

SCREENING FOR GBS

Revideret i henhold til diskussion på Sandbjergmødet 2004

ARBEJDSGRUPPENS MEDLEMMER

Merete Hein, Rikke B. Helmig, Tine Brink Henriksen, Jens Langhoff-Roos, Nini Møller, Jens Svare (tovholder)

DEFINITION-FOREKOMST

GBS=Gruppe B streptokokker=beta-hæmolytiske streptokokker= Streptococcus agalactiae
Ved terminen er cirka 10 % af danske gravide kvinder koloniserede med GBS i cervix (1), mens 1-3% af gravide har GBS i urinen (2,3). Perinatal transmission af GBS til barnet forekommer gennemsnitligt hos ca. 50% af koloniserede fødende; 1% af eksponerede børn får "early-onset" neonatal infektion (sepsis, meningitis, pneumoni), færre børn får "late-onset" neonatal infektion (meningitis, arthritis, osteomyelitis)(4). GBS er den hyppigste årsag til "early-onset" neonatal infektion.

FORSLAG TIL GUIDELINE

Nedenstående gælder udelukkende profylaktiske tiltag mod early-onset neonatal GBS infektion

Antepartum antibiotikabehandling

Tilfældigt *fund af GBS i podning fra vagina/cervix* behandles ikke, men ved selve fødslen kan man overveje at give iv penicillin som anført nedenfor.

Fund af GBS i urindyrkning (uanset mængde) bør behandles med. penicillin peroralt 1 mio. IE x 3 dagligt i seks dage, og ved selve fødslen bør der gives iv penicillin som anført nedenfor.

Intrapartum antibiotikaprofylakse

1. Ingen screening - intrapartum antibiotika til fødende med risikofaktorer

- Den fødende har tidligere født et barn med invasiv GBS infektion
- Den fødende har haft GBS bakteriuri i nuværende graviditet
- Gestationsalder ved fødsel < 37 uger (evt. < 35 uger)
- Den fødende har vandafgang ≥ 18 timer
- Den fødende har temperatur $\geq 38,0$ °C

Under selve fødslen (orificium > 4 cm) gives:

Penicillin 5 mio. IE iv initialt + 2 mio. IE hver 4. time indtil fødslen.

Ved tidligere type I penicillin allergisk reaktion: erytromycin 1 gram iv hver 6. time eller clindamycin 900 mg iv hver 8. time indtil fødslen. Ved resistens overfor erytromycin/clindamycin: vancomycin 1 gram iv hver 12. time indtil fødslen
 Ved andre typer penicillin allergi: cefuroxim iv 1,5 gr hver 8. time.

Ved mistanke om klinisk intrauterin infektion (klinisk chorioamnionitis) er der behov for en mere intensiv bredspektret antibiotisk behandling (Sandbjerg guideline om intrapartum feber).

Alternativt kan følgende regime overvejes:

2. Antepartum screening - intrapartum antibiotika til GBS positive (+ visse risikogrupper)

- Ingen grund til screening hvis kvinden tidligere har født et barn med invasiv GBS infektion, eller hvis den fødende har haft GBS bakteriuri i nuværende graviditet Disse kvinder bør have intrapartum antibiotika på grund af høj risiko for neonatal infektion.
- Alle andre gravide podes for GBS fra nedre del af rectum og vagina ved GA 35-37 uger. Dyrkning på selektivt medie øger detektionsraten. Ved tidligere type I penicillin allergisk reaktion anbefales resistensbestemmelse.
- Hvis en af prøverne er positive skal den fødende have intrapartum antibiotika. Hvis der går mere end 5 uger til fødslen bør screening gentages
- Hvis prøven ikke er taget eller svaret mangler, og kvinden føder < 37 uger, har vandafgang \geq 18 timer eller temperatur $\geq 38,0^\circ \text{C}$ under fødslen gives intrapartum antibiotika.

Behandlingsregime som ovenfor.

