπει να λαμβάνουν και τα δύο είδη πνευμονιοκοκκικών εμβολίων [87]. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα ευρέως διαδεδομένα προγράμματα εμβολιασμού έχουν μειώσει σημαντικά την περίπτωση διηθητικής πνευμονιοκοκκικής νόσου και πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας [88].

4.2 Μηνιγγίτιδα

Η μηνιγγίτιδα είναι μια απειλητική για τη ζωή λοίμωξη που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή των μηνίγγων, των προστατευτικών μεμβρανών που περιβάλλουν τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Η βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι η πιο σοβαρή μορφή της νόσου, η οποία συχνά οδηγεί σε σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα εάν δεν διαγνωστεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα [89]. Ο *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) αποτελεί το πιο κοινό βακτήριο που την προκαλεί, μαζί με τους παθογόνους μικροοργανισμούς όπως η *Neisseria meningitidis* και *Haemophilus influenzae* σε παιδιά και σε ενήλικες. Στην ειδικότερη κατηγορία των νεογνών η *Escherichia coli* και ο στρεπτόκοκκος της ομάδας B κυριαρχούν [90].

Η παγκόσμια επίπτωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας έχει μειωθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες λόγω των εκτεταμένων προγραμμάτων εμβολιασμού [91]. Στην πολυκεντρική μελέτη των Koelman et al., στην Ολλανδία, αναλύθηκαν δεδομένα 17.393 επεισοδίων μηνιγγίτιδας και βρέθηκε πως τα συζευγμένα εμβόλια μείωσαν αποτελεσματικά τη συχνότητα εμφάνισης των πνευμονιοκοκκικών οροτύπων. Ωστόσο, παρατηρήθηκε πως ο *S. pneumoniae* προκάλεσε την πλειονότητα των περιπτώσεων μηνιγγίτιδας κυρίως σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας, ηλικίας 45–64 ετών, και σε ηλικιωμένους ενήλικες άνω των 65 ετών [92]. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η ερευνητική ομάδα του Pelton, που στην εκτενή ανασκόπησή τους τεκμηριώνουν ότι λόγω του μηνιγγιτιδοκοκκικού εμβολιασμού σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες έχει μειωθεί η νοσηρότητα και η θνησιμότητα που σχετίζεται με την μηνιγγίτιδα επηρεάζοντας την ευρύτερη κοινότητα μέσω του οφέλους της αέλης [93].

Παρά τη σημαντική αυτή εξέλιξη, η βακτηριακή μηνιγγίτιδα παραμένει μια σημαντική πρόκληση για τη δημόσια υγεία, ειδικά σε χώρες με περιορισμένους πόρους των συστημάτων υγείας. Η εκτιμώμενη παγκόσμια επίπτωση είναι περίπου 2,5 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως σε χώρες υψηλού εισοδήματος, αλλά σε περιοχές χαμηλού εισοδήματος, όπως στην Αφρική, τα κρούσματα μπορούν να οδηγήσουν σε ποσοστά εμφάνισης που υπερβαίνουν τα 1.000 περιστατικά ανά 100.000 άτομα ετησίως και λαμβάνουν τη μορφή επιδημίας [94].

Στην αναδρομική μελέτη παρατήρησης των Buchholz et al. σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που εισήχθησαν με οξεία πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα σε μεγάλο τριτοβάθμιο νοσοκομείο της Κεντρικής Ευρώπης, από το 2003 έως το 2015, βρέθηκε ότι η θνησιμότητα μειώθηκε στο 5,5%, η οποία ήταν σημαντικά χαμηλότερη από τις καταγραφές της περασμένης από τη μελέτη περιόδου. Οι ενδοκρανιακές επιπλοκές κατά την πορεία της νόσου ήταν συχνές και επηρέασαν τους μισούς ασθενείς. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η δραστική μείωση της θνησιμότητας αποδεικνύει ότι έχουν σημειωθεί σημαντικές πρόοδοι στη θεραπεία της πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας [95].

Αναλύοντας τη παθοφυσιολογία της νόσου, προκειμένου να προκληθεί μηνιγγίτιδα, τα βακτήρια πρέπει να εισέλθουν στις μήνιγγες. Ωστόσο, υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί εισόδου. Η κύρια θέση της μετατόπισης του *S. pneumoniae* στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) δεν είναι γνωστή. Οι πιθανές πύλες εισόδου που προτείνονται είναι τα εγκεφαλικά ή τα μηνιγγικά αιμοφόρα αγγεία ή το χοριοειδές πλέγμα. Η είσοδος όμως, στις μήνιγγες απαιτεί πως ο *S. pneumoniae* πρέπει να διέλθει από τον επιθηλιακό φραγμό, προσκολλώντας και διασχίζοντας τον αγγειακό φραγμό. Αφού καταφέρει να εισέλθει, προκαλείται μία οξεία φλεγμονώδης αντίδραση, κατά την οποία παράγεται μεγάλος αριθμός λευκοκυττάρων και φλεγμονωδών διαμεσολαβητών. Η έκκριση αυτή τοξικών φλεγμονωδών μεσολαβητών στοχεύει μεν στο παθογόνο, αλλά βλάπτει εξίσου και τους ίδιους τους νευρώνες, οι οποίοι δεν μπορούν να αναγεννηθούν [96].

Παρόλο που μπορεί να εμπλέκονται αρκετοί παράγοντες, το τεχοϊκό οξύ στα τοιχώματα του *S. pneumoniae* ενεργοποιεί τη μικρογλοία του εγκεφάλου, οδηγώντας σε έναν καταρράκτη φλεγμονωδών αλλαγών που προκαλούν μικροαγγειακή διαπερατότητα του φλοιού με διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα, με αποτέλεσμα αυξημένη ενδοκράνια πίεση. Αυτό προκαλεί στον ασθενή αιφνίδιους πονοκεφάλους και πυρετό. Η μεταβολή της ψυχικής κατάστασης, οι κρίσεις και τα εστιακά νευρολογικά ελλείμματα συμβαίνουν λόγω μειωμένης αιμάτωσης και αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης [97].

Αυτή η κλασική τριάδα συμπτωμάτων, πυρετός, δυσκαμψίας του αυχένα και αλλοιωμένη ψυχική κατάσταση, είναι και η κύρια συμπτωματολογία της μηνιγγίτιδας, αν και δεν παρουσιάζουν όλοι οι ασθενείς και τα τρία σημεία. Πρόσθετα συμπτώματα περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, φωτοφοβία, ναυτία, έμετο και επιληπτικές κρίσεις, ιδιαίτερα σε σοβαρές περιπτώσεις [89]. Στα νεογνά και τα ηλικιωμένα άτομα, τα συμπτώματα μπορεί να είναι πιο ήπια, με σημεία όπως λήθαργος, κακή σίτιση ή ευερεθιστότητα, γεγονός που καθιστά την πρόωπη αναγνώριση ιδιαίτερα δύσκολη σε αυτούς τους πληθυσμούς [98].

Η διαγνωστική δοκιμασία εκλογής (gold standard) παραμένει η οσφυονωτιαία παρακέντηση με ανάλυση ENY. Τα ευρήματα του ENY στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα περιλαμβάνουν συνήθως αυξημένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (κυρίως ουδετερόφιλα), αυξημένη συγκέντρωση πρωτεΐνης και μειωμένα επίπεδα γλυκόζης σε σύγκριση με τη γλυκόζη στον ορό. Η χρώση και η καλλιέργεια κατά Gram του ENY παραμένουν κρίσιμες για την επιβεβαίωση του παθογόνου μικροοργανισμού και την καθοδήγηση της αντιβιοτικής θεραπείας, αν και τα αποτελέσματα καλλιέργειας μπορεί να είναι αρνητικά σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενα αντιβιοτικά [99]. Ωστόσο, η PCR έχει βελτιώσει σημαντικά τη διαγνωστική ακρίβεια ανιχνεύοντας βακτηριακό DNA σε περιπτώσεις αρνητικές για καλλιέργεια [100]. Πρόσθετα διαγνωστικά εργαλεία περιλαμβάνουν απεικονιστικές μελέτες όπως αξονική τομογραφία (CT) ή μαγνητική τομογραφία (MRI) του εγκεφάλου, οι οποίες μπορεί να είναι απαραίτητες σε περιπτώσεις αλλοιωμένης συνείδησης, επιληπτικών κρίσεων ή εστιακών νευρολογικών ελλειμμάτων για τον αποκλεισμό επιπλοκών όπως υδροκέφαλος, και το εγκεφαλικό απόστημα.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η αντιβιοτική θεραπεία πρέπει να ξεκινά αμέσως μετά την υποψία βακτηριακής μηνιγγίτιδας, ακόμη και προτού υπάρξουν επιβεβαιωτικά αποτελέσματα από τους διαγνωστικούς ελέγχους. Η επιλογή των αντιβιοτικών εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς, την ανοσολογική κατάσταση και τα πρότυπα τοπικής μικροβιακής αντοχής. Για την κάλυψη του *S. pneumoniae*, οι κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς όπως η κεφτριαξόνη ή η κεφοταξίμη, σε συνδυασμό με βανκομυκίνη συνιστώνται για τους ενήλικες ασθενείς [101].

4.3 Βακτηραιμία και σηψαιμία

Ο *S. pneumoniae* παραμένει η κύρια αιτία διεισδυτικών βακτηριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της βακτηραιμίας και της σήψης [78]. Η πνευμονιοκοκκική βακτηραιμία εμφανίζεται όταν ο *S. pneumoniae* εισβάλλει στην κυκλοφορία του αίματος, είτε από μια κύρια θέση μόλυνσης όπως οι πνεύμονες, το μέσο αυτί ή τα ιγμόρεια, είτε από άμεση αιματογενή εξάπλωση. Σε σοβαρές περιπτώσεις, η πνευμονιοκοκκική βακτηραιμία μπορεί να εξελιχθεί σε σήψη, μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση που χαρακτηρίζεται από πολυσυστηματική φλεγμονή των οργάνων [102].

Πριν την εισαγωγή των εμβολίων έναντι του *S. pneumoniae*, το CDC (Centers for Disease Control and Prevention) εκτιμούσε πως υπήρχαν περίπου 15–30 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους παγκοσμίως, 160 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών και 50–83 περιστατικά ανά 100.000 ενήλικες άνω των 65 ετών. Σε μία πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 32 PCV13 Κέντρα εμβολιασμού (488.758 περιστατικά) και 15 PCV10

Κέντρα εμβολιασμού (46.386 περιστατικά) σε 30 χώρες, βρέθηκε πως η μακροχρόνια χρήση των εμβολίων μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης βακτηριαμίας από *S. pneumoniae* σε μικρά παιδιά, αλλά και σε μεγαλύτερες ηλικίες. Ωστόσο, εμφανίστηκαν νέα στελέχη [103].

Φαίνεται λοιπόν, πως το παγκόσμιο βάρος της πνευμονιοκοκκικής βακτηριαμίας και σήψης παραμένει σημαντικό, παρότι έχει μειωθεί στους εμβολιασμένους πληθυσμούς και παρά τις προσπάθειες εμβολιασμού, η πνευμονιοκοκκική βακτηριαμία παραμένει σημαντική αιτία λοιμώξεων της κυκλοφορίας του αίματος που αποκτώνται από την κοινότητα. Η επίπτωση της νόσου ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία, ενώ εμφανίζει γεωγραφική κατανομή. Σε χώρες υψηλού εισοδήματος, η επίπτωση της πνευμονιοκοκκικής βακτηριαμίας κυμαίνεται από 10 έως 30 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως, ενώ σε περιοχές με χαμηλό εισόδημα, ιδιαίτερα στην υποσαχάρια Αφρική, η επιβάρυνση είναι σημαντικά υψηλότερη [104].

Το παθοφυσιολογικό μονοπάτι της πνευμονιοκοκκικής βακτηριαμίας και της σήψης ξεκινά με τον αποικισμό του ρινοφάρυγγα, ο οποίος χρησιμεύει ως δεξαμενή για μετάδοση και επακόλουθη εισβολή. Υπό ευνοϊκές συνθήκες, ο *S. pneumoniae* μπορεί να διέλθει των φραγμών του βλεννογόνου, αποφεύγοντας την ανοσολογική άμυνα του ξενιστή και εισχωρώντας στην κυκλοφορία του αίματος. Η πολυσακχαριδική κάψα του παθογόνου, που όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, αποτελεί έναν βασικό παράγοντα λοιμογόνου δράσης, προστατεύει το βακτήριο από τη φαγοκυττάρωση από ουδετερόφιλα και μακροφάγα, επιτρέποντάς του να επιβιώσει και να πολλαπλασιαστεί στην κυκλοφορία του αίματος [79]. Η πνευμονολυσίνη, μια κυτταροτοξίνη που παράγεται από τον *S. pneumoniae*, συμβάλλει στην παθογένεση. Πρόκειται για μια χοληνεξαρτώμενη κυτταρολυσίνη, η οποία σχηματίζει πόρους στις κυτταρικές μεμβράνες των ξενιστών, οδηγώντας σε λύση των κυττάρων και συμβάλλοντας στη φλεγμονώδη αντίδραση και τη διαφυγή του βακτηρίου από την ανοσολογική άμυνα του οργανισμού. Με αυτό τον τρόπο ο *S. pneumoniae* επάγει τον σχηματισμό πόρων στις μεμβράνες των κυττάρων του ξενιστή, οδηγώντας σε άμεση βλάβη των ιστών και φλεγμονή. Επιπλέον, η ικανότητα του βακτηρίου να αποφεύγει την οψωνοποίηση που προκαλείται από το συμπλήρωμα του ανοσοποιητικού συστήματος, ενισχύει περαιτέρω την επιβίωσή του στην κυκλοφορία του αίματος [105].

Μόλις τα βακτήρια διαφύγουν στην κυκλοφορία του αίματος, η κάψα είναι εκείνη η οποία γίνεται ο πιο σημαντικός καθοριστικός παράγοντας λοιμογόνου δράσης και είναι υπεύθυνος για την αναστολή της φαγοκυττάρωσης. Η χημική δομή (ορότυπος) και η ποσότητα της που υπάρχει στην επιφάνεια των βακτηρίων συμβάλλουν στη διαφορική ικανότητα διαφορετικών ορότυπων να επιβιώνουν στο αίμα [106]. Οι πνευμονιοκοκκικές πρωτεΐνες συμβάλλουν επίσης στην αντίσταση

στην άμυνα στον ορό. Στη συνέχεια, αφού εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος, ο *S. pneumoniae* διαδίδεται ευρέως σε πολλά όργανα, τα οποία και μπορεί να προσβάλλει [107].

Κλινικά, η πνευμονιοκοκκική βακτηριαιμία εμφανίζεται με υψηλό πυρετό, ρίγος και συμπτώματα όπως κακουχία, μυαλγίες και αλλοιωμένη ψυχική κατάσταση. Σε πολλές περιπτώσεις, η βακτηριαιμία εμφανίζεται δευτεροπαθώς μετά από πνευμονιοκοκκική πνευμονία, στην οποία οι ασθενείς εμφανίζουν βήχα, δύσπνοια, πλευριτικό πόνο στο στήθος και υποξία. Όταν η βακτηριαιμία εξελίσσεται σε σήψη, οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν υπόταση, ταχυκαρδία, ταχύπνοια και μεταβολικές ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένων αυξημένων επιπέδων γαλακτικού οξέος και οξέωσης. Ωστόσο, στα ηλικιωμένα άτομα και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, τα συμπτώματα μπορεί να είναι λιγότερο έντονα, οδηγώντας σε καθυστερημένη διάγνωση και χειρότερη έκβαση [108].

Η διάγνωση της πνευμονιοκοκκικής βακτηριαιμίας επιβεβαιώνεται μέσω καλλιέργειών αίματος, οι οποίες είναι θετικές σε περίπου 20-30% των ασθενών με διηθητική πνευμονιοκοκκική πνευμονία [109]. Η PCR, όπως και στη διάγνωση των προαναφερθέντων νοσημάτων, έχει βελτιωμένη διαγνωστική ευαισθησία, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις αρνητικές για καλλιέργεια. Εκτός από τις καλλιέργειες αίματος, οι δοκιμές αντιγόνου ούρων για πολυσακχαρίτες πνευμονιόκοκκου προσφέρουν μια γρήγορη, μη επεμβατική μέθοδο για την ανίχνευση του *S. pneumoniae* σε περιπτώσεις ύποπτες βακτηριαιμίας και σήψης [110].

Η θεραπεία της πνευμονιοκοκκικής βακτηριαιμίας και της σήψης απαιτεί άμεση χορήγηση κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας. Η θεραπεία εκλογής περιλαμβάνει τυπικά κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, όπως η κεφτριαξόνη και η κεφοταξίμη, συχνά σε συνδυασμό με βανκομυκίνη [111]. Σε σοβαρή σήψη, μπορεί να απαιτούνται συμπληρωματικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των ενδοφλεβίων υγρών, των αγγειοσυσπαστικών και των κορτικοστεροειδών, για τη σταθεροποίηση της αιμοδυναμικής κατάστασης των ασθενών και τη μείωση της βλάβης των οργάνων [112].

Παρά την κατάλληλη θεραπεία, η πρόγνωση της πνευμονιοκοκκικής σήψης παραμένει δυσμενής, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε αυτούς με υποκείμενες συννοσηρότητες. Το ποσοστό θνησιμότητας για πνευμονιοκοκκική σήψη κυμαίνεται από 15% έως 30%, με υψηλότερη θνησιμότητα να παρατηρείται σε ασθενείς που παρουσιάζουν σηπτικό σοκ ή πολυοργανική ανεπάρκεια [113].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Λοιμώξεις από άλλα είδη Στρεπτόκοκκου

5.1 Στρεπτόκοκκοι της Ομάδας *Viridans*

Οι στρεπτόκοκκοι της ομάδας *viridans* (VGS), στα ελληνικά γνωστοί και ως πρασινίζοντες στρεπτόκοκκοι, αποτελούν μία ετερογενή ομάδα οργανισμών, οι οποίοι στον ανθρώπινο οργανισμό, υπό φυσιολογικές συνθήκες, ανήκουν στο μικροβίωμα, αλλά υπό άλλες συνθήκες μπορούν να γίνουν αιτία λοίμωξης [114]. Επί του παρόντος, υπάρχουν 30 αναγνωρισμένα είδη VGS, με μεγάλη ωστόσο, ετερογένεια στη διεθνή βιβλιογραφία, ως προς την ταξινόμησή τους [115].

Μία από τις πρώτες ταξινομήσεις των VGS έγινε το 1906 από τους Andrewes και Horder, οι οποίοι ταξινόμησαν τρία είδη μη αιμολυτικού στρεπτόκοκκου ως «ομάδα του *Streptococcus mitis*» [116]. Έκτοτε, έχουν καταγραφεί διάφορες ταξινομήσεις, και σήμερα, τα VGS ταξινομούνται σε 5 μεγάλες ομάδες: την ομάδα *S. mutans*, την ομάδα *S. salivarius*, την ομάδα *S. anginosus*, την ομάδα *S. mitis* και την ομάδα *S. sanguinis* (Πίνακας 1) [117].

Πίνακας 1. Ομάδες VGS Στρεπτόκοκκων και χαρακτηριστικά αιμόλυσης.

