

קווים מנחים לגישה ולטיפול בילוד שנולד בשבוע 34 להריון או יותר ונמצא בסיכון לזיהום חיידקי מוקדם

ועדת ההיגוי מטעם האיגוד הישראלי לנאונטולוגיה והחוג הישראלי למחלות זיהומיות
בילדים

מבוא

1. אלח דם מוקדם בילוד (EOS) – early onset neonatal sepsis – מתרחש בשבוע הראשון לאחר הלידה, ועלול לגרום למחלה קשה, מהירה וקטלנית במידה ולא מטופל במהירות. ב- 10-20% מהלידות ניתן למצוא גורמי סיכון לאלח דם מוקדם בילוד כגון חום אימהי עם כוריאמניוניטיס, קולוניזציה עם *Group B Streptococcus* (GBS) בזמן הלידה, ירידת מים ממושכת, תינוק קודם עם אלח-דם מוקדם מ-GBS והתפתחות לידה מוקדמת.

2. המחוללים החיידקיים השכיחים ביותר בישראל, במיוחד ב-3 ימים הראשנים לחיים, הם מתגים גרם שליליים (בהם השכיח הוא חיידק ה-*E. Coli* ו-GBS).

3. על פי הנתונים של המרכז לבקרת זיהומים מ-2015 (ICDC):

- מתוך סך הלידות (כולל פגים) (2010-2015) השיעור הממוצע להיארעות תחלואה בזיהום פולשני GBS (תרבית דם או נוזל שדרה) בשבוע הראשון לחיים, היה 0.27 ל-1,000 לידות חי (בממוצע 47 ילודים לשנה), ומחיידקים גרם שליליים היה 0.49 ל-1,000 לידות חי (בממוצע 83 ילודים לשנה בין 2008-2014).

- שיעורי היארעות משתנים כשכוללים רק תינוקות שנולדו החל משבוע 34 להריון (טבלה 1).

טבלה 1: אלח דם מוקדם ביילודים שנולדו בשבוע 34 ומעלה בימים 0-3 לחייהם בשנים 2013-2014.

שיעור ל-1,000 לידות חי	פתוגנים הגורמים ל-EOS בשנים 2013-2014
0.18	חיידקים גרם שליליים
0.27	GBS
0.45	חיידקים גרם שליליים+GBS

4. עד כה, לא היו קיימות בארץ הנחיות אחידות לגישה לאלח דם מוקדם בילוד, ושיעור הילודים שעברו בירור אלח דם היה על פי נתונים מקומיים כ- 10%, כאשר 10-30% מהם קיבלו טיפול אנטיביוטי (33,46,47).

5. בישראל, על פי הנחיות משרד הבריאות, יש המלצה שלא לבצע סקר גורף לנשאות של GBS לכל היולדות ב-5 השבועות האחרונים להריון.

מטרה

להציע גישה להערכה, בירור וטיפול בחשד לאלח דם מוקדם בילודים שנולדו משבוע 34 ואילך.

רציונל:

ניתן להפחית בצורה משמעותית את השימוש בבדיקות מעבדה כאמצעי לגילוי מוקדם של תהליך זיהומי/דלקתי בילודים אסימפטומטיים. הנושא נסקר במספר רב של עבודות ודיווחים, כשהמלצות אלה מיושמות במספר רב של מרכזים. עד כה, בכל הדיווחים בספרות, לא הוכחה עליה בשיעור התינוקות שלוקים באלח דם כתוצאה משינוי במדיניות עם צמצום בהתוויות לביצוע בדיקות מעבדה ומתן אנטיביוטיקה לילוד, או עם המלצה למעקב קליני בלבד ביילוד אסימפטומטי, ללא תלות בגורמי הסיכון לזיהום חיידקי מוקדם.

נייר עמדה זה משקף את העקרונות שהם תוצאה משיתוף הפעולה הרציף בין מומחים במחלות זיהומיות בילדים ומומחים בנאונטולוגיה.

