

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/20111> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Valkenburg-van den Berg, Arijaantje Willemijntje (Arijaan)

**Title:** Group B streptococcus and pregnancy : towards an optimal prevention strategy for neonatal Group B Streptococcal Disease

**Issue Date:** 2012-11-07

Chapter 10

Nederlandse Samenvatting

# 10





Groep B Streptokokken (*Streptococcus Agalactiae*, GBS) zijn in de westerse wereld belangrijke verwekkers van vroege en soms zeer ernstig verlopende infecties bij pasgeborenen. (1-3) Besmetting met GBS vindt plaats van moeder naar kind tijdens de baring (verticale transmissie). Er is sprake van GBS-dragerschap bij 10% tot 35% van de vrouwen in de fertile levensfase.(4;5) GBS-dragerschap kan van voorbijgaande aard zijn, maar ook intermitterend of continue.(6-8) Studies naar verticale transmissie bij vrouwen die GBS-drager zijn, rapporteren kolonisatie van het kind in 16 tot 69% van de gevallen.(9-14) Neonatale groep B streptokokken ziekte (GBS-early onset disease, GBS-EOD) komt voor bij ongeveer 1% van de pasgeborenen die zijn gekoloniseerd met GBS.(15)

Van een aantal factoren is bekend of wordt aangenomen dat zij, indien GBS in het baringskanaal aanwezig is, de kans op een infectie vroeg in de neonatale periode aanzienlijk vergroten. Deze risicofactoren zijn 1.vroeggeboorte, 2.langdurig gebroken vliezen, 3.koorts van de moeder tijdens de baring, 4.GBS-bacteriurie en 5.GBS-ziekte bij een eerder kind.(16)

Het is effectief gebleken om -aan vrouwen die risico lopen om een kind met GBS-ziekte te krijgen- tijdens de bevalling antibioticaprofylaxe toe te dienen om GBS-ziekte bij de pasgeborene te voorkomen.(14;17) Het opsporen van deze zwangeren met een verhoogd risico op verticale transmissie, kan door middel van screening (een kweek afnemen tijdens de zwangerschap om GBS-kolonisatie op te sporen) (screeningstrategie) en/of door het identificeren van zwangerschappen met één of meer van de risicofactoren voor GBS-EOD (risicofactorstrategie).

In de wereld bestaat geen eenduidig beleid voor de preventie van GBS-EOD. In de Verenigde Staten bijvoorbeeld, wordt door de 'Centers for Disease Control en Prevention' (CDC) aanbevolen alle zwangere vrouwen bij een zwangerschapsduur van 35-37 weken te screenen op dragerschap en preventief antibiotica tijdens de bevalling te geven aan alle GBS-dragers.(18)

De huidige Nederlandse richtlijn voor preventie van perinatale groep B streptokokken-ziekte, geformuleerd door de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NvK), gaat uit van de risicofactorstrategie. In de richtlijn wordt geadviseerd tijdens de bevalling intraveneus antibiotica te geven aan vrouwen met koorts (> 38°C), zwangeren met GBS-bacteriurie of vrouwen die een eerder kind hadden met GBS-infectie. Bij vrouwen met vroegtijdige weeën (<37 weken) of langdurig gebroken vliezen (> 18 uur), wordt in de Nederlandse richtlijn geadviseerd een rectovaginale kweek af te nemen, gevolgd door intraveneuze antibioticaprofylaxe als de kweekuitslag positief is. Meestal is de kweekuitslag bekend na 24 tot 48 uur. Wanneer de bevalling plaatsvindt vóórdat de uitslag van de kweek beschikbaar is, moet de gynaecoloog beslissen over het al dan niet intraveneus toedienen van antibiotica tijdens de bevalling. De beslissing is meestal gebaseerd op de ernst van de risicofactor(en) of op symptomen van infectie.

