

# Preventie van perinatale groep-B-streptokokkenziekte

A.H. ADRIAANSE, L.J. GERARDS

De groep-B-streptokok is sinds de jaren zeventig bekend als een belangrijke perinatale pathogeen, vooral voor de neonaat. Bij het ontstaan van de vroege vorm van neonatale sepsis door groep-B-streptokokken speelt verticale transmissie een centrale rol. Risicofactoren voor de vroege vorm van neonatale ziekte door groep-B-streptokokken zijn bekend. Diagnostiek naar maternaal dragerschap geschiedt het best door met één wattenstok materiaal af te nemen van achtereenvolgens introïtus vaginae en rectum en dit te kweken in een selectief medium. De huidige sneltests kunnen niet worden aangeraden wegens beperkte sensitiviteit. Het grootschalige gebruik van vaginale desinfectie met chloorhexidine heeft (vooralsnog) geen plaats verworven in de preventie. Intraveneuze profylactische toediening van een antibioticum aan moeder tijdens de baring is bewezen effectief. Mogelijk zal in de toekomst immunoprofylaxe belangrijk worden.

Preventieve strategieën zijn gebaseerd op screening op maternaal dragerschap, het herkennen van risicofactoren of een combinatie hiervan, gevolgd door selectieve toediening van intraveneuze antibiotische profylaxe tijdens de baring. Sedert eind 1998 bestaat er in ons land een richtlijn ter preventie van perinatale groep-B-streptokokkenziekte.

## Inleiding

Groep-B-streptokokken (GBS, *Streptococcus agalactiae*) zijn sinds de jaren zeventig de belangrijkste veroorzakers van neonatale sepsis in westerse landen.<sup>1</sup> Men onderscheidt een vroege vorm ('early onset'; optredend in de eerste zeven levensdagen) en een late vorm ('late onset'; optredend na de eerste levensweek tot de leeftijd van drie maanden).<sup>2</sup> Naast neonatale infecties kunnen GBS ook maternale infecties in het kraambed veroorzaken, zij het aanzienlijk minder foudroyant dan de klassieke kraamvrouwenkoorts veroorzaakt door de groep-A-streptokok (*Streptococcus pyogenes*). Het is omstrepen of GBS een etiologische rol spelen bij het prematuur breken van de vliezen of het ontstaan van premature weeënactiviteit. GBS zijn facultatief anaërobe Gram-positieve kokken die op een bloedagarplaat een karakteristieke zone van  $\beta$ -hemolyse rond kolonies veroorzaken. Sommige stammen zullen geen hemolyse of  $\alpha$ -hemolyse veroorzaken. Op basis van de opbouw van de polysaccharidestructuur van het kapsel en de in of op de celwand tot expressie gebrachte eiwitten worden zij onderscheiden van andere serogroepen en onderverdeeld in acht GBS-serotypen.

Vroege infecties ('early onset') vormen ten minste tweederde van de gevallen van neonatale GBS-sepsis. Vroege infecties ontstaan doorgaans door verticale transmissie uit het geboortekanaal. Het merendeel van de kinderen heeft symptomen bij de geboorte en meer dan 90 procent van de gevallen wordt op de eerste levensdag gediagnosticeerd. Bij late infecties vindt besmetting plaats via horizontale of verticale transmissie. Ook deze kinderen zijn ernstig ziek. In driekwart

van de gevallen bestaat er een meningitis. Late infecties worden meestal veroorzaakt door GBS-type III.

De darm is vrijwel zeker het reservoir van GBS bij de mens. Van hieruit kan gemakkelijk verspreiding optreden naar de tractus urogenitalis. Dragerschap kan tijdelijk, intermitterend of persisterend zijn. De voorspellende waarde van antenatale kweken voor GBS-kolonisatie bij de bevalling is omgekeerd evenredig met het interval tussen diagnostiek en bevalling. Zo zijn kweken die zijn afgenomen tussen 35 en 37 weken zwangerschap zeer betrouwbaar in het voorspellen van GBS-dragerschap tijdens de bevalling. Asymptomatische kolonisatie met GBS wordt gevonden bij 10 tot 30 procent van de zwangere, afhankelijk van de bestudeerde populatie, het aantal kweken, de afnameplek en de kweekmethode. Er is geen verschil in kolonisatie tussen zwangere en niet-zwangere. In ons land ligt het percentage draagsters tussen 15 en 20 procent.<sup>3,4</sup> Van de kinderen geboren uit deze draagsters zal gemiddeld 50 procent (30-75 procent) via verticale transmissie gekoloniseerd raken. Persisterend dragerschap en zware maternale kolonisatie zijn belangrijke factoren die de transmissie bevorderen. De bij GBS-draagsters gevonden serotypen stemmen vrijwel altijd overeen met die bij hun gekoloniseerde kinderen. Van de gekoloniseerde pasgeborenen ontwikkelt één tot twee procent een ernstige infectie.