Ομάδα Στρεπτόκοκκων	Αιμόλυση σε Άγαρ Αίματος	Είδη
Ομάδα <i>Mitis</i>	α	<i>S. cristatus</i> , <i>S. infantis</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. oralis</i> , <i>S. peroris</i> , <i>S. orisratti</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Ομάδα <i>Mutans</i>	Άτυπη αποικία, α	<i>S. cricetus</i> , <i>S. downei</i> , <i>S. ferus</i> , <i>S. hyovaginalis</i> , <i>S. macaccae</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. ratti</i> , <i>S. sobrinus</i>
Ομάδα <i>Salivarius</i>	α, γ	<i>S. alactolyticus</i> , <i>S. hyointestinalis</i> , <i>S. infantarius</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>S. vestibularis</i>
Ομάδα <i>Sanguinis</i>	A	<i>S. gordonii</i> , <i>S. parasanguinis</i> , <i>S. sanguinis</i>
Ομάδα <i>Anginosus</i>	Μικρή: α, γ, β	<i>S. intermedius</i> , <i>S. constellatus</i> , <i>S. anginosus</i>

α αιμόλυση: Μερική λύση των ερυθρών αιμοσφαιρίων με πρασινωπή αποχρωματισμένη ζώνη γύρω από την αποικία.

β αιμόλυση: Πλήρης λύση των ερυθρών αιμοσφαιρίων

γ αιμόλυση: Καμία λύση – απουσία αλλαγής

Οι VGS, και συγκεκριμένα το είδος των ομάδων *mitis* και *salivarius*, κυριαρχούν στη μόνιμη μικροχλωρίδα της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Ο κύριος ρόλος τους είναι η αναστολή του αποικισμού πολλών παθογόνων, συμπεριλαμβανομένων των πυογόνων στρεπτόκοκκων. Ο μηχανισμός που επιτυγχάνει αυτή τη λειτουργία είναι η παραγωγή βακτηριοσινών και η παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου. Τα περισσότερα στελέχη εκκρίνουν βακτηριοσίνες.

Η ομάδα *mitis* (*S. oralis*, *S. peroris*, *S. orisratti*), μεταξύ των άλλων στρεπτόκοκκων *viridans*, αποικίζουν κυρίως τις επιφάνειες των δοντιών καθώς και τους βλεννογόνους. Εξαιτίας της συγκέντρωσής τους στην οδοντική πλάκα των επιφανειών των δοντιών, αυτά τα είδη μπορεί να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος κατά τη διάρκεια οδοντιατρικών επεμβάσεων, όταν ο ουλικός ιστός έχει φλεγμονή. Σε υγιή άτομα, τα βακτήρια χαμηλής μολυσματικότητας απομακρύνονται από την κυκλοφορία εντός 1 ώρας [118]. Ωστόσο, σε ασθενείς με διάφορες προδιαθεσικές καταστάσεις, οι κυκλοφορούντες VGS στρεπτόκοκκοι μπορεί να αποικίσουν τις καρδιακές βαλβίδες, και να προκαλέσουν τοπικά φλεγμονή προξενώντας ουλές και λειτουργική ανεπάρκεια. Η παθολογική αυτή κατάσταση αναφέρεται ως υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα (YBE) και συνήθως συνοδεύεται από διαλείπων πυρετό, ενώ μπορεί να προκληθούν εμβολικά αποστήματα σε διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες περιλαμβάνουν: ρευματική καρδιοπάθεια, αθηροσκληρωτική καρδιοπάθεια, συγγενής καρδιοπάθεια, καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, προσθετικές βαλβίδες καρδιάς, προηγούμενη ενδοκαρδίτιδα, ενώ οι συνήθεις τρόποι αποικισμού είναι κατά τη διάρκεια οδοντιατρικών χειρισμών, ενδοσκοπήσεων, ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών και ενδοφλέβιας τοποθέτησης καθετήρων [119].

Η ομάδα *Mutans* αποικίζει αποκλειστικά το σμάλτο των δοντιών και δεν ανιχνεύονται πριν την εμφάνιση των δοντιών στην βρεφική ηλικία. Η αναλογία τους στην οδοντική πλάκα σχετίζεται σημαντικά με την κατανάλωση ζάχαρης και είναι σημαντική αιτία της τερηδόνας λόγω της ικανότητάς τους να παράγουν μεγάλες ποσότητες γαλακτικού οξέος ακόμη και όξινα περιβάλλοντα με τιμές pH κάτω από 5,0. Όπως και οι περισσότεροι άλλοι VGS στρεπτόκοκκοι που ανιχνεύονται στην οδοντική πλάκα, μπορεί να προκαλέσει υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα [120]. Η ομάδα *Anginosus*, εντοπίζεται κυρίως στις ουλικές σχισμές. Συχνά απομονώνονται σε αποστήματα και άλλες ευκαιριακές πυώδεις λοιμώξεις [121].

Η ικανότητα των VGS να μεταβαίνουν από κοινούς οργανισμούς σε ευκαιριακά παθογόνα αποδίδεται σε πολλαπλούς παράγοντες λοιμογόνου δράσης. Ένας από τους πιο κρίσιμους καθοριστικούς παράγοντες της λοιμογόνου δράσης είναι η έκφραση των επιφανειακών προσκολλητινών, όπως το FimA και το αντιγόνο I/II, οι οποίες διευκολύνουν την προσκόλληση σε συσσωματώματα ινώδους-αιμοπεταλίου στο βαλβιδικό ενδοθήλιο [122]. Επιπλέον, οι VGS παράγουν εξωκυτταρικούς πολυσακχαρίτες που διευκολύνουν τον σχηματισμό βιοφίλμ, ενισχύοντας περαιτέρω την ικανότητά τους να αποφεύγουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις του ξενιστή και να αντιστέκονται στη θεραπεία με αντιβιοτικά [123].

Οι VGS διαθέτουν επίσης, πρωτεολυτικά ένζυμα, όπως η πρωτεάση IgA1, τα οποία συμβάλλουν στον αποικισμό του βλεννογόνου και στην ανοσολογική διαφυγή. Ορισμένα στελέχη εμφανίζουν αιμολυτική δράση, αν και αυτή είναι γενικά αδύναμη σε σύγκριση με τους β-αιμολυτικούς στρεπτόκοκκους. Παρά τη χαμηλή εγγενή μολυσματικότητα τους, η ικανότητα των VGS να παραμένουν στην κυκλοφορία του αίματος και να εγκαθίστανται σε στείρες θέσεις μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή ασθένεια, ιδιαίτερα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς [124].

Στην προ-αντιβιοτική εποχή, οι VGS εντοπίζονταν περίπου στο 75% των περιπτώσεων YBE. Ωστόσο, νεότερες μελέτες έχουν δείξει πως η σχετική συχνότητά τους σε YBE έχει μειωθεί στο 20% [125]. Ένα σημαντικό εμπόδιο στη μελέτη των VGS είναι η αδυναμία να αποδοθούν με συνέπεια και ακρίβεια τα στελέχη συγκεκριμένων ομάδων VGS [126]. Έτσι, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί η πραγματική επιβάρυνση της λοιμώξης από VGS και να κατανοηθούν σαφώς τα κλινικά χαρακτηριστικά τέτοιων λοιμώξεων. Οι Arjun et al. πραγματοποίησαν μία αναδρομική ανάλυση στα αρχεία ασθενών με βακτηριαιμία VGS. Σε δείγμα 219 ασθενών, βρήκαν πως οι VGS αποτελούν μια σημαντική αιτία βακτηριαιμίας και συσχετίστηκαν με 19% θνησιμότητα [127].

Μελετώντας παιδιατρικό πληθυσμό, οι El Kebbi et al. πραγματοποίησαν αναδρομική ανασκόπηση ιατρικού αρχείου παιδιατρικών ογκολογικών ασθενών υπό χημειοθεραπεία, εντοπίζοντας συνολικά 667 επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας. Στο 25% των περιπτώσεων, οι οργανισμοί που απομονώθηκαν ήταν των ομάδων VGS. Οι ασθενείς με νευροβλάστωμα είχαν υψηλότερα ποσοστά βακτηριαιμίας VGS, με σημαντικότερη θνησιμότητα και μεγαλύτερη παραμονή στη ΜΕΘ, σε σύγκριση με ασθενείς με άλλους συμπαγείς όγκους. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα πως οι παιδιατρικοί ογκολογικοί ασθενείς κατά τη διάρκεια της επαγωγικής χημειοθεραπείας διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για βακτηριαιμία VGS και εισαγωγές στη ΜΕΘ [128].

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των λοιμώξεων που προκαλούνται από τους VGS γίνεται όλο και πιο περίπλοκη λόγω της εμφάνισης αντιμικροβιακής αντοχής, ιδιαίτερα στις β-λακτάμες και τις

μακρολίδες [129]. Εν τούτοις, παραδοσιακά, οι β-λακτάμες παραμένουν οι θεραπείες εκλογής για λοιμώξεις από VGS. Η πενικιλίνη G, η αμπικιλίνη και η κεφτριαζόνη χρησιμοποιούνται συχνά στην κλινική πράξη. Οι Wo et al. προσπάθησαν να διαφοροποιήσουν τα κλινικά αποτελέσματα χρησιμοποιώντας κεφτριαζόνη σε σύγκριση με την πενικιλίνη G. Στην μονοκεντρική, αναδρομική μελέτη που εκπόνησαν περιέλαβαν 328 ασθενείς με τεκμηριωμένη μικροβιαμία από VGS, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον 4 εβδομάδες θεραπείας. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα πως, παρά τις πιθανές ανησυχίες για την ασφάλεια σχετικά με την παρατεταμένη χρήση της κεφτριαζόνης σε επιπλεγμένη βακτηριαμία από VGS, δεν φαίνεται να προκαλεί υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας θεραπείας, ανεπιθύμητων ενεργειών ή αντοχής, έναντι των υπολοίπων θεραπειών εκλογής [130]. Ωστόσο, πολλαπλές μελέτες επιτήρησης έχουν τεκμηριώσει αυξανόμενα ποσοστά μειωμένης ευαισθησίας στην πενικιλίνη μεταξύ των απομονωμένων στελεχών VGS, ειδικά στις ομάδες *Streptococcus mitis* και *Streptococcus oralis* [131].

Οι μηχανισμοί αντίστασης περιλαμβάνουν κυρίως αλλαγές στις πρωτεΐνες που δεσμεύουν την πενικιλίνη, οι οποίες μειώνουν τη συγγένεια των β-λακταμών και παρατηρούνται πιο συχνά σε στελέχη VGS που ανιχνεύονται σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με παρατεταμένη ενδονοσοκομειακή παραμονή [132]. Η αντοχή στα μακρολίδια είναι επίσης διαδεδομένη περιορίζοντας τη χρήση παραγόντων όπως η ερυθρομυκίνη και η αζιθρομυκίνη [133]. Η βανκομυκίνη παραμένει μια αποτελεσματική εναλλακτική λύση για λοιμώξεις VGS ανθεκτικές στη β-λακτάμη και χρησιμοποιείται συχνά εμπειρικά σε σοβαρές περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με σήψη [134].

Για την ενδοκαρδίτιδα που οφείλεται σε στελέχη VGS ανθεκτικά στην πενικιλίνη, μπορεί να απαιτείται συνδυαστική θεραπεία με κεφτριαζόνη και μονοθεραπεία με γενταμυκίνη ή βανκομυκίνη, βάσει των αποτελεσμάτων των δοκιμών ευαισθησίας [135]. Η αυξανόμενη αντιμικροβιακή αντοχή μεταξύ των VGS υπογραμμίζει τη σημασία της αναγνώρισης των στελεχών, των συνήθων δοκιμών ευαισθησίας για την καθοδήγηση της κατάλληλης θεραπείας και τον μετριασμό του κινδύνου αποτυχίας της θεραπείας. Η πρόληψη των λοιμώξεων από VGS περιλαμβάνει αντιμικροβιακή προφύλαξη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε οδοντιατρικές επεμβάσεις, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες ή προηγούμενη ενδοκαρδίτιδα [136].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. Επιδημιολογική Κατανομή και Κοινωνικοοικονομικοί Παράγοντες

6.1 Στρεπτόκοκκος Α

Επιδημιολογικά, το GAS μπορεί να ταξινομηθεί σε περισσότερους από 220 τύπους (με βάση την αλληλουχία γονιδίων του αμινοτελικού άκρου της πρωτεΐνης M που εκτίθεται στην επιφάνεια) οι οποίοι παρουσιάζουν διαφορετικά πρότυπα παγκόσμιας κατανομής [137]. Η ομάδα αυτή αποτελεί αιτία εμφάνισης ενός ευρέος φάσματος κλινικών λοιμώξεων, από ήπιες ασθένειες όπως η φαρυγγίτιδα και το μολυσματικό κηρίο έως σοβαρές διηθητικές λοιμώξεις, όπως η σήψη, το σύνδρομο στρεπτοκοκκικού τοξικού σοκ και η νεκρωτική απονευρωσίτιδα. Το ερυσίπελας, η σπειραματονεφρίτιδα, η πυώδης αμυγδαλίτιδα, η οστρακιά και ο ρευματικός πυρετός είναι επίσης, ασθένειες που προκαλούνται από το GAS. Κάθε χρόνο, υπολογίζεται πως υπάρχουν περίπου 616 εκατομμύρια κρούσματα φαρυγγίτιδας από GAS παγκοσμίως, εκ των οποίων οι 17.800 είναι νέες λοιμώξεις. Πάνω από 517.000 άνθρωποι πεθαίνουν από σοβαρές λοιμώξεις από GAS ετησίως [138].

Τα ποσοστά μόλυνσης από GAS μειώθηκαν σταδιακά κατά τη διάρκεια του 20ού αιώνα στις δυτικές χώρες, κυρίως λόγω της βελτίωσης των συνθηκών διαβίωσης και της πρόσβασης σε αντιβιοτικά. Ωστόσο, από τα μέσα της δεκαετίας 2010, σε πολλές χώρες, όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, παρατηρήθηκε αύξηση των κρουσμάτων οστρακιάς, πρωτοφανή για τη σύγχρονη εποχή. Στη μελέτη τους οι Lynskey et al. [139] βρήκαν πως για την περίοδο 2009-2016, τα απομονωμένα στελέχη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος *S. pyogenes* αυξήθηκαν σημαντικά στο βορειοδυτικό Λονδίνο από 5% το 2009, σε 19% το 2015 και σε 33% το 2016. Ομοίως, τα διεισδυτικά απομονωμένα στελέχη *emm1* που συλλέχθηκαν σε εθνικό επίπεδο την ίδια περίοδο αυξήθηκαν από 31% το 2015 σε 42% το 2016. Την ίδια περίοδο, οι Davies et al. [140] κατέγραψαν ένα ξέσπασμα οστρακιάς, το οποίο ξεκίνησε στην ηπειρωτική Κίνα και το Χονγκ Κονγκ το 2011. Τα απομονωμένα στελέχη *Streptococcus pyogenes emm12* ανθεκτικά σε μακρολίδες και τετρακυκλίνες επικράτησαν στην πλειονότητα των κλινικών περιπτώσεων. Επίσης, οι αλλαγές στη λοιμογόνο δύναμη των στελεχών GAS και η εμφάνιση αντοχής στα αντιβιοτικά μεταξύ των GAS έχουν συμβάλει στην επανεμφάνιση των λοιμώξεων από GAS και των επιπλοκών τους, αυξάνοντας το φορτίο της νόσου και τις προκλήσεις στη διαχείριση των λοιμώξεων.

Φαίνεται λοιπόν, πως η επιδημιολογία της λοίμωξης από GAS είναι περίπλοκη και δυναμική, με μεταβαλλόμενα πρότυπα συχνότητας και σοβαρότητας της νόσου μεταξύ τοποθεσιών και ατόμων. Οι λοιμώξεις από GAS μπορούν να επηρεάσουν άτομα όλων των ηλικιών, αλλά ορισμένες

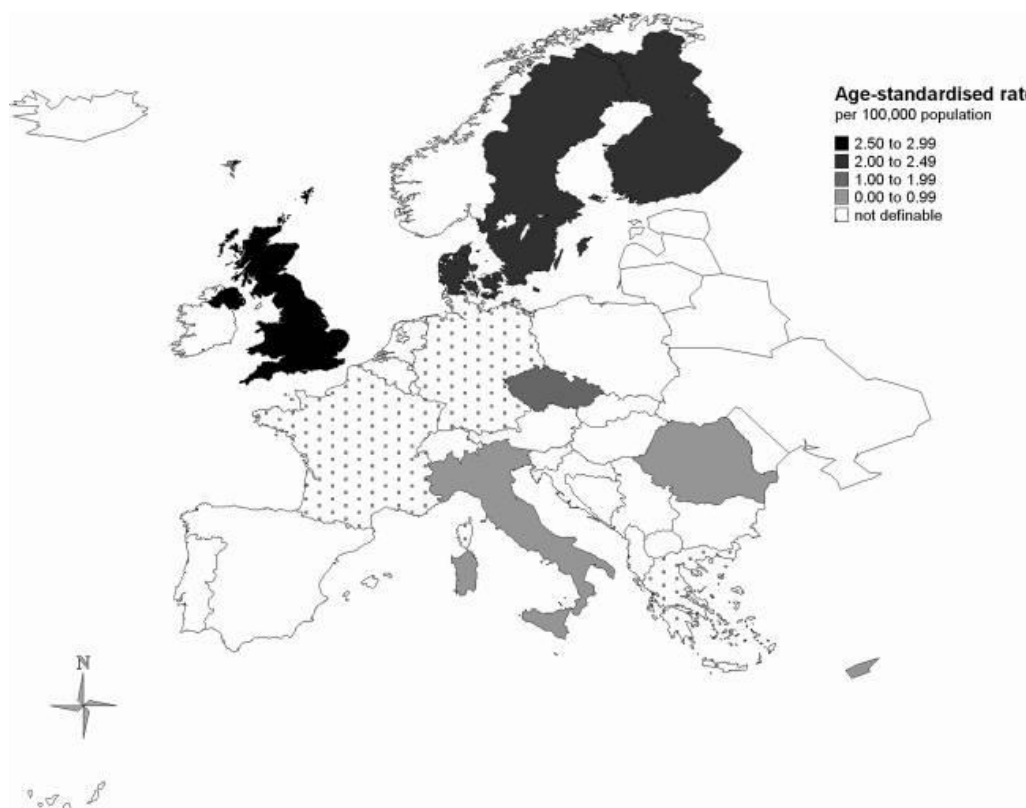
ηλικιακές ομάδες, ιδιαίτερα εκείνες που εκδηλώνουν πιο σοβαρές μορφές λοιμώξεων ή τις διεισδυτικές μορφές, είναι πιο ευάλωτες. Ένα υψηλότερο ποσοστό θανάτων σχετίζεται με τις πιο σοβαρές περιπτώσεις, οι οποίες στοχεύουν άτομα με εξασθενημένη ανοσία, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων και των ανοσοκατεσταλμένων ατόμων.

