



Hoge
Gezondheidsraad

PREVENTIE VAN PERINATALE GROEP B STREPTOKOKKENINFECTIES



Hoge
Gezondheidsraad

PREVENTIE VAN PERINATALE GROEP B STREPTOKOKKENINFECTIES

Aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad, 2003
(HGR.7721)

COPYRIGHT

Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid
van de Voedselketen en Leefmilieu

Hoge Gezondheidsraad

Zelfbestuursstraat 4
B-1070 Brussel

Auteursrecht voorbehouden

U kan als volgt verwijzen naar deze publicatie:
Hoge Gezondheidsraad. Preventie van perinatale
Groep B streptokokkeninfecties, Aanbevelingen van
de Hoge Gezondheidsraad. Brussel, 2003, nr 7721.

De voor het publiek toegankelijke adviezen en
brochures kunnen integraal gedownload worden van
de website www.health.fgov.be/CSH_HGR.

Een gedrukte versie van een brochure kan via brief,
fax of e-mail aangevraagd worden op vermeld adres,
ter attentie van Diane Marjaux, lokaal 6.03

Tel: 02 525 09 67

Fax: 02 525 09 77

E-mail: diane.marjaux@health.fgov.be

Volgnummer Wettelijk Depot: D/2005/7795/8
ISBN nr.: 9076994463

INHOUDSTAFEL

VOORWOORD	5
Symbolen en afkortingen	5
1. INLEIDING	6
1.1. Problematiek van de vroegneonatale GBS-infecties (GBS EOD)	6
1.2. De Belgische context	7
1.2.1. Epidemiologie.....	7
1.2.2. Opvolgen van het preventiebeleid.....	8
1.2.3. Laboratoriumpraktijk.....	8
2. AANBEVELINGEN	9
2.1. Preventief beleid	9
2.1.1. Praktische aanbevelingen.....	10
2.1.2. Screeningsmethoden.....	14
2.1.2.1. <i>Staalname en -transport</i>	14
2.1.2.2. <i>Laboratoriumprocedures</i>	15
2.1.3. Behandelingen voor antimicrobiële profylaxe.....	17
2.2. Verzorging van pasgeborenen met risico van vroegneonatale GBS-infectie (GBS EOD)	19
2.2.1. Symptomatische pasgeborenen.....	19
2.2.2. Asymptomatische pasgeborenen.....	20
2.2.2.1. <i>Pasgeborenen met hoog risico</i>	20
2.2.2.2. <i>Pasgeborenen met laag risico</i>	20
3. STAND VAN ZAKEN	23
3.1. <i>Streptococcus agalactiae</i> : de bacterie	23
3.2. Epidemiologie en transmissie	23
3.2.1. Asymptomatische kolonisatie.....	23
3.2.2. Transmissie aan pasgeborenen.....	23
3.3. Klinische ziekteverschijnselen	24
3.3.1. Neonatale infecties.....	24
3.3.2. Bijkomstige risicofactoren voor perinatale GBS-infectie.....	25
3.3.3. Met de zwangerschap verband houdende infecties.....	26

3.4.	Laboratoriummethoden voor het opsporen van GBS.	26
3.4.1.	Screeningsmethoden op basis van GBS-kweek.....	26
3.4.2.	Sneltests voor het opsporen van GBS-kolonisatie.....	26
3.5.	Preventieve strategieën	27
3.5.1.	Op risico gebaseerde aanpak.....	27
3.5.2.	Op prenatale screening gebaseerde aanpak.....	28
3.6.	Invloed en uitvoering van de aanbevelingen	28
3.7.	Doeltreffendheid van een op risico gebaseerde aanpak in vergelijking met een op screening gebaseerde aanpak.	30
4.	BESLUIT	32
5.	BIBLIOGRAFIE EN NUTTIGE NASLAGWERKEN	33
6.	BIJLAGE	38
	Specifieke microbiologische media en tests.	38
	LIM Bouillon.....	38
	Granada (kweekbodem).....	38
	Strep B OIA.....	39
7.	SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP	40

VOORWOORD

De werkgroep is het eens over de hierna beschreven aanbevelingen, die gebaseerd zijn op het beschikbare bewijsmateriaal, de gegevens uit de vakliteratuur en de jongste resultaten uit het epidemiologische onderzoek. Deze richtlijnen zullen natuurlijk steeds aan de stand van kennis worden aangepast, en zijn dus niet als definitief te beschouwen.

