

Statusartikel

Gruppe B-streptokokker hos nyfødte og i de første tre levemåneder

Ida Nikoline Mandic¹, Victoria Elizabeth de Knecht², Hristo Stanchev¹, Tine Brink Henriksen^{3, 4}, Emma Louise Malchau Carlsen^{2, 5} & Maren Johanne Heilskov Rytter^{1, 5}

1) Børne- og Ungeafdeling, Københavns Universitetshospital – Slagelse Sygehus, 2) Afdeling for Intensiv behandling af nyfødte og mindre børn, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet, 4) Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital 5) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2024;186:V01240022. doi: 10.61409/V01240022

HOVEDBUDSKABER

- Ubehandlet infektion med gruppe B-streptokokker (GBS) har høj morbiditet og mortalitet, og der påbegyndes derfor antibiotikabehandling hos mange nyfødte og børn < 3 mdr. pga. klinisk mistanke.
- Der arbejdes på at mindske antibiotikaforbruget til både fødende og nyfødte.
- To brede, lovende GBS-vacciner til gravide er undervejs for at beskytte børnene efter fødslen.

Infektion med gruppe B-streptokokker (GBS) hos nyfødte og i de første tre levemåneder er ubehandlet forbundet med høj mortalitet og morbiditet. Vi opsummerer her viden om risikofaktorer, profylakse, kliniske manifestationer og behandling af GBS-sygdom samt fremtidig forebyggelse.

Definition

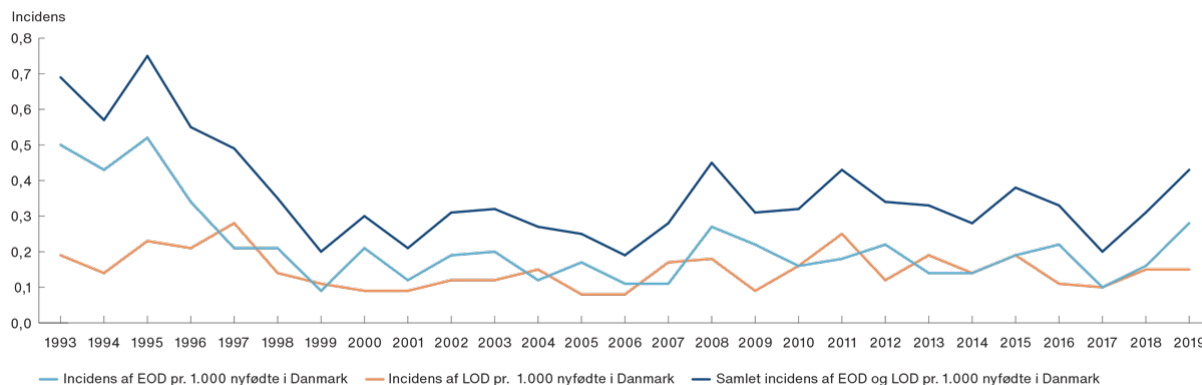
GBS-sygdom hos nyfødte defineres som fund af gruppe B-streptokokker i et ellers sterilt område, f.eks. blod, cerebrospinalvæske, led eller knogler. Man skelner i litteraturen mellem early-onset disease (EOD) og late-onset disease (LOD) med debut hhv. 0-6 dage gammel og 7-90 dage gammel.

Forekomst

I Danmark er incidensen af verificeret GBS-sygdom 0,1-0,4/1.000 nyfødte, svarende til 6-25 børn om året [1-4]. På verdensplan er den estimeret til 0,5/1.000 nyfødte [5]. Den højeste incidens ses i Afrika efterfulgt af Europa og Nordamerika og er lavest i Asien [5]. GBS er den hyppigste årsag til sepsis hos børn født til terminen, hvorimod *Escherichia coli* er hyppigst hos præmature børn [4, 6, 7].

Tidligere udgjorde EOD 75% af alle neonatale GBS-infektioner; i dag er EOD og LOD omtrent lige hyppige [2, 8, 9] (Figur 1). Dette skyldes primært faldende incidens af EOD som følge af profylaktiske antibiotika til fødende med positiv screeningstest eller GBS-risikofaktorer [2, 8-10], dog finder man i nogle studier også en let stigende incidens af LOD [3, 10].