המלצות - מיועדות לכל ילוד שנולד החל משבוע 34 להריון:

1. ביילוד עם תסמינים משמעותיים המחשידים לזיהום (ראה להלן "הגדרת הסתמנות קלינית" בנספח 2) יש לבצע בירור זיהומי ולהתחיל בטיפול אנטיביוטי אמפירי.
הבירור הזיהומי יכול: תרבית דם, CBC עם טסיות, CRP, וצילום חזה אם יש מעורבות נשימתית.
 - בילוד עם אבחנה משוערת של transient tachypnea of the newborn, ניתן לדחות את ההחלטה לגבי בירור ותחילת טיפול באנטיביוטיקה בהתייעצות עם רופא בכיר.
 - יש לשקול ביצוע דיקור מותני (LP) בילודים עם סימני אלח דם משמעותיים (למעט ילודים עם מצוקה נשימתית בלבד) במידה והילוד יציב נשימתית והמודינמית וזאת לאור דיווחים על מקרי מנינגיטיס חיידקי מוקדם בהם תרביות הדם לא הצמיחו פתוגן.
 - ניתן לדחות את ביצוע הדיקור למועד מאוחר יותר במקרה של חוסר יציבות נשימתית או המודינמית. כמו-כן, יש לשקול ביצוע דיקור מותני כאשר תרבית הדם חיובית, או כשאין תגובה לטיפול.
 - ערכן של בדיקות דם הנלקחות מהיילוד לאחר הלידה, כמו ספירת דם ו-CRP הוא מוגבל, במיוחד אם מדובר בבדיקה בודדת.
 - הטיפול האנטיביוטי הנבחר אמור לכסות את רוב הזיהומים ביילוד על פי הרגישויות של הפתוגנים השכיחים. ברוב המחלקות הטיפול כולל אמפיצילין דרך הוריד לכיסוי GBS וליסטריה, וגנטמיצין לכיסוי חיידקים גרם שליליים.
 - הטיפול במצבים מורכבים המצריכים שינוי בטיפול האנטיביוטי יתבצע על בסיס קביעת מדיניות מוסכמת מראש בשיתוף פעולה בין מומחים בנאונטולוגיה ומומחים במחלות זיהומיות בילדים. יש לשקול גם במקרה הצורך, לקיים דיון בכל מקרה לגופו, בהתאם לממצאים הקליניים, לאפידמיולוגיה המקומית, ולאנמנזה המיילדותית.

2. בילוד עם גורמי סיכון לזיהום מומלץ לקבל החלטה בסיוע המחשבון ל- Neonatal Early Onset Sepsis Calculator באתר:

<https://neonatalesepsiscalculator.kaiserpermanente.org>

3. יש לשים לב להבהרות להלן לגבי השימוש במחשבון, במיוחד בכל הנוגע להסתמנות הקלינית. בהערכת הסיכון הבסיסי באוכלוסייה – לפי הנתונים של ה-Israeli CDC יש להשתמש ולהזין ערך של 0.5/1000 כממוצע נכון לכלל אוכלוסיית ישראל. (בתי חולים שבידיהם נתונים וודאיים, יכולים

להשתמש בערך המתאים לנתונים המקומיים, ובלבד שיקפידו שאכן שיעור זה ממשיך להיות שיעור הזיהומים המוקדמים אצלם).

4. יש צורך ביצירת הנחיות בכל מחלקה לגבי צורת המעקב הקליני, בין אם התינוק מטופל ובין אם לא (הצעה לפרוטוקול מצורפת בפרק הנספחים).
5. רצוי ליצור מנגנון לבקרה מקומית ובקרה ארצית, עם דיווחים תקופתיים לגבי שינוי אפשרי במגמות של זיהומים חידקיים בילודים שנולדו מעל שבוע 34 להריון, כולל לאחר שיחרורם מבית החולים ובמשך החודש הראשון לחיים.
6. יש מקום לדיון חוזר האם סקר אוניברסלי ל- GBS עשוי להפחית שעורי התמותה/ תחלואה של תינוקות בישראל.
7. בילוד עם בדיקה גופנית תקינה ותרבית דם שלא מצמיחה פתוגן ניתן לשקול להפסיק טיפול לאחר 36 שעות מקליטת תרבית הדם במעבדה.
8. לא הוכח יתרון בהמשך מתן אנטיביוטיקה מעבר ל-48 שעות, כאשר תרבית הדם שלילית. כמו כן, מכיוון שלא הוכח שטיפול אנטיביוטי לאם טרם הלידה משפיע על שיעור הצמיחה של חיידקים בתרביות הילוד, אין צורך להביא בחשבון טיפול שכזה בעת השיקולים לגבי משך הטיפול.