De belangrijkste doelstelling van deze aanbevelingen is de incidentie van vroegneonatale groep B streptokokkeninfecties bij pasgeborenen terug te dringen. De secundaire doelstellingen zijn de preventieve strategieën te standaardiseren door deze in de gezondheidszorg voor zwangere vrouwen te integreren, de laboratoriumtechnieken voor het opsporen van GBS te optimaliseren en een herwerkt algoritme voor de gezondheidszorg van pasgeborenen voor te stellen.

Symbolen en afkortingen

CDC	Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA
CNA	Colistin-Nalidixinezuur (Colistin-Nalidixic Acid)
CRP	C-reefief proteïne.
CSF	Cerebrospinaal vocht
EOD	Vroegneonatale infectie (Early-Onset Disease)
FBC	Volledig hemogram (Full Blood Cell Count)
GBS	Groep B streptokok
GBS EOD	Vroegneonatale groep B streptokokkeninfectie
IAP	Antimicrobiële profylaxe tijdens de bevalling (Intrapartum Antimicrobial Prophylaxis)
IV	Intraveneus
LIM	LIM bouillon (Todd-Hewitt bouillon met CNA)
LOD	Laatneonatale infectie (Late-Onset Disease)
OIA	Optisch Immuno Onderzoek (Optical Immuno Assay)
PPROM	Preterm (< 37 weken zwangerschapsperiode) voortijdig (vóór het begin van de arbeid) breken van de vliezen (Preterm Premature Rupture of the Membranes)
WIV	Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid, Brussel, België

1. INLEIDING

1.1. Problematiek van de vroegneonatale GBS-infecties (GBS EOD)

Sinds de jaren zeventig is in alle ontwikkelde landen de incidentie van neonatale groep B streptokokken sepsis en meningitis drastisch toegenomen. Tegenwoordig wordt GBS geïdentificeerd als de voornaamste oorzaak van invasieve bacteriële infecties bij pasgeborenen. Het gemelde percentage vroegneonatale GBS-infecties (van de geboorte tot 7 dagen) ligt tussen 0,5 tot 4 gevallen per 1.000 levendgeborenen. Bij de late vorm (LOD) (kinderen die > 1 week oud zijn), ligt dit percentage rond 0,5 per 1.000 levendgeborenen.

De vroegneonatale GBS-infecties komen vooral tijdens de eerste 24 uur na de geboorte voor, als septicemie, longonsteking en – iets minder vaak – als meningitis. Ondanks intensieve zorgen en diagnostische en therapeutische vooruitgang, gaan deze infecties nog steeds gepaard met een hoog sterfte- (5-20 %) en ziektecijfer; meer dan 30 % van de zuigelingen die van meningitis genezen, vertonen op lange termijn neurologische restverschijnselen.

Bij EOD vindt tijdens de arbeid en de bevalling een verticale GBS-transmissie plaats van een (bijna steeds asymptomatisch) gekoloniseerde vrouw naar de pasgeborene. Behalve GBS-kolonisatie verhogen andere factoren het risico van GBS EOD. Daartoe behoren vroeggeboorte (zwangerschapsperiode < 37 weken), koorts tijdens de bevalling (koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$), gebroken vliezen sinds 18 uur of meer, eerder kind met invasieve GBS-infectie en GBS-bacteriurie tijdens de huidige zwangerschap. Daarenboven veroorzaakt GBS 15-25 % van de gevallen van postpartum koorts (met of zonder bacteriëmie) en is het risico van postpartum endometritis verhoogd. Wegens de omvang en ernst van GBS-infecties werden verschillende preventieve strategieën bestudeerd. In 1996 werden referentierichtlijnen opgesteld door de CDC, welke in 2002 herzien werden. Tegenwoordig wordt het tijdens de bevalling toedienen van een antibioticaprofylaxe aan de moeder beschouwd als het meest effectieve middel om de incidentie van vroegneonatale infecties te doen dalen. Hoe dan ook heerst nog steeds veel onenigheid over de kosten van het perinataal screenen en de antibioticaprofylaxe, alsook over het potentieel effect van antibiotica op de bacteriële flora van de moeder en het pasgeboren kind.