Sinds de implementatie van preventiestrategieën is de totale incidentie van GBS-EOD in vele landen over de hele wereld geleidelijk afgenomen,(18-21) maar de huidige strategieën voor preventie van GBS-EOD zijn nog steeds onderwerp van discussie. Ondanks aanzienlijke inspanning en investeringen in geld besteed aan de preventie van GBS-EOD, blijft het een belangrijke oorzaak van neonatale infectie en neonatale sterfte binnen de eerste zeven dagen van het leven.(2;18;20;22;23)

In Nederland is er sinds de invoering van de huidige richtlijn ter preventie van perinatale groep B streptokokkenziekte sprake van een beperkte daling van de incidentie van GBS-EOD.(24) Dit geeft aanleiding tot discussie over verbetering of verandering van de richtlijn. Deze discussie is actueel naar aanleiding van cijfers over de perinatale sterfte in Nederland, die hoog is in vergelijking met andere Europese landen.(25)

De beperkte effectiviteit van de huidige richtlijn zou kunnen worden verklaard door het feit dat in geval van het optreden van vroeggeboorte of langdurig gebroken vliezen, mogelijkheden tot preventie kunnen worden gemist als gevolg van vertraging bij het verkrijgen van kweekresultaten. Andere factoren die bijdragen aan het voortbestaan van GBS-ziekte zijn onjuiste kweekafname, vertraging in de verwerking van kweken, suboptimale laboratoriumtechnieken, recent gebruik van antibiotica of optreden van kolonisatie nadat de screeningskweek werd uitgevoerd, onder andere door een verkeerde timing van de afname van de kweek. Ook factoren zoals het ontbreken van (lokale) richtlijnen, gebrek aan communicatie van alle betrokkenen bij pre-en perinatale zorg of onjuiste uitvoering van de richtlijn en microbiologische factoren zoals resistentie tegen antibiotica, kunnen leiden tot het missen van mogelijkheden tot preventie en daarmee tot het uitblijven van een verdere daling van GBS-EOD.

Omdat het totale effect van de Nederlandse richtlijn op de incidentie van GBS-EOD teleurstellend is, dient aanpassing van de Nederlandse richtlijn plaats te vinden. Het doel van dit proefschrift is een bijdrage te leveren aan de informatie die nodig is voor het opstellen van een optimale preventie strategie voor GBS-EOD.

## Dit proefschrift

De beste preventiestrategie maximaliseert de behandeling bij vrouwen die het nodig hebben, en minimaliseert de behandeling bij vrouwen die het niet nodig hebben. Alvorens de Nederlandse strategie te kunnen optimaliseren, is het essentieel om kennis over de prevalentie van GBS-kolonisatie van zwangere vrouwen in Nederland te verkrijgen. Prevalentie van dragerschap zou veranderd kunnen zijn als gevolg van recente demografische veranderingen, in het bijzonder met betrekking tot de etnische achtergrond van vrouwen die in grote steden wonen. In onze studie beschreven in **hoofdstuk 2** tonen we aan dat onder de multiculturele, randstedelijke bevolking van de zwangere vrouwen in Den Haag, Nederland, de prevalentie van GBS-kolonisatie 21% is. We vonden ethnische verschillen tussen gekoloniseerde en niet-gekoloniseerde vrouwen, maar we konden geen verschillen

aantonen tussen gekoloniseerde en niet-gekoloniseerde vrouwen met betrekking tot leeftijd, pariteit of sociaal-economische achtergrond. De resultaten van deze studie laten zien dat het niet mogelijk is een subgroep van zwangere vrouwen die een hoger risico op GBS-kolonisatie hebben, te identificeren. De positief voorspellende waarde van GBS-dragerschap bij 35-37 weken zwangerschap voor dragerschap op het moment van de bevalling was 79% en de negatief voorspellende waarde was 93%.