חברי הוועדה:

מטעם החוג למחלות זיהומיות בילדים	מטעם האיגוד הישראלי לניאונטולוגיה
	פרופ' דני ויסמן – יו"ר הוועדה
פרופ' משה אפרת	פרופ' שאול דולברג
ד"ר דני גליקמן	פרופ' עימאד מחול
ד"ר מיכל שטיין	פרופ' אריק ריסקין
ד"ר אהרונה פרידמן (נתונים מה- ICDC)	פרופ' אריק שינוול

נספחים

נספח מספר 1. המלצה למעקב קליני בילוד אסימפטומטי עם גורמי סיכון, שאינו מקבל טיפול אנטיביוטי :

קיימים מספר רב של פרוטוקולים והנחיות בנושא זה, אך ההטמעה במחלקות ילודים עמוסות עם מיעוט כוח אדם עלולה לסכן את יעילות יישומם ואת בטיחות התינוק. לכן, מומלץ לכל מחלקה לקבוע, לכתוב, לאמץ ולהטמיע פרוטוקול המתאים לתנאים ולמציאות של המוסד בו היא מתפקדת.

להלן פרוטוקול מוצע:

- 1- משך מעקב מומלץ יממה לפחות. מעקב נוסף לפי שיקול קליני. ניתן לאפשר שהות של התינוק עם האם במשך המעקב.
- 2- כל מחלקה תקבע את סוג ותדירות המעקב המועדפים לתינוקות בסיכון אסימפטומטיים ובאלה עם ממצאים לא ספציפיים לאלח דם.
- 3- בכל ספק לגבי סימנים קליניים, יש לשקול מעקב במסגרת אשפוז ביחידה לטיפול נמרץ ילודים ופגים.
- 4- במקרים הזקוקים למעקב קליני על פי פרוטוקול, לא מומלץ שחרור מוקדם.

נספח מספר 2. הבהרות לשימוש במחשבון Neonatal Sepsis Calculator והסתמנות קלינית

חומר רקע

אחת הגישות שנקטו כדי למנוע אירועים של אלח-דם בילוד ובאותו הזמן להגביל את השימוש באנטיביוטיקה רחבת טווח בילוד הוא השימוש במחשבון לחישוב מידת הסיכון שפיתחו פואופולו, אסקובר וחבי (45-47,57). הגישה מבוססת על ההמלצות של המרכז לבקרת מחלות של ארצות הברית (CDC) תוך שימוש בבסיס הנתונים של מערכת הבריאות של "קייזר פרמנטה". הסיכוי לפתח ספסיס מוקדם מחושב על סמך גורמי סיכון אימהיים וגיל הריון של הילוד, כשמדובר בילודים מעל 34 שבועות. המודל משתמש בשלושה משתני מוחלטות:

- סטטוס GBS לאם (חיובי, שלילי, או לא ידוע).
- טיפול מונע באנטיביוטיקה לאם בזמן תהליך הלידה (ספציפי ל- GBS או רחב-טווח).
- זמן מתן הטיפול לאם (מעל או פחות מ-4 שעות לפני הלידה).
- כל אלה בנוסף למשתנים הרציפים הבאים: חום אימהי הכי גבוה במשך הלידה, גיל הריון, ומשך ירידת המים.