Zoals in vele Europese landen bestaan er in België momenteel geen nationale richtlijnen voor GBS EOD preventie. Niettemin passen sommige ziekenhuizen strategieën toe om het aantal perinatale GBS-infecties terug te dringen en hebben verloskundige richtlijnen reeds een GBS-preventiebeleid.

1.2. De Belgische context

1.2.1. Epidemiologie

België ontkomt niet aan de endemische toestand van GBS-infecties die in de meeste ontwikkelde landen heerst.

De belangrijkste kenmerken voor België worden in tabel 1 voorgesteld. Deze gegevens zijn gebaseerd op verschillende studies die door het Belgische referentielaboratorium voor GBS in samenwerking met de afdeling epidemiologie van het ISP-WIV, werden uitgevoerd.

TABEL 1: *KENMERKEN VAN GBS-EPIDEMIOLOGIE EN NEONATALE INFECTIES IN BELGIË (1995-2001)*

Vroegneonatale infecties		
	Percentage in 1999	2 per 1.000 levendgeborenen
	Sterftecijfer	> 14 %
	Meningitis	10 %
	Serotypen	III overheersend (43 %), gevolgd door II (20 %), Ia (16 %) en Ib (13 %) and V (9 %), heel zelden IV
	Verloskundige risicofactoren	slechts in 40 % van de gevallen aanwezig
Laatneonatale infecties		
	Voorkomen	ongeveer 1 geval voor 5 vroege infecties
	Serotypen	III duidelijk overheersend (86 %)
Zwangere vrouwen		
	Kolonisatie rectum en vagina	13-25 %
Resistentie tegen		
	Erytromycine (Kruisresistentie van erytromycine met clindamycine 80 %)	10-15 %

Tussen 1991 en 2001 veroorzaakten GBS 37,9 % van de gevallen van vroegneonatale sepsis en meningitis. Er kon geen belangrijke tendens aangetoond worden. De tweede frequentste oorzaak van vroegneonatale infecties was *E. coli* (11,4 %); er was een vermindering in het voorkomen van *E. coli* en andere gram-negatieve bacilleninfecties. Een ander belangrijk neonataal pathogeen, nl. *Listeria monocytogenes*, werd in 3,9 % van de vroegneonatale infecties geïdentificeerd.

Kolonisatie van het rectum en de vagina van zwangere vrouwen bedraagt plaatselijk tussen 13 en 25 %, of zelfs 35 %.

In 1999 bedroeg de incidentie van vroegneonatale infecties 2‰ van de levendgeborenen. Als gevolg van de registratietechnieken worden deze gegevens waarschijnlijk onderschat. In slechts 40 % van de gevallen was er een verband met één van de vijf bijkomende risicofactoren.

1.2.2. Opvolgen van het preventiebeleid

In 1998 werd een enquête gericht aan alle gynaecologen en ziekenhuisbiologen uit de Franstalige gemeenschap. Dit toonde aan dat, alhoewel 90,5 % van alle afdelingen verloskunde een preventiebeleid toepassen, slechts 66,5 % over een geschreven protocol beschikten. In 30 % van de gebruikte protocollen was er een aanvaardbare conformiteit met de CDC-richtlijnen. Individuele praktijken van verloskundigen stemden gewoonlijk met de in ziekenhuizen voorgestelde richtlijnen overeen. De CDC-richtlijnen bleken het best te worden nageleefd door jonge verloskundigen en in ziekenhuizen in de streek rond Brussel.

In 1999 werd een gelijkaardige studie doorgevoerd in de Vlaamse Gemeenschap. Daarbij bleek de Vlaamse houding verschillend te zijn van die in de Franstalige Gemeenschap: in Vlaanderen worden de richtlijnen van de CDC namelijk slechter nageleefd. Terwijl 84 % van de verloskundigen in de Franstalige Gemeenschap voor een op prenatale screening gebaseerde aanpak hadden gekozen, gebruikten 38 % van de Vlaamse verloskundigen een op risicofactoren gebaseerde aanpak.