Undersøgelse og behandling af nyfødte - ved risikofaktorer eller positiv GBS dyrkning hos moderen

Barnet har kliniske tegn til infektion

Diagnostik og behandling på børneafdeling

Barnet har ikke kliniske tegn til infektion

Kvinden har fået ≥ 2 doser intrapartum antibiotika og GA ≥ 35 : Barnet observeres i mindst 48 timer på barselgang

Kvinden har fået ≥ 2 doser intrapartum antibiotika og GA < 35: Der tages CRP, leukocytal, differentialtælling samt trombocytter, og barnet observeres i mindst 48 timer paa hospital

Kvinden har fået < 2 doser intrapartum antibiotika: Der tages CRP, leukocytal, differentialtælling samt trombocytter, og barnet observeres i mindst 48 timer paa hospital

BAGGRUND

PERINATALE KOMPLIKATIONER SOM FØLGE AF GBS KOLONISATION

Kolonisation med GBS i uro-genitaltractus hos gravide har været korreleret til blandt andet fosterdød, præterm fødsel, chorioamnionitis, postpartum endometritis og neonatale infektioner (4,5).

"Early-onset" neonatal infektion optræder inden for den første leveuge og skyldes oftest perinatal smitte med GBS. "Late-onset" optræder senere og skyldes formentlig perinatal transmission eller nosokomial smitte (4,5).

Incidens rate af "early-onset" neonatal GBS infektion i Danmark var i 1995 0,6/1000 levendefødte, men har siden 1997 ligget på 0,1-0,3/1000 levendefødte (6). Incidensen af "early-onset" neonatal GBS infektion har også været faldende i USA gennem 1990'erne fra ca. 1,5/1000 levendefødte til ca. 0,5 per 1000 levende-fødte (7). Dette fald er sket samtidig med en øget overvågning og intervention mod neonatal GBS infektion.

Faktorer der øger risikoen for neonatal infektion er: maternel GBS kolonisation (specielt "heavy" koloniseringsgrad), tidligere født barn med neonatal GBS infektion, GBS-bakteriuri, præterm fødsel, vandafgang ≥ 18 timer, temperatur $\geq 38,0$ °C under fødslen (7,8). I følge en oversigtsartikel øges risikoen for neonatal GBS infektion med faldende gestationsalder, men risikoen er tilsyneladende ikke statistisk signifikant øget ved GA 34-36 uger (8). Risikoen for neonatal GBS infektion øges med varigheden af vandafgang og er signifikant efter 18-20 timer (8).

DIAGNOSTIK

GBS kan isoleres fra cervix, vagina, rectum, urethra og urin. CDC anbefaler, at dyrkninger tages fra introitus og rectum, og at der anvendes selektive dyrkningsmedier, som øger detektionsraten og mindsker risikoen for "overvækst" af andre mikrober (7). Nye hurtigmetoder til detektion af GBS synes ikke at være tilstrækkeligt præcise (7).

PROFYLAKSE MOD GBS GRAVIDITETSKOMPLIKATIONER

Et studie har fundet, at **antepartum** antibiotikaprofylakse ved GBS i urin hos asymptomatiske gravide kan reducere hyppighed af præterm fødsel (3), men et andet større studie har ikke fundet nogen effekt af antibiotika ved genital GBS kolonisation (9). Tidlig screening/antibiotikaprofylakse kan ikke anbefales på dette grundlag.

PROFYLAKSE MOD NEONATAL GBS INFEKTION

Antibiotikabehandling

Antibiotikabehandling af GBS-bærere **før fødsels start** kan ikke reducere den gravides kolonisation med GBS på fødselstidspunktet eller mindske risikoen for en efterfølgende neonatal GBS infektion (10). Ifølge en meta-analyse af fem randomiserede studier kan **intrapartum antibiotikaprofylakse** til kvinder, der er koloniserede med GBS på fødselstidspunktet, reducere perinatal transmission af GBS til barnet og forekomsten af tidlig neonatal GBS infektion (OR 0,17 95%CI 0,07-0,39) (11). Den metodologiske kvalitet af studierne er relativt dårlig. Der blev anvendt forskellige metoder til at detektere GBS kolonisation, og ingen af studierne var blindede. Et af studierne inkluderede udelukkende gravide med præterm veaktivitet eller langvarig vandafgang, mens de andre studier inkluderede gravide med og uden risikofaktorer. I et studie blev de nyfødte i antibiotikagruppen behandlet med antibiotika indtil der var svar på podninger.