De incidenties van de vroege en late vorm van GBS-infecties zijn in Nederland niet nauwkeurig bekend. De totale incidentie van de vroege en late vorm van GBS-ziekte wordt in ons land geschat op 0,9 per 1.000 levend geboren, ofwel 150-200 gevallen op ruim 190.000 geboorten. Sinds 1 januari 1997 vindt met behulp van het Nederlands Signalerings-Centrum Kindergeneeskunde (NSCK, TNO Preventie en Gezondheid, Leiden) een uitgebreide registratie van neonatale GBS-ziekte plaats, waardoor belangrijke informatie wordt verkregen.

Terugdringen van de vroege vorm van neonatale sepsis is in principe mogelijk, maar in de praktijk moeilijk te realiseren. Preventieve strategieën vergen gecoördineerd beleid van diverse disciplines, waaronder eerste- en tweedelijns verloskunde, kindergeneeskunde en medische microbiologie.

## Risicofactoren

Van een aantal factoren is bekend of wordt aangenomen dat zij, indien GBS in het baringskanaal aanwezig zijn, het risico op een neonatale vroege infectie aanzienlijk vergroten.<sup>5</sup> De belangrijkste zijn:

- vroeggeboorte (< 37 weken zwangerschap)
- langdurig gebroken vliezen (> 18-24 uur)
- maternale koorts durante partu ( $\geq 37,8$  °C)
- zware maternale GBS-kolonisatie, waarvan een urineweg-infectie/bacteriurie door GBS tijdens de zwangerschap een uiting is
- vrouwen die eerder een kind kregen met GBS-ziekte

## Diagnostiek

Vaststellen van GBS-kolonisatie geschiedt het best door met één en dezelfde wattenstok materiaal af te nemen van de introitus vaginae en daarna uit het rectum. Rectum en introitus vaginae zijn vaker gekoloniseerd dan de cervix en bovendien blijkt verticale transmissie het hoogst bij kolonisatie van de introitus vaginae.<sup>4</sup> Speculumonderzoek is dus niet nodig.

Een selectieve kweek is de gouden standaard; niet-selectieve media verminderen de detectie met de helft of meer. Nadeel van de kweek is dat het 24 tot 48 uur duurt voordat een uitslag kan worden verkregen. Om die reden is gezocht naar snellere diagnostische methoden. Snelle testen op GBS (resultaat binnen 1/2 tot 2 uur) zijn doorgaans gebaseerd op directe identificatie van het groepspecifieke polysaccharide-antigeen door middel van latex-agglutinatie of enzym-immuno-assay. Hoewel de meningen over de waarde van deze tests in de literatuur uiteenlopen en de specificiteit hoog is, lijkt de gevoeligheid te laag om het gebruik ervan algemeen aan te bevelen.<sup>6</sup>

Het uitvoeren van een Gram-preparaat (snel, eenvoudig, goedkoop en makkelijk beschikbaar) is in dit kader ook bestudeerd, maar kan evenmin worden aangeraden vanwege de beperkte sensitiviteit.<sup>7</sup> Een minder bekende test is gebaseerd op de eigenschap van (de meeste) GBS-stammen dat zij een oranje pigment vormen, wanneer een kweekvat onder anaërobe omstandigheden in een speciaal medium wordt geïncubeerd. Deze pigmentvorming wordt echter pas zichtbaar na 6 tot 12 uur incubatie. De nieuwste methode maakt gebruik van een DNA-probe.<sup>8</sup> De sensitiviteit hiervan lijkt wat hoger te liggen dan die van de latex-agglutinatietest en het enzym-immuno-assay. Om dit te bereiken is echter een groei-amplificatiestap van een aantal uren nodig, daardoor betreft het geen snelle test in engere zin. Er is derhalve op dit moment geen goede test voorhanden.