Wat de antibioticaprofylaxe betreft, toonden beide studies aan dat de aanbevolen therapieën vaak onvoldoende en de antibioticakeuze soms ongeschikt waren.

1.2.3. Laboratoriumpraktijk

In de enquête van 1998 werden ook de microbiologische GBS-screeningsprocedures beoordeeld. Ook hier bleken in vergelijking met de CDC-richtlijnen slechts 20 % van de laboratoria geschikte prenatale screeningsmethoden te gebruiken. Er dient echter te worden benadrukt dat een aanbevolen kweekmedium in die tijd in België overkrijgbaar was. Hoe dan ook gebruikten meer dan 60 % van de laboratoria aanvaardbare kweek- en identificatiemethoden voor hun staaltjes bij het opsporen van GBS. Het grootste probleem was echter een gebrek aan gevoeligheid voor prenatale screening.

Uit deze opmerkingen blijkt duidelijk hoe noodzakelijk het is herziene, brederkende richtlijnen te promoten om het aantal perinatale GBS-infecties terug te dringen. De eerste stap was het bereiken van een overeenkomst, waarna nationale aanbevelingen konden worden uitgebracht.

2. AANBEVELINGEN

2.1. Preventief beleid

Er werden verschillende aanpakken voorgesteld, waaronder vooral chemo-profylaxe en immunoprofylaxe.

Men schat dat immunoprofylaxe de rendabelste en op lange termijn de meest belovende methode is voor de preventie van vroeg- en laatneonatale infecties. Deze aanpak kan echter nog niet worden toegepast, aangezien verschillende entstoffen nog worden ontwikkeld of bij proefpersonen worden getest.

Op het einde van de jaren 80 hebben klinische studies bevestigd dat de transmissie en incidentie van de infectie kan worden teruggedrongen door tijdens de bevalling penicilline G of ampicilline intraveneus aan GBS-draagsters toe te dienen. Dit inzicht heeft geleid tot een strategie met twee opties voor het identificeren van moeders met een risico van vroegneonatale GBS-infectie. Men kan het toedienen van antibiotica tijdens de bevalling aanbevelen:

- bij vrouwen met een erkende hoge risicofactor (**aanpak op basis van risicofactoren**),
- bij vrouwen met een positieve prenatale screening voor vaginale GBS-kolonisatie (**aanpak op basis van kweek of screening**).

Zowel penicilline G als ampicilline worden aanbevolen, ofschoon de voorkeur wordt gegeven aan penicilline G wegens zijn smaller spectrum (andere antibiotica dienen te worden toegediend indien een allergische reactie optreedt).

Een recente Amerikaanse studie, die door de CDC werd gesteund en in verschillende staten werd doorgevoerd, vergeleek beide strategieën en toonde aan dat de aanpak op basis van screening > 50 % doeltreffender was dan de aanpak op basis van risicofactoren. De aanpak op basis van screening bleek doeltreffender omdat hij vrouwen identificeert die geen bijkomende maternale risicofactoren of risicofactoren tijdens de bevalling vertonen. Daarenboven was met deze optie de kans gewoonlijk groter dat een profylaxe zou worden toegediend aan vrouwen met een positieve screening voor GBS dan aan vrouwen met ≥ 1 risicofactor.

Het implementeren van deze aanbevelingen verhoogt het gebruik van antibiotica en de kosten en risico's zullen natuurlijk tegen de voordelen ervan moeten worden afgewogen. De belangrijkste directe kosten worden veroorzaakt door de afgenomen kweken en de antibioticaprofylaxe. Tot de risico's behoren mogelijke schadelijke neveneffecten (vooral allergische reacties). Verdere ongewilde gevolgen van een verhoogd gebruik van antibiotica zijn het risico van het verschijnen van GBS-stammen die tegen standaardtherapieën resistent zijn, maar ook het risico van een verschuiving naar ernstige infecties veroorzaakt door andere pathogenen, met name meer resistente bacteriën (enterobacteriën, coliformen met resistentie tegen ampicilline...). Tot nu toe is een dergelijke neiging nog niet duidelijk waargenomen, maar dit moet met grote waakzaamheid worden gevolgd.