Undersøgelles- og behandlingsregimer under graviditet/fødsel

Problemet er at få identificeret de gravide der er koloniserede med GBS på fødselstidspunktet, hvor smitten til fostret sker. Forekomsten af GBS veksler igennem graviditeten, og for at en podning skal sige noget om moderens status ved fødslen, skal prøven tages så sent i graviditeten som muligt (7).

CDC/ACOG (5,12) foreslog i 1996 to ligeværdige regimer:

1) Hvis kvinden tidligere har født et barn med GBS infektion eller har haft GBS bakteriuri i nuværende graviditet gives altid intrapartum antibiotika. Andre kvinder podes for GBS fra rectum og vagina ved GA 35-37 uger. Hvis prøven er positiv skal kvinden have intrapartum antibiotika. Hvis prøven ikke er taget eller svaret mangler, og kvinden føder præterm, har vandafgang ≥ 18 timer eller temperatur $\geq 38,0$ °C under fødslen gives intrapartum antibiotika.

2) Ingen podning. Hvis kvinden tidligere har født et barn med GBS infektion, har haft GBS bakteriuri, føder præterm, har vandafgang ≥ 18 timer eller temperatur $\geq 38,0$ °C under fødslen gives intrapartum penicillin uanset den gravides GBS bærerstatus.

Det skal bemærkes at regimet i screeningsgruppen ikke kun er baseret på screening, idet kvinder med visse risikofaktorer rutinemæssigt behandles med antibiotika.

Modelberegninger har vist at screeningsregimet kan forebygge 78-86% og risikoregimet 41-69% af alle tidlige neonatale GBS infektioner (13,14). I screeningsregimet behandles 27-30 % og i risikoregimet 15-18 % af alle fødende (14,15).

Effekten af de enkelte regimer er blevet undersøgt i en række retrospektive studier (16-20), som har påvist et fald i hyppigheden af early onset neonatal infektion på op til 86% (18) efter introduktion af regimerne (Tabel I). Effekten af de to regimer er blevet sammenlignet i studier, hvor man har undersøgt hyppigheden af early onset neonatal infektion først under det ene regime og herefter under det andet regime (21-25). De fleste har vist, at regimet baseret på universel screening er mest effektivt (Tabel II). En ny stor retrospektiv kohorte undersøgelse viste også, at risikoen for neonatal GBS infektion var signifikant lavere ved screeningsregimet end ved risikoregimet (RR 0,46 95%CI 0,36-0,60) (26). Det skal bemærkes, at i screeningsgruppen fik kvinder, som havde født et barn med GBS infektion, havde haft GBS bakteriuri eller fik feber under fødslen, rutinemæssigt antibiotika uanset podningssvar. Det er uklart på hvilket tidspunkt i graviditeten, der rent faktisk blev foretaget screening for GBS. Forfatterne anfører, at der var to hovedårsager til at screeningsregimet var mere effektivt: flere i screeningsgruppen blev behandlet med intrapartum antibiotika, og der fandtes GBS hos mange gravide uden risikofaktorer. Der foreligger ingen randomiserede kontrollerede undersøgelser af effekten af ovennævnte regimer.

Tabel I Forekomst af tidlig neonatal GBS infektion ved de enkelte regimer

Reference	Regime	Neonatal GBS før regime	Neonatal GBS efter regime
Factor	Risiko	1,7/1000	0,2/1000
Lieu	Risiko	1,3/1000	0,8/1000
Lin	Risiko	?	1,6/1000
Levine	Risiko	1,7/1000	0/3730
Garland	Screening	1/1000	0,5/1000

Tabel II Forekomst af tidlig neonatal GBS infektion ved de to regimer

Reference	Regime	Neonatal GBS ved screening	Neonatal GBS ved risiko
Hafner	Screening/risiko	4/3704	20/3700
Main	Screening/risiko	0/9304	1,1/1000
Gilson	Screening/risiko	0/3164	1,5/1000
Locksmith	Screening/risiko	1,4/1000	1,9/1000
Reisner	Screening/risiko	2/9932	9/8188
Schrag	Screening/risiko	0,3/1000	0,7/1000