FIGUR 1 Incidens af infektion med gruppe B-streptokokker hos nyfødte i Danmark [4, 9].
Baseret på frivillig indrapportering til Statens Serum Institut. Det anslås, at 60-70% af tilfældene i Danmark indrapporteres [3, 4, 9].



EOD = early-onset disease; LOD = late-onset disease.

Hos børn født før gestationsalder (GA) 28+0 er incidensen af GBS-sygdom (EOD og LOD) ikke væsentligt ændret over de seneste år [11].

Smitteveje og risikofaktorer

EOD opstår efter vertikal transmission fra mor til barn under fødslen [3]. Vaginal GBS-kolonisering er i Danmark fundet hos $\approx 12\%$ af gravide kvinder [1]; 30-70% af deres børn koloniseres med GBS under fødslen, og hos ca. 1% af disse udvikles EOD [12]. Kvinder med vaginal kolonisering har desuden øget risiko for at føde præterm og få behov for instrumentel forløsning eller sectio [13]. Risikoen for EOD øges ved præterm fødsel, maternel feber under fødsel, langvarig vandafgang, eller hvis kvinden tidligere har født et barn med GBS-infektion [14].

Teorier om smitteveje for LOD omfatter vertikal smitte med forsinket translokation til blodbanen og horisontal smitte fra omsorgspersoner eller plejepersonale [3, 8, 15]. Maternel kolonisering med GBS er den væsentligste risikofaktor for LOD. Derudover ses øget risiko for LOD hos præmature og hos tvillingen til et barn med LOD, hvor tvillingen har omtrent 25 gange øget risiko for smitte [5, 15].

Recidivraten for GBS-sygdom er 3% [5]. Hos mødre til børn med recidiverende LOD findes hyppigt GBS i modermælken [5, 15], og modermælk er foreslået som smitekilde. Dog er smittevejene dårligt belyst, og amning øger ikke risikoen for LOD [15]. De positive aspekter ved amning opvejer den mulige, men uklare risiko for recidiv [15].

Før tidligt fødte børn har øget risiko for at udvikle både EOD og LOD og udgør en tredjedel af GBS-tilfældene [5, 8, 13].

Kliniske manifestationer

> 80% med EOD udvikler symptomer inden for det første levedøgn; halvdelen har symptomer allerede inden for første levetime [5, 8]. LOD debuterer hyppigst i anden leveuge [5, 10, 16]. Symptomerne på EOD kan initialt være uspecifikke. Mange med EOD har respiratoriske symptomer som knirken, takypnø, indtrækninger eller iltbehov. LOD er præget af feber og neurologiske symptomer i form af irritabilitet, sløvhed og kramper, hvilket afspejler den hyppigere forekomst af meningitis. Andre mere sjældne manifestationer af LOD er arthritis, osteomyelitis og cellulitis. Ved både EOD og LOD kan der ses cirkulatoriske symptomer, dvs. marmorering, nedsat kapillærresponstid, takykardi og ikterus [2, 8, 10, 17].

Prognose og sequelae

I 1970'erne var EOD forbundet med 50% mortalitet, hvilket er faldet betydeligt, primært pga. forbedret obstetrisk og neonatal behandling og pleje [13]. Forløbet kan dog stadig være hurtigt og fatalt. I perioden 1990-2009 var dødeligheden for alle nyfødte med GBS-sygdom i Danmark 11% [2]. For tidligt fødte børn har ti gange højere mortalitet end børn født til tiden [5]. Dødsfald blandt mature børn med EOD er sjældent i Danmark [4, 13]. I en nyere undersøgelse med mere end 700.000 nyfødte født efter GA 33+0 fra højindkomstlande sås en samlet mortalitet ved GBS-sygdom på en ud af 63.165 nyfødte [18], svarende til ét barn om året i Danmark. På verdensplan er den samlede mortalitet ved GBS-sygdom estimeret til 10% med store forskelle mellem høj- og lavindkomstlande [5], og sygdommen anslås globalt at forårsage 90.000 neonatale dødsfald pr. år – de fleste i Afrika [19].