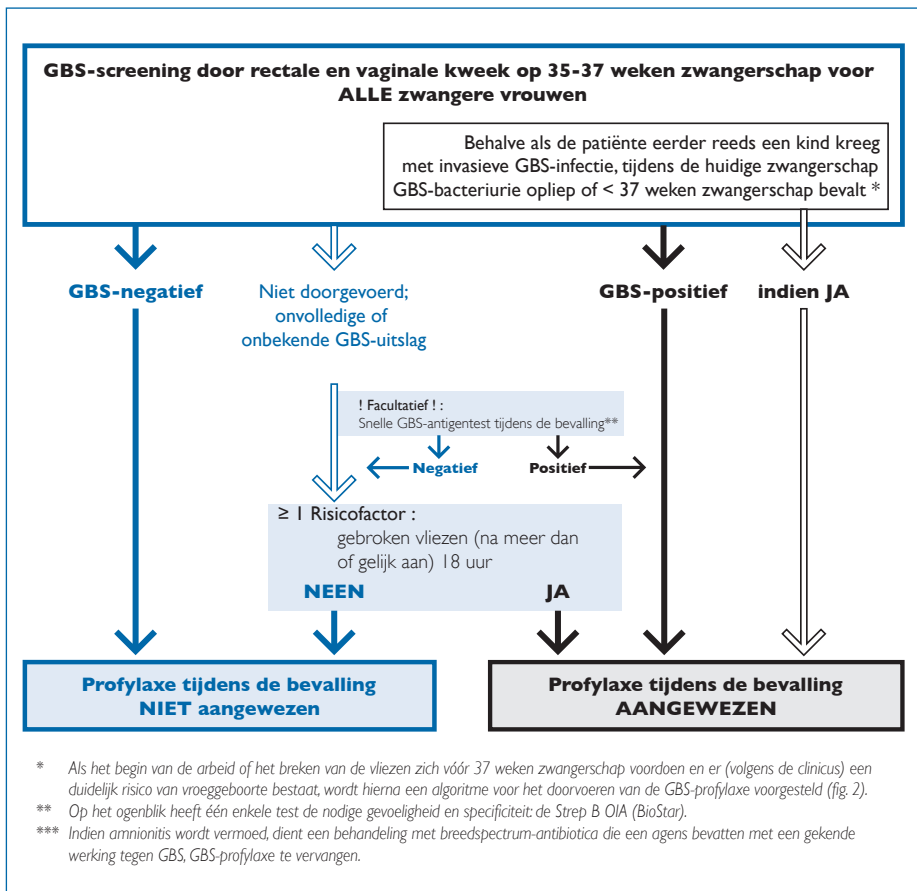
Onlangs werd voor alle barende vrouwen tijdens de bevalling een vaginale douche op basis van chloorhexidine voorgesteld. De voorlopige resultaten zijn bemoedigend, maar moeten door verder onderzoek worden bevestigd.

De volgende aanbevelingen voor de preventie van perinatale GBS-infecties zijn, tot op enkele verbeteringen na, zeer dicht bij de herziene richtlijnen die door de CDC in augustus 2002 werden gepubliceerd.

2.1.1. Praktische aanbevelingen

De volgende strategie (figuur 1 of tabel 2) dient door verloskundigen in samenwerking met laboratoria en verloskamers te worden aangenomen.

FIGUUR 1 : STRATEGIE VOOR DE PREVENTIE VAN PERINATALE GBS-INFECTIE



Doel van de GBS-screening

- De screening, die bij elke zwangerschap wordt uitgevoerd, bepaalt of profylaxe tijdens een bepaalde zwangerschap nodig is of niet. Bij het begin van de arbeid of het breken van de vliezen moet chemoprofylaxe worden toegediend aan alle zwangere vrouwen die als GBS-draagsters werden geïdentificeerd.