Μελέτες πληθυσμού αποκάλυψαν επίσης ότι οι λοιμώξεις από GAS είναι πιο συχνές σε κοινότητες που είναι συνηθισμένες σε κακές πρακτικές υγιεινής, ιδιαίτερα σε χώρες χαμηλού εισοδήματος και πυκνοκατοικημένες. Στη μελέτη των Ordunez et al. [140] καταγράφηκε η συχνότητα εμφάνισης, οι τάσεις και οι ανισότητες των ρευματικών καρδιοπαθειών στην Αμερική για την περίοδο 1990-2017. Το 2017 3.604.800 κρούσματα ρευματικών καρδιοπαθειών εμφανίστηκαν συνολικά στην Αμερική με 22.437 θανάτους. Παρόλο που βρέθηκε μείωση στις ανισότητες, υπογραμμίστηκε ότι μεταξύ χαμηλότερων κοινωνικοοικονομικών στρωμάτων, τα κρούσματα και οι θάνατοι ήταν περισσότεροι. Στο ίδιο εύρημα κατέληξαν και οι de Loizaga et al. [141] διερευνώντας τον επιπολασμό του ρευματικού πυρετού σε μια 10ετή ανασκόπηση (2008-2018) ηλεκτρονικών ιατρικών αρχείων και ηχοκαρδιογραφικών βάσεων δεδομένων παιδιών ηλικίας 4 έως 17 ετών. Η ανάλυση των δεδομένων για 947 περιπτώσεις έδειξαν πως τα παιδιά που ζουν σε πιο υποβαθμισμένες κοινότητες διατρέχουν κίνδυνο για πιο σοβαρή νόσο.

Διαφορές παρατηρούνται όμως, και μεταξύ των χωρών χαμηλού και υψηλού εισοδήματος. Ο ρευματικός πυρετός και οι ρευματικές καρδιοπάθειες είναι συχνές ασθένειες σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος [143]. Αντίθετα, η θνησιμότητα από διεισδυτικές λοιμώξεις GAS, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές ασθένειες όπως νεκρωτική απονευρωσίτιδα και το σύνδρομο στρεπτοκοκκικού τοξικού σοκ, είναι πιο συχνή σε πλούσιες χώρες [138]. Η περαιτέρω επιδημιολογική επιτήρηση στην Κίνα αποκάλυψε μια ανοδική τάση στην εμφάνιση απομονωμένων στελεχών emm1 από 3,8% σε 48,5% μεταξύ 2011 και 2014, η οποία παρουσιάζει ομοιότητα αλληλουχίας 94-100% με το στέλεχος emm12, παρέχοντας στοιχεία που υποδηλώνουν αυξημένη επίπτωση της οστρακιάς στην Κίνα [144].

Το πρόγραμμα Strep-EURO αφορά τη σύσταση ενός Διεθνούς Δικτύου Επιτήρησης, το οποίο δημιουργήθηκε για τον εντοπισμό σοβαρών λοιμώξεων από GAS στην Ευρώπη [145]. Με την κατασκευή του πρώτου διεθνούς δικτύου επιτήρησης αφιερωμένου σε αυτές τις ασθένειες, το πρόγραμμα πέτυχε ένα βασικό ορόσημο εντοπισμού σχεδόν 5.522 κρουσμάτων, το καθένα με εκτενή κλινικά και μικροβιολογικά δεδομένα, αποκαλύπτοντας φως στην πολύπλοκη επιδημιολογία των σοβαρών λοιμώξεων από GAS. Μεταξύ των χωρών στις οποίες γίνεται η καταγραφή είναι και η Ελλάδα, ενώ συμμετέχουν οι χώρες: Κύπρος, Τσεχική Δημοκρατία, Δανία, Φινλανδία, Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Ρουμανία, Σουηδία και Ηνωμένο Βασίλειο). Στην έκθεσή

τους το 2009, έδειξαν πως τα ποσοστά αναφερόμενης λοίμωξης ποίκιλαν, φτάνοντας τα 3/100.000 πληθυσμού στις χώρες της βόρειας Ευρώπης. Τα εποχιακά πρότυπα λοίμωξης έδειξαν αξιοσημείωτη συμφωνία μεταξύ των χωρών, ο κίνδυνος μόλυνσης ήταν υψηλότερος στους ηλικιωμένους και τα ποσοστά ήταν υψηλότερα στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες στις περισσότερες χώρες. Οι δερματικές αλλοιώσεις/τραύματα ήταν ο πιο συνηθισμένος προδιαθεσικός παράγοντας, που αναφέρθηκε στο 25% των περιπτώσεων, ενώ στο 21% δεν είχε αναφερθεί κανένας προδιαθεσικός παράγοντας. Το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας 7 ημερών ήταν 19%, ενώ ήταν 44% μεταξύ των ασθενών που ανέπτυξαν σύνδρομο στρεπτοκοκκικού τοξικού σοκ (**Εικόνα 6.1**).



Εικόνα 6.1. Ετήσια τυποποιημένα ποσοστά σοβαρής λοίμωξης από *S. pyogenes* ανά χώρα για το 2003 και το 2004, σε σχέση με τον ευρωπαϊκό πληθυσμό [145].

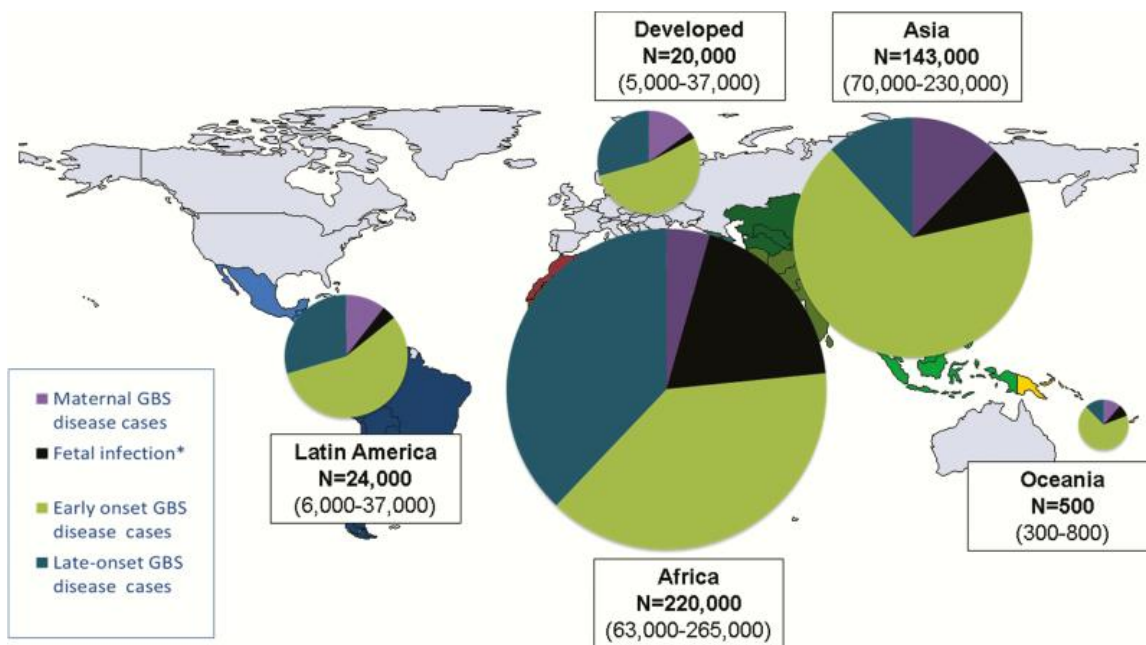
Σε πιο πρόσφατη καταγραφή στο Βέλγιο, μεταξύ 2005 και 2020, εντοπίστηκαν συνολικά 467 κρούσματα. Η συχνότητα εμφάνισης αυξήθηκε από 2,1 σε 10,9/100.000 κατοίκους μεταξύ 2009 και 2019 σε μη άστεγους ενήλικες, ενώ ήταν πάνω από 100/100.000 σε άστεγους σε έτη με διαθέσιμους παρονομαστές. Τα περισσότερα στελέχη GAS απομονώθηκαν από το αίμα (43,6%),

και η πιο συχνή κλινική εικόνα ήταν λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών (42,8%). Ο καπνός, η κατάχρηση αλκοόλ, τα τραύματα ή οι χρόνιες δερματικές βλάβες, η αστεγία και ο διαβήτης αναγνωρίστηκαν ως κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες για τους ενήλικες [146]. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η Υπηρεσία Ασφάλειας Υγείας δημοσίευσε τα αποτελέσματα μιας έκθεσης σχετικά με την εποχική δραστηριότητα των GAS 2022–2023 [147], δείχνοντας μία αξιοσημείωτη και ανησυχητική αύξηση. Οι καταγραφές κρουσμάτων οστρακιάς ήταν σταθερά υψηλότερες από τις αναμενόμενες, με πάνω από 4.600 κρούσματα να ξεπερνούν σημαντικά τον μέσο όρο των προηγούμενων πέντε ετών. Οι κοινοποιήσεις λοιμώξεων iGAS έχουν ακολουθήσει παρόμοιο μοτίβο, με 50.910 κρούσματα να έχουν αναφερθεί μέχρι στιγμής, πολύ πιο πάνω από το τυπικό εύρος των τελευταίων πέντε εποχών. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτές οι τάσεις είναι πιο έντονες στα παιδιά, εγείροντας ανησυχίες σχετικά με την ευαλωτότητά τους.

Στην Ελλάδα, σε συγκριτική ανάλυση πριν και μετά την πανδημία COVID-19, οι Karapati et al. [148] έδειξαν αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της διεισδυτικής λοίμωξης από GAS τον Δεκέμβριο του 2022 μετά την αντιστροφή των μέτρων προφύλαξης για τη μετάδοση του ιού COVID-19. Σύμφωνα με το τελευταίο Δελτίο του ΕΟΔΥ για τα κρούσματα από GAS [149], οι λοιμώξεις από iGAS δεν επιτηρούνται από το σύστημα υποχρεωτικής δήλωσης νοσημάτων στη χώρα μας, και επομένως δεν είναι εφικτό να εκτιμηθεί το συνολικό επίπεδο κυκλοφορίας στην κοινότητα. Ωστόσο, υπάρχει επικοινωνία μεταξύ των φορέων για την καταγραφή των περιστατικών. Τη Δευτέρα 12/6/2023, ο ΕΟΔΥ ενημερώθηκε από νοσηλευτικό ίδρυμα της χώρας σχετικά με περιστατικό διεισδυτικής στρεπτοκοκκικής νόσου από στρεπτόκοκκο ομάδας A (*Streptococcus pyogenes*) σε άρρενα ηλικίας επτά ετών, που κατέληξε στη ΜΕΘ με κλινική εικόνα σηπτικής καταπληξίας. Πρόκειται για το έκτο μεμονωμένο περιστατικό θανάτου από διεισδυτική στρεπτοκοκκική νόσο σε παιδί στην Ελλάδα, κατά το έτος 2023.

6.2 Στρεπτόκοκκος B

Οι αρχικές εκτιμήσεις για το παγκόσμιο φορτίο του στρεπτόκοκκου ομάδας B (GBS) παρουσίαζαν μεγαλύτερο επιπολασμό στις πλούσιες χώρες, αποτελώντας ένα παράδειγμα του αντίστροφου νόμου δεδομένων, όπου το υψηλότερο φορτίο εμφανίζεται σε χώρες και οικογένειες υψηλότερου κοινωνικοοικονομικού επιπέδου [150]. Εντούτοις, πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει πως περισσότερο από το 95% του φορτίου GBS εκτιμάται ότι εμφανίζεται σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (LMICs), με την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης και θνησιμότητα στην υποσαχάρια Αφρική [151] (**Εικόνα 6.2**).



Εικόνα 6.2. Εκτιμώμενα κρούσματα στρεπτοκοκκικής νόσου ομάδας B (GBS) σε έγκυες/επίτοκες γυναίκες, έμβρυα και βρέφη το 2015, ανά περιοχή του Στόχου Βιώσιμης Ανάπτυξης των Ηνωμένων Εθνών [151].

Λόγω των σημαντικών επιπτώσεων στην νευροαναπτυξιακή έκβαση και μετέπειτα εξέλιξη των νεογνών με λοίμωξη GBS και της σημαντικής θνησιμότητας, έρευνες έχουν γίνει σε αρκετές χώρες για την ανάδειξη του παγκόσμιου προβλήματος. Στην έρευνα των Horváth-Puhó et al. [152] εξετάστηκε η επίδραση της διεισδυτικής στρεπτοκοκκικής νόσου ομάδας B στη Δανία και την Ολλανδία σε δύο μεγάλες εθνικές κοόρτες νεογνών. Καταγράφηκαν 487 πρόωρα και 1.642 τελειόμνηνα παιδιά με ιστορικό διεισδυτικής στρεπτοκοκκικής νόσου ομάδας B. Τα πρόωρα παιδιά στην Ολλανδία που εκτέθηκαν σε iGBS είχαν το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας μέχρι την ηλικία των 3 μηνών καταδεικνύοντας ότι η προωρότητα σχετίζεται με την ανάπτυξη της λοίμωξης. Στη Νότια Αφρική, οι Aerts et al. [153], από την καταγραφή όλων των γεννήσεων δύο μεγάλων νοσοκομείων για την περίοδο 2020-2021, κατέγραψαν συνολικά 29 νεογνά που νόσησαν από διεισδυτική στρεπτοκοκκική νόσο ομάδας B. Η μέση διάρκεια παραμονής ήταν 10 ημέρες και τα αγόρια είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης με σημαντικότερες μακροπρόθεσμες συνέπειες. Στην Κίνα, οι Li et al. [154], διεξήγαγαν μια αναδρομική μελέτη χρησιμοποιώντας δεδομένα από ένα μεγάλο τριτοβάθμιο νοσοκομείο στο Πεκίνο από το 2013 έως το 2023. Το ποσοστό ανίχνευσης του

GBS και η αναλογία του μεταξύ των κολπικών παθογόνων έδειξαν μια σταδιακή αύξηση του αποικισμού από GBS τόσο σε έγκυες όσο και σε μη έγκυες γυναίκες. Η συχνότητα εμφάνισης διηθητικών κρουσμάτων GBS φάνηκε πως αυξήθηκε από το 2016, ιδιαίτερα μεταξύ ατόμων άνω των 40 ετών.

Σε πρόσφατη έκθεση του ΠΟΥ για τη σημασία παρακολούθησης και ανεύρεσης εμβολίου για τα παθογόνα GBS [155], σημειώθηκε πως το ποσοστό θνησιμότητας από διεισδυτικές λοιμώξεις GBS σε βρέφη εκτιμήθηκε στο 8,4% συνολικά, με σημαντική διακύμανση ανάλογα με την ομάδα εισοδήματος χώρας και την περιοχή, με το χαμηλότερο να είναι στις χώρες υψηλού εισοδήματος και το υψηλότερο στην Αφρική, ενώ η μέτρια έως σοβαρή νευροαναπτυξιακή βλάβη εκτιμήθηκε ότι επηρεάζει 1 στους 5 επιζώντες. Κάθε χώρα του κόσμου έχει έγκυες γυναίκες που έχουν αποικιστεί με GBS, με τον αριθμό αυτό να εκτιμάται περίπου σε 20 εκατομμύρια γυναίκες παγκοσμίως. Περισσότερα από 390.000 βρέφη εμφανίζουν διεισδυτικά κρούσματα GBS ετησίως, με αποτέλεσμα 91.000 θανάτους παιδιών. Η Υποσαχάρια Αφρική αντιπροσωπεύει περίπου το 15% του παγκόσμιου πληθυσμού, αλλά περίπου το ήμισυ του φορτίου των κρουσμάτων και θανάτων από GBS, ενώ η προωρότητα συσχετίζεται σταθερά στη διεθνή βιβλιογραφία με την εμφάνιση λοιμώξεων GBS. Στον **Πίνακα 2** παρατίθενται τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των GBS.

Πίνακας 2. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά GBS [155].

<i>Χαρακτηριστικά</i>	<i>Επιδημιολογικά δεδομένα</i>	<i>Σχόλια</i>
<i>Κατανομή κατά ηλικία</i>	Κυρίως νόσος της περιγεννητικής περιόδου που προσβάλλει το έμβρυο και τα νεογνά/βρέφη (<3 μηνών), με επιπλέον επιβάρυνση για τις μητέρες.	Ο GBS προκαλεί επίσης επεμβατική νόσο σε μη έγκυες ενήλικες, όπως λοιμώξεις δέρματος και μαλακών ιστών, βακτηριαιμία, οστεομυελίτιδα, ουροσηψία και πνευμονία. Εμπλέκεται επίσης σε λοιμώξεις μετά από καισαρική τομή.
<i>Αντοχή αντιμικροβιακά</i>	Γενικά ευαίσθητος στην πενικιλίνη, αλλά ανησυχία για αντοχή σε άλλα συχνά χρησιμοποιούμενα	Η αντοχή διαφέρει ανάλογα με περιοχή και τύπο GBS. Η παγκόσμια χρήση IAP αντί

	αντιβιοτικά (γενταμικίνη, κλινδαμυκίνη, ερυθρομυκίνη).	εμβολίου μπορεί να αυξήσει την επιλεκτική πίεση για αντοχή.
<i>Επιδημικότητα</i>	Καμία τεκμηριωμένη επιδημική δυναμική.	Έχουν αναφερθεί νοσοκομειακές επιδημίες όψιμης έναρξης GBS σε πλούσιες χώρες.
<i>Κατανομή φύλου</i>	Υπάρχει κάποια ένδειξη αυξημένου κινδύνου σε αρσενικά βρέφη.	Η νόσος στη μητέρα είναι πιθανώς προλαμβανόμενη με εμβόλιο.
<i>Ανοσία αγέλης</i>	Απίθανο οι παρεμβάσεις στις έγκυες να μειώσουν μετάδοση ή να δημιουργήσουν ανοσία αγέλης.	Ο εμβολιασμός μητέρων μπορεί να μειώσει τη νεογνική αποίκιση και τις ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις.
<i>Νοσηρότητα</i>	Εκτιμήσεις 2015: 319.000 βρέφη <3 μηνών με GBS, 10.000 παιδιά με αναπηρία, 33.000 μητέρες, 57.000 αποβολές από GBS.	Αναθεωρημένες εκτιμήσεις σε άλλους πίνακες/ενότητες.
<i>Θνητότητα</i>	Παγκόσμιο ποσοστό θνητότητας 8,4% για βρέφη με GBS. Εκτίμηση 2015: 90.000 θάνατοι.	Διαφέρει ανάλογα με περιοχή και πρόσβαση σε φροντίδα.
<i>Προβλεψιμότητα</i>	Ενδημικό νόσημα παγκοσμίως.	Ατελής επιτήρηση και ελλιπή δεδομένα σε πολλές χώρες.
<i>Μετάδοση</i>	Μετάδοση από μητέρα σε έμβryo ή μέσω περιβάλλοντος.	Ο εμβολιασμός μητέρων δεν θα μειώσει σημαντικά τη μετάδοση σε επίπεδο πληθυσμού.
<i>Τύποι και ορότυποι</i>	Ο GBS έχει 10 κάψουλα-ορότυπους (Ia-Ix).	Χαρακτηρίζεται και με MLST ή ολόκληρη γονιδιωματική ανάλυση.