Meningitis er en alvorlig manifestation af GBS-sygdom og ses hos 5-15% af børn med EOD og \approx 30% af børn med LOD [2, 17]. Ved meningitis ses hos 30% neurologiske sequelae som mental retardering, epilepsi, hydrocefalus og cerebrale infarkter [5, 10]. Mortaliteten ved GBS-meningitis er opgjort til 5% [5].

Forebyggelse

Intrapartum antibiotikaproylaxe (IAP) til fødende med GBS kan reducere risikoen for EOD med \approx 83% [20]. I Danmark såvel som i andre lande har øget opmærksomhed på neonatal GBS-sygdom og indførelse af IAP medført faldende incidens af GBS-sygdom, især EOD, hos nyfødte [9]. Figur 1 viser incidensen af GBS-sygdom i Danmark gennem de seneste årtier.

I Danmark anvendes risikobaseret IAP rettet mod fødende med f.eks. langvarig vandafgang, præterm fødsel, feber under fødslen eller tidligere GBS i urinen. Herved modtager \approx 13% af fødende kvinder IAP [12, 14]. I andre lande, herunder USA og Finland, anbefales screening for GBS rektovaginalt hos alle gravide uanset risikofaktorer, hvilket giver lavere risiko for EOD end risikobaseret profylakse [21]. Til gengæld medfører denne strategi, at man i f.eks. Finland giver IAP til 25% af alle fødende, omtrent dobbelt så mange som i Danmark [12].

For at reducere brugen af IAP er intrapartum point-of-care-test for rektovaginal GBS hos kvinder med risikofaktorer indført nogle steder i Danmark, så kvinder, der testes GBS-negative, ikke får IAP [1]. I hvilket omfang det har reduceret antibiotikaforbruget, er endnu ikke opgjort [22].

Flertallet af mødre til børn med EOD har i dag ingen kendt risikofaktor for GBS [5, 8], formentlig fordi cases med risikofaktorer forebygges med den nuværende strategi, mens en del fødende, der er uerkendt koloniseret med GBS, ikke får IAP.

Mens profylaktiske tiltag har reduceret antallet af børn med EOD, kan disse ikke forebygge LOD [2, 10], og de fleste kvinder, som har modtaget IAP, er genkoloniserede med GBS i vagina otte uger efter fødslen [8].

Opstart af behandling med antibiotika hos nyfødte

I Danmark observeres nyfødte i 24-48 t., hvis der findes visse risikofaktorer og/eller positiv intrapartumtest for GBS hos mor, og hos udvalgte børn måles CRP-værdi 18-24 t. efter fødslen [14]. Behandling med antibiotika startes på mistanke om sepsis på baggrund af kliniske symptomer og/eller CRP-forhøjelse [14, 23]. De fleste raske nyfødte har en CRP-værdi $<$ 30 mg/l [6], hvorfor klinisk vurdering anbefales ved CRP-værdi $>$ 35 mg/l [14]. Dog har en enkelt CRP-måling både ringe sensitivitet og specificitet til at diagnosticere sepsis hos nyfødte, herunder GBS-sygdom.

Anbefalede empiriske antibiotika til nyfødte med mistænkt sepsis er penicillin, som alle danske GBS-isolater indtil nu har været følsomme over for, sammen med gentamicin for at dække andre mulige patogener end GBS

[2, 3]. Hvis barnet er ældre end 72 t., når behandlingen påbegyndes, og har i.v. adgange, anbefales piperacillin og tazobactam pga. øget risiko for infektion med *S. aureus* [23].

I Danmark opstartes antibiotikabehandling hos 1,5% af mature nyfødte inden for de første 72 t. efter fødslen på mistanke om sepsis [4]. I andre højindkomstlande påbegyndes antibiotikabehandling mod EOD eller anden sepsis i gennemsnit hos 2,7% af nyfødte født GA 34+0 eller senere, hvilket svarer til, at 58 børn får antibiotika for hver dyrkningsverificeret GBS-sygdom [18]. En del betragtes som »sandsynlig sepsis« trods negativ dyrkning, hvis barnet har tydelige kliniske symptomer og svært forhøjet CRP-værdi. I lande som Storbritannien og Australien påbegyndes antibiotika hos alle børn med risikofaktorer; således får > 12% af alle nyfødte i Australien antibiotika [18].