I 2002 har CDC/ACOG ændret deres rekkommendationer (7,27), idet de nu anbefaler universel screening for vaginal og rektal GBS kolonisation ved 35-37 ugers gestationsalder. Hvis prøven ikke er taget eller svaret mangler, og kvinden føder < 37 uger, har vandafgang ≥ 18 timer eller temperatur $\geq 38,0^\circ\text{C}$ under fødslen gives intrapartum antibiotika. Hvis kvinden tidligere har født et barn med invasiv GBS infektion, eller hvis den gravide har haft GBS bakteriuri i nuværende graviditet, kan podning undlades, da disse kvinder bør have intrapartum antibiotika.

I 2003 har RCOG (15) udgivet nye retningslinjer for forebyggelse af neonatal GBS infektion. Podning for GBS anbefales ikke, men der anbefales intrapartum antibiotikaprofylakse med penicillin ved følgende risikofaktorer: tidligere fødsel af et barn med GBS infektion og GBS bakteriuri i nuværende graviditet. Desuden kan antibiotikaprofylakse overvejes ved præterm fødsel, vandafgang ≥ 18 timer, temperatur $\geq 38,0^\circ\text{C}$ under fødslen samt ved tilfældigt fund af GBS (15). Indikationen for profylakse styrkes, hvis der forekommer to eller flere risikofaktorer samtidigt.

Samlet vurdering af undersøgelses/behandlingsregimer

Screenings-regimet er tilsyneladende mere effektivt end risikoregimet. GBS positive uden risikofaktorer bliver behandlet. Gravide med høj risiko for neonatal GBS infektion skal ikke screenes. En del gravide føder før der er screenet for GBS ved GA 35 uger, eller før der er svar på podningerne. Screeningsregimet er mere kompliceret og ressourcerekrævende end risikoregimet. Der kan være problemer med at få svar på podninger. CDC anbefaler, at der anvendes en ny selektiv dyrknings-teknik. Regimet vil kræve en ændret organisation af svangreomsorgen. I risikoregimet overbehandles de gravide med risikofaktorer, der ikke er koloniserede med GBS. Denne gruppe har formentlig en relativt lav risiko for neonatal GBS infektion. Det kan diskuteres om det er rimeligt at behandle alle der føder < 37 uger eller har vandafgang ≥ 18 timer.

Bivirkninger ved intrapartum antibiotika

Der er ikke blevet observeret nogen GBS stammer med resistens overfor penicillin eller ampicillin, men et øget antal med resistens overfor erytromycin og clindamycin (7) Der er ikke blevet observeret nogen generel stigning i antallet af neonatale infektioner der skyldes andre agentia end GBS (7), men der er observeret et øget antal E.coli stammer der er resistente overfor ampicillin. CDC anbefaler at man fortsat er opmærksom på resistensudvikling og superinfektioner. Man skal følge resistensudviklingen i ens eget land, da antibiotikapolitikken varierer meget fra land til land. Dette vil afspejles i resistensforhold, der kun gælder nationalt.

Intrapartum profylakse med penicillin medfører en beskedent risiko for alvorlig anafylaksi (1/10.000) (15) og andre allergiske reaktioner. Komplikationer burde kunne begrænses, da behandlingen gives under overvågning på fødegangen.

Klorhexidinskylning af vagina

Klorhexidinskylning af vagina under fødslen kan eventuelt være et alternativ til antibiotikaproylakse. I en svensk undersøgelse (28) fandt man, at klorhexidin skylning reducerede indlæggelseshyppigheden for børn født af mødre der var bærere af GBS. I en randomiseret undersøgelse medførte klorhexidin skylning en signifikant reduceret transmission af GBS fra mor til barn, en reduceret forekomst af tidlig neonatal infektiøs morbiditet (specielt GBS infektioner) samt reduceret forekomst af postpartum feber hos moderen sammenlignet med skylning med saltvand (29). I et italiensk studie blev fødende ved termin med positiv vaginalpodning for GBS randomiseret til enten skylning af vagina med klorhexidin eller parenteral ampicillin hver 6. time. Neonatal kolonisering med GBS var ikke signifikant forskellig, mens kolonisering med E.coli var signifikant reduceret i gruppen der fik klorhexidin (30). Klorhexidin skylning kan dog næppe erstatte antibiotikaproylakse hos fødende med risikofaktorer for neonatal GBS infektion (29,30).