Een secundaire analyse van ons cohort van zwangere vrouwen werd uitgevoerd om na te gaan of het optreden van vroeggeboorte vóór 37 weken zwangerschapsduur of het optreden van langdurig gebroken vliezen kan voorspellen wat de prenatale GBS-status is. Als vrouwen met deze risicofactoren een hoger risico lopen om GBS-drager te zijn, kan de Nederlandse richtlijn worden verbeterd door het adviseren van directe toediening van antibiotica aan vrouwen met deze risicofactoren, in plaats van te wachten tot kweekresultaten bekend zijn voordat antibioticaprofylaxe wordt gestart. We vonden dat het optreden van de risicofactoren vroeggeboorte en/of gebroken vliezen langer dan 24 uur niet voorspellend is voor GBS-kolonisatie. Het optreden van deze risicofactor op zich is dus niet te gebruiken bij het identificeren van moeders met een hoger risico op een baby met GBS-EOD. (**Hoofdstuk 3**)

In de Nederlandse richtlijn voor preventie van perinatale GBS-ziekte wordt aangeraden intraveneus benzylpenicilline te geven aan vrouwen die in aanmerking komen voor profylactisch antibiotica tijdens de bevalling. Indien er sprake is van penicilline-allergie, wordt clindamycine of erytromycine aanbevolen als alternatief. Diverse studies rapporteren universele gevoeligheid voor benzylpenicilline en cefalosporines, maar de resistentie van GBS voor erytromycine en clindamycine is in de loop van de laatste tien jaar in verschillende landen toegenomen.(26-29)

Wanneer antibiotica op grote schaal gebruikt wordt ter preventie van ziekte, is waakzaamheid geboden met betrekking tot de ontwikkeling van antibiotica-ongevoeligheid en klonale verspreiding van resistente micro-organismen.

In **hoofdstuk 4** beschrijven we de prevalentie van fenotypische en genotypische resistentie tegen macroliden bij groep B streptokokken die werden geïsoleerd in de Nederlandse prevalentiestudie, zoals beschreven in hoofdstuk 2. Wij onderzochten de mogelijkheid van klonale verspreiding van resistente GBS isolaten in een multiculturele populatie. De antimicrobiële resistentie patronen van 107 GBS isolaten werden bepaald met behulp van Etests. Door middel van PCR-onderzoek werd aanwezigheid van macrolide resistentiegenen *mef* (A), *erm* (TR) en *erm* (B) bepaald. Een subgroep van 39 isolaten, waaronder de 8 isolaten met macrolide resistentiegenen, werd onderworpen aan RAPD-analyse om klonale verspreiding te detecteren. Resistentie tegen erytromycine en clindamycine werd gevonden in respectievelijk 8% en 7%. De macrolide resistentiegenen *mef* (A), *erm* (TR)

en *erm* (B) werden gevonden in respectievelijk 1, 2 en 5 isolaten; slechts vijf van deze acht isolaten vertoonden zowel genotypische als fenotypische resistentie. Van de geanalyseerde subgroep behoorde 36% tot eenzelfde genotype. Eerdere berichten over de prevalentie van fenotypische resistentie werden bevestigd. Onder de gevoelige isolaten was duidelijk één GBS-kloon overheersend en één van de resistente isolaten had eenzelfde genotype als deze GBS-kloon. Wanneer dergelijke klonen in de toekomst resistentie verwerven, kan GBS-ziekte moeilijker te controleren worden.

Vroeggeboorte bij moeders die GBS-drager zijn is een erkende risicofactor voor GBS-ziekte(30), maar of maternaal GBS-dragerschap is gerelateerd aan vroeggeboorte is onduidelijk. Een positieve relatie tussen GBS-kolonisatie en optreden van vroegtijdige geboorte zou mogelijkheden bieden voor verder onderzoek met betrekking tot antibiotische interventies bij de preventie van vroeggeboorte als gevolg van GBS.

In de zoektocht naar mogelijkheden voor tijdige interventie in de preventie van GBS-EOD, werd een literatuurstudie verricht om een samenhang tussen GBS-dragerschap en vroeggeboorte te vinden. In **hoofdstuk 5** worden de resultaten van deze systematische review beschreven. De zoekstrategie leverde studies op met uiteenlopende studieopzet in verschillende studieperiodes, uit landen met verschillende prevalentie van GBS-dragerschap en vroeggeboorte. Vroeggeboorte lijkt positief geassocieerd met GBS-kolonisatie op het moment van bevalling, maar dragerschap tijdens de zwangerschap is niet geassocieerd met het optreden van vroeggeboorte.