Præmature børn har øget risiko for sepsis, primært *E. coli* og GBS, og ofte uspecifikke symptomer, hvorfor det her er svært at være tilbageholdende med antibiotika [7]. I Norge fik 75% af børn født før GA 32+0 antibiotika; 1,6% af dem havde positiv bloddyrkning [16].

Antibiotikaeksponering tidligt i livet har mulige negative effekter, herunder påvirkning af tarmmikrobiomet, og association til flere sygdomme på kort og lang sigt [16, 24]. Derudover medfører antibiotisk behandling længerevarende indlæggelser, adskillelse af mor og barn, nedsat ammefrekvens og øgede sundhedsudgifter [18]. Med tiltagende opmærksomhed på dette er antibiotikaforbruget til nyfødte globalt faldet over tid uden samtidig stigning i GBS-incidens og mortalitet [18].

I Norge har man siden 2015 arbejdet aktivt på at nedbringe antibiotikaforbruget hos nyfødte, og antibiotikaforbruget faldt fra 3,1% i 2015 til 2,2% i 2019 uden stigning i incidens eller mortalitet af EOD [6]. I USA er udviklet »Neonatal Sepsis Risk Calculator«, der beregner det individuelle barns risiko for at udvikle sepsis, baseret på risikofaktorer og kliniske symptomer [25]. Dette har reduceret andelen af børn, der får antibiotika, markant i lande, hvor man tidligere behandlede alle nyfødte med risikofaktorer [25], dog ikke til en andel, der er lavere end i Danmark, hvorfor en lignende effekt her er mindre sandsynlig [26].

Seponering af antibiotika

I Danmark anbefales det at seponere antibiotika efter 36-48 t., hvis der er mindre velbegrundet mistanke om sepsis, bloddyrkning uden vækst og vedvarende lav CRP-værdi [23]. Dette sker for omkring 30% af danske børn født til terminen i behandling for EOD [4]. Det anbefales at fortsætte behandlingen i min. syv døgn trods negativ bloddyrkning ved klinisk mistanke og/eller høj CRP-værdi, da sandsynligheden for infektion øges [23]. Mens en enkelt CRP-måling ved symptomdebut har ringe sensitivitet, har flere CRP-målinger med dages mellemrum høj sensitivitet, og en vedvarende lav CRP-værdi kan dermed bruges til at afkræfte en formodet sepsis [27]. En høj CRP-værdi har dog en lav positiv prædiktiv værdi over for særligt EOD [27], og det kan derfor diskuteres, om en del børn fortsætter unødigt behandling med antibiotika alene på baggrund af en høj CRP-værdi. Muligheden for med bloddyrkning at detektere sygdom afhænger af graden af bakteræmi og mængden af inokuleret blod. En bloddyrkning på 0,5-1 ml har høj sensitivitet, hvis den bliver taget efter symptomopstart, og før antibiotika gives [28].

Siden 2018 har man i Danmark anbefalet skift fra i.v. benzylpenicillin til højdosis peroral amoxicillin hos klinisk stabile mature børn med sandsynlig eller påvist infektion, dog ikke ved påvist *E. coli* eller ampicillinresistens, hvilket har vist sig at være en sikker fremgangsmåde uden øget recidivrate [4]. Der gives min. to doser i.v. før skift til peroral behandling. Meningitis behandles altid med i.v. antibiotika i mindst 14 dage og revurderes efter dyrkningssvar [23]. Bloddyrkning uden vækst ses hos 9-38% med bakteriel meningitis [4, 8], og da nyfødte med meningitis ikke altid kan skelnes klinisk fra nyfødte med anden svær infektion [29], bør lumbalpunktur overvejes hos alle svært syge nyfødte, hos hvem man har en mistanke om infektion.