Vaccination mod GBS

I starten af 1970'erne påviste flere kliniske studier, som bla. Baker et al. (31), at der eksisterede en korrelation mellem maternel antistof mangel ved fødslen og modtagelighed overfor neonatal GBS infektion, samt at nyfødte, hvis mødre havde en høj titer af anti-GBS antistoffer sjældent blev inficerede (31). På dette tidspunkt var GBS sygdom i USA et stigende problem, og man søgte alternative behandlinger frem for traditionel antibiotikaterapi. Man har siden da forsøgt, at fremstille en vaccination imod GBS til brug for kvinder i den fødedygtige alder til beskyttelse af det ufødte barn (32). Dette er fortsat relevant, da alvorlig GBS sygdom nu udover de gravide og nyfødte også rammer ikke gravide og raske, og man har set tiltagende resistensproblemer blandt andet i USA.

Ved en vaccination af gravide kvinder vil man få en meget effektiv profylaktisk strategi i forebyggelsen af neonatal GBS infektion, da det vil stimulere transplacental transfer af GBS-specifikke antistoffer fra mor til foster, således at der sker en betydelig forøgelse af niveauet af beskyttende antistoffer ved fødselstidspunktet. Alle kliniske isolater af Gruppe B streptokokker indeholder en polysakkarid kapsel med ni kapsulære serotyper, som har betydning for GBS virulens. Tidligere vaccinationsstudier har dog været ineffektive, da kapslen ikke er immunogen nok, og på grund af for stor antigen variation overfor GBS. Nyere vaccinationstudier baserer sig på både kapslen og overfladeproteinerne på GBS, som er mere immunogene. Immuniserede dyr (mus) har i forsøg overlevet injektion af letale doser af virulente GBS stammer (33), og andre specifikke antistoffer er fundet at kunne krydse placenta og dermed opnå beskyttende immunitet mod GBS infektioner (34).

Podning/antibiotikabehandling af barnet

Early onset neonatal GBS infektion opstår så tidligt efter fødslen, at overfladepodning ikke er relevant: 90% af alle tilfælde er klinisk evidente før 12-24 timer efter fødslen, ligesom stort set alle de fatale tilfælde har afspillet sig før 24 timer efter fødsel. Behandling af barnet vil afhænge af forekomst af ovennævnte risikofaktorer og maters GBS status (hvis kendt) og antallet af doser af penicillin administreret intrapartum, idet én dosis givet mindre end 4 timer inden barnets fødsel ikke kan betragtes som tilstrækkelig profylakse (7).