Betekenis van GBS-bacteriurie tijdens de zwangerschap

- Vrouwen bij wie – in welke concentratie dan ook – tijdens de huidige zwangerschap een GBS-bacteriurie werd aangetroffen, moeten tijdens de bevalling een chemoprofylaxe krijgen, aangezien dit gewoonlijk op een zware GBS-kolonisatie en een verhoogd risico van vroegneonatale GBS-infectie wijst.
 - De etiketten op de urinestalen van prenatale patiënten moeten duidelijk vermelden dat het om zwangere vrouwen gaat, zodat het laboratorium bij het verwerken en rapporteren van de resultaten over de nodige informatie beschikt.
 - Prenatale screening op basis van kweken op 35-37 weken is niet nodig voor vrouwen met een GBS-bacteriurie.
 - Zwangere vrouwen bij wie een symptomatische of asymptomatische urineweg-infectie met GBS wordt vastgesteld, moeten hiervoor een adequate behandeling krijgen.

Verdere indicaties voor een profylactische behandeling tijdens de bevalling

- Vrouwen die eerder reeds van een kind met invasieve GBS-infectie bevielen, moeten tijdens de bevalling een chemoprofylaxe krijgen; prenatale screening op basis van kweken is voor deze vrouwen niet noodzakelijk.
- Indien de uitslag van de GBS-kweek bij het begin van de arbeid niet bekend is, moet tijdens de bevalling een chemoprofylaxe worden toegediend aan vrouwen die één van de volgende risicofactoren vertonen (zoals voor een preventieve strategie op basis van risicofactoren): zwangerschap < 37 weken, gebroken vliezen sinds ≥ 18 uur, of koorts $\geq 38,0^{\circ}$ C. Vrouwen met een negatief resultaat van de vaginale en rectale screening, afgenomen binnen de vijf weken vóór de bevalling, behoeven geen profylactische behandeling, zelfs al mocht zich tijdens de bevalling één van de risicofactoren ontwikkelen.

TABEL 2 : SAMENVATTING VAN DE STRATEGIE VOOR PREVENTIE VAN PERINATALE GBS-INFECTIE

Uitvoeren van kweken voor vaginale en rectale GBS op 35-37 weken zwangerschap voor ALLE zwangere vrouwen (behalve als zich bij de patiënte tijdens de huidige zwangerschap een GBS-bacteriurie voordeed of zij reeds een kind met invasieve GBS-infectie kreeg).

Een profylactische behandeling tijdens de bevalling IS WENSELIJK bij vrouwen die:

- Reeds een kind met invasieve GBS-infectie kregen
- Tijdens de huidige zwangerschap GBS-bacteriurie opliepen
- Tijdens de huidige zwangerschap een positieve kweek voor GBS-screening vertoonden (behalve als een geplande keizersnede wordt doorgevoerd en geen arbeid of gebroken vliezen voorkomen)
- Een positieve antigen* test voor snelle GBS-screening (indien verricht) vertonen op het ogenblik van de arbeid (behalve als een geplande keizersnede wordt doorgevoerd en geen arbeid of gebroken vliezen voorkomen)
- Een onbekende GBS-status hebben (kweek werd niet uitgevoerd, resultaten zijn niet bekend of negatieve antigenetest voor snelle GBS-screening op het ogenblik van de arbeid) EN één van de volgende kenmerken vertonen:
 - Bevalling na < 37 weken zwangerschap**
 - Breken van de vliezen ≥ 18 uur
 - Koorts tijdens de bevalling ≥ 38° C***.

Een profylactische behandeling tijdens de bevalling is NIET WENSELIJK bij vrouwen:

- Met een vorige zwangerschap met positieve kweek voor GBS-screening (behalve als de kweek ook tijdens de huidige zwangerschap positief blijkt te zijn)
- Bij wie een geplande keizersnede wordt uitgevoerd en geen arbeid of gebroken vliezen voorkomen (ongeacht de maternale GBS-status)
- Met een negatieve kweek voor vaginale en rectale GBS-screening op een laat stadium van de huidige zwangerschap, ongeacht het voorkomen van risicofactoren tijdens de bevalling.

* op het ogenblik heeft één enkele test de nodige gevoeligheid en specificiteit: de Strep B OIA (BioStar).
 ** als de arbeid of het breken van de vliezen zich vóór 37 weken zwangerschap voordoen en er (volgens de clinicus) een duidelijk risico van vroeggeboorte bestaat, wordt hierna een algoritme voor het doorvoeren van de GBS-profylaxe voorgesteld (fig. 2).
 *** indien amnionitis wordt vermoed, moet de GBS-profylactie vervangen worden door een behandeling met breedspectrum antibiotica die een agens bevatten met een gekende werking tegen GBS.