מהתוצאה שמתקבלת לאחר הזנת הנתונים ב"מחשבון" ניתן לקבל את הסיכוי לאלח דם לכל 1,000 לידות חי. כתוצאה ממימוש המדיניות של ה-CDC, פואופולו וחבי דווחו על ירידה של 25% בביצוע בדיקות מעבדה (בירורי ספסיס) בתינוקות מעל שבוע 36 שלא הראו סימפטומים של מחלה (אסימפטומטיים), כשלא הייתה ירידה במספר הבירורים מסיבות אחרות, לא השתנה מספר הקבלות לטיפול נמרץ, לא ירד מספר התינוקות שעברו בירור לפני ששוחררו, ולא היה הבדל במספר מקרי הספסיס בכל תקופת המחקר (לפני ואחרי שינוי המדיניות). את הירידה במספר הבירורים ניתן היה לייחס לירידה בבדיקות לתינוקות אסימפטומטיים שנולדו לאימהות שלא קיבלו כיסוי מספק כטיפול מונע ל-GBS. תוצאות אלה גרמו לירידה בעלויות הטיפול הקשור לבירור ספסיס וירידה במספר התינוקות המטופלים באנטיביוטיקה (45,57).

כתוספת לפיתוח המקורי, אסקובר וחבי הוסיפו ל"מחשבן סיכון לאלח-דם" נוכחות של סימפטומים בילוד (27) גם על בסיס האנליזה של נתונים רטרוספקטיביים - על ידי ריבוד (סטרטיפיקציה) של הנתונים (תינוק אסימפטומטי, סימפטומים לא ברורים, או תינוק עם סימנים קליניים) במשך 6-12 השעות הראשונות לחיים בתינוקות מעל 34 שבועות הריון. קבוצת הנתונים הראשונה (גורמי סיכון וטיפול שניתן) הינם ההסתברות שלפני החישוב, וההופעה של הסימנים הקליניים, ההסתברות שלאחר החישוב. שני האלגוריתמים המוצעים ימשיכו להיות במבחן על ידי איסוף של נתונים חדשים (עד כה, מעל 600,000 לידות).

על ידי האלגוריתם המוצע על ידי אסקובר וחבי, נראה שהסיכוי לאלח-דם בילוד ללא סימנים קליניים של מחלה הוא נמוך ביותר (0.11/1000 לידות [0.08-0.13]), אך ברור שלא אפס. בקישור למחשבון ניתן לחשב את מידת הסיכון לילוד ולקבל המלצה לגבי הצעדים שיש לנקוט במקרים אלה.

חלוקת הקבוצות של על פיהן ניתן לשייך את התינוקות לחישוב לגבי סיכון לקראת קבלת החלטה טיפולית כוללת שלוש קבוצות על פי הסתמנות קלינית:

- 1- תינוקות אסימפטומטיים, 2- תינוקות עם סימפטומים לא ספציפיים לאלח-דם, ו-3- תינוקות סימפטומטיים.

הגדרת הסתמנות קלינית:

על רקע תמיכה בספרות וניסיון מצטבר מהקליניקה, יש לפעול לגבי צורך בבירור בילוד על פי נוכחות או העדר תסמינים קליניים. נוכחות של גורמי סיכון בילוד אסימפטומטי תכוון בעיקר להחלטה על צורך במעקב קליני.

כאמור לעיל, בעת קיום סימנים קליניים משמעותיים המחשידים לזיהום ביילוד יש התוויה לבצע בירור ולהתחיל טיפול אנטיביוטי אמפירי, כפי שגם תהיה ההמלצה כתוצאה משימוש במחשבון במצבים כאלה.

בעת הופעה או הישנות של סימנים קליניים לא ברורים (לא ספציפיים equivocal) מומלץ לפעול בהתאם למחשבון Neonatal sepsis calculator, או להפעיל שיקול קליני כוללני.

בתינוק אסימפטומטי מומלץ לפעול בהתאם למחשבון Neonatal sepsis calculator.