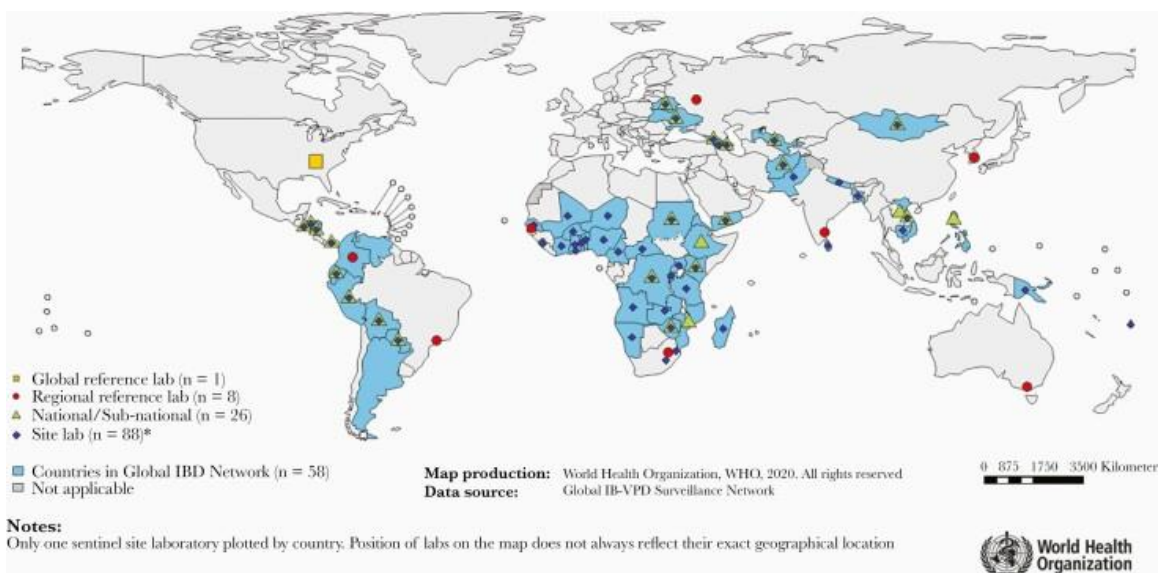
Τα επιδημιολογικά δεδομένα για τη χώρα μας είναι περιορισμένα. Μία αρχική μελέτη, το 2003, της ερευνητικής ομάδας των Tsolia et al. [156] με στόχο την αξιολόγηση της συχνότητας και των παραγόντων κινδύνου του αποικισμού GBS σε εγκύους και νεογνά, σε δείγμα 1.014 εγκύων και επιτόκων γυναικών, έδειξε πως τα συνολικά ποσοστά μητρικού και νεογνικού αποικισμού ήταν 6,6% και 2,4% αντίστοιχα, ενώ το ποσοστό κάθετης μετάδοσης ήταν 22,5%. Οι γυναίκες της

μεσαίας τάξης που παρακολουθούνταν ιδιωτικά είχαν συχνότερα αποικισμό (10%) από εκείνες που παρακολουθούνταν στο δημόσιο νοσοκομείο (3,9%), ενώ ο μεγαλύτερος αριθμός προγεννητικών επισκέψεων συσχετίστηκε επίσης, με υψηλότερο ποσοστό αποικισμού. Το 2018, οι Vergadi et al. [50], μόνο για το νησί της Κρήτης, βρήκαν ότι η νεογνική συχνότητα εμφάνισης GBS ήταν 0,17/1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών, σημειώνοντας σημαντική αύξηση κατά τη δεκαετία 2010-2020. Το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 8%. Ωστόσο, σε σύγκριση με τα δημοσιευμένα στοιχεία, η συχνότητα εμφάνισης νεογνικής νόσου GBS στην περιοχή της Κρήτης φαίνεται πως είναι από τις χαμηλότερες που έχουν αναφερθεί.

6.3 *Streptococcus pneumoniae*

Ο *S. pneumoniae* ταξινομείται σε ορότυπους με βάση τα αντιγόνα της κάψουλας πολυσακχαρίτη. Επί του παρόντος, είναι γνωστοί περισσότεροι από 90 ανοσολογικά διακριτοί ορότυποι. Ορισμένοι ορότυποι διαθέτουν διακριτές επιδημιολογικές ιδιότητες και ορισμένοι ορότυποι είναι πιο συνηθισμένοι από άλλους. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, περίπου 800.000 παιδιά πεθαίνουν κάθε χρόνο από πνευμονιοκοκκική νόσο και το 90% αυτών των θανάτων συμβαίνουν σε αναπτυσσόμενες χώρες [157].

Πιο πρόσφατα, ο ΠΟΥ, υπό την ομπρέλα συντονισμού του Παγκόσμιου Δικτύου Επιτήρησης Δηθητικών Βακτηριακών Νοσημάτων που Προλαμβάνονται με Εμβόλιο (Global Invasive Bacterial Vaccine-Preventable Diseases, IB-VPD) για την υποστήριξη των αποφάσεων εισαγωγής και χρήσης εμβολίων, ανέλυσαν περισσότερα από 137.000 ύποπτα κρούσματα μηνιγγίτιδας από 58 συμμετέχουσες χώρες, με το 44,6% να αναφέρεται από χώρες της Αφρικανικής Περιφέρειας του ΠΟΥ [158] (**Εικόνα 6.3**). Περισσότεροι από τους μισούς (56,6%) ήταν παιδιά <1 έτους, και το 4,0% απεβίωσε λόγω της νόσου. Στο 60,9% των περιπτώσεων υπεύθυνο παθογόνο ήταν ο *S. pneumoniae*, ενώ η αναλογία θνησιμότητας επικράτησε για το παθογόνο *S. pneumoniae* (12,2%), έναντι της *H. Influenzae* (6,1%) και του *N. Meningitidis* (11,0%). Η ομάδα επιτήρησης κατέληξε στο συμπέρασμα πως ο *S. pneumoniae* ήταν το πιο συνηθισμένο βακτηριακό παθογόνο που ανιχνεύθηκε παγκοσμίως, παρά τον αυξανόμενο αριθμό χωρών που έχουν εισαγάγει σε εθνικό επίπεδο τον εμβολιασμό και τα μεγάλα ποσοστά θανάτων που οφείλονται σε *S. pneumoniae* αντικατοπτρίζουν το υψηλό ποσοστό κρουσμάτων μηνιγγίτιδας που προκαλούνται από αυτό το παθογόνο.



Εικόνα 6.3. Κράτη μέλη του ΠΟΥ και εργαστήρια δικτύου που ανέφεραν δεδομένα επιτήρησης και εργαστηριακά δεδομένα στο IB-VPD του ΠΟΥ, 2019 [158].

Οι Johnson et al. [159] διεξήγαγαν, στις ΗΠΑ, μία συστηματική ανασκόπηση με στόχο τη διερεύνηση των παγκόσμιων και εθνικών κατανομών των οροτύπων που προκαλούν διεισδυτικά νοσήματα του *S. pneumoniae* σε παιδιά <5 ετών. Από τις 1.292 μελέτες που εξετάστηκαν, στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 169, οι οποίες περιελάμβαναν 60.090 απομονωμένα στελέχη από 70 χώρες. Σε παγκόσμιο και περιφερειακό επίπεδο, έξι έως έντεκα ορότυποι αντιπροσώπευαν πάνω από το 70% των διεισδυτικών πνευμονικών παθήσεων (IPD) με επτά ορότυπους (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F) να είναι οι πιο συνηθισμένοι παγκοσμίως, οι οποίοι ευθύνονταν για περισσότερους από 300.000 θανάτους στην Αφρική και 200.000 θανάτους στην Ασία.

Στην έκθεση του 2022 [160] του Ευρωπαϊκού Κέντρου για την Πρόληψη και Έλεγχο των Λοιμώξεων (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) καταγράφηκαν 17.700 επιβεβαιωμένα κρούσματα διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου στις χώρες - μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης, με αριθμό περιστατικών περίπου στο 5,1 κρούσματα ανά 100.000 κατοίκους (**Εικόνα 6.4**). Τα ποσοστά ανά ηλικία ήταν υψηλότερα σε βρέφη κάτω του ενός έτους (13,4 επιβεβαιωμένα κρούσματα ανά 100.000 κατοίκους) και σε ενήλικες 65 ετών και άνω (12,6 επιβεβαιωμένα κρούσματα ανά 100.000 κατοίκους), με υψηλότερα ποσοστά να αναφέρονται σε άνδρες παρά σε γυναίκες μεταξύ όλων των ηλικιακών ομάδων. Οι πιο συνηθισμένοι ορότυποι ήταν 3, 8, 19A, 22F, 6C, 23B, 9N, 4, 23A, 11A και 15A (κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας), αντιπροσωπεύοντας το 73,9% των τυποποιημένων απομονωμένων στελεχών. Από τα περιστατικά

ηλικίας κάτω των 5 ετών για τα οποία υπήρχαν διαθέσιμες πληροφορίες για τον ορότυπο, περίπου το 46% προκλήθηκε από έναν ορότυπο που περιλαμβάνεται στο 13-δύναμο συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (PCV13).

Country	2018		2019		2020		2021		2022	
	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate
Austria	611	6.9	615	6.9	355	4.0	398	4.5	558	6.2
Belgium	1 553	NRC	890	NRC	940	NRC	845	NRC	1 457	NRC
Bulgaria	24	0.3	34	0.5	11	0.2	3	0.0	7	0.1
Croatia	21	0.5	30	0.7	10	0.2	1	0.0	9	0.2
Cyprus	17	2.0	12	1.4	4	0.5	3	0.3	7	0.8
Czechia	535	5.0	481	4.5	247	2.3	264	2.5	472	4.5
Denmark	799	13.8	639	11.0	370	6.4	353	6.0	553	9.4
Estonia	43	3.3	61	4.6	24	1.8	15	1.1	34	2.6
Finland	761	13.8	748	13.6	318	5.8	309	5.6	582	10.5
France	3 862	7.0	3 907	7.4	2 193	4.1	2 067	3.7	3 387	5.9
Germany	NDR	NRC	NDR	NRC	NDR	NRC	NDR	NRC	NDR	NRC
Greece	42	0.4	47	0.4	17	0.2	18	0.2	28	0.3
Hungary	331	3.4	294	3.0	192	2.0	277	2.8	388	4.0
Iceland	30	8.6	41	11.5	20	5.5	17	4.6	36	9.6
Ireland	514	10.6	419	8.5	246	5.0	177	3.5	375	7.4
Italy	1 553	2.6	1 671	2.8	499	0.8	472	0.8	1 032	1.7
Latvia	76	3.9	83	4.3	67	3.5	70	3.7	125	6.7
Liechtenstein	NDR	NRC	NDR	NRC	NDR	NRC	1	2.6	5	12.7
Lithuania	65	2.3	0	0.0	0	0.0	25	0.9	88	3.1
Luxembourg	1	0.2	1	0.2	32	5.1	41	6.5	63	9.8
Malta	31	6.5	20	4.1	9	1.7	2	0.4	7	1.3
Netherlands	688	16.0	593	13.7	379	7.8	339	6.9	563	11.4
Norway	581	11.0	599	11.2	295	5.5	318	5.9	539	9.9
Poland	1 355	3.6	1 621	4.3	629	1.7	955	2.5	2 214	5.9
Portugal	397	3.9	490	4.8	251	2.4	241	2.3	414	4.0
Romania	74	0.4	72	0.4	25	0.1	10	0.1	39	0.2
Slovakia	98	1.8	124	2.3	55	1.0	35	0.6	92	1.7
Slovenia	276	13.4	280	13.5	175	8.3	187	8.9	224	10.6
Spain	2 365	6.3	2 465	6.6	1 031	2.7	795	2.1	3 132	6.6
Sweden	1 408	13.9	1 345	13.1	648	6.3	731	7.0	1 270	12.2
EU/EEA (30 countries)	18 111	5.6	17 582	5.6	9 042	2.8	8 969	2.7	17 700	5.1
United Kingdom*	6 555	9.9	5 622	8.4	NDR	NRC	NA	NA	NA	NA
EU/EEA (31 countries)	24 666	6.3	23 204	6.1	9 042	2.8	NA	NA	NA	NA

Εικόνα 6.4. Επιβεβαιωμένα κρούσματα διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου και ποσοστά ανά 100.000 κατοίκους ανά χώρα και έτος, 2018–2022 [160].

Συγκεκριμένα για την Ελλάδα, μια από τις αρχικές πανελλαδικές μελέτες των Poulakou et al. [161] αξιολόγησε την αντιμικροβιακή ευαισθησία και τον οροεπιπολασμό του *Streptococcus pneumoniae* σε παιδιατρικά απομονωμένα στελέχη φορέων και σε κλινικά απομονωμένα στελέχη πνευμονιοκοκκικής νόσου ενηλίκων στην Ελλάδα κατά τα έτη 2004-2006. Μεταξύ των 780 απομονωμένων στελεχών που ανακτήθηκαν από τον ρινοφάρυγγα παιδιών <6 ετών που φοιτούσαν σε παιδικούς σταθμούς, τα ποσοστά μη ευαισθησίας στην πενικιλίνη, την κεφουροξίμη, την κεφτριαξόνη, την ερυθρομυκίνη, την τετρακυκλίνη και την τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη ξεπερνούσαν το 30% σε κάθε περίπτωση, ενώ στους ενήλικες το 40%. Οι ορότυποι 19F, 14, 23F και 6B ήταν οι πιο διαδεδομένοι μεταξύ των στελεχών με φορέα και των κλινικών στελεχών. Το 7-δύναμο συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο εκτιμήθηκε ότι παρέχει κάλυψη έναντι του 71,7% των παιδιατρικών στελεχών με φορέα και του 51,3% των κλινικών ενηλίκων στελεχών. Οι συγγραφείς είχαν καταλήξει στο συμπέρασμα πως τα ποσοστά αντοχής μεταξύ των κλινικών στελεχών σε ενήλικες ήταν υψηλότερα από αυτά που καταγράφηκαν μεταξύ των παιδιατρικών στελεχών με φορέα *S. pneumoniae* και εμφάνισαν ένα ολόένα και πιο ανθεκτικό προφίλ σε σύγκριση με προηγούμενες αναφορές από τη χώρα μας.

Από την επιδημιολογική καταγραφή για μηνιγγίτιδα στην Ελλάδα, για τη χρονική περίοδο 2000-2009 [162], προέκυψε πως από τα 510 επιβεβαιωμένα κρούσματα, το 57,6% οφείλονταν στον *S. pneumoniae* (**Εικόνα 6.5**). Ο *S. pneumoniae* αποτέλεσε το δεύτερο σε συχνότητα αίτιο βακτηριακής μηνιγγίτιδας στην Ελλάδα μετά τον μηνιγγιτιδόκοκκο, με τα περισσότερα κρούσματα να αφορούν παιδιά μικρής ηλικίας 0-4 ετών στα οποία η νόσος παρουσιάζει και τη μεγαλύτερη μέση ετήσια δηλούμενη επίπτωση (2,5 κρούσματα ανά 100.000 πληθυσμού). Ο *S. pneumoniae* συνοδεύεται από σημαντική θνητότητα (5,8%), ενώ η μέση δηλούμενη θνησιμότητα για την πενταετία 2005-2009 ήταν 0,03 ανά 100.000 πληθυσμού.

Μικροοργανισμοί	Αρ. Κρουσμάτων	%	Επίπτωση ανά 100.000 πληθυσμού
Πνευμονιόκοκκος	294	57,6	0,53
Αιμόφιλος τύπου b	19	3,7	0,05
Άλλο επιβεβαιωμένο βακτήριο			
Streptococcus spp (group A και B)	102	20,0	0,33
Haemophilus spp	14	2,7	
Pseudomonas aeruginosa	4	0,8	
Pseudomonas spp	8	1,6	
Listeria monocytogenes	14	2,7	
Staph. Aureus	15	2,9	
Staphylococcus spp	6	1,2	
E.coli	10	2,0	
Enterobacter	2	0,4	
Enterococcus (faecalis και spp)	3	0,6	
Klebsiella pneumoniae	4	0,8	
Άλλα	15	2,9	
Συνολικά επιβεβαιωμένα κρούσματα	510	100	
Αγνώστου αιτιολογίας	586		
Συνολικά κρούσματα	1096		

Εικόνα 6.5. Αριθμός δηλωθέντων κρουσμάτων βακτηριακής μηνιγγίτιδας ανά υπεύθυνο μικροοργανισμό [162].

Οι Maraki et al. [163], πιο πρόσφατα, διερευνώντας την κατανομή των οροτύπων και την αντιμικροβιακή ευαισθησία των πρόσφατων απομονωμένων στελεχών *Streptococcus pneumoniae*, μετά την εφαρμογή του 13-δύναμου συζευγμένου εμβολίου (PCV13), στο νησί της Κρήτης, βρήκαν ότι μεταξύ των 116 απομονωμένων στελεχών, το 31% αναγνωρίστηκε ως διηθητικά πνευμονιοκοκκικά στελέχη. Τα απομονωμένα στελέχη που εξετάστηκαν ανήκαν σε 25 διαφορετικούς ορότυπους, δείχνοντας αυξανόμενα επίπεδα αντοχής στο *S. pneumoniae*.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. Σύγχρονες προκλήσεις και νέες τάσεις

7.1 Αντιμικροβιακή αντοχή

Η αντιμικροβιακή αντοχή (Antimicrobial resistance, AMR) αποτελεί μία από τις κορυφαίες παγκόσμιες απειλές για τη δημόσια υγεία και την ανάπτυξη. Σύμφωνα με τα στοιχεία του ΠΟΥ, για το έτος 2019, υπολογίστηκε πως η βακτηριακή AMR ήταν άμεσα υπεύθυνη για 1,27 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως, ενώ συνέβαλε σε 4,95 εκατομμύρια θανάτους [164]. Ορίζεται ως το φυσικό φαινόμενο που εμφανίζεται όταν οι μικροοργανισμοί δεν ανταποκρίνονται πλέον σε αντιβιοτικά στα οποία ήταν προηγουμένως ευαίσθητοι και τα οποία ήταν προηγουμένως δραστικά στη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από αυτούς τους μικροοργανισμούς [165].

Πολλαπλοί αλληλένδετοι παράγοντες οδηγούν στην ανάπτυξη και την παγκόσμια εξάπλωση της AMR. Μεταξύ αυτών προβάλλει η υπερβολική ή/και κακή χρήση των αντιβιοτικών στην ιατρική, αλλά και σε άλλους κλάδους, όπως η γεωργία και η κτηνοτροφία. Ενώ λοιπόν, αιτίες που σχετίζονται με τον άνθρωπο περιλαμβάνουν την υπερβολική και κακή χρήση αντιμικροβιακών στην ιατρική, τη χρήση καλλυντικών και βιοκτόνων που περιέχουν αντιβιοτικά, καθώς και την ανεπαρκή αποχέτευση και υγιεινή σε δημόσιους χώρους, έχουν καταγραφεί και πληθώρα παραγόντων που σχετίζονται με μία παγκόσμια τάση κακών πρακτικών σε σχέση με το περιβάλλον. Η χρήση αντιμικροβιακών ως πρόσθετα ζωοτροφών, αποτελεί ένα επιπλέον παράγοντα, ο οποίος σχετίζεται με τα ζώα και συμβάλλει στην εμφάνιση και εξάπλωση της AMR, ενώ περιβαλλοντικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των φυσικώς υπαρχόντων γονιδίων αντοχής, της ακατάλληλης απόρριψης αχρησιμοποίητων αντιμικροβιακών, της μόλυνσης από απόβλητα σε δημόσιους χώρους, κτηνοτροφικές εκμεταλλεύσεις και φαρμακευτικές βιομηχανίες, καθώς και της χρήσης γεωργικών και αποχετευτικών χημικών ουσιών, διευκολύνουν την εμφάνιση και εξάπλωσή της [166]. Ως απάντηση στο τεράστιο αυτό πρόβλημα της δημόσιας υγείας, ο ΠΟΥ και άλλοι διεθνείς οργανισμοί έχουν υιοθετήσει την προσέγγιση ‘one-health’, προτείνοντας την ορθή χρήση αντιμικροβιακών σε ζώα και ανθρώπους, τη βελτίωση της υγιεινής σε δημόσιους χώρους και αγροκτήματα και την εφαρμογή συντονισμένων κυβερνητικών κανονισμών, ως σημαντικά μέτρα για την καταπολέμηση της αντιμικροβιακής αντοχής [167].