## Preventie

### Desinfectantia

Studies naar het effect van vaginale desinfectantia ter preventie van GBS-transmissie richtten zich vooral op chloorhexidine. Vaginale desinfectie met chloorhexidine tijdens de baring is geopperd als een eenvoudig, goedkoop en veilig alternatief zonder risico op bacteriële resistentie en vrijwel zonder kans op allergische complicaties.<sup>9,10</sup> Hiermee kan een bescheiden reductie in verticale transmissie van GBS (ongeveer 17 procent) worden bereikt.<sup>4</sup> De studies laten echter nog geen definitief oordeel toe over het effect op de incidentie van neonatale sepsis. In de meest recente studie over desinfectie van het

geboortekanaal met chloorhexidine in Malawi beschrijven Taha et al. een reductie in vroeg neonatale infecties en maternale kraambedinfecties.<sup>11</sup> In een editorial van de British Medical Journal wijzen Hofmeyr en McIntyre, gezien de enorme implicaties voor het verloskundig handelen wereldwijd, op de dringende behoefte aan een grote gerandomiseerde multicenter-studie naar de effectiviteit van desinfectie van het geboortekanaal met chloorhexidine.<sup>12</sup> Wijzend op de methodologische tekortkomingen van de studie en in lijn met het gedachtegoed van de Cochrane Collaboration roept Duley in een begeleidend commentaar op tot een systematisch overzicht van alle beschikbare relevante studies met zorgvuldige controle op vormen van vooroordeel.<sup>13</sup> Als vaginale desinfectie een op wetenschappelijk bewijs gebaseerde plaats zal verwerven binnen de preventie dan zal dit zijn als basismaatregel, toepasbaar bij alle bevallingen. In aanwezigheid van risicofactoren voor een vroege neonatale infectie echter kan vaginale desinfectie de intraveneuze antibiotische profylaxe zeker niet vervangen, hooguit aanvullen.

### Antibiotica

Antibiotische behandeling van draagsters tijdens de zwangerschap is weinig adequaat omdat na het staken van de kuur vaak vaginale rekolonisatie optreedt vanuit de darm. Langdurige profylactische behandeling kan leiden tot allergische reacties, resistentie van met name andere micro-organismen en verstoring van de intestinale en vaginale flora. Een urineweg-infectie of bacteriurie door GBS tijdens de zwangerschap dient wel te worden behandeld.

Eenmalige toediening van penicilline aan neonaten uit een risicogroep is niet succesvol gebleken.<sup>14</sup>

Sinds het einde van de tachtiger jaren is in verschillende studies aangetoond dat maternale intraveneuze antibiotische profylaxe (penicilline G, amoxicilline of ampicilline) tijdens de bevalling wel het aantal neonatale infecties reduceert.<sup>15,16</sup> Dit geldt momenteel als de meest effectieve methode. De intraveneuze dosering van 2 miljoen IE penicilline G of 2 gram amoxicilline of ampicilline wordt idealiter minimaal vier uur voor de geboorte gestart, waarna iedere vier uur respectievelijk 1 miljoen IE of 1 gram wordt toegediend tot de geboorte. De profylaxe wordt als adequaat beschouwd indien minstens twee doseringen zijn toegediend. Penicilline G verdient de voorkeur vanwege het smalle spectrum met minder kans op selectie van resistente bacteriën. Bij penicilline-overgevoeligheid kan clindamycine (900 mg i.v. iedere acht uur tot de geboorte) of erytromycine (500 mg i.v. iedere zes uur tot de geboorte) worden gegeven (tabel 1).