❖ סימנים קליניים משמעותיים: (על פי הרשימה עליה מבוסס ה- Neonatal sepsis calculator)

- צורך בהמשך תמיכה נשימתית פולשנית או לא פולשנית מחוץ לחדר לידה או חדר ניתוח.
- חוסר יציבות המודינמית, כולל צורך בטיפול תרופתי.
- אנצפלופטיה בילוד, היפוטוניה, חוסר תגובה לגירוי, או פרכוסים.
- אפגר > 5 בגיל 5 דקות.
- צורך בהעשרה בחמצן למשך יותר משעתיים לאחר הלידה לשמירה על ריווי חמצן מעל 90%.

❖ סימנים קליניים לא ספציפיים: (על פי הרשימה עליה מבוסס ה- Neonatal sepsis calculator)

- הפרעה פיזיולוגית אחת מהרשימה שלהלן, הנמשכת למעלה מ- 4 שעות:
 - טכיקרדיה: דופק < 160.
 - טכיפניאה: נשימות < 60.
 - חוסר יציבות בחום הגוף: חום מעל 38° או פחות מ- 36.4°.
 - סימני מצוקה נשימתית (אנחות, רתיעות בין צלעיות, נשימת כנפי אף) ללא צורך בתוספת חמצן.
- שתיים או יותר מתוך ההפרעות שברשימה שלהלן הנמשכות יותר משעתיים:
 - טכיקרדיה: דופק < 160.
 - טכיפניאה: נשימות < 60.
 - חוסר יציבות בחום הגוף: חום מעל 38° או פחות מ- 36.4°.
 - סימני מצוקה נשימתית (אנחות, רתיעות בינצלעיות, נשימת כנפי אף) ללא צורך בתוספת חמצן.

יש לציין שהשינויים במצב הקליני יכולים להיות לא רציפים.

❖ ללא תסמינים קליניים:

- תינוק ללא הפרעות פיזיולוגיות מתמשכות

גרסא של המחשבון מתורגם לקובץ אקסל ללא תלות ברשת האינטרנטי:

כתוספת מקומית לנייר עמדה זה, אנו מצרפים בנוסף קובץ אקסל (תרומתו של דר' ארז נדיר). עקרונות השימוש של הטבלה בקובץ הינם אותם עקרונות של המחשבון והנתונים מתבססים על אותם נתונים שמחברי המחשבון פרסמו במאמרם (57).

דוגמא לשימוש בטבלת האקסל המצורפת לנייר העמדה.

הסיכון ל-EOS ביילוד לפי Kaiser Permanente

סיכון ל-EOS ב-1000 לידות:
0.04

מנבא אמהי	אפשרות
שיעור EOS באוכלוסייה	0.5/1000
משך הריון	40.0 שבועות
החום האמהי הגבוה ביותר	37.0 מעלות צלזיוס
משך פקיעת קרומים	0 שעות
סטטוס GBS אמהי	שלילי
טיפול אנטיביוטי בלידה	ללא טיפול אנטיביוטי, או טיפול אנטיביוטי פחות משעתיים לפני הלידה

סיכון ל-EOS ב-1000 לידות לאחר בדיקה:
0.02

הסתמנות קלינית
נראה בריא
<input checked="" type="checkbox"/> ללא הפרעות פיזיולוגיות ממושכות
ספק מחלה
הפרעה פיזיולוגית אחת הנמשכת מעל 4 שעות או 2 ומעלה הפרעות פיזיולוגיות הנמשכות מעל שעתיים:
<input type="checkbox"/> טכיקרדיה (קצב לב 160 ומעלה לדקה)
<input type="checkbox"/> טכיפניאה (קצב נשימות 60 ומעלה לדקה)
<input type="checkbox"/> חום 38°C ומעלה או מתחת 36.4°C
<input type="checkbox"/> מצוקה נשימתית (אנחות, רתיעות, flaring) שאינה מצריכה תוספת חמצן
מחלה קלינית
<input type="checkbox"/> צורך קבוע בתמיכה נשימתית כולל NCPAP או HFNC או צורך באינטובציה (מחוץ לחדר לידה)
<input type="checkbox"/> חוסר יציבות המודינמית המצריך תרופות וזואקטיביות
<input type="checkbox"/> אנצפלופטיה של היילוד או דיכוי סביב הלידה המתבטאת ב-:
<input type="checkbox"/> פרכוסים
<input type="checkbox"/> ציון אפגר נמוך מ-5 בדקה 5
<input type="checkbox"/> צורך בתוספת חמצן משך למעלה משעתיים כדי לשמור סטורציה 90% ומעלה (מחוץ לחדר לידה)