DOKUMENTATION

1. Boris J. Personlig meddelelse.
2. Møller M, Thomsen AC, Borch K, Dinesen K, Zdravkovic M. Rupture of fetal membranes and premature delivery associated with group B streptococci in urine of pregnant women. *Lancet* 1984; ii: 69-70.
3. Thomsen AC, Mørup L, Hansen KB. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet* 1987; i: 591-3.
4. Johnson SR, Galask RP. Group B streptococcal disease. *Clin Obstet Gynaecol* 1983; 10: 105-21.
5. Centers for disease control and prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: A public health perspective. *MMWR* 1996; 45: 1-24
6. Ekelund K & Konradsen HB. Invasiv gruppe B streptokokinfektion hos nyfødte i Danmark, 1984-99. *Nyt om Mikrobiologi* 2001; 55: 3-6
7. Centers for disease control and prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised guidelines from CDC. *MMWR* 2002; 51:No. RR-11.
8. 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 June; 103 (6): e77.
9. Klebanoff MA, Regan JA, Rao AV, Nugent RP, Blackwelder WC, Eschenbach DA et al. Outcome of the vaginal infections and prematurity study: Results of a clinical trial of erythromycin among pregnant women colonized with group B streptococci. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1540-5.
10. Smaill F. Antepartum antibiotics for group B streptococcal colonisation. In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, editors. *The Cochrane Pregnancy & Childbirth database; Issue 1*. Oxford: Update Software.1995.
11. Smaill F. Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonisation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2003*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
12. ACOG committee opinion. Prevention of early-onset Group B streptococcal disease in newborns. *Int J Obstet Gynecol* 1996; 54: 197-205.
13. Rosenstein NE, Schuchat A, for the neonatal group B streptococcal disease study group. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 901-6.
14. Rouse DJ, Goldenberg RL, Cliver SP et al. Strategies for the prevention of early-onset group B streptococcal sepsis: A decision analysis. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 483-94.
15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Prevention of early onset group B streptococcal disease. Guideline No. 36. November 2003.
16. Factor S, Levine OS et al. Impact of a risk-based prevention policy on neonatal group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1568-71.
17. Lieu TA, Mohle-Boetani JC et al. Neonatal group B streptococcal infection in a managed care population. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 21-7.
18. Lin FYC, Brenner RA et al. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1204-10.
19. Levine EM, Ghai V, Barton JJ and Strom CM. Intrapartum antibiotic prophylaxis increases the incidence of Gram-negative neonatal sepsis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999; 7: 210-3

20. Garland SM & Fliegner JR. Group B streptococcus (GBS) and neonatal infections: The case for intrapartum chemoprophylaxis. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1991; 31 (2): 119-122.
21. Hafner E, Sterniste W, et al. Group B streptococci during pregnancy: A comparison of two screening and treatment protocols. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 677-81.
22. Main EK & Slagle T. Prevention of early-onset invasive neonatal group B streptococcal disease in a private hospital setting: The superiority of culture-based protocols. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1344-54.
23. Gilson GJ, Christensen F et al. Prevention of group B streptococcus early-onset neonatal sepsis: Comparison of of the Center for disease control and prevention screening-based protocol to a risk-based protocol in infants at greater than 37 weeks'' gestation.
24. Locksmith GJ, Clark P, Duff P. Maternal and neonatal infection rates with three different protocols for prevention of group B streptococcal disease. . *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 416-22.
25. Reisner DP, Haas MJ et al. Performance of a group B streptococcal prophylaxis protocol combining high-risk treatment and low-risk screening. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1335-43.
26. Schrag SJ, Zell ER, Roome LR et al. A population-based comparison of strategies to prevent early onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002 Jul 25; 347(4): 233-9.
27. ACOG committee opinion. Prevention of early-onset Group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1405-12.
28. Burman LG, Christensen P, Christensen K, Fryklund B, Helgesson AM, Svenningsen NW, Tullus K. Prevention of excess neonatal morbidity associated with group B Streptococci by vaginal chlorhexidine disinfection during labour. *Lancet* 1992; 340: 65-9
29. Stray-Pedersen B, , Bergan T., Hafstad A, Normann E, Grogaard J, Vangdal M. Vaginal disinfection with chlorhexidine during childbirth. *Int J Antimicrob Agents* 1999 Aug; 12 (3): 245-51.
30. Fachinetti F, Piccinini F, Mordini B, Volpe A. Chlorhexidine vaginal flushings versus systemic ampicillin in the prevention of vertical transmission of group B streptococcus, at term. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 84-8.
31. Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infections. *N Engl J Med* 1976; 294: 753-6.
32. Baker CJ, Rench MA, Edwards MS et al. Immunization of pregnant women with a polysaccharide vaccine of group B streptococcus. *N Engl J Med* 1988; 319: 1180-5.
33. Erdogan S, Fagan PK, Talay SR et al. Molecular analysis of group B protective surface protein, a new cell surface protective antigen of group B streptococci. *Infect Immun* 2002; 70(2):803-811.
34. Martin D, Rioux S et al. Protection from Group B Streptococcal Infection in neonatal mice by maternal immunization with recombinant sip protein. *Infec and Immun* 2002; 4897-4901 .