Tabel 1. Antibiotische profylaxe bij de baring ter preventie van de vroege vorm van neonatale GBS-sepsis<sup>18</sup>

PROFYLAXE STARTEN TIJDENS ONTSLUITING (MINIMAAL VIER UUR VOOR DE GEBORTE) EN CONTINUËREN TOT DE GEBORTE				
	MIDDEL	ROUTE	STARTDOSIS	ONDERHOUD
voorkeur:	penicilline G	i.v.	2 milj. IE	1 milj. IE elke 4 uur
alternatief:	amoxicilline	i.v.	2 g	1 g elke 4 uur
of:	ampicilline	i.v.	2 g	1 g elke 4 uur
bij penicilline-allergie:				
voorkeur:	clindamycine	i.v.	900 mg	900 mg elke 8 uur
alternatief:	erytromycine	i.v.	500 mg	500 mg elke 6 uur

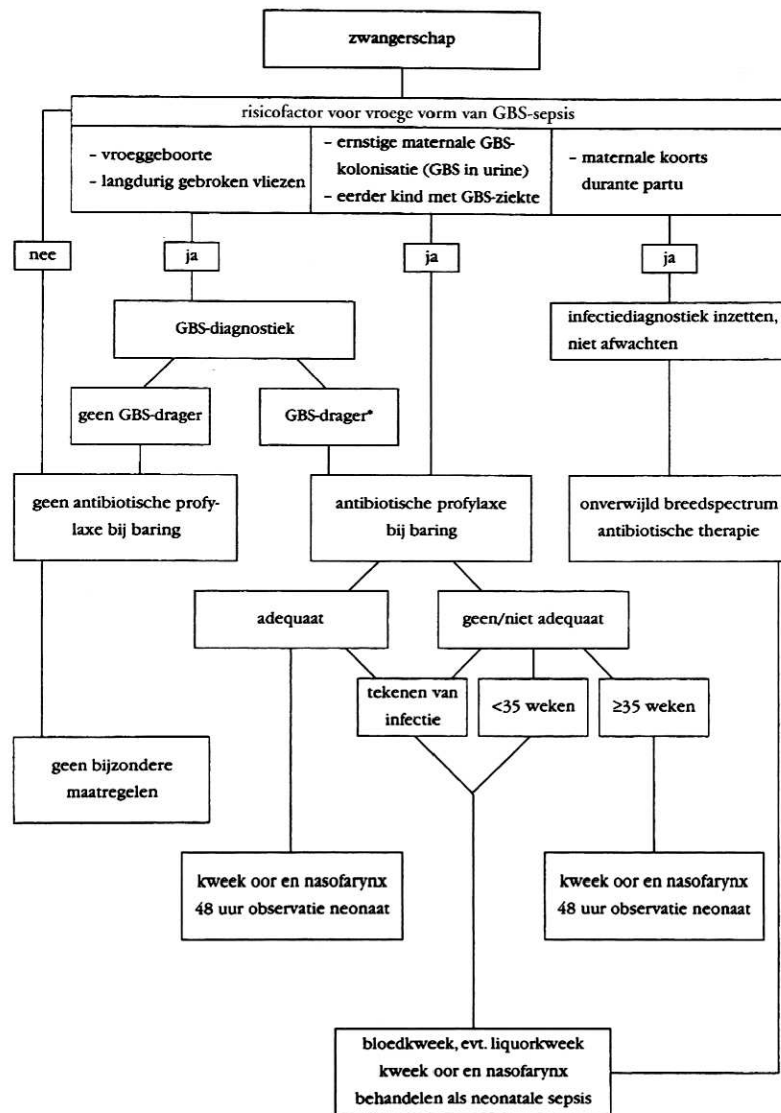
## Immunisatie

In de toekomst zal immunoprofylaxe mogelijk belangrijk worden. Een hoge spiegel antistoffen tegen GBS werkt beschermend. Deze benadering heeft als voordeel dat niet alleen bescherming tegen vroege, maar ook tegen late infecties wordt verkregen. Preconceptionele actieve immunisatie van vrouwen lijkt veelbelovend. Hierbij is de vorming van IgG-antistoffen belangrijk omdat deze transplacentair de foetus bereiken. Helaas is transplacentair transport vóór de 34<sup>e</sup> zwangerschapsweek beperkt, zodat prematuren, juist behorend tot een risicogroep, verhoudingsgewijs minder beschermd zijn. Een ander nadeel is dat niet alle vrouwen goed antilichamen vormen tegen polysaccharide-antigenen in het GBS-kapsel. Door koppeling van eiwitten aan het vaccin wordt getracht de immunogeniciteit te verhogen. Helaas is een effectief vaccin, dat bescherming geeft tegen alle GBS-serotypen, voornamelijk niet beschikbaar.<sup>17</sup>