In **hoofdstuk 6** worden de uitkomsten van een meta-analyse naar het optimale tijdstip van GBS-screening in de zwangerschap beschreven. GBS-kolonisatie kan van voorbijgaande aard zijn, maar ook intermitterend of continue aanwezig zijn. Onderzoeksresultaten van meerdere landen laten zien dat het merendeel van de GBS-ziekte tegenwoordig voorkomt bij zuigelingen van wie de moeder bij screening GBS negatief was.(31) De voorspellende waarde van GBS-kweken afgenomen bij een zwangerschapsduur van 35-37 weken is in geen enkele studie 100% gebleken. Bovendien, door screening rondom deze amenorroe-duur zal geen informatie worden verkregen over GBS-dragerschap in de preterme periode, terwijl GBS-ziekte juist bij preterm geboren kinderen het meest gevaarlijk is.(32;33) Verbetering van de effectiviteit van GBS-screening en het bewustzijn van de beperkingen zou kunnen helpen bij het verder verminderen van de incidentie van GBS-EOD. Uit analyse blijkt dat de positief voorspellende waarde (PPV) positief correleert met toenemende zwangerschapsduur ten tijde van de GBS-kweek. De PPV neemt af wanneer het interval tussen de prenataal afgenomen kweek en de kweek afgenomen bij de bevalling toeneemt, vooral wanneer het interval meer is dan zes weken. De negatief voorspellende waarde blijft constant en staat daarom los van de zwangerschapsduur waarbij de kweek is uitgevoerd. Onze systematische review bevestigt de internationale aanbevelingen om GBS-screening tijdens

de zwangerschap te verrichten rond 35-37 weken zwangerschapsduur. Omdat 6% van de vrouwen die GBS-drager is tijdens de bevalling, onopgemerkt blijft tijdens de antenatale kweken moet men zich bewust zijn van de beperkingen van de screening. Er zijn twee opties voor het voorkomen van GBS-EOD bij premature zuigelingen van wie de moeder nog niet gescreend is: ofwel antibiotica geven aan alle vrouwen met een vroeggeboorte, of screening van alle zwangere vrouwen in het begin van de zwangerschap en het herhalen van de kweken later in de zwangerschap.

Om de mortaliteit en morbiditeit ten gevolge van GBS-ziekte verder terug te kunnen dringen, is het van belang aanknopingspunten voor verbetering te identificeren. Hierbij dienen mogelijkheden voor verbetering te worden onderzocht in het totale proces van prenatale zorg voor de zwangere tot en met ontslag van een gezonde moeder met een gezonde baby. In **hoofdstuk 7** worden mogelijkheden voor verbetering van de preventie van GBS-EOD beschreven. Training in het herkennen van GBS-ziekte is belangrijk. Kennis over de pathologie van het ziektebeeld en de mogelijke preventieve maatregelen verdienen blijvende aandacht van alle zorgverleners in de keten. Zorgverleners moeten zich ervan bewust zijn dat er in de keten van preventie vele kleine stappen zijn waar verbetering kan worden bewerkstelligd. Hierbij valt te denken aan het opstellen van nationale en lokale preventie-richtlijnen, juiste timing en techniek van afname van GBS-kweken, een goede implementatie en communicatie, de juiste procedures voor laboratorium technieken, de juiste dosering en duur van antibioticaprofylaxe en duidelijke afspraken over de secundaire preventie van GBS-ziekte bij pasgeboren baby's. In **hoofdstuk 8** zijn verschillende strategieën voor de preventie van GBS-EOD genoemd als alternatieven voor de huidige Nederlandse richtlijn die op de risicofactorstrategie is gebaseerd. Zoals eerder vermeld, is de beste preventieve strategie een strategie die behandeling geeft aan vrouwen die het nodig hebben, en geen behandeling aan vrouwen die het niet nodig hebben. We adviseren aanpassing van de huidige richtlijn en pleiten voor de combinatiestrategie als optimale preventiestrategie ter preventie van perinatale GBS-ziekte in Nederland.