המלצות:

סימנים חיונים: מעקב שגרתי
המלצה קלינית: ללא תרבויות, ללא טיפול אנטיביוטי

רשימת ספרות:

- 1- Polin RA, Watterberg K, Benitz W, Eichenwald E. The conundrum of early-onset sepsis. *Pediatrics*. 2014;133(6):1122-3.
- 2- Group B streptococcal infections. In: *Red Book®: 2015 report of the committee on infectious diseases*. 30th edition. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long Sarah S, eds. American Academy of pediatrics, 2015. pp 745-750.
- 3- Bedford Russell AR, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(4):F350-4.
- 4- Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics*. 2005;115(5):1240-6.
- 5- Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-10):1-36.
- 6- Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51(RR-11):1-22.
- 7- Brady MT, Polin RA. Prevention and management of infants with suspected or proven neonatal sepsis. *Pediatrics*. 2013;132(1):166-8.
- 8- Bauserman MS, Laughon MM, Hornik CP, Smith PB, Benjamin DK Jr, Clark RH, Engmann C, Cohen-Wolkowicz M. Group B Streptococcus and Escherichia coli infections in the intensive care nursery in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(3):208-12.
- 9- Sefty H, Klivitsky A, Bromberg M, Dichtiar R, Ami MB, Shohat T, Glatman-Freedman A; Israel Obstetric Survey Group (IOSG). Factors associated with choice of approach for Group B streptococcus screening. *Isr J Health Policy Res*. 2016; 15;5:42.
- 10- Money D, Allen VM, Society of Obstetrician and Gynaecologists of Canada. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(10):939-51.
- 11- Royal college of Obstetricians and Gynecologists. The Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease. Green top guideline No.6. 2nd edition. 2012.
- 12- Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, Patel D, Peters MT, Stoll B, Levine OS. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics*. 2000;105(1 pt 1):21-26.
- 13- Schrag SJ, Hadler JL, Arnold KE, Martell-Cleary P, Reingold A, Schuchat A. Risk factors for invasive, early-onset Escherichia Coli infections in the era of widespread intrapartum antibiotic use. *Pediatrics*. 2006;118(2):570-576.
- 14- Martius JA, Roos T, Gora B, Oehler MK, Schrod L, Papadopoulos T, Gross U. Risk factors associated with early-onset sepsis in premature infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;85(2):151-158.