Fremtiden

Verdenssundhedsorganisationen WHO har efterlyst en vaccine mod GBS til gravide, der kan beskytte nyfødte mod smitte under fødslen og i de første levemåneder [2]. Aktuelt er flere vacciner under udvikling baseret på enten polysakkarid eller protein, hvoraf flere har nået fase II-studier og vurderes at dække hovedparten af GBS-serotyper [30].

En effektiv vaccine med høj tilslutning forventes at medføre færre syge nyfødte af både EOD og LOD, færre dødsfald og sequelae og muligvis mindre brug af profylaktiske antibiotika [19].

Samtidig skal klinikere kende symptomer på sepsis og risikofaktorer for GBS-sygdom hos nyfødte og i de første tre levemåneder samt balancere mellem på den ene side at forebygge og rettidigt behandle alvorlige infektioner og på den anden side begrænse unødigt eksponering for antibiotika.

Korrespondance *Ida Nikoline Mandic*. E-mail: ida_nikoline@live.dk

Antaget 13. maj 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 24. juni 2024

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelser *Rie Daugberg*, Børne- og Ungeafdeling, Sygehusene i Næstved, Slagelse og Ringsted, takkes for gennemlæsning af artiklen og feedback på, om artiklen er læselig for en yngre pædiatrisk læge

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference *Ugeskr Læger* 2024;186:V01240022

doi [10.61409/V01240022](https://doi.org/10.61409/V01240022)

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Group B streptococci in newborns in the first three months of life

Group B Streptococcus (GBS) disease in neonates occurs in two forms: early-onset disease (EOD), (day 0-6), and late-onset disease (LOD), (day 7-90). This review investigates that risk-based intrapartum screening and antibiotics have reduced the incidence of EOD, but not LOD, in Denmark. No clinical or laboratory tests can rule out GBS disease at symptom onset. Thus, a high proportion of uninfected infants receive antibiotics, although this varies widely, and may be reduced by strategies of antibiotic stewardship. A future GBS vaccine for pregnant women may potentially reduce disease burden and antibiotic exposure.

REFERENCER

1. Khalil MR, Uldbjerg N, Thorsen P, Møller JK. Intrapartum PCR assay versus antepartum culture for assessment of vaginal carriage of group B streptococci in a Danish cohort at birth. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0180262. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180262>
2. Andersen M, Smith B, Murra M et al. Invasive group B Streptococcus strains and clinical characteristics in Danish infants from 1999 to 2009. *Front Microbiol*. 2022;13:1001953. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1001953>
3. Slotved HC, Hoffmann S. The epidemiology of invasive group B streptococcus in Denmark from 2005 to 2018. *Front Public Health*. 2020;8:40. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00040>
4. Carlsen ELM, Dungu KHS, Lewis A et al. Switch from intravenous-to-oral antibiotics in neonatal probable and proven early-onset infection: a prospective population-based real-life multicentre cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.