In theorie heeft deze combinatie van zowel op screening als op risicofactoren gebaseerde strategie (de combinatiestrategie) het laagste 'number needed to treat', dat wil zeggen slechts 47 zwangere vrouwen moeten tijdens de bevalling intraveneus antibiotica krijgen om één geval van GBS-ziekte te voorkomen. Er is een gelijk percentage onbeschermd zuigelingen in vergelijking met de risicofactor strategie. Echter, het grote voordeel van de combinatiestrategie is dat de GBS-status altijd bekend is. Dit maakt het mogelijk dat zorgverleners extra alert zijn bij baby's van GBS-positieve moeders die geen antibiotica kregen tijdens de bevalling omdat er geen risicofactor was. Ouders van deze pasgeborenen kunnen extra worden geïnformeerd en instructies krijgen om op te tekenen van GBS-EOD te letten. Deze combinatie strategie zal niet interfereren met het huidige Nederlandse verloskundige systeem en zal niet leiden tot extra ziekenhuisverwijzingen.



## Toekomstperspectieven en richtingen van onderzoek

Dit proefschrift draagt bij aan de informatie die nodig is voor het opstellen van een optimale preventiestrategie voor GBS-EOD.

Hoewel er veel vooruitgang is geboekt in de preventie van GBS-EOD, blijven er grote en belangrijke uitdagingen bestaan. De incidentie van GBS-ziekte is afgenomen onder alle rassen en etnische groepen, maar verschillen blijven bestaan. Onderzoek gericht op een beter begrip van etnische verschillen in het optreden van GBS-infectie kan leiden tot mogelijkheden voor meer doeltreffende inspanningen met betrekking tot preventie. Voortdurend toezicht op en analyse van kinderen met GBS-EOD is nodig om handvatten te krijgen voor preventie in de toekomst. Er is nog onvoldoende onderzoek gedaan op verschillende terreinen die verband houden met GBS-preventie, zoals studies naar strategieën om GBS-EOD te voorkomen bij te vroeg geboren baby's, de rol van bacteriurie als risicofactor en de effectiviteit van de aanbevolen antibiotica bij vrouwen met penicillineallergie en hoog risico op anafylaxie. Er dienen nieuwe, goed ontworpen en goed uitgevoerde studies te worden verricht om de beste timing van prenatale kweken voor GBS te bepalen. Daartoe behoren onder meer longitudinale prospectieve cohortstudies waarbij kweken worden afgenomen tijdens verschillende momenten in de zwangerschap. Dit levert meer betrouwbare gegevens op om individuele verschillen in GBS-kolonisatie te vergelijken en meer betrouwbare conclusies te trekken uit kweekresultaten.

Door identificatie van de meest virulente GBS-stammen, kan gericht antibiotica worden gegeven aan dragers van deze specifieke GBS-stammen, waardoor het totale aantal vrouwen dat onnodig wordt behandeld tijdens de bevalling kan afnemen. De ontwikkeling van een snelle laboratoriumtest om GBS te identificeren zal mogelijk maken dat pas op het moment van de bevalling zelf getest wordt op GBS-dragerschap. Deze screeningstest voor GBS dient te bestaan uit een eenvoudige "bedside kit" die binnen een uur betrouwbaar uitsluitsel geeft over GBS-dragerschap.

Alternatieve strategieën voor preventie van GBS-ziekte dienen te blijven worden onderzocht. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan het gebruik van het vaginale ontsmettingsmiddel chloorhexidine tijdens de bevalling.

Met het besef van de tekortkomingen van alle strategieën waarbij antibiotica worden gebruikt ter preventie van GBS-ziekte, heeft als alternatief waarschijnlijk vooral vaccinatie het grootste potentieel voor de bestrijding van invasieve GBS-infectie van de pasgeborene en het jonge kind. Er zijn hierbij verschillende voordelen; vaccinatie maakt antibioticagebruik onnodig, voorkomt de noodzaak van screening en biedt bescherming tegen zowel de vroege als de latere ontstane GBS-ziekte. De ontwikkeling van GBS-vaccins is wetenschappelijk haalbaar<sup>(34)</sup> en meerdere fase II studies, ook onder zwangere vrouwen, zijn al uitgevoerd.