Στο πλαίσιο των στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων, η AMR αποτελεί μια μοναδική πρόκληση. Το GAS είναι κυρίως ευαίσθητο στα αντιβιοτικά βήτα-λακτάμης, όπως η πενικιλίνη, η οποία αποτελεί τον βασικό κορμό της θεραπείας εδώ και δεκαετίες. Ωστόσο, έχει καταγραφεί αυξανόμενη αντοχή στις μακρολίδες (π.χ. ερυθρομυκίνη), στις λινκοσαμίδες (π.χ. κλινδαμυκίνη) και στις τετρακυκλίνες. Στη μελέτη των Abraham & Sistla [168] σε δείγμα 206 απομονωμένων στελεχών GAS έγινε

χαρακτηρισμός προτύπου ευαισθησίας στα αντιμικροβιακά, φαινότυπου αντοχής στα μακρολίδια και καταγραφή παραγόντων αντοχής με πολλαπλή αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης. Όλα τα απομονωμένα στελέχη ήταν ευαίσθητα στην πενικιλίνη, τη βανκομυκίνη και τη λινεζολίδα. Ανθεκτικότητα στην ερυθρομυκίνη βρέθηκε στο 53% των απομονωμένων στελεχών με επαγωγίμη μακρολίδη, λινκοσαμίδα και στρεπτογραμμίνη B τον κυρίαρχο φαινότυπο (63%). Ανθεκτικότητα στην κλινδαμυκίνη παρατηρήθηκε στο 33% των απομονωμένων στελεχών, με όλα να είναι περιπτώσεις επαγωγίμης αντοχής. Ανθεκτικότητα στην τετρακυκλίνη διαπιστώθηκε στο 58% των απομονωμένων στελεχών με το tetM ως τον κύριο γενετικό παράγοντα (97%). Συν-ανθεκτικότητα στην ερυθρομυκίνη και την τετρακυκλίνη διαπιστώθηκε στο 39% των απομονωμένων στελεχών GAS που εξετάστηκαν. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η αντοχή στην ερυθρομυκίνη και την τετρακυκλίνη στους GAS συνεχίζει να υπάρχει σε υψηλά επίπεδα και μπορεί να αποδοθεί στην υπερβολική συνταγογράφηση και χρήση αυτών των αντιβιοτικών, υπογραμμίζοντας πως η χρήση αυτών των αντιβιοτικών, ιδίως των μακρολιδίων, ως εμπειρική θεραπεία σε ασθενείς με αλλεργία στην πενικιλίνη μπορεί να μην είναι κατάλληλη.

Οι μηχανισμοί αντοχής στους GAS συνήθως περιλαμβάνουν τροποποίηση της θέσης-στόχου, αντλίες εκροής ή ενζυματική απενεργοποίηση του φαρμάκου. Τα γονίδια *mef(A)* και *erm(B)*, για παράδειγμα, είναι υπεύθυνα για την αντοχή στις μακρολίδες μέσω εκροής και μεθυλίωσης ριβοσωμικών στόχων, αντίστοιχα. Αυτά τα γενετικά στοιχεία μπορούν να μεταφερθούν μεταξύ βακτηριακών πληθυσμών μέσω οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων, επιταχύνοντας την εξάπλωση της αντοχής εντός των κοινοτήτων [169].

Αναφορικά με την ομάδα GBS, οι οποίοι είναι συνήθως ευαίσθητοι στα αντιβιοτικά β-λακτάμης όπως η πενικιλίνη και η αμπικιλίνη, η αυξανόμενη αντοχή στις μακρολίδες (ειδικά στην ερυθρομυκίνη) και την κλινδαμυκίνη έχει καταγραφεί σε διεθνείς μελέτες [170]. Στη μελέτη των Rostami et al. [171] διερευνήθηκαν οι παραγόντες κινδύνου αποικισμού από GBS σε έγκυες γυναίκες και ο προσδιορισμός της αντοχής στα μακρολίδια και του τύπου κάψας των απομονωμένων στελεχών. Σε μια διατομεακή μελέτη, συνολικά 200 έγκυες γυναίκες εξετάστηκαν για αποικισμό από GBS με φαινοτυπικές μεθόδους και βρέθηκε πως η συνολική συχνότητα αποικισμού των συμμετεχόντων με GBS ήταν 13,5%. Η υψηλότερη αντοχή παρατηρήθηκε στην ερυθρομυκίνη (44,4%), ακολουθούμενη από την κλινδαμυκίνη (29,6%), την πενικιλίνη, την αμπικιλίνη και την κεφτριαξόνη (18,5%), τη λεβοφλοξασίνη (11,1%) και το 29,6% των απομονωμένων στελεχών ήταν πολυανθεκτικά. Τα γονίδια *ermTR* και *mefA/E* ανιχνεύθηκαν στο 37% και 11,1% των απομονωμένων στελεχών, αντίστοιχα, ενώ το γονίδιο *ermB* δεν ανιχνεύθηκε. Ο πιο συνηθισμένος τύπος κάψας ήταν ο τύπος Ib (44,4%), ακολουθούμενος από τον τύπο III

(40,7%), τον τύπο II (11,1%) και τον τύπο Ia (3,7%). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η αντοχή σε βασικούς αντιβιοτικούς παράγοντες ήταν σχετικά υψηλή, δίνοντας έμφαση στην τακτική παρακολούθηση της μοριακής τυποποίησης των απομονωμένων στελεχών GBS.

Ο *Streptococcus pneumoniae*, που όπως περιεγράφηκε είναι μια από τις κύριες αιτίες πνευμονίας της κοινότητας, μέσης ωτίτιδας και μηνιγγίτιδας, έχει δείξει εκτεταμένη αντοχή σε πολλαπλές κατηγορίες αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένης της πενικιλίνης, των μακρολιδίων και των φθοροκινολονών. Η αντοχή στην πενικιλίνη, αν και μερικές φορές σχετική, έχει αναγκάσει τους κλινικούς ιατρούς να χρησιμοποιούν υψηλότερες δόσεις ή εναλλακτικούς παράγοντες όπως οι κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς [172]. Πιστεύεται ότι η γενετική αλλοίωση της πρωτεΐνης δέσμευσης πενικιλίνης προκαλεί αντοχή στα αντιβιοτικά β-λακτάμης. Οι αλλοιώσεις της θέσης-στόχου των ριβοσωμάτων και οι ενεργές αντλίες εκροής προκαλούν αντοχή στα μακρολίδια. Πολυάριθμοι παράγοντες, όπως η συσσώρευση μεταλλάξεων, οι ενισχυμένοι μηχανισμοί εκροής και η απόκτηση πλασμιδιακών γονιδίων, προκαλούν αντοχή στις φθοροκινολόνες [173].

Η αυξανόμενη αντοχή υπογραμμίζει τη σημασία της συνεχούς επιτήρησης, της συνετής συνταγογράφησης αντιβιοτικών και της ανάπτυξης νέων θεραπευτικών στρατηγικών. Ενισχύει επίσης την επείγουσα ανάγκη για ευρύτερη εφαρμογή αποτελεσματικών προγραμμάτων εμβολιασμού για τη μείωση του φορτίου της νόσου και της εξάρτησης από αντιμικροβιακούς παράγοντες, καθώς οι κλινικές συνέπειες της AMR σε στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις είναι σημαντικές. Οι καθυστερήσεις στην κατάλληλη θεραπεία λόγω αντοχής μπορούν να οδηγήσουν σε αποτυχία της θεραπείας, παρατεταμένες μολυσματικές περιόδους και αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών όπως ρευματικός πυρετός ή μετα-στρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα. Παράλληλα, οι διεισδυτικές λοιμώξεις από GAS απαιτούν ταχεία και αποτελεσματική αντιμικροβιακή θεραπεία καθώς επί AMR αυξάνεται η πιθανότητα θανατηφόρων αποτελεσμάτων, απαιτώντας πιο επιθετικές μορφές θεραπείας, που αυξάνουν το κόστος φροντίδας και θέτουν σε κίνδυνο την ζωή του ασθενούς [174].

Λόγω λοιπόν, των σημαντικών επιπτώσεων της AMR στις ομάδες των στρεπτόκοκκων, η καταπολέμηση της απαιτεί μια συντονισμένη, πολυεπίπεδη αντίδραση. Τα προγράμματα διαχείρισης αντιμικροβιακών (Antimicrobial Stewardship Programs, ASP) σε νοσοκομεία και κλινικές είναι ζωτικής σημασίας για τη διασφάλιση της ορθολογικής συνταγογράφησης. Τα ASP περιλαμβάνουν κατευθυντήριες γραμμές για εμπειρική θεραπεία, πρωτόκολλα αποκλιμάκωσης και παρακολούθηση των τάσεων αντοχής. Επιπλέον, ισχυρά συστήματα επιτήρησης, όπως το Παγκόσμιο Σύστημα Επιτήρησης της Αντοχής και Χρήσης στα Αντιμικροβιακά (Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System, GLASS) του ΠΟΥ, έχουν εστιάσει στην

παρακολούθηση των προτύπων της AMR και την ενημέρωση των πολιτικών δημόσιας υγείας για την έγκαιρη λήψη μέτρων. Η μελλοντική πορεία για τη διαχείριση της AMR στις στρεπτοκοκκικές ομάδες μικροβίων απαιτεί διαρκή παγκόσμια δέσμευση, έρευνα και συνεργασία σε όλα τα επίπεδα της κοινωνίας για τον περιορισμό του φαινομένου.

7.2 Ανάπτυξη νέων εμβολίων

Η παγκόσμια απειλή που θέτει η αντιμικροβιακή αντοχή (AMR) έχει θέσει ως πρωταρχικό στόχο τη δημιουργία νέων εμβολίων για τον περιορισμό της εξάπλωσης των ομάδων στρεπτόκοκκων. Ο εμβολιασμός παραμένει μια από τις πιο αποτελεσματικές παρεμβάσεις δημόσιας υγείας, όχι μόνο προλαμβάνοντας τις λοιμώξεις αλλά και μειώνοντας έμμεσα τη χρήση αντιμικροβιακών, επιβραδύνοντας έτσι την ανάπτυξη αντοχής [175].

Ο στρεπτόκοκκος ομάδας A (GAS) συνεχίζει να προκαλεί σημαντικό βάρος παγκοσμίως, και παρά τον παγκόσμιο αντίκτυπό του, δεν υπάρχει προς το παρόν διαθέσιμο εμβόλιο GAS με άδεια κυκλοφορίας [176]. Ένα από τα κύρια εμπόδια είναι η εκτεταμένη αντιγονική ποικιλομορφία της πρωτεΐνης M, του κύριου καθοριστικού παράγοντα λοιμογόνου δράσης και του κύριου στόχου του εμβολίου. Επίσης, οι αυτοάνοσες αντιδράσεις, η αλλεργιογένεση και οι φλεγμονές έχουν καταγραφεί ως βασικές επιπλοκές σε προηγούμενες κλινικές μελέτες ανάπτυξης εμβολίων κατά των GAS, από τη χρήση ζωντανών εξασθενημένων ή αδρανοποιημένων βακτηρίων GAS [177]. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές έχουν εστιάσει στην παραγωγή εμβολίων υπομονάδων, μια πρόσφατη εξέλιξη στον χώρο των εμβολίων, τα οποία αποτελούνται από θραύσματα παθογόνων (π.χ. πρωτεΐνη, γλυκοπρωτεΐνη, πεπτιδίο ή υδατάνθρακας) από ένα παθογόνο, ως αντιγόνο, προκαλώντας προσαρμοστική και προστατευτική ανοσία έναντι ασθενειών [178]. Τα εμβόλια υπομονάδων που βασίζονται σε πεπτιδία χρησιμοποιούν μια ελάχιστη μικροβιακή αντιγονική αλληλουχία πεπτιδίων που προέρχεται από μια παθογόνο πρωτεΐνη για να διεγείρουν την προσαρμοστική ανοσία έναντι ενός παθογόνου, εξαλείφοντας την ανεπιθύμητη φλεγμονή και τις αλλεργικές ή/και αυτοάνοσες αποκρίσεις.

Οι πρωτεΐνες M, που είναι ο κυρίαρχος παράγοντας λοιμογόνου δράσης των λοιμώξεων GAS, είναι τα πιο συνηθισμένα παθογόνα αντιγόνα των υποψήφιων εμβολίων GAS τόσο σε προκλινικές όσο και σε κλινικές φάσεις. Άλλα υποψήφια εμβόλια που βρίσκονται σε προκλινικές δοκιμές περιέχουν πολυάριθμους παράγοντες λοιμογόνου δράσης που δεν ανήκουν στην πρωτεΐνη M, όπως διάφορα ένζυμα, ερυθρογενείς τοξίνες και οξύ κάψουλας. Επιπλέον, πολυάριθμοι παράγοντες λοιμογόνου δράσης (π.χ. διάφορα ένζυμα, ερυθρογενείς τοξίνες και οξύ κάψουλας) ταξινομούνται ως αντιγόνα

μη-M πρωτεΐνης, πυροδοτώντας την πρόκληση ισχυρής ανοσίας έναντι του GAS σε προκλινικές δοκιμές [179]. Μέχρις στιγμής, πολυάριθμες προκλινικές δοκιμές πιθανών υποψήφιων εμβολίων πέτυχαν σημαντική πρόοδο σε διαφορετικά ζωικά μοντέλα. Ωστόσο, η κλινική ανάπτυξη εμβολίων GAS έχει σημαντικούς περιορισμούς σε σύγκριση με τις προκλινικές δοκιμές λόγω διαφόρων αναπόφευκτων λόγων, όπως η απουσία καθορισμένων συσχετίσεων προστασίας από την ανθρώπινη ανοσία, η ανεπάρκεια ζωικών μοντέλων, η ποικιλία στελεχών GAS και η αντίληψη για τον κίνδυνο αυτοάνοσων επιπλοκών που προκαλούνται από το εμβόλιο [180]. Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα πως η ανάπτυξη εμβολίων GAS απαιτεί παγκόσμιες προσπάθειες μέσω της υποστήριξης προκλινικών και κλινικών δοκιμών για τον εντοπισμό ενός καθολικού και αποτελεσματικού υποψηφίου GAS για την πρόληψη λοιμώξεων από GAS.

Για τον *Streptococcus pneumoniae*, τα υπάρχοντα πνευμονιοκοκκικά συζευγμένα εμβόλια (Pneumococcal Conjugate Vaccines, PCVs) έχουν μειώσει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης ασθενειών σε παιδιά και, μέσω της ανοσίας της αγέλης, σε ενήλικες πληθυσμούς. Παρ' όλα αυτά, η αντικατάσταση οροτύπου με στελέχη που δεν περιλαμβάνονται στην αντιγονική δράση των εμβολίων, συνεχίζει να απειλεί τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της προστασίας του πληθυσμού. Τα PCV νέας γενιάς, όπως τα PCV15 και PCV20, επιδιώκουν να επεκτείνουν την κάλυψη συμπεριλαμβάνοντας πρόσθετους ορότυπους. Παράλληλες προσπάθειες επικεντρώνονται σε πνευμονιοκοκκικά εμβόλια με βάση πρωτεΐνες που προσφέρουν προστασία ανεξάρτητη από ορότυπο [181].

Για την κατηγορία των στρεπτόκοκκων της ομάδας B (GBS), οι στρατηγικές ανοσοποίησης της μητέρας βρίσκονται υπό ενεργό διερεύνηση. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, ο απλός καψικός πολυσακχαρίτης (CPS) του *S. agalactiae* έχει μελετηθεί ως εμβόλιο σε προκλινικές και κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των έξι πιο διαδεδομένων τύπων κάψας (Ia, Ib, II, III, IV και V), αλλά έχει αποδειχθεί ότι ο φυσικός πολυσακχαρίτης δεν είναι επαρκής για να προκαλέσει ισχυρή απόκριση IgG σε ενήλικες. Επί του παρόντος, οι προσπάθειες έχουν επικεντρωθεί στην αναγνώριση προστατευτικών πρωτεϊνικών αντιγόνων που υπάρχουν στα περισσότερα στελέχη του *S. agalactiae*, συμπεριλαμβανομένων των μη ενθυλακωμένων [182].

Στη διεθνή βιβλιογραφία, αποτυπώνεται πως παρά τις εξελίξεις αυτές, παραμένουν αρκετές προκλήσεις. Υπάρχουν ακόμη, αρκετά άγνωστα ζητήματα που πρέπει να λυθούν στο μέλλον για την ανάπτυξη ασφαλών και αποτελεσματικών εμβολίων. Η δημιουργία ισχυρών συσχετίσεων προστασίας, η διασφάλιση μακροπρόθεσμης ασφάλειας και η επίτευξη παγκόσμιας πρόσβασης σε εμβόλια αποτελούν συνεχείς ανησυχίες. Επιπλέον, η δημόσια εμπιστοσύνη, η δίκαιη κατανομή και

η ενσωμάτωση στα εθνικά προγράμματα ανοσοποίησης είναι απαραίτητες για την επιτυχή εφαρμογή της εμβολιαστικής κάλυψης έναντι των παθογόνων ομάδων στρεπτόκοκκων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις εξακολουθούν να αποτελούν μια κρίσιμη παγκόσμια πρόκληση για την υγεία λόγω του ευρέος κλινικού τους φάσματος, της πιθανότητας σοβαρών επιπλοκών και της αυξανόμενης πολυπλοκότητας της θεραπείας που προκύπτει από την αντοχή στα αντιμικροβιακά φάρμακα. Σε αυτή την εκτενή ανασκόπηση εξετάστηκαν τα ποικίλα βιολογικά, κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά τριών κύριων στρεπτοκοκκικών παθογόνων: Στρεπτόκοκκος Ομάδας Α (GAS), Στρεπτόκοκκος Ομάδας Β (GBS) και Στρεπτόκοκκος pneumoniae - τονίζοντας τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης, της στοχευμένης θεραπείας και των προληπτικών μέτρων.

Το GAS παραμένει βασικός παράγοντας τόσο για μη επεμβατικές λοιμώξεις, όπως η φαρυγγίτιδα και οι δερματικές λοιμώξεις, όσο και για απειλητικές για τη ζωή διεισδυτικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της νεκρωτικής απονευρωσίτιδας και του συνδρόμου στρεπτοκοκκικού τοξικού σοκ. Η επιδημιολογία του οργανισμού είναι δυναμική, με διακυμάνσεις στην επικράτηση, τη λοιμογόνο δράση και τα πρότυπα αντοχής σε πληθυσμούς και περιοχές. Αν και το GAS διατηρεί την ευαισθησία στα β-λακταμικά αντιβιοτικά, η αναδυόμενη αντοχή στις μακρολίδες, τις τετρακυκλίνες και τις λινκοσαμίδες, ειδικά σε περιπτώσεις αλλεργίας στην πενικιλίνη, περιπλέκει την κλινική διαχείριση. Πρόσφατες μελέτες έχουν αποκαλύψει την ευρεία διάδοση γονιδίων αντοχής, όπως τα *mef(A)* και *erm(B)*, υπογραμμίζοντας περαιτέρω την ανάγκη για αντιμικροβιακή διαχείριση.