- 15- Mukhopadhyay S, Dukhovny D, Mao W, Eichenwald EC, Puopolo KM. 2010 perinatal GBS prevention guideline and resource utilization. *Pediatrics*. 2014;133(2):196-203.
- 16- Solt I, Herskovitz S, Ophir E, Weintraub Z, Barzilia M, Bornstein J. Sepsis in newborns due to group B streptococcus in Western Galilee Hospital Nahariya during the years 1996 to 2007--is there a place for universal screening in Israel? *Harefuah*. 2008;147(10):770-3, 839.
- 17- Haimov-Kochman R, Bromiker R, Milwidsky A. Prevention of perinatal group B Streptococcus disease in light of an unknown maternal carriage rate in Israel. *Harefuah*. 2000;138(12):1040-3.
- 18- Ginsberg GM, Eidelman AI, Shinwell E, Anis E, Peyser R, Lotan Y. Should Israel screen all mothers-to-be to prevent early-onset of neonatal group B streptococcal disease? A cost-utility analysis. *Isr J Health Policy Res*. 2013;2(1):6.
- 19- Polin RA, Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006-1015.
- 20- Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, Silver RM, Raju TN; Chorioamnionitis Workshop Participants. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstet Gynecol*. 2016;127(3):426-36.
- 21- Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, Mohle-Boetani J, Gershman K, Schaffner W, Petit S. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. *N Engl J Med*. 2009;360:2626–2636.
- 22- Berardi A, Lugli L, Rossi C, Guidotti I, Lanari M, Creti R, Perrone E, Biasini A, Sandri F, Volta A, China M, Sabatini L, Baldassarri L, Vagnarelli F, Ferrari F, and GBS Prevention Working Group, Emilia-Romagna. Impact of perinatal practices for early-onset group B Streptococcal disease prevention. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(7):e265-71.
- 23- Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD007467.
- 24- Mukhopadhyay S, Lieberman ES, Puopolo KM, Riley LE, Johnson LC. Effect of early-onset sepsis evaluations on in-hospital breastfeeding practices among asymptomatic term neonates. *Hosp Pediatr*. 2015;5(4):203-10.
- 25- Neu J. The microbiome during pregnancy and early postnatal life. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(6):373-379.
- 26- Brigtsen AK, Jacobsen AF, Dedi L, Melby KK, Fugelseth D, Whitelaw A. Maternal colonization with Group B Streptococcus is associated with an increased rate of infants transferred to the neonatal intensive care unit. *Neonatology*. 2015;108(3):157-63.
- 27- Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, Draper D. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns \geq 34 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2014;133(1):30-6.
- 28- Turrentine MA, Ramirez MM. Recurrence of group B streptococci colonization in subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2008;12(2 Pt 1):259-64.

- 29- Tam T, Bilinski E, Lombard E. Recolonization of group B Streptococcus (GBS) in women with prior GBS genital colonization in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(10):1987-9.
- 30- Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, Bizzarro MJ, Goldberg RN, Frantz ID 3rd, Hale EC, Shankaran S, Kennedy K, Carlo WA, Watterberg KL, Bell EF, Walsh MC, Schibler K, Laptook AR, Shane AL, Schrag SJ, Das A, Higgins RD, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics.* 2011;127(5):817.
- 31- Schrag SJ, Hadler JL, Arnold KE, Martell-Cleary P, Reingold A, Schuchat A. Risk factors for invasive, early-onset *Escherichia coli* infections in the era of widespread intrapartum antibiotic use. *Pediatrics.* 2006;118(2):570.
- 32 - Puopolo KM, Eichenwald EC. No change in the incidence of ampicillin-resistant, neonatal, early-onset sepsis over 18 years. *Pediatrics.* 2010;125(5):e1031-8.
- 33- Flidel-Rimon O, Galstyan S, Juster-Reicher A, Rozin I, Shinwell ES. Limitations of the risk factor based approach in early neonatal sepsis evaluations. *Acta Paediatr.* 2012;101(12):e540-4.
- 34 - Newman TB, Draper D, Puopolo KM, Wi S, Escobar GJ. Combining immature and total neutrophil counts to predict early onset sepsis in term and late preterm newborns: use of the I/T2. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(8):798-802.
- 35- Mukherjee A ,Davidson L ,Anguava L ,Duffy DA ,Kennea N. NICE neonatal early onset sepsis guidance: greater consistency, but more investigations, and greater length of stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100:3 F248-F249.
- 36- Caffrey Oswald E, Prentice PH. NICE clinical guideline: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2014;99:3, 98-100.
- 37- NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Neonatal infection: antibiotics for Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment. Clinical guideline Published: 22 August 2012. <http://nice.org.uk/guidance/cg149>
- 38- Berardi A, Lugli L, Rossi C, China M, Chiossi C, Gambini L, Guidi B, Pedna MF, Piepoli M, Simoni A, Ferrari F. Intrapartum antibiotic prophylaxis failure and group-B streptococcus early-onset disease. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(10):1221-4.
- 39- Scasso S, Laufer J, Rodriguez G, Alonso JG, Sosa CG. Vaginal group B streptococcus status during intrapartum antibiotic prophylaxis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;129(1):9-12.
- 40- Turrentine M. Intrapartum antibiotic prophylaxis for Group B Streptococcus: has the time come to wait more than 4 hours? *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):15-7.
- 41- Fairlie T, Zell ER, Schrag S. Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset group B streptococcal disease. *Obstet Gynecol.* 2013;121(3):570-7.