Praktische, juridische en zakelijke bezwaren hebben tot nu toe het verwerven van licentie voor GBS-vaccins voor gebruik tijdens de zwangerschap verhinderd. Om een effectief vaccin te kunnen ontwikkelen, is het belangrijk om het verspreidingspatroon van de voorkomende serotypen in alle delen van de wereld te volgen, zodat gezorgd kan worden dat een globaal GBS-vaccin de meest relevante componenten bevat.<sup>(35)</sup> Een vaccinatieprogramma is alleen effectief als de gehele doelgroep wordt bereikt en dit zal een voortdurende uitdaging zijn voor iedereen die betrokken is bij de preventie van ziekten.

De introductie van een Nederlandse landelijke richtlijn voor de preventie van GBS-EOD in 1998 resulteerde in een lichte daling van de incidentie van bewezen GBS-EOD, maar niet in een daling van ernstige morbiditeit en mortaliteit. Recente informatie toont zelfs toename van het aantal gevallen van GBS-sepsis per jaar. Het is dus duidelijk dat de huidige Nederlandse richtlijn niet effectief genoeg is en dat de ontwikkeling van een nieuwe strategie om GBS-EOD te voorkomen gerechtvaardigd is, in het bijzonder met betrekking tot het feit dat de perinatale sterfte in Nederland hoog is in vergelijking met andere Europese landen.<sup>(25)</sup> Tot een veilig en werkzaam vaccin is ontwikkeld en kan worden gebruikt, moet onderzoek in Nederland zich richten op kosteneffectiviteit van verschillende preventiestrategieën, waaronder het gebruik van vaginale chloorhexidine spoeling in vergelijking met intraveneuze antibiotica voor GBS-dragers tijdens de bevalling. Kinderen met GBS-EOD in Nederland moeten worden geanalyseerd om toekomstige preventie te verbeteren. Door de evaluatie van en discussie over bestaande richtlijnen en het geven van hoge prioriteit aan de zoektocht naar de beste preventiestrategie voor GBS-EOD, moet het mogelijk zijn om verdere daling van groep B streptokokkenziekte in Nederland te bewerkstelligen.

## REFERENCE LIST

1. Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. *Clin Microbiol Rev* 1998 Jul;11(3):497-513.
2. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Nov;30(11):937-41.
3. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AK, Cousens S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012 Feb 11;379(9815):547-56.
4. Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R, Kliucinskas M, Maleckiene L, Nadisauskiene R. Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(3):260-71.
5. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002 Aug 16;51(RR-11):1-22.
6. Lewin EB, Amstey MS. Natural history of group B streptococcus colonization and its therapy during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981 Mar 1;139(5):512-5.
7. Hoogkamp-Korstanje JA, Gerards LJ, Cats BP. Maternal carriage and neonatal acquisition of group B streptococci. *J Infect Dis* 1982 Jun;145(6):800-3.
8. Hansen SM, Ulbjerg N, Kilian M, Sorensen UB. Dynamics of *Streptococcus agalactiae* colonization in women during and after pregnancy and in their infants. *J Clin Microbiol* 2004 Jan;42(1):83-9.
9. Pylipow M, Gaddis M, Kinney JS. Selective intrapartum prophylaxis for group B streptococcus colonization: management and outcome of newborns. *Pediatrics* 1994 Apr;93(4):631-5.
10. de Cueto M, Sanchez MJ, Molto L, Miranda JA, Herruzo AJ, Ruiz-Bravo A, et al. Efficacy of a universal screening program for the prevention of neonatal group B streptococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995 Sep;14(9):810-2.
11. Hickman ME, Rench MA, Ferrieri P, Baker CJ. Changing epidemiology of group B streptococcal colonization. *Pediatrics* 1999 Aug;104(2 Pt 1):203-9.
12. Lim DV, Morales WJ, Walsh AF, Kazanis D. Reduction of morbidity and mortality rates for neonatal group B streptococcal disease through early diagnosis and chemoprophylaxis. *J Clin Microbiol* 1986 Mar;23(3):489-92.
13. Adriaanse AH, Kollee LA, Muijtjens HL, Nijhuis JG, de Haan AF, Eskes TK. Randomized study of vaginal chlorhexidine disinfection during labor to prevent vertical transmission of group B streptococci. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995 Aug;61(2):135-41.
14. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD007467.
15. Itakura A, Kurauchi O, Morikawa S, Matsuzawa K, Mizutani S, Tomoda Y. A prospective study on the relationship between intrapartum maternal group-B streptococcal concentration and signs of infection in neonates. *J Obstet Gynaecol Res* 1996 Apr;22(2):101-5.
16. Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. *BMJ* 2002 Aug 10;325(7359):308.
17. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* 1986 Jun 26;314(26):1665-9.
18. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010 Nov 19;59(RR-10):1-36.
19. Schuchat A. Group B streptococcus. *Lancet* 1999 Jan 2;353(9146):51-6.
20. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. *N Engl J Med* 2009 Jun 18;360(25):2626-36.