Το σύνδρομο GBS, που επηρεάζει κυρίως νεογνά και έγκυες γυναίκες, συνεχίζει να προκαλεί σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ενώ η προφύλαξη με αντιβιοτικά κατά τον τοκετό έχει μειώσει σημαντικά την πρώιμη έναρξη νεογνικών ασθενειών σε χώρες υψηλού εισοδήματος, οι ανισότητες στον έλεγχο και την εφαρμογή παραμένουν παγκοσμίως. Η αντοχή στην ερυθρομυκίνη και την κλινδαμυκίνη περιορίζει τις εναλλακτικές επιλογές θεραπείας, ειδικά σε άτομα αλλεργικά στην πενικιλίνη. Επιπλέον, το βάρος της όψιμης έναρξης νόσου και του μητρικού αποικισμού απαιτεί συμπληρωματικές στρατηγικές, όπως η μητρική ανοσοποίηση.

Ο *Streptococcus pneumoniae* παρουσιάζει ένα ξεχωριστό βάρος για τη δημόσια υγεία, ιδιαίτερα μεταξύ των παιδιών κάτω των πέντε ετών και των ηλικιωμένων. Αν και τα πνευμονιοκοκκικά συζευγμένα εμβόλια (PCVs) έχουν μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης ασθενειών τύπου εμβολίου,

η αντικατάσταση οροτύπου και η αναδυνάμειξη πολυφαρμακευτική αντοχή παραμένουν σημαντικά εμπόδια. Σε πολλές χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, η πρόσβαση στον εμβολιασμό είναι περιορισμένη, επιδεινώνοντας την ανισότητα στο βάρος της νόσου και τα αποτελέσματα.

Η ανάπτυξη εμβολίων αναδεικνύεται ως μια πολλά υποσχόμενη μακροπρόθεσμη λύση. Παρόλο που δεν υπάρχει επί του παρόντος εμβόλιο για τους GAS, οι πρόοδοι σε πολυδύναμες και γονιδιωματικές πλατφόρμες προσφέρουν δυνατότητες για μελλοντική πρόληψη. Για το GBS, ο μητρικός εμβολιασμός πιστεύεται ότι θα επιτευχθεί τα επόμενα χρόνια, ενώ για τον *S. pneumoniae*, αναπτύσσονται εμβόλια νεότερης γενιάς σε ήδη υπό εξέλιξη κλινικές μελέτες.

Συνοψίζοντας, η αποτελεσματική διαχείριση των στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων απαιτεί μια ολοκληρωμένη, διεπιστημονική στρατηγική που συνδυάζει βελτιωμένα διαγνωστικά εργαλεία, ορθολογική χρήση αντιβιοτικών, δημόσια εκπαίδευση, πρακτικές πρόληψης λοιμώξεων και βιώσιμες επενδύσεις στην έρευνα εμβολίων. Η ενίσχυση των παγκόσμιων συστημάτων επιτήρησης και η ενίσχυση της διεθνούς συνεργασίας φαίνεται πως είναι το κλειδί για την αντιμετώπιση των εξελισσόμενων απειλών και τη μείωση του παγκόσμιου φορτίου των ασθενειών αυτών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tapiainen T, Launonen S, Renko M, Saxen H, Salo E, Korppi M, Kainulainen L, Heiskanen-Kosma T, Lindholm L, Vuopio J, Huotari T, Rusanen J, Uhari M. Invasive Group A Streptococcal Infections in Children: A Nationwide Survey in Finland. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Feb;35(2):123-8. doi: 10.1097/INF.0000000000000945. PMID: 26440814.
2. Espadas Maciá D, Flor Macián EM, Borrás R, Poujois Gisbert S, Muñoz Bonet JI. Infección por estreptococo pyogenes en la edad pediátrica: desde faringoamigdalitis aguda a infecciones invasivas [Streptococcus pyogenes infection in paediatrics: from pharyngotonsillitis to invasive infections]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018 Feb;88(2):75-81. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.02.011. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28366695.
3. Ramos Amador JT, Berzosa Sánchez A, Illán Ramos M. Group A Streptococcus invasive infection in children: Epidemiologic changes and implications. *Rev Esp Quimioter*. 2023 Nov;36 Suppl 1(Suppl 1):33-36. doi: 10.37201/req/s01.09.2023. Epub 2023 Nov 24. PMID: 37997869; PMCID: PMC10793562.
4. CDC Increase in invasive group A strep infections, 2022. Available at: <https://www.cdc.gov/groupastrep/igas-infections-investigation.html>
5. Kanwal S, Vaitla P. Streptococcus Pyogenes. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32119415.
6. Cohen JF, Cohen R, Levy C, Thollot F, Benani M, Bidet P, Chalumeau M. Selective testing strategies for diagnosing group A streptococcal infection in children with pharyngitis: a systematic review and prospective multicentre external validation study. *CMAJ*. 2015 Jan 6;187(1):23-32. doi: 10.1503/cmaj.140772. Epub 2014 Dec 8. PMID: 25487666; PMCID: PMC4284164.
7. Prevention CfDCA. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2017 Emergency Department Summary Tables, 2017. Available at: https://www.cdc.gov/nchs/data/nhamcs/web_tables/2017_ed_web_tables-508.pdf
8. Hersh AL, King LM, Shapiro DJ, Hicks LA, Fleming-Dutra KE. Unnecessary Antibiotic Prescribing in US Ambulatory Care Settings, 2010-2015. *Clin Infect Dis*. 2021 Jan 23;72(1):133-137. doi: 10.1093/cid/ciaa667. PMID: 32484505; PMCID: PMC9377284.
9. Wessels MR. Streptococcus pyogenes Pharyngitis and Scarlet Fever. 2022 Sep 5 [updated 2022 Oct 4]. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. Streptococcus pyogenes: Basic Biology

to Clinical Manifestations [Internet]. 2nd ed. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022 Oct 8. Chapter 22. PMID: 36479768.

10. Group A Streptococcus from the Infection Control in Healthcare Personnel: Epidemiology and Control of Selected Infections Transmitted Among Healthcare Personnel and Patients (2024) guideline.

11. Ralph AP, Holt DC, Islam S, Osowicki J, Carroll DE, Tong SYC, Bowen AC. Potential for Molecular Testing for Group A Streptococcus to Improve Diagnosis and Management in a High-Risk Population: A Prospective Study. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Feb 26;6(4):ofz097. doi: 10.1093/ofid/ofz097. PMID: 31011589; PMCID: PMC6469435.

12. van Driel ML, De Sutter AI, Habraken H, Thorning S, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 11;9(9):CD004406. doi: 10.1002/14651858.CD004406.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 17;3:CD004406. doi: 10.1002/14651858.CD004406.pub5. PMID: 27614728; PMCID: PMC6457741.

13. Van Brusselen D, Vlieghe E, Schelstraete P, De Meulder F, Vandeputte C, Garmyn K, Laffut W, Van de Voorde P. Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat? *Eur J Pediatr*. 2014 Oct;173(10):1275-83. doi: 10.1007/s00431-014-2395-2. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25113742.

14. Uhl JR, Patel R. Fifteen-Minute Detection of Streptococcus pyogenes in Throat Swabs by Use of a Commercially Available Point-of-Care PCR Assay. *J Clin Microbiol*. 2016 Mar;54(3):815. doi: 10.1128/JCM.03387-15. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26763964; PMCID: PMC4767987.

15. Stewart EH, Davis B, Clemans-Taylor BL, Littenberg B, Estrada CA, Centor RM. Rapid antigen group A streptococcus test to diagnose pharyngitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Nov 4;9(11):e111727. doi: 10.1371/journal.pone.0111727. PMID: 25369170; PMCID: PMC4219770.

16. Ashurst JV, Edgerley-Gibb L. Streptococcal Pharyngitis. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30252253.

17. Pardo S, Perera TB. Scarlet Fever. 2023 Jan 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29939666.

18. Brouwer S, Barnett TC, Ly D, Kasper KJ, De Oliveira DMP, Rivera-Hernandez T, et al. Prophage exotoxins enhance colonization fitness in epidemic scarlet fever-causing *Streptococcus pyogenes*. *Nat Commun*. 2020;11:5018. doi: 10.1038/s41467-020-18700-5
19. Bartoszko JJ, Elias Z, Rudziak P, Lo CKL, Thabane L, Mertz D, Loeb M. Prognostic factors for streptococcal toxic shock syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022 Dec 1;12(12):e063023. doi: 10.1136/bmjopen-2022-063023. PMID: 36456018; PMCID: PMC9716873.
20. Smit MA, Nyquist AC, Todd JK. Infectious shock and toxic shock syndrome diagnoses in hospitals, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis*. 2013 Nov;19(11):1855-8. doi: 10.3201/eid1011.121547. PMID: 24188357; PMCID: PMC3837668.
21. <https://www.cdc.gov/group-a-strep/hcp/clinical-guidance/streptococcal-toxic-shock-syndrome.html>
22. Wilkins AL, Steer AC, Smeesters PR et al. Toxic shock syndrome – the seven Rs of management and treatment. *J Infect* 2017;74:147-52.
23. Stevens DL, Bryant AE. *Streptococcus pyogenes* Impetigo, Erysipelas, and Cellulitis. 2022 Sep 7 [updated 2022 Oct 4]. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. 2nd ed. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022 Oct 8. Chapter 23. PMID: 36479753.
24. Stevens DL, Bryant AE, Goldstein EJ. Necrotizing Soft Tissue Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2021 Mar;35(1):135-155. doi: 10.1016/j.idc.2020.10.004. Epub 2020 Dec 7. PMID: 33303335.
25. Gordon AA, Phelps PO. Management of preseptal and orbital cellulitis for the primary care physician. *Dis Mon*. 2020 Oct;66(10):101044. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.101044. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32622679.
26. Wallace HA, Perera TB. Necrotizing Fasciitis. 2023 Feb 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 28613507.
27. Wessels MR. Streptococcal infections . In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012:1176. Wang J-M, Lim H-K. Necrotizing fasciitis: eight-year experience and literature review. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(2):137–143.

28. Wang J-M, Lim H-K. Necrotizing fasciitis: eight-year experience and literature review. *Braz J Infect Dis.* 2014;18(2):137–143.
29. Stevens DL, Bryant AE. Severe Group A Streptococcal Infections. 2016 Feb 10. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016–. PMID: 26866227.
30. Misiakos EP, Bagias G, Patapis P, Sotiropoulos D, Kanavidis P, Machairas A. Current concepts in the management of necrotizing fasciitis. *Front Surg.* 2014;1:36.
31. Shiroff AM, Herlitz GN, Gracias VH. Necrotizing soft tissue infections. *J Intensive Care Med.* 2014; 29(3):138–144.
32. Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing soft-tissue infections. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2253–2265.
33. Henry SM, Davis KA, Morrison JJ, Scalea TM. Can necrotizing soft tissue infection be reliably diagnosed in the emergency department? *Trauma Surg Acute Care Open.* 2018;3(1):e000157.
34. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):e10–e52.
35. Kiat HJ, En Natalie YH, Fatimah L. Necrotizing fasciitis: how reliable are the cutaneous signs? *J Emerg Trauma Shock.* 2017;10(4):205–210.
36. Jabbour G, El-Menyar A, Peralta R, et al. Pattern and predictors of mortality in necrotizing fasciitis patients in a single tertiary hospital. *World J Emerg Surg.* 2016;11:40.
37. <https://www.cdc.gov/group-a-strep/about/post-streptococcal-glomerulonephritis.html>
38. Satoskar AA, Parikh SV, Nadasdy T. Epidemiology, pathogenesis, treatment and outcomes of infection-associated glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Jan;16(1):32-50. doi: 10.1038/s41581-019-0178-8. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31399725.
39. Mosquera J, Pedrañez A. Acute post-streptococcal glomerulonephritis: analysis of the pathogenesis. *Int Rev Immunol.* 2021;40(6):381-400. doi: 10.1080/08830185.2020.1830083. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33030969.

40. Carapetis J, Bowen A, May P. The inequitable burden of group A streptococcal diseases in Indigenous Australians: we need to fill evidence gaps and make clinical advances to reduce these diseases of disadvantage (Report). *MJA*. 2016;205(5).
41. Sika-Paotonu D, Beaton A, Raghu A, Steer A, Carapetis J. Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. 2017 Mar 10 [updated 2017 Apr 3]. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016–. PMID: 28379675.
42. Cunningham MW, Kirvan CA. Post-Streptococcal Autoimmune Sequelae, Rheumatic Fever and Beyond: A New Perspective. 2024 Mar 12. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. 2nd ed. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022 Oct 8. Chapter 28. PMID: 39190732.
43. Oliver JR, Pierse N, Stefanogiannis N, Jackson C, Baker MG. Acute rheumatic fever and exposure to poor housing conditions in New Zealand: A descriptive study. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2017;53(4):358–64. 10.1111/jpc.13421
44. Stephens K, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Group B Streptococcus and the risk of perinatal morbidity and mortality following term labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 May;228(5S):S1305-S1312. doi: 10.1016/j.ajog.2022.07.051. Epub 2023 Mar 23. PMID: 37164497.
45. Seale AC, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, Kohli-Lynch M, Tann CJ, Hall J, Madrid L, Blencowe H, Cousens S, Baker CJ, Bartlett L, Cutland C, Gravett MG, Heath PT, Ip M, Le Doare K, Madhi SA, Rubens CE, Saha SK, Schrag SJ, Sobanjo-Ter Meulen A, Vekemans J, Lawn JE. Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 6;65(suppl_2):S200-S219. doi: 10.1093/cid/cix664. PMID: 29117332; PMCID: PMC5849940.
46. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol*. 2020 Feb;135(2):e51-e72. doi: 10.1097/AOG.0000000000003668. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2020 Apr;135(4):978-979. doi: 10.1097/AOG.0000000000003824. PMID: 31977795.
47. Hall J, Adams NH, Bartlett L, Seale AC, Lamagni T, Bianchi-Jassir F, Lawn JE, Baker CJ, Cutland C, Heath PT, Ip M, Le Doare K, Madhi SA, Rubens CE, Saha SK, Schrag S, Sobanjo-Ter Meulen A, Vekemans J, Gravett MG. Maternal Disease With Group B Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 6;65(suppl_2):S112-S124. doi: 10.1093/cid/cix660. PMID: 29117328; PMCID: PMC5850000.

48. Alonso Zea-Vera, Theresa J. Ochoa, Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis, *Journal of Tropical Pediatrics*, Volume 61, Issue 1, February 2015, Pages 1–13, <https://doi.org/10.1093/tropej/fmu079>
49. Seale AC, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, Kohli-Lynch M, Tann CJ, Hall J, Madrid L, Blencowe H, Cousens S, Baker CJ, Bartlett L, Cutland C, Gravett MG, Heath PT, Ip M, Le Doare K, Madhi SA, Rubens CE, Saha SK, Schrag SJ, Sobanjo-Ter Meulen A, Vekemans J, Lawn JE. Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 6;65(suppl_2):S200-S219. doi: 10.1093/cid/cix664. PMID: 29117332; PMCID: PMC5849940.
50. Vergadi E, Manoura A, Chatzakis E, Karavitakis E, Maraki S, Galanakis E. Changes in the incidence and epidemiology of neonatal group B Streptococcal disease over the last two decades in Crete, Greece. *Infect Dis Rep*. 2018 Dec 5;10(3):7744. doi: 10.4081/idr.2018.7744. PMID: 30662690; PMCID: PMC6315311.
51. Heath PT, Jardine LA. Neonatal infections: group B streptococcus. *BMJ Clin Evid*. 2014 Feb 28;2014:0323. PMID: 24580886; PMCID: PMC3938141.
52. Berardi A, Trevisani V, Di Caprio A, Bua J, China M, Perrone B, Pagano R, Lucaccioni L, Fanaro S, Iughetti L, Lugli L, Creti R. Understanding Factors in Group B Streptococcus Late-Onset Disease. *Infect Drug Resist*. 2021 Aug 17;14:3207-3218. doi: 10.2147/IDR.S291511. PMID: 34429620; PMCID: PMC8380284.
53. Morgan JA, Zafar N, Cooper DB. Group B Streptococcus and Pregnancy. [Updated 2024 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482443/>
54. Kram JJ, Baumgardner DJ, Vander Wyst KB, Lemke MA. Geographic distribution of maternal group B Streptococcus colonization and infant death during birth hospitalization: eastern Wisconsin. *J Patient Cent Res Rev*. 2016;3:66-78. doi: [10.17294/2330-0698.1252](https://doi.org/10.17294/2330-0698.1252)
55. Miselli F, Frabboni I, Di Martino M, Zinani I, Buttera M, Insalaco A, Stefanelli F, Lugli L, Berardi A. Transmission of Group B Streptococcus in late-onset neonatal disease: a narrative review of current evidence. *Ther Adv Infect Dis*. 2022 Dec 21;9:20499361221142732. doi: 10.1177/20499361221142732. PMID: 36569815; PMCID: PMC9780763.
56. Kolter J, Henneke P. Codevelopment of Microbiota and Innate Immunity and the Risk for Group B Streptococcal Disease. *Front Immunol*. 2017 Nov 10;8:1497. doi: 10.3389/fimmu.2017.01497. PMID: 29209311; PMCID: PMC5701622.
57. Le Doare K, O'Driscoll M, Turner K, Seedat F, Russell NJ, Seale AC, Heath PT, Lawn JE, Baker CJ, Bartlett L, Cutland C, Gravett MG, Ip M, Madhi SA, Rubens CE, Saha SK, Schrag S, Sobanjo-Ter Meulen A, Vekemans J, Kampmann B; GBS Intrapartum Antibiotic Investigator Group. Intrapartum Antibiotic Chemoprophylaxis Policies for the Prevention of Group B Streptococcal Disease Worldwide: Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 6;65(suppl_2):S143-S151. doi: 10.1093/cid/cix654. PMID: 29117324; PMCID: PMC5850619.

58. Heath PT. Status of vaccine research and development of vaccines for GBS. *Vaccine*. 2016 Jun 3;34(26):2876-2879. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.12.072. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26988258.
59. Heyderman RS, Madhi SA, French N, Cutland C, Ngwira B, Kayambo D, Mboizi R, Koen A, Jose L, Olugbosi M, Wittke F, Slobod K, Dull PM. Group B streptococcus vaccination in pregnant women with or without HIV in Africa: a non-randomised phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Infect Dis*. 2016 May;16(5):546-555. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00484-3. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26869376; PMCID: PMC4835545.
60. Sturrock S, Sadoo S, Nanyunja C, Le Doare K. Improving the Treatment of Neonatal Sepsis in Resource-Limited Settings: Gaps and Recommendations. *Res Rep Trop Med*. 2023 Dec 14;14:121-134. doi: 10.2147/RRTM.S410785. PMID: 38116466; PMCID: PMC10728307.
61. Sturrock S, Sadoo S, Nanyunja C, Le Doare K. Improving the Treatment of Neonatal Sepsis in Resource-Limited Settings: Gaps and Recommendations. *Res Rep Trop Med*. 2023 Dec 14;14:121-134. doi: 10.2147/RRTM.S410785. PMID: 38116466; PMCID: PMC10728307.
62. Collin SM, Shetty N, Guy R, Nyaga VN, Bull A, Richards MJ, van der Kooi TII, Koek MBG, De Almeida M, Roberts SA, Lamagni T. Group B Streptococcus in surgical site and non-invasive bacterial infections worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2019 Jun;83:116-129. doi: 10.1016/j.ijid.2019.04.017. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31028879.
63. Edwards JM, Watson N, Focht C, Wynn C, Todd CA, Walter EB, Heine RP, Swamy GK. Group B Streptococcus (GBS) Colonization and Disease among Pregnant Women: A Historical Cohort Study. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2019 Feb 3;2019:5430493. doi: 10.1155/2019/5430493. PMID: 30853787; PMCID: PMC6378061.
64. Park SE, Jiang S, Wessels MR. CsrRS and environmental pH regulate group B streptococcus adherence to human epithelial cells and extracellular matrix. *Infect Immun*. 2012 Nov;80(11):3975-84. doi: 10.1128/IAI.00699-12. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22949550; PMCID: PMC3486057.
65. Shabayek S, Bauer R, Maurer S, Mizaikoff B, Spellerberg B. A streptococcal NRAMP homologue is crucial for the survival of Streptococcus agalactiae under low pH conditions. *Mol Microbiol*. 2016 May;100(4):589-606. doi: 10.1111/mmi.13335. Epub 2016 Feb 29. PMID: 27150893.
66. Steer PJ, Russell AB, Kochhar S, Cox P, Plumb J, Gopal Rao G. Group B streptococcal disease in the mother and newborn-A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Sep;252:526-533. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.024. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32586597; PMCID: PMC7295463.
67. Berikopoulou MM, Pana A, Liakopoulou-Tsitsipi T, Vlahos NF, Papaevangelou V, Soldatou A. Poor Adherence to the Screening-Based Strategy of Group B Streptococcus Despite Colonization of Pregnant Women in Greece. *Pathogens*. 2021 Apr 1;10(4):418. doi: 10.3390/pathogens10040418. PMID: 33915970; PMCID: PMC8067163.
68. Hamdan L, Vandekar S, Spieker AJ, Rahman H, Ndi D, Shekarabi ES, Thota J, Rankin DA, Haddadin Z, Markus T, Aronoff DM, Schaffner W, Gaddy JA, Halasa NB. Epidemiological Trends of Racial Differences in Early- and Late-onset Group B Streptococcus Disease in Tennessee. *Clin*

Infect Dis. 2021 Dec 6;73(11):e3634-e3640. doi: 10.1093/cid/ciaa1511. PMID: 33031511; PMCID: PMC8662779.