## Richtlijn

Er bestaat internationaal geen consensus over de beste strategie ter preventie van vroege GBS-infecties. Geen van de genoemde preventieve maatregelen alléén zal neonatale GBS-ziekte kunnen uitbannen. Het te voeren beleid hangt af van lokale factoren zoals het percentage GBS-dragers en het percentage zwangeren met perinatale risicofactoren in een populatie, de organisatie van de verloskundige zorg en de lokale beschikbaarheid van laboratoriumfaciliteiten. Een te formuleren strategie is dus een keuze, die gebaseerd dient te zijn op rationaliteit, kosteneffectiviteit en de huidige kennis en mogelijkheden. Monitoring van het effect van dit beleid maakt zonodig bijsturing mogelijk. In ons land kwam eind 1998 een richtlijn tot stand op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK).<sup>18</sup>

Figuur 1. Vuistregels voor de preventie van neonatale early onset-GBS-sepsis



\* indien de baring optreedt voordat het kweekresultaat bekend is, kan op grond van de ernst van de risicofactor(en) worden geïndividualiseerd of al dan niet met antibiotische profylaxe wordt begonnen

In de literatuur worden momenteel twee strategieën ter preventie van GBS-ziekte geadviseerd.<sup>19-21</sup> De eerste strategie is gebaseerd op screening van zwangeren op GBS tussen 35 en 37 weken zwangerschapsduur en het profylactisch toedienen van een antibioticum tijdens de baring bij alle GBS-draagsters. De tweede strategie is gebaseerd op het herkennen van risicofactoren (zonder voorafgaande screening op GBS) en antibiotische profylaxe bij de risicogroepen. Rouse et al. berekenden aan de hand van een theoretisch model dat bij de eerste strategie bij 27 procent van de bevallingen profylaxe moet worden toegepast waarbij 86 procent reductie van de vroege vorm van neonatale sepsis wordt verkregen.<sup>22</sup> Met de tweede strategie ontvangt 18 procent van alle barenden profylaxe en wordt 69 procent reductie van de vroege vorm van neonatale sepsis verkregen. Qua kosteneffectiviteit ontlopen deze twee strategieën elkaar weinig.

Figuur 1 toont de vuistregels van de NVOG/NVK-richtlijn als algoritme. Gezien de relatief lage incidentie van de vroege vorm van GBS-sepsis en de organisatie van de verloskundige zorg in ons land (ongeveer 40 procent van de perinatale zorg vindt plaats in de eerste lijn!) lijkt een strategie die is gebaseerd op herkenning van risicofactoren de voorkeur te hebben. Met dit beleid wordt impliciet geaccepteerd dat de vroege vorm van neonatale GBS-sepsis kan optreden bij ontbreken van risicofactoren (zo'n 30 procent van de gevallen). Om het aantal vrouwen dat met deze strategie tijdens de baring een antibioticum ontvangt verder terug te dringen, kan bij een (dreigende) vroeggeboorte en/of bij voortijdig gebroken vliezen worden onderzocht op GBS-dragerschap, en alleen in geval van een positieve kweek profylaxe worden toegepast. Vooral bij een (dreigende) vroeggeboorte zal hier vaak voldoende tijd voor bestaan en soms ook bij voortijdig gebroken vliezen. Indien echter de baring optreedt voordat het kweekresultaat bekend is, kan op grond van de ernst van de risico-factor(en) worden geïndividualiseerd of al dan niet met antibiotische profylaxe wordt gestart. Zo neemt het risico volgens de literatuur duidelijk toe bij minder dan 35 zwangerschapsweken, en brengt het 48 uur gebroken zijn van de vliezen meer risico met zich mee dan wanneer deze 18 tot 24 uur gebroken zijn.