Dreigende vroeggeboorte

- Voor vrouwen bij wie een vroeggeboorte (< 37 weken zwangerschap) dreigt, moet worden beoordeeld of een profylactische behandeling tijdens de bevalling nodig is om perinatale GBS-infectie te voorkomen. Een algoritme voor de verzorging van vrouwen met een dreigende vroeggeboorte wordt in figuur 2 voorgesteld. Andere aanpakken, die door individuele geneesheren of instellingen werden ontwikkeld, kunnen ook geschikt zijn.

Gebruik van antibiotica tegen GBS vóór de arbeid en bevalling wordt afgeraden

- Indien geen urineweginfectie door GBS voorkomt, moeten vóór de bevallingsperiode geen antibiotica gericht tegen GBS-kolonisatie worden gebruikt. Een dergelijke behandeling is niet effectief en kan nadelige gevolgen hebben.

GBS en geplande bevalling door keizersnede

- GBS-gekoloniseerde vrouwen bij wie een geplande bevalling door keizersnede wordt uitgevoerd vóór het breken van de vliezen en het begin van de arbeid, lopen een laag risico om een kind te krijgen met vroegneonatale GBS-infectie. Deze vrouwen moeten niet automatisch een chemoprofylaxe krijgen, maar moeten – indien noodzakelijk – na het afklemmen van de navelstreng de na een keizersnede gebruikelijke profylaxe krijgen.

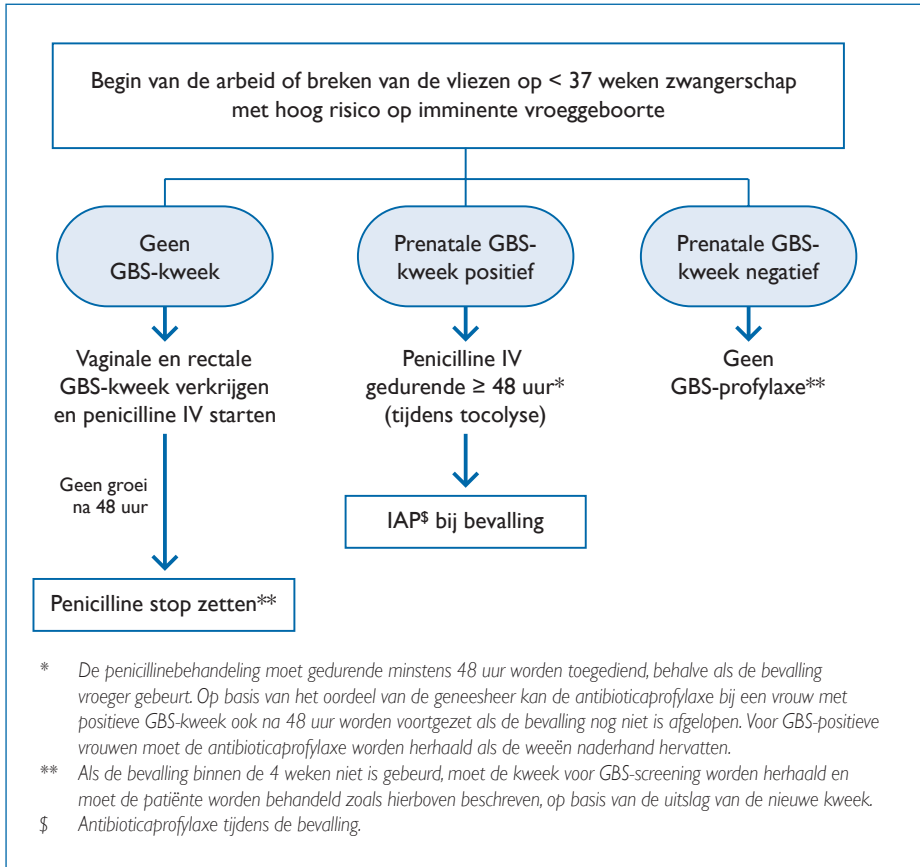
Snelle screening voor GBS op het ogenblik van de arbeid en de bevalling

- Voor vrouwen die vóór de bevalling negatieve kweken voor GBS vertonen, of wiens status nog onbekend is, kan een snelle screeningstest worden uitgevoerd met de Strep B OIA test; een positieve uitslag moet worden beschouwd als een positieve screening, terwijl een “negatieve uitslag” moet worden beschouwd als een “onbekende GBS-status”.