69. Constantinou, G., Ayers, S., Mitchell, E.J. *et al.* Women's knowledge of and attitudes towards group B streptococcus (GBS) testing in pregnancy: a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth* **23**, 339 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05651-0>

70. Giles ML, Buttery J, Davey MA, Wallace E. Pregnant women's knowledge and attitude to maternal vaccination including group B streptococcus and respiratory syncytial virus vaccines. *Vaccine*. 2019 Oct 16;37(44):6743-6749. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.08.084. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31540809.

71. Lin SM, Zhi Y, Ahn KB, Lim S, Seo HS. Status of group B streptococcal vaccine development. *Clin Exp Vaccine Res*. 2018 Jan;7(1):76-81. doi: 10.7774/cevr.2018.7.1.76. Epub 2018 Jan 29. PMID: 29399583; PMCID: PMC5795048.

72. Dion CF, Ashurst JV. *Streptococcus pneumoniae*. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470537/>

73. Ikuta, K., et al. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, Volume 400, Issue 10369, 2221 – 2248

74. Shoji H, Vázquez-Sánchez DA, Gonzalez-Diaz A, Cubero M, Tubau F, Santos S, García-Somoza D, Liñares J, Yuste J, Martí S, Ardanuy C. Overview of pneumococcal serotypes and genotypes causing diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a Spanish hospital between 2013 and 2016. *Infect Drug Resist*. 2018 Sep 4;11:1387-1400. doi: 10.2147/IDR.S165093. PMID: 30214260; PMCID: PMC6128270.

75. Sattar SBA, Nguyen AD, Sharma S. Bacterial Pneumonia. [Updated 2024 Feb 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513321/>

76. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018 Nov;18(11):1191-1210. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30243584; PMCID: PMC6202443.

77. Lansbury L, Lim B, McKeever TM, Lawrence H, Lim WS. Non-invasive pneumococcal pneumonia due to vaccine serotypes: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022 Jan 24;44:101271. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101271. PMID: 35112072; PMCID: PMC8790487.

78. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018 Jun;16(6):355-367. doi: 10.1038/s41579-018-0001-8. PMID: 29599457; PMCID: PMC5949087.

79. Subramanian K, Henriques-Normark B, Normark S. Emerging concepts in the pathogenesis of the *Streptococcus pneumoniae*: From nasopharyngeal colonizer to intracellular pathogen. *Cell Microbiol.* 2019 Nov;21(11):e13077. doi: 10.1111/cmi.13077. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31251447; PMCID: PMC6899785.
80. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol.* 2018 Jun;16(6):355-367. doi: 10.1038/s41579-018-0001-8. PMID: 29599457; PMCID: PMC5949087.
81. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2014 Oct 23;371(17):1619-28. doi: 10.1056/NEJMr1312885. PMID: 25337751.
82. Franquet T, Chung JH. Imaging of Pulmonary Infection. 2019 Feb 20. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editors. *Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022: Diagnostic and Interventional Imaging* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553877/> doi: 10.1007/978-3-030-11149-6_7
83. Song JY, Eun BW, Nahm MH. Diagnosis of pneumococcal pneumonia: current pitfalls and the way forward. *Infect Chemother.* 2013 Dec;45(4):351-66. doi: 10.3947/ic.2013.45.4.351. Epub 2013 Dec 27. PMID: 24475349; PMCID: PMC3902818.
84. Blaschke AJ. Interpreting assays for the detection of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 2011 May;52 Suppl 4(Suppl 4):S331-7. doi: 10.1093/cid/cir048. PMID: 21460292; PMCID: PMC3069982.
85. File TM Jr. New diagnostic tests for pneumonia: what is their role in clinical practice? *Clin Chest Med.* 2011 Sep;32(3):417-30. doi: 10.1016/j.ccm.2011.05.011. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21867812; PMCID: PMC7130870.
86. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Singh N, Mishra N, Khilnani GC, Samaria JK, Gaur SN, Jindal SK; Pneumonia Guidelines Working Group. Guidelines for diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults: Joint ICS/NCCP(I) recommendations. *Lung India.* 2012 Jul;29(Suppl 2):S27-62. doi: 10.4103/0970-2113.99248. PMID: 23019384; PMCID: PMC3458782.
87. Υπουργείο Υγείας (2022). Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων 2022. Διαθέσιμο στο: https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2023/01/ethniko_programma_emvoliasmon_enilikon-2022.pdf
88. Winje, Brita & Berild, Jacob & Vestrheim, Didrik & Denison, Eva & Lepp, Tiia & Roth, Adam & Valentiner-Branth, Palle & Slotved, Hans-Christian & Storsaeter, Jann. (2019). Efficacy and effectiveness of pneumococcal vaccination in adults – an update of the literature.
89. Runde TJ, Anjum F, Hafner JW. Bacterial Meningitis. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470351/>

90. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, Leib SL, Mourvillier B, Ostergaard C, Pagliano P, Pfister HW, Read RC, Sipahi OR, Brouwer MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Infect. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062097.
91. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. Lancet. 2012 Nov 10;380(9854):1703-11. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61187-8. PMID: 23141619.
92. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2021 Sep 7;73(5):e1099-e1107. doi: 10.1093/cid/ciaa1774. PMID: 33247582; PMCID: PMC8423501.
93. Pelton SI. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines. J Adolesc Health. 2016 Aug;59(2 Suppl):S3-S11. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.04.012. PMID: 27449148.
94. WHO. (2023). Meningitis: Global Epidemiology. Διαθέσιμο στο: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>
95. Buchholz G, Koedel U, Pfister HW, Kastenbauer S, Klein M. Dramatic reduction of mortality in pneumococcal meningitis. Crit Care. 2016 Oct 2;20(1):312. doi: 10.1186/s13054-016-1498-8. PMID: 27716447; PMCID: PMC5045860.
96. Gil E, Wall E, Noursadeghi M, Brown JS. *Streptococcus pneumoniae* meningitis and the CNS barriers. Front Cell Infect Microbiol. 2023 Jan 4;12:1106596. doi: 10.3389/fcimb.2022.1106596. PMID: 36683708; PMCID: PMC9845635.
97. Dando SJ, Mackay-Sim A, Norton R, Currie BJ, St John JA, Ekberg JA, Batzloff M, Ulett GC, Beacham IR. Pathogens penetrating the central nervous system: infection pathways and the cellular and molecular mechanisms of invasion. Clin Microbiol Rev. 2014 Oct;27(4):691-726. doi: 10.1128/CMR.00118-13. PMID: 25278572; PMCID: PMC4187632.
98. Shikha SV (2025) Meningitis Clinical Presentation. Διαθέσιμο στο: <https://emedicine.medscape.com/article/232915-clinical?form=fpf>
99. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev. 2010 Jul;23(3):467-92. doi: 10.1128/CMR.00070-09. PMID: 20610819; PMCID: PMC2901656.
100. Ngo CC, Katoh S, Hasebe F, Dhoubhadel BG, Hiraoka T, Hamaguchi S, Le ATK, Nguyen ATH, Dang AD, Smith C, Yoshida LM, Do CD, Pham TTT, Ariyoshi K. Characteristics and biomarkers of patients with central nervous system infection admitted to a referral hospital in Northern Vietnam. Trop Med Health. 2021 May 21;49(1):42. doi: 10.1186/s41182-021-00322-2. PMID: 34020719; PMCID: PMC8139123.

101. Cabellos C, Guillem L, Pelegrin I, Tubau F, Ardanuy C, Gudiol F, Ariza J, Viladrich PF. Penicillin- and Cephalosporin-Resistant Pneumococcal Meningitis: Treatment in the Real World and in Guidelines. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022 Dec 20;66(12):e0082022. doi: 10.1128/aac.00820-22. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36326246; PMCID: PMC9764967.
102. Kruckow, K.L., Zhao, K., Bowdish, D.M. *et al.* Acute organ injury and long-term sequelae of severe pneumococcal infections. *Pneumonia* **15**, 5 (2023). <https://doi.org/10.1186/s41479-023-00110-y>
103. Bennett JC, Deloria Knoll M, Kagucia EW, Garcia Quesada M, Zeger SL, Hetrich MK, Yang Y, Herbert C, Ogyu A, Cohen AL, Yildirim I, Winje BA, von Gottberg A, Viriot D, van der Linden M, Valentiner-Branth P, Suga S, Steens A, Skoczynska A, Sinkovec Zorko N, Scott JA, Savulescu C, Savrasova L, Sanz JC, Russell F, Ricketson LJ, Puentes R, Nuorti JP, Mereckiene J, McMahon K, McGeer A, Mad'arová L, Mackenzie GA, MacDonald L, Lepp T, Ladhani SN, Kristinsson KG, Kozakova J, Klein NP, Jayasinghe S, Ho PL, Hilty M, Heyderman RS, Hasanuzzaman M, Hammit LL, Guevara M, Grgic-Vitek M, Gierke R, Georgakopoulou T, Galloway Y, Diawara I, Desmet S, De Wals P, Dagan R, Colzani E, Cohen C, Ciruela P, Chuluunbat U, Chan G, Camilli R, Bruce MG, Brandileone MC, Bigogo G, Ampofo K, O'Brien KL, Feikin DR, Hayford K; PSERENADE Team. Global impact of ten-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in all ages (the PSERENADE project): a global surveillance analysis. *Lancet Infect Dis.* 2024 Dec 17:S1473-3099(24)00665-0. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00665-0. Epub ahead of print. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2025 Mar;25(3):e137. doi: 10.1016/S1473-3099(25)00032-5. PMID: 39706204.
104. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, Lukšić I, Nair H, McAllister DA, Campbell H, Rudan I, Black R, Knoll MD. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health.* 2018 Jul;6(7):e744-e757. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30247-X. PMID: 29903376; PMCID: PMC6005122.
105. Rai P, He F, Kwang J, Engelward BP, Chow VT. Pneumococcal Pneumolysin Induces DNA Damage and Cell Cycle Arrest. *Sci Rep.* 2016 Mar 30;6:22972. doi: 10.1038/srep22972. PMID: 27026501; PMCID: PMC4812240.
106. Sanders ME, Norcross EW, Robertson ZM, Moore QC 3rd, Fratkin J, Marquart ME. The *Streptococcus pneumoniae* capsule is required for full virulence in pneumococcal endophthalmitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Feb 22;52(2):865-72. doi: 10.1167/iovs.10-5513. PMID: 21051708; PMCID: PMC3053111.
107. Loughran AJ, Orihuela CJ, Tuomanen EI. *Streptococcus pneumoniae*: Invasion and Inflammation. *Microbiol Spectr.* 2019 Mar;7(2):10.1128/microbiolspec.gpp3-0004-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0004-2018. PMID: 30873934; PMCID: PMC6422050.
108. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2014 Oct 23;371(17):1619-28. doi: 10.1056/NEJMra1312885. PMID: 25337751.

109. Aliberti S, Mantero M, Mirsaeidi M, Blasi F. The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2014 May;20 Suppl 5(0 5):52-8. doi: 10.1111/1469-0691.12518. Epub 2014 Feb 22. PMID: 24410778; PMCID: PMC4473770.
110. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, Cooley LA, Dean NC, Fine MJ, Flanders SA, Griffin MR, Metersky ML, Musher DM, Restrepo MI, Whitney CG. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Oct 1;200(7):e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST. PMID: 31573350; PMCID: PMC6812437.
111. Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, De Giorgio R. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *J Clin Med.* 2023 Apr 28;12(9):3188. doi: 10.3390/jcm12093188. PMID: 37176628; PMCID: PMC10179263.
112. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Møller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papanthanasoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34599691; PMCID: PMC8486643.
113. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Jun 30;2:16045. doi: 10.1038/nrdp.2016.45. PMID: 28117397; PMCID: PMC5538252.
114. Yahiaoui, R. Y., Goessens, W. H., Stobberingh, E. E., & Verbon, A. (2020). Differentiation between *Streptococcus pneumoniae* and other viridans group streptococci by matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(8), 1088.e1–1088.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.024>
115. Johnson, C. (2010). Viridans Streptococci. *Clinical Infectious Disease*. 1061-1064. 10.1017/CBO9780511722240.152.
116. Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Oct;15(4):613-30. doi: 10.1128/CMR.15.4.613-630.2002. PMID: 12364372; PMCID: PMC126867.
117. Doern CD, Burnham CA. It's not easy being green: the viridans group streptococci, with a focus on pediatric clinical manifestations. *J Clin Microbiol.* 2010 Nov;48(11):3829-35. doi: 10.1128/JCM.01563-10. Epub 2010 Sep 1. PMID: 20810781; PMCID: PMC3020876.

118. Okahashi N, Nakata M, Kuwata H, Kawabata S. Oral mitis group streptococci: A silent majority in our oral cavity. *Microbiol Immunol.* 2022 Dec;66(12):539-551. doi: 10.1111/1348-0421.13028. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36114681.
119. Kilian, M. (2007) *Streptococcus* and *Enterococcus*. In: Greenwood, D., Slack, R., Peutherer, J. and Barer, M., Eds., *Medical Microbiology*, 17th Edition, Elsevier, Amsterdam, 178-193.
120. Lemos JA, Palmer SR, Zeng L, Wen ZT, Kajfasz JK, Freires IA, Abranches J, Brady LJ. The Biology of *Streptococcus mutans*. *Microbiol Spectr.* 2019 Jan;7(1):10.1128/microbiolspec.gpp3-0051-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0051-2018. PMID: 30657107; PMCID: PMC6615571.
121. Pilarczyk-Zurek M, Sitkiewicz I, Koziel J. The Clinical View on *Streptococcus anginosus* Group - Opportunistic Pathogens Coming Out of Hiding. *Front Microbiol.* 2022 Jul 8;13:956677. doi: 10.3389/fmicb.2022.956677. PMID: 35898914; PMCID: PMC9309248.
122. Mancini S, Menzi C, Oechslin F, Moreillon P, Entenza JM. Antibodies Targeting Hsa and PadA Prevent Platelet Aggregation and Protect Rats against Experimental Endocarditis Induced by *Streptococcus gordonii*. *Infect Immun.* 2016 Nov 18;84(12):3557-3563. doi: 10.1128/IAI.00810-16. PMID: 27736784; PMCID: PMC5116732.
123. Singh S, Datta S, Narayanan KB, Rajnish KN. Bacterial exo-polysaccharides in biofilms: role in antimicrobial resistance and treatments. *J Genet Eng Biotechnol.* 2021 Sep 23;19(1):140. doi: 10.1186/s43141-021-00242-y. PMID: 34557983; PMCID: PMC8460681.
124. Shelburne, S., Sahasrabhojane, P., Saldaña, M., Yao, H., Su, X., Horstmann, N., Thompson, E., Flores, A. (2014). *Streptococcus mitis* Strains Causing Severe Clinical Disease in Cancer Patients. *Emerging infectious diseases.* 20. 762-71. 10.3201/eid2005.130953.
125. Chambers ST, Murdoch D, Morris A, Holland D, Pappas P, Almela M, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Bouza E, Forno D, del Rio A, Hannan MM, Harkness J, Kanafani ZA, Lalani T, Lang S, Raymond N, Read K, Vinogradova T, Woods CW, Wray D, Corey GR, Chu VH; International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study Investigators. HACEK infective endocarditis: characteristics and outcomes from a large, multi-national cohort. *PLoS One.* 2013 May 17;8(5):e63181. doi: 10.1371/journal.pone.0063181. PMID: 23690995; PMCID: PMC3656887.
126. Su TY, Lee MH, Huang CT, Liu TP, Lu JJ. The clinical impact of patients with bloodstream infection with different groups of Viridans group streptococci by using matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *Medicine (Baltimore).* 2018 Dec;97(50):e13607. doi: 10.1097/MD.00000000000013607. PMID: 30558035; PMCID: PMC6320099.
127. Arjun R, Niyas VKM, Hussain F, Surendran S, Mohan V. Clinical and microbiological profile of Viridans group streptococcal bacteraemia; experience from South India. *Infez Med.* 2024 Mar 1;32(1):37-44. doi: 10.53854/liim-3201-5. PMID: 38456022; PMCID: PMC10917554.
128. El Kebbi O, Prather CS, Elmuti L, Khalifeh M, Alali M. High frequency of viridians group streptococci bacteremia in pediatric neuroblastoma high-risk patients during induction

chemotherapy. *Sci Rep.* 2023 Apr 6;13(1):5627. doi: 10.1038/s41598-023-31805-3. PMID: 37024512; PMCID: PMC10079841.

129. Lopardo HA, Vigliarolo L, Bonofiglio L, Galletti P, García Gabarro G, Kaufman S, Mollerach M, Toresani I, von Specht M. Beta-lactam antibiotics and viridans group streptococci. *Rev Argent Microbiol.* 2022 Oct-Dec;54(4):335-343. doi: 10.1016/j.ram.2022.06.004. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36266147.

130. Wo S, Dubrovskaya Y, Siegfried J, Papadopoulos J, Jen SP. Clinical Outcomes of Ceftriaxone vs Penicillin G for Complicated Viridans Group Streptococci Bacteremia. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Nov 7;8(1):ofaa542. doi: 10.1093/ofid/ofaa542. PMID: 33511221; PMCID: PMC7817077.

131. Mahoney, M. (2021), Is There a Better β -Lactam for Viridans Group Streptococci?. Διαθέσιμο στο: <https://www.contagionlive.com/view/is-there-a-better-beta-lactam-for-iridans-group-streptococci>

132. Chun, S., Huh, H., Lee, N. (2015). Species-Specific Difference in Antimicrobial Susceptibility Among Viridans Group Streptococci. *Annals of laboratory medicine.* 35. 205-11. 10.3343/alm.2015.35.2.205.

133. Seppälä H, Haanperä M, Al-Juhaish M, Järvinen H, Jalava J, Huovinen P. Antimicrobial susceptibility patterns and macrolide resistance genes of viridans group streptococci from normal flora. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Oct;52(4):636-44. doi: 10.1093/jac/dkg423. Epub 2003 Sep 12. PMID: 12972451.