Zwangeren die eerder een kind met GBS-ziekte kregen en zwangeren die bekend zwaar gekoloniseerd zijn met GBS hebben in ieder geval een indicatie voor antibiotische profylaxe bij de baring. Zij hoeven dus niet te worden gekweekt. Bij klinische tekenen van chorio-amnionitis dient onverwijld en onafhankelijk van GBS-dragerschap te worden gestart met intraveneuze breedspectrum antibiotica (doorgaans amoxicilline en een aminoglycoside). In dit geval is uiteraard geen sprake van profylaxe maar van therapie.

Postpartum wordt de antibiotische profylaxe bij moeder gestaakt, tenzij er tekenen zijn van maternale infectie. In dat geval wordt zondig de antibiotische therapie gericht gewijzigd. Voor de pasgeborenen van GBS-draagsters die een indicatie hadden voor antibiotische profylaxe lijkt een gedifferentieerd vervolgsbeleid verantwoord (figuur 1). Men dient zich te realiseren dat dit vervolgsbeleid meer op empirie dan op wetenschappelijk bewijs is gebaseerd. Allereerst dient te worden vastgesteld of adequate antibiotische profylaxe tijdens de baring werd gegeven. Deze profylaxe mag adequaat worden verondersteld indien het antibioticum intraveneus in de juiste dosering minimaal vier uur vóór de geboorte (d.w.z. twee doseringen) werd toegediend. Na adequate profylaxe volstaat observatie gedurende 48 uur, waarvan minimaal 24

uur in het ziekenhuis. Er worden oppervlaktekweken afgenomen van het oor en de nasofarynx. Indien inadequate of geen profylaxe werd gegeven, wordt bij een zwangerschapsduur van 35 of meer weken gedurende 48 uur geobserveerd, waarvan minimaal 24 uur in het ziekenhuis. Er worden oppervlaktekweken afgenomen van het oor en de nasofarynx. Bij inadequate of geen profylaxe en een zwangerschapsduur van minder dan 35 weken worden een bloedkweek, kweken van oor en nasofarynx en eventueel een liquor-kweek afgenomen, en wordt behandeld als bij sepsis. Indien de bloedkweek en eventueel de liquorkweek negatief zijn en er klinisch geen infectie wordt vastgesteld, kunnen de antibiotica eerder worden gestaakt.

Indien er klinisch tekenen van infectie bestaan wordt, onafhankelijk van de profylaxe en de zwangerschapsduur, uitgebreide infectiediagnostiek ingezet en wordt behandeld als bij sepsis.

De implementatie van de landelijke NVOG/NVK-richtlijn zal worden bevorderd en gemeten door de Commissie Kwaliteit van de NVOG. Bovendien is door een onderzoeksgroep een subsidie verworven bij ZorgOnderzoek Nederland om het effect van de richtlijn te bestuderen. De reeds genoemde registratie van neonatale GBS-ziekte via het NSCK vormt hierbij een belangrijke parameter. Niet alleen kan de incidentie van GBS-ziekte hiermee (geanonimiseerd) worden gevolgd, ook de risicofactoren en het gevoerde beleid per geval van neonatale GBS-sepsis kunnen worden bestudeerd. Eventuele gefundeerde bijsturing van de richtlijn moet hierdoor in de toekomst mogelijk worden. Gezien het profylactisch gebruik van antibiotica is het ook van belang dat de totale incidentie van neonatale sepsis (ongeacht de verwekker) en eventuele veranderingen in resistentie voor antibiotica van de betrokken micro-organismen worden bijgehouden.

### Summary

Since the 1970's group B streptococcus is known as an important perinatal pathogen, especially for the neonate. Vertical transmission plays a central role in the development of neonatal early onset group B streptococcal sepsis. Risk factors for neonatal early onset group B streptococcal sepsis are known. Maternal carriage is preferably diagnosed by sampling first the vaginal introitus and then the rectum with the same cotton swab, and culturing for group B streptococci in a selective medium. The use of currently available rapid tests cannot be recommended because of low sensitivity. As yet, large scale use of vaginal chlorhexidine disinfection is not an established part of prevention. Intrapartum maternal prophylaxis with intravenous administration of an antibiotic has been proven effective. Immunoprophylaxis may prove to be a promising future strategy.

Preventive strategies are based on screening for maternal carriage, identification of risk factors or a combination of both, followed by selective intrapartum intravenous administration of an appropriate antibiotic. Since 1998 there is a guideline in the Netherlands on control of perinatal group B streptococcal disease.