Pasgeborenen: systematisch toedienen van antimicrobiële profylaxe voor GBS niet aan te bevelen

- Het systematisch toedienen van een antimicrobiële profylaxe aan pasgeborenen wiens moeder tijdens de bevalling een chemoprofylaxe tegen GBS-infectie kreeg, wordt niet aanbevolen. Het therapeutische gebruik van dit agens is echter geschikt voor pasgeborenen bij wie een klinisch vermoeden op sepsis bestaat, en voor pasgeborenen met een erg hoog risico van vroegneonatale infectie. Een herzien algoritme voor de verzorging van kinderen geboren uit moeders die al dan niet tijdens de bevalling een chemoprofylaxe tegen GBS-infectie kregen, wordt in figuur 4 voorgesteld. Deze algoritmen zijn niet de enig denkbare wijzen van aanpak; wijzigingen die rekening houden met individuele omstandigheden of institutionele voorkeur kunnen aangewezen zijn.

FIGUUR 2 : VOORBEELD VOOR EEN ALGORITME VOOR HET TOEDIENEN VAN EEN GBS-PROFYLAXE AAN VROUWEN MET EEN DREIGENDE VROEGGEBORTE. HET ALGORITME STELT GEEN UITSLUITENDE WIJZE VAN AANPAK VOOR. WIJZINGEN DIE REKENING HOUDEN MET INDIVIDUELE OMSTANDIGHEDEN OF INSTITUTIONELE VOORKEUR, KUNNEN AANGEWEEZEN ZIJN (CDC, 2002)



2.1.2. Screeningsmethoden

2.1.2.1. Staalname en -transport (tabel 3)

- Staalname voor de kweek kan worden uitgevoerd in de polikliniek door een gezondheidswerker (of door de patiënte zelf, mits geschikte instructies). Dit impliceert het nemen van een uitstrijkje van de introitus vaginae en vervolgens van het rectum (dwz. door de anale kringspier). Omdat uitstrijkjes uit de introitus vaginae beter geschikt zijn dan uitstrijkjes uit de cervix, moet geen speculum worden gebruikt.

- De staaltjes moeten worden geplaatst in een transportmedium (bv. Amies- of Stuartmedium zonder houtskool). Onder deze omstandigheden wordt de leefbaarheid van GBS op kamertemperatuur of in een koelkast (2-8° C) voor tenminste 48 uur gegarandeerd.
- De etiketten op de staaltjes moeten duidelijk vermelden dat het gaat om stalen voor kweek van groep B streptokokken. De staaltjes moeten binnen de 48 uur na de afname in het laboratorium zijn.

TABEL 3 : PROCEDURE VOOR HET AFNEMEN VAN KLINISCHE STALEN VOOR KWEKEN VOOR PRENATALE GBS-SCREENING, GERICHT AAN DE VERLOSKUNDIGE

PRENATALE GBS-SCREENING	
WANNEER	Staalafname op 35-37 weken zwangerschap.
WIE	ALLE zwangere vrouwen die zich in dat zwangerschapsstadium bevinden.
WELK STAALTJE	Vaginaal uitstrijkje: introitus vaginae + rectaal uitstrijkje: door de anale kringspier
MATERIAAL	Eén (or twee) uitstrijkes worden (samen) in een transportmedium (bv. Amies- of Stuartmedium <u>zonder</u> houtskool) geplaatst.
BEWARING & TRANSPORT	De staaltjes dezelfde dag nog naar het laboratorium transporteren. Indien vertraging mocht optreden, de staaltjes in de koelkast zetten (2 tot 8° C), maximum 48 uur.
AANVRAAGFORMULIER	Duidelijk kweek voor "GBS-screening" aanvragen . Het adres van de geplande kraamafdeling meedelen .

2.1.2.2. Laboratoriumprocedures