134. Singh N, Poggensee L, Huang Y, Evans CT, Suda KJ, Bulman ZP. Antibiotic susceptibility patterns of viridans group streptococci isolates in the United States from 2010 to 2020. *JAC Antimicrob Resist.* 2022 May 19;4(3):dlac049. doi: 10.1093/jacamr/dlac049. PMID: 35599725; PMCID: PMC9117386.

135. Pericàs JM, Nathavitharana R, Garcia-de-la-Mària C, Falces C, Ambrosioni J, Almela M, García-González J, Quintana E, Marco F, Moreno A, Bayer AS, Miró JM, Karchmer AW; Hospital Clínic Endocarditis Study Group. Endocarditis Caused by Highly Penicillin-Resistant Viridans Group Streptococci: Still Room for Vancomycin-Based Regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Jul 25;63(8):e00516-19. doi: 10.1128/AAC.00516-19. PMID: 31182540; PMCID: PMC6658762.

136. Hollingshead CM, Brizuela M. Antibiotic Prophylaxis in Dental and Oral Surgery Practice. [Updated 2023 Mar 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587360/>

137. McMillan, D. J., Drèze, P. A., Vu, T., Bessen, D. E., Guglielmini, J., Steer, A. C., Carapetis, J. R., Van Melder, L., Sriprakash, K. S., & Smeesters, P. R. (2013). Updated model of group A Streptococcus M proteins based on a comprehensive worldwide study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 19(5), E222–E229. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12134>

138. Thacharodi, A., Hassan, S., Vithlani, A., Ahmed, T., Kavish, S., Geli Blacknell, N. M., Alqahtani, A., & Pugazhendhi, A. (2024). The burden of group A *Streptococcus* (GAS) infections:

The challenge continues in the twenty-first century. *iScience*, 28(1), 111677. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111677>

139. Lynskey, N. N., Jauneikaite, E., Li, H. K., Zhi, X., Turner, C. E., Mosavie, M., Pearson, M., Asai, M., Lobkowicz, L., Chow, J. Y., Parkhill, J., Lamagni, T., Chalker, V. J., & Sriskandan, S. (2019). Emergence of dominant toxigenic M1T1 *Streptococcus pyogenes* clone during increased scarlet fever activity in England: a population-based molecular epidemiological study. *The Lancet. Infectious diseases*, 19(11), 1209–1218. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30446-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30446-3)

140. Davies, M. R., Holden, M. T., Coupland, P., Chen, J. H., Venturini, C., Barnett, T. C., Zakour, N. L., Tse, H., Dougan, G., Yuen, K. Y., & Walker, M. J. (2015). Emergence of scarlet fever *Streptococcus pyogenes* emm12 clones in Hong Kong is associated with toxin acquisition and multidrug resistance. *Nature genetics*, 47(1), 84–87. <https://doi.org/10.1038/ng.3147>

141. Ordunez, P., Martinez, R., Soliz, P., Giraldo, G., Mujica, O. J., & Nordet, P. (2019). Rheumatic heart disease burden, trends, and inequalities in the Americas, 1990-2017: a population-based study. *The Lancet. Global health*, 7(10), e1388–e1397. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30360-2](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30360-2)

142. de Loizaga, S. R., Arthur, L., Arya, B., Beckman, B., Belay, W., Brokamp, C., Hyun Choi, N., Connolly, S., Dasgupta, S., Dibert, T., Dryer, M. M., Gokanapudy Hahn, L. R., Greene, E. A., Kernizan, D., Khalid, O., Klein, J., Kobayashi, R., Lahiri, S., Lorenzoni, R. P., Otero Luna, A., ... Beaton, A. (2021). Rheumatic Heart Disease in the United States: Forgotten But Not Gone: Results of a 10 Year Multicenter Review. *Journal of the American Heart Association*, 10(16), e020992. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020992>

143. Davis, K., Abo, Y. N., Steer, A. C., & Osowicki, J. (2024). Chains of misery: surging invasive group A streptococcal disease. *Current opinion in infectious diseases*, 37(6), 485–493. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000001064>

144. Chen, M., Cai, J., Davies, M. R., Li, Y., Zhang, C., Yao, W., Kong, D., Pan, H., Zhang, X., Zeng, M., & Chen, M. (2020). Increase of emm1 isolates among group A *Streptococcus* strains causing scarlet fever in Shanghai, China. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 98, 305–314. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.053>

145. Lamagni, T. L., Darenberg, J., Luca-Harari, B., Siljander, T., Efstratiou, A., Henriques-Normark, B., Vuopio-Varkila, J., Bouvet, A., Creti, R., Ekelund, K., Koliou, M., Reinert, R. R., Stathi, A., Strakova, L., Ungureanu, V., Schalén, C., Strep-EURO Study Group, & Jasir, A. (2008). Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *Journal of clinical microbiology*, 46(7), 2359–2367. <https://doi.org/10.1128/JCM.00422-08>

146. Zangarini, L., Martiny, D., Miendje Deyi, V. Y., Hites, M., Maillart, E., Hainaut, M., Delforge, M., Botteaux, A., Matheeußen, V., Goossens, H., Hallin, M., Smeesters, P., & Dauby, N. (2023). Incidence and clinical and microbiological features of invasive and probable invasive streptococcal group A infections in children and adults in the Brussels-Capital Region, 2005-2020. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 42(5), 555–567. <https://doi.org/10.1007/s10096-023-04568-y>

147. Guy, R., Henderson, K. L., Coelho, J., Hughes, H., Mason, E. L., Gerver, S. M., Demirjian, A., Watson, C., Sharp, A., Brown, C. S., & Lamagni, T. (2023). Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 28(1), 2200942. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.1.2200942>
148. Karapati, E., Tsantes, A. G., Iliodromiti, Z., Boutsikou, T., Paliatsiou, S., Domouchtsidou, A., Ioannou, P., Petrakis, V., Iacovidou, N., & Sokou, R. (2024). Group A Streptococcus Infections in Children: Epidemiological Insights Before and After the COVID-19 Pandemic. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 13(11), 1007. <https://doi.org/10.3390/pathogens13111007>
149. ΕΟΔΥ (2024) Στρεπτόκοκκος ομάδας Α (Streptococcus Pyogenes). Διαθέσιμο στο: [https://www.eody.gov.gr/el/nosimata/metadotika/nosimata-kai-themata-ygeias/streptokokkos-omadas-a-streptococcus-pyogenes.html?highlight=WyJcdTAzYzNcdTAzYzRcdTAzYzFcdTAzYjVcdTAzYzBcdTAzYzRcdTAzY2NcdTAzYmFcdTAzYmZcdTAzYmFcdTAzYmFcdTAzYmZcdTAzYzliLCJcdTAzYzNcdTAzYzRcdTAzYzFcdTAzYjVcdTAzYzBcdTAzYzRcdTAzY2NcdTAzYmFcdTAzYmZcdTAzYmFcdTAzYmFcdTAzYmZcdTAzYzliLCJcdTAzYzNcdTAzYzRcdTAzYzFcdTAzYjVcdTAzYzBcdTAzYzRcdTAzY2NcdTAzYmFcdTAzYmZcdTAzYmFcdTAzYmFcdTAzYmYiLCJcdTAzYzNcdTAzYzRcdTAzYzFcdTAzYjVcdTAzYzBcdTAzYzRcdTAzY2NcdTAzYmFcdTAzYmZcdTAzYmFcdTAzYmZcdTAzYzUiLCJcdTAzYjEiLCJcdTAzYjFcdTAzYjEiXQ==](https://www.eody.gov.gr/el/nosimata/metadotika/nosimata-kai-themata-ygeias/streptokokkos-omadas-a-streptococcus-pyogenes.html?highlight=WyJcdTAzYzNcdTAzYzRcdTAzYzFcdTAzYjVcdTAzYzBcdTAzYzRcdTAzY2NcdTAzYmFcdTAzYmZcdTAzYmFcdTAzYmFcdTAzYmZcdTAzYzliLCJcdTAzYzNcdTAzYzRcdTAzYzFcdTAzYjVcdTAzYzBcdTAzYzRcdTAzY2NcdTAzYmFcdTAzYmZcdTAzYmFcdTAzYmFcdTAzYmYiLCJcdTAzYzNcdTAzYzRcdTAzYzFcdTAzYjVcdTAzYzBcdTAzYzRcdTAzY2NcdTAzYmFcdTAzYmZcdTAzYmFcdTAzYmZcdTAzYzUiLCJcdTAzYjEiLCJcdTAzYjFcdTAzYjEiXQ==)
150. Lawn, J. E., Cousens, S., Zupan, J., & Lancet Neonatal Survival Steering Team (2005). 4 million neonatal deaths: when? Where? Why?. *Lancet (London, England)*, 365(9462), 891–900. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71048-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71048-5)
151. Seale, A. C., Bianchi-Jassir, F., Russell, N. J., Kohli-Lynch, M., Tann, C. J., Hall, J., Madrid, L., Blencowe, H., Cousens, S., Baker, C. J., Bartlett, L., Cutland, C., Gravett, M. G., Heath, P. T., Ip, M., Le Doare, K., Madhi, S. A., Rubens, C. E., Saha, S. K., Schrag, S. J., ... Lawn, J. E. (2017). Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 65(suppl_2), S200–S219. <https://doi.org/10.1093/cid/cix664>
152. Horváth-Puhó, E., Snoek, L., van Kassel, M. N., Gonçalves, B. P., Chandna, J., Procter, S. R., van de Beek, D., de Gier, B., van der Ende, A., Sørensen, H. T., Lawn, J. E., Bijlsma, M. W., & GBS Danish and Dutch Collaborative Group for Long-term Outcomes (2022). Prematurity Modifies the Risk of Long-term Neurodevelopmental Impairments After Invasive Group B Streptococcus Infections During Infancy in Denmark and the Netherlands. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 74(Suppl_1), S44–S53. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab774>
153. Aerts, C., Leahy, S., Mucasse, H., Lala, S., Bramugy, J., Tann, C. J., Madhi, S. A., Bardaji, A., Bassat, Q., Dangor, Z., Lawn, J. E., Jit, M., & Procter, S. R. (2022). Quantifying the Acute Care Costs of Neonatal Bacterial Sepsis and Meningitis in Mozambique and South Africa. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 74(Suppl_1), S64–S69. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab815>

154. Li, Y., Yang, W., Li, Y., Hua, K., Zhao, Y., Wang, T., Liu, L., Liu, Y., Wang, Y., Liu, W., Zhang, L., Zhu, R., Yu, S., Sun, H., Dou, H., Yang, Q., Xu, Y., & Guo, L. (2025). The increasing burden of group B *Streptococcus* from 2013 to 2023: a retrospective cohort study in Beijing, China. *Microbiology spectrum*, 13(1), e0226624. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02266-24>
155. World Health Organization. The global value of group B Streptococcus vaccine. A Full Value of Vaccine Assessment report. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2021.
156. Tsolia, M., Psoma, M., Gavrilis, S., Petrochilou, V., Michalas, S., Legakis, N., & Karpathios, T. (2003). Group B streptococcus colonization of Greek pregnant women and neonates: prevalence, risk factors and serotypes. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 9(8), 832–838. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00662.x>
157. O'Brien, K. L., Wolfson, L. J., Watt, J. P., Henkle, E., Deloria-Knoll, M., McCall, N., Lee, E., Mulholland, K., Levine, O. S., Cherian, T., & Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team (2009). Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet (London, England)*, 374(9693), 893–902. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61204-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61204-6)
158. Nakamura, T., Cohen, A. L., Schwartz, S., Mwenda, J. M., Weldegebriel, G., Biey, J. N. M., Katsande, R., Ghoniem, A., Fahmy, K., Rahman, H. A., Videbaek, D., Daniels, D., Singh, S., Wasley, A., Rey-Benito, G., de Oliveira, L., Ortiz, C., Tondo, E., Liyanage, J. B. L., Sharifuzzaman, M., ... Serhan, F. (2021). The Global Landscape of Pediatric Bacterial Meningitis Data Reported to the World Health Organization-Coordinated Invasive Bacterial Vaccine-Preventable Disease Surveillance Network, 2014-2019. *The Journal of infectious diseases*, 224(12 Suppl 2), S161–S173. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab217>
159. Johnson, H. L., Deloria-Knoll, M., Levine, O. S., Stoszek, S. K., Freimanis Hance, L., Reithinger, R., Muenz, L. R., & O'Brien, K. L. (2010). Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS medicine*, 7(10), e1000348. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000348>
160. European Centre for Disease Prevention and Control (2022) Invasive pneumococcal disease. Annual Epidemiological Report for 2022. Διαθέσιμο στο: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2022>
161. Poulakou, G., Katsarolis, I., Matthaiopoulou, I., Tsiodras, S., Kanavaki, S., Hatzaki, D., Roilides, E., Sofianou, D., Kavaliotis, I., Kansouzidou, A., Kafetzis, D. A., Paraskakis, I., Foustoukou, M., Daikos, G. L., Syriopoulou, V., Pangalis, A., Leveidiotou, S., Giamarellou, H., & Hellenic Study Group for the Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* (2007). Nationwide surveillance of *Streptococcus pneumoniae* in Greece: patterns of resistance and serotype epidemiology. *International journal of antimicrobial agents*, 30(1), 87–92. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.03.011>

162. ΚΕΕΛΠΝΟ (2010). Τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ, 2000-2009 (ΣΥΣΤΗΜΑ ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΗΣ ΔΗΛΩΣΗΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ).
163. Maraki, S., Mavromanolaki, V. E., Stafylaki, D., Iliaki-Giannakoudaki, E., Kasimati, A., & Hamilos, G. (2024). Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Clinical Serotypes between 2017 and 2022 in Crete, Greece. *Infection & chemotherapy*, 56(1), 73–82. <https://doi.org/10.3947/ic.2023.0098>
164. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb 12;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Epub 2022 Jan 19. Erratum in: *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1102. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02653-2. PMID: 35065702; PMCID: PMC8841637.
165. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens*. 2021 Oct 12;10(10):1310. doi: 10.3390/pathogens10101310. PMID: 34684258; PMCID: PMC8541462.
166. Endale H, Mathewos M, Abdeta D. Potential Causes of Spread of Antimicrobial Resistance and Preventive Measures in One Health Perspective-A Review. *Infect Drug Resist*. 2023 Dec 8;16:7515-7545. doi: 10.2147/IDR.S428837. PMID: 38089962; PMCID: PMC10715026.
167. Velazquez-Meza ME, Galarde-López M, Carrillo-Quiróz B, Alpuche-Aranda CM. Antimicrobial resistance: One Health approach. *Vet World*. 2022 Mar;15(3):743-749. doi: 10.14202/vetworld.2022.743-749. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35497962; PMCID: PMC9047147.
168. Abraham T, Sistla S. Trends in antimicrobial resistance patterns of Group A streptococci, molecular basis and implications. *Indian J Med Microbiol*. 2018 Apr-Jun;36(2):186-191. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_18_107. PMID: 30084408.
169. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol*. 2018 Jun 26;4(3):482-501. doi: 10.3934/microbiol.2018.3.482. PMID: 31294229; PMCID: PMC6604941.
170. De Francesco MA, Caracciolo S, Gargiulo F, Manca N. Phenotypes, genotypes, serotypes and molecular epidemiology of erythromycin-resistant *Streptococcus agalactiae* in Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Aug;31(8):1741-7. doi: 10.1007/s10096-011-1495-4. Epub 2011 Nov 26. PMID: 22120421.
171. Rostami S, Moeineddini L, Ghandehari F, Khorasani MR, Shoaie P, Ebrahimi N. Macrolide-resistance, capsular genotyping and associated factors of group B *Streptococci* colonized pregnant women in Isfahan, Iran. *Iran J Microbiol*. 2021 Apr;13(2):183-189. doi: 10.18502/ijm.v13i2.5979. PMID: 34540153; PMCID: PMC8408030.
172. Cillóniz C, Garcia-Vidal C, Ceccato A, Torres A. Antimicrobial Resistance Among *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial Resistance in the 21st Century*. 2018 Mar 7:13–38. doi: 10.1007/978-3-319-78538-7_2. PMCID: PMC7122384.

173. Zahari NIN, Engku Abd Rahman ENS, Irekeola AA, Ahmed N, Rabaan AA, Alotaibi J, Alqahtani SA, Halawi MY, Alamri IA, Almogbel MS, Alfaraj AH, Ibrahim FA, Almaghaslah M, Alissa M, Yean CY. A Review of the Resistance Mechanisms for β -Lactams, Macrolides and Fluoroquinolones among *Streptococcus pneumoniae*. *Medicina* (Kaunas). 2023 Oct 31;59(11):1927. doi: 10.3390/medicina59111927. PMID: 38003976; PMCID: PMC10672801.
174. Chinemerem Nwobodo D, Ugwu MC, Oliseloke Anie C, Al-Ouqaili MTS, Chinedu Ikem J, Victor Chigozie U, Saki M. Antibiotic resistance: The challenges and some emerging strategies for tackling a global menace. *J Clin Lab Anal*. 2022 Sep;36(9):e24655. doi: 10.1002/jcla.24655. Epub 2022 Aug 10. PMID: 35949048; PMCID: PMC9459344.
175. Micoli F, Bagnoli F, Rappuoli R, Serruto D. The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2021 May;19(5):287-302. doi: 10.1038/s41579-020-00506-3. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33542518; PMCID: PMC7861009.
176. Brouwer S, Rivera-Hernandez T, Curren BF, Harbison-Price N, De Oliveira DMP, Jespersen MG, Davies MR, Walker MJ. Pathogenesis, epidemiology and control of Group A *Streptococcus* infection. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Jul;21(7):431-447. doi: 10.1038/s41579-023-00865-7. Epub 2023 Mar 9. Erratum in: *Nat Rev Microbiol*. 2023 Sep;21(9):619. doi: 10.1038/s41579-023-00939-6. PMID: 36894668; PMCID: PMC9998027.
177. Skwarczynski M, Toth I. Peptide-based subunit nanovaccines. *Curr Drug Deliv*. 2011 May;8(3):282-9. doi: 10.2174/156720111795256192. PMID: 21291373.
178. Bashiri S, Koirala P, Toth I, Skwarczynski M. Carbohydrate Immune Adjuvants in Subunit Vaccines. *Pharmaceutics*. 2020 Oct 14;12(10):965. doi: 10.3390/pharmaceutics12100965. PMID: 33066594; PMCID: PMC7602499.
179. Fan J, Toth I, Stephenson RJ. Recent Scientific Advancements towards a Vaccine against Group A *Streptococcus*. *Vaccines* (Basel). 2024 Mar 5;12(3):272. doi: 10.3390/vaccines12030272. PMID: 38543906; PMCID: PMC10974072.
180. Dale JB, Walker MJ. Update on group A streptococcal vaccine development. *Curr Opin Infect Dis*. 2020 Jun;33(3):244-250. doi: 10.1097/QCO.0000000000000644. PMID: 32304470; PMCID: PMC7326309.
181. Ramos, Bernice et al. Future immunisation strategies to prevent *Streptococcus pneumoniae* infections in children and adults. *The Lancet Infectious Diseases*. 2025;0:0. Online. DOI: 10.1016/S1473-3099(24)00740-0
182. Pena JMS, Lannes-Costa PS, Nagao PE. Vaccines for *Streptococcus agalactiae*: current status and future perspectives. *Front Immunol*. 2024 Jun 14;15:1430901. doi: 10.3389/fimmu.2024.1430901. PMID: 38947337; PMCID: PMC11211565.