- 42- Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, Herlim M, Margolis DJ, Lautenbach E, Hennessy S, Strom BL. Represcription of penicillin after allergic-like events. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(4):764-70.
- 43- Briody VA, Albright CM, Has P, Hughes BL. Use of cefazolin for Group B Streptococci prophylaxis in women reporting a penicillin allergy without anaphylaxis. *Obstet Gynecol.* 2016;127(3):577-583.
- 44- Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. *J Pediatr.* 2015;166(4):1070-4.
- 45- Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, Smith M, Escobar GJ. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics.* 2011;128(5):e1155-63.
- 46- Hashavya S, Benenson S, Ergaz-Shaltiel Z, Bar-Oz B, Averbuch D, Eventov-Friedman S. The use of blood counts and blood cultures to screen neonates born to partially treated group B Streptococcus-carrier mothers for early-onset sepsis: is it justified? *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(10):840-3.
- 47- Riskin A, Aloni Y, Kugelman A, Toropine A, Said W, Bader D. Evaluation and Management of Newborns with Suspected Early-Onset Sepsis: Comparison of Two Approaches and Suggestion for Guidelines. *Am J Perinatol.* 2016 Aug 17 (Accepted for publication)
- 48- Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, Hakansson S, Hod M, Hughes R, Kurtzer M, Poyart C, Shinwell E, Stray-Pedersen B, Wielgos M, El Helali N. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(7):766-82.
- 49- Stoll BJ. Early-Onset Neonatal Sepsis: A continuing problem in need of novel prevention strategies. *Pediatrics.* 2016;138(6):e20163038.
- 50- Sarkar SS, Bhagat I, Bhatt-Mehta V, Sarkar S. Does maternal intrapartum antibiotic treatment prolong the incubation time required for blood cultures to become positive for infants with early-onset sepsis? *Am J Perinatol.* 2015;32(4):357-62.
- 51- Jardine L, Davies MW, Faoagali J. Incubation time required for neonatal blood cultures to become positive. *J Paediatr Child Health.* 2006;42(12):797-802.
- 54 - Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB, Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Cohen-Wolkowicz M. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev.* 2012;88 Suppl 2:S69-74.
- 52- Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, Hadler JL, Danila R, Cieslak PR, Schuchat A. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med.* 2000;6;342(1):15-20.
- 53- Dagnew AF, Cunnington MC, Dube Q, Edwards MS, French N, Heyderman RS, Madhi SA, Slobod K, Clemens SA. Variation in reported neonatal group B streptococcal disease incidence in developing countries. *Clin Infect Dis.* 2012;55(1):91-102.
- 54- 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.
- 55- Ansorg AK, Smith PB, Benjamin DK, Clark RH, Li JS, Cotten CM, Mangum B, Garges HP, Benjamin DK Jr. Group B streptococcal meningitis: cerebrospinal fluid

- parameters in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Early Hum Dev.* 2009;85(10 Suppl):S5-7.
- 56- Garges HP, Moody MA, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, Li JS, Fowler VG Jr, Benjamin DK Jr. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics.* 2006;117(4):1094-100.
- 57- Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, Kipnis P, Escobar GJ. A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. *JAMA Pediatr.* doi:10.1001/jamapediatrics. 2016.4678 - Published online February 20, 2017.
- 58- Wolf MF, Miron D, Peleg D, Rechnitzer H, Portnov I, Salim R, Keness Y, Reich D, Ami MB, Peretz A, Koshnir A, Shachar IB. Reconsidering the Current Preterm Premature Rupture of Membranes Antibiotic Prophylactic Protocol. *Am J Perinatol.* 2015;32(13):1247-50.