*Dr. A.H. Adriaanse, gynaecoloog, Afd. Obstetrie & Gynaecologie, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam*

*Dr. L.J. Gerards, neonatoloog, Afd. Neonatologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Postbus 85090, 3508 AB Utrecht*



## Literatuur

1. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections. In: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia: Saunders, 1995:980-1054.
2. Franciosi RA, Knostman JD, Zimmerman RA. Group B streptococcal neonatal and infant infections. *J Pediatr* 1973;82:707-18.
3. Hoogkamp-Korstanje JAA, Gerards LJ, Cats BP. Maternal carriage and neonatal acquisition of group B streptococci. *J Infect Dis* 1982;145:800-3.
4. Adriaanse AH, Kollée LAA, Muijtens HL, Nijhuis JG, Haan AFJ de, Eskes TKAB. Randomized study of vaginal chlorhexidine disinfection during labor to prevent vertical transmission of group B streptococci. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;61:135-41.
5. Yancey MK, Duff P, Kubilis P, Clark P, Horn Frentzen B. Risk factors for neonatal sepsis. *Obstet Gynecol* 1996;87:188-94.
6. Adriaanse AH, Muijtens HL, Kollée LAA, Nijhuis JG, Eskes TKAB. Sensitivity of intrapartum group B streptococcal screening and in vitro comparison of four rapid antigen tests. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;56:21-6.
7. Adriaanse AH, Muijtens HL, Kollée LAA, Nijhuis JG, Hoogkamp-Korstanje JAA. Significance of Gram stain for rapid intrapartum screening for maternal carriage of group B streptococcus. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1995;3:110-5.
8. Yancey MK, Clark P, Armer T, Duff P. Use of a DNA probe for the rapid detection of group B streptococci in obstetric patients. *Obstet Gynecol* 1993;81:635-40.
9. Kollée LAA, Speyer I, Kuijck MAP van, et al. Prevention of group B streptococci transmission during delivery by vaginal application of chlorhexidine gel. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;31:47-51.
10. Burman LG, Christensen P, Christensen K, et al. Prevention of excess neonatal morbidity associated with group B streptococci by vaginal chlorhexidine disinfection during labour. *Lancet* 1992;340:65-9.
11. Taha TE, Biggar RJ, Broadhead RL, et al. Effect of cleansing the birth canal with antiseptic solution on maternal and newborn morbidity and mortality in Malawi: clinical trial. *Br Med J* 1997;315:216-9.
12. Hofmeyr GJ, McIntyre J. Preventing perinatal infections. Need for a simple, inexpensive, safe intervention that can be used routinely in all women. *Br Med J* 1997;315:199-200 [Editorial].
13. Duley L. Commentary: sources of bias must be controlled. *Br Med J* 1997;315:220.
14. Pyati SP, Pildes RS, Jacobs NM, et al. Penicillin in infants weighing two kilograms or less with early onset group B streptococcal disease. *N Engl J Med* 1983;308:1383-9.
15. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* 1986;314:1665-9.
16. Wang E, Smail F. Infection in pregnancy. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, editors. Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford: Oxford University Press, 1989;1 (Pt 5):551-5.
17. Coleman RT, Sherer DM, Maniscalco WM. Prevention of neonatal group B streptococcal infections: Advances in maternal vaccine development. *Obstet Gynecol* 1992;80:301-9.
18. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Preventie van perinatale groep B streptokokkenziekte. NVOG richtlijn 12. Utrecht: NVOG, 1998.
19. Anonymous. American College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early onset group B streptococcal disease in newborns. ACOG Committee Opinion 173. Washington DC: ACOG, 1996.
20. Anonymous. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR* 1996;45(RR-7):1-24.
21. Anonymous. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised guidelines for prevention of early onset group B streptococcal (GBS) infection. *Pediatrics* 1997;99:489-96.
22. Rouse DJ, Goldenberg RL, Cliver SP, Cutter GR, Menemeyer ST, Fargason CA Jr. Strategies for the prevention of early onset neonatal group B streptococcal sepsis: a decision analysis. *Obstet Gynecol* 1994;83:483-94.