- 2023;109(1):34-40. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-325386>
5. Matsubara K, Hoshina K, Kondo M et al. Group B streptococcal disease in infants in the first year of life: a nationwide surveillance study in Japan, 2011-2015. *Infection*. 2017;45(4):449-58. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-0995-2>
 6. Mundal HS, Rønneestad A, Klingenberg C et al. Antibiotic use in term and near-term newborns. *Pediatrics*. 2021;148(6):e2021051339. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-051339>
 7. Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI et al. Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of *Escherichia coli*, and the need for novel prevention strategies. *JAMA Pediatr*. 2020;174(7):e200593. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0593>
 8. Creti R, Imperi M, Berardi A et al. Neonatal group B streptococcus infections: prevention strategies, clinical and microbiologic characteristics in 7 years of surveillance. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(3):256-62. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001414>
 9. Ekelund K, Konradsen HB. Invasive group B streptococcal disease in infants: a 19-year nationwide study. *Epidemiol Infect*. 2004;132(6):1083-90. <https://doi.org/10.1017/s0950268804002808>
 10. Lohrmann F, Hufnagel M, Kunze M et al. Neonatal invasive disease caused by *Streptococcus agalactiae* in Europe: the DEVANI multi-center study. *Infection*. 2023;51(4):981-991. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01965-x>
 11. Puopolo KM, Mukhopadhyay S, Hansen NI et al. Group B streptococcus infection in extremely preterm neonates and neurodevelopmental outcomes at 2 years. *Clin Infect Dis*. 2022;75(8):1405-1415. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac222>
 12. Björklund V, Saxén H, Hertting O et al. Early-onset group B streptococcal infections in five Nordic countries with different prevention policies, 1995 to 2019. *Euro Surveill*. 2024;29(3):2300193. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.3.2300193>
 13. Petersen KB, Johansen HK, Rosthøj S et al. Increasing prevalence of group B streptococcal infection among pregnant women. *Dan Med J*. 2014;61(9):A4908.
 14. Gjerløv AS, Yde S, Helmig R et al. Forebyggelse af tidligt indsættende neonatal GBS sygdom, 2021. https://www.paediatri.dk/images/dokumenter/Retningslinjer_2021/DPS_guideline_GBS_sygdom_2021.11.30_.pdf (6. nov 2023).
 15. Ching NS, BATTERY JP, Lai E et al. Breastfeeding and risk of late-onset group B streptococcal disease. *Pediatrics*. 2021;148(3):e2020049561. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-049561>
 16. Vatne A, Hapnes N, Stensvold HJ et al. Early empirical antibiotics and adverse clinical outcomes in infants born very preterm: a population-based cohort. *J Pediatrics*. 2023;253:107-114.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.09.029>
 17. Nanduri SA, Petit S, Smelser C et al. Epidemiology of invasive early-onset and late-onset group B streptococcal disease in the United States, 2006 to 2015: multistate laboratory and population-based surveillance. *JAMA Pediatr*. 2019;173(3):224-233. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4826>
 18. Giannoni E, Dimopoulou V, Klingenberg C et al. Analysis of antibiotic exposure and early-onset neonatal sepsis in Europe, North America, and Australia. *JAMA Netw Open*. 2022;5(11):e2243691. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.43691>
 19. Seale AC, Bianchi-Jassir F, Russell NJ et al. Estimates of the burden of group B streptococcal disease worldwide for pregnant women, stillbirths, and children. *Clin Infect Dis*. 2017;65(suppl_2):S200-S219. <https://doi.org/10.1093/cid/cix664>
 20. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal group B streptococcal colonization. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;6:CD007467. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD007467.pub4> (14. dec 2023).
 21. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med*. 2002;347(4):233-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020205>
 22. Daniels JP, Dixon E, Gill A et al. Rapid intrapartum test for maternal group B streptococcal colonisation and its effect on antibiotic use in labouring women with risk factors for early-onset neonatal infection (GBS2): cluster randomised trial with nested test accuracy study. *BMC Med*. 2022;20(1):9. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02202-2>
 23. Stanchev H, Fenger-Grøn J, Simonsgaard M et al. Neonatal sepsis og meningitis, 2021. https://paediatri.dk/images/dokumenter/Retningslinjer_2021/sepsis_og_meningitis_rev_230521_ny.pdf (6. nov 2023).
 24. Fjalstad JW, Esaiassen E, Juvet LK et al. Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(3):569-580. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx426>
 25. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A et al. A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-

- onset sepsis. *JAMA Pediatr.* 2017;171(4):365-371. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.4678>
26. Stocker M, Klingenberg C, Navér L et al. Less is more: antibiotics at the beginning of life. *Nat Commun.* 2023;14(1):2423. <https://doi.org/10.1001/10.1038/s41467-023-38156-7>
27. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics.* 1998;102(4):E41. <https://doi.org/10.1542/peds.102.4.e41>
28. Klingenberg C, Kornelisse RF, Buonocore G et al. Culture-negative early-onset neonatal sepsis – at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Front Pediatr.* 2018;6:285. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00285>
29. Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? *Pediatrics* 1995;95(6):803-6.
30. Trotter C, Alderson M, Dangor Z et al. Vaccine value profile for Group B streptococcus. *Vaccine* 2023;41(2):S41-S52. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.04.024>