21. Verani JR, Schrag SJ. Group B streptococcal disease in infants: progress in prevention and continued challenges. *Clin Perinatol* 2010 Jun;37(2):375-92.
22. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn: Guidelines for prevention of group B streptococcal (GBS) infection by chemoprophylaxis. *Pediatrics* 1992 Nov;90(5):775-8.
23. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011 May;127(5):817-26.
24. Trijbels-Smeulders M, de Jonge GA, Pasker-de Jong PC, Gerards LJ, Adriaanse AH, van Lingen RA, et al. Epidemiology of neonatal group B streptococcal disease in the Netherlands before and after introduction of guidelines for prevention. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007 Jul;92(4):F271-F276.
25. Mohangoo AD, Buitendijk SE, Hukkelhoven CW, Ravelli AC, Rijninks-van Driel GC, Tamminga P, et al. [Higher perinatal mortality in The Netherlands than in other European countries: the Peristat-II study]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008 Dec 13;152(50):2718-27.
26. Blaschke AJ, Pulver LS, Korgenski EK, Savitz LA, Daly JA, Byington CL. Clindamycin-resistant group B Streptococcus and failure of intrapartum prophylaxis to prevent early-onset disease. *J Pediatr* 2010 Mar;156(3):501-3.
27. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008 May 7;299(17):2056-65.
28. Muller AE, Valkenburg-van den Berg AW, Kreft D, Oostvogel PM, Sprij AJ, van Belkum A. Low rate of carriage of macrolide-resistant group B streptococci in pregnant women in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 Mar;137(1):17-20.
29. Castor ML, Whitney CG, Como-Sabetti K, Facklam RR, Ferrieri P, Bartkus JM, et al. Antibiotic resistance patterns in invasive group B streptococcal isolates. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2008;2008:727505.
30. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* 1999 Jun;103(6):e77.
31. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics* 2005 May;115(5):1240-6.
32. Easmon CS, Hastings MJ, Neill J, Bloxham B, Rivers RP. Is group B streptococcal screening during pregnancy justified? *Br J Obstet Gynaecol* 1985 Mar;92(3):197-201.
33. Goodman J, Berg R, Gribble R, Meier P, Fee SC, Mitchel P. Longitudinal Study of Group B Streptococcus Carriage in Pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1997;5:237-43.
34. Heath PT, Feldman RG. Vaccination against group B streptococcus. *Expert Rev Vaccines* 2005 Apr;4(2):207-18.
35. Johri AK, Paoletti LC, Glaser P, Dua M, Sharma PK, Grandi G, et al. Group B Streptococcus: global incidence and vaccine development. *Nat Rev Microbiol* 2006 Dec;4(12):932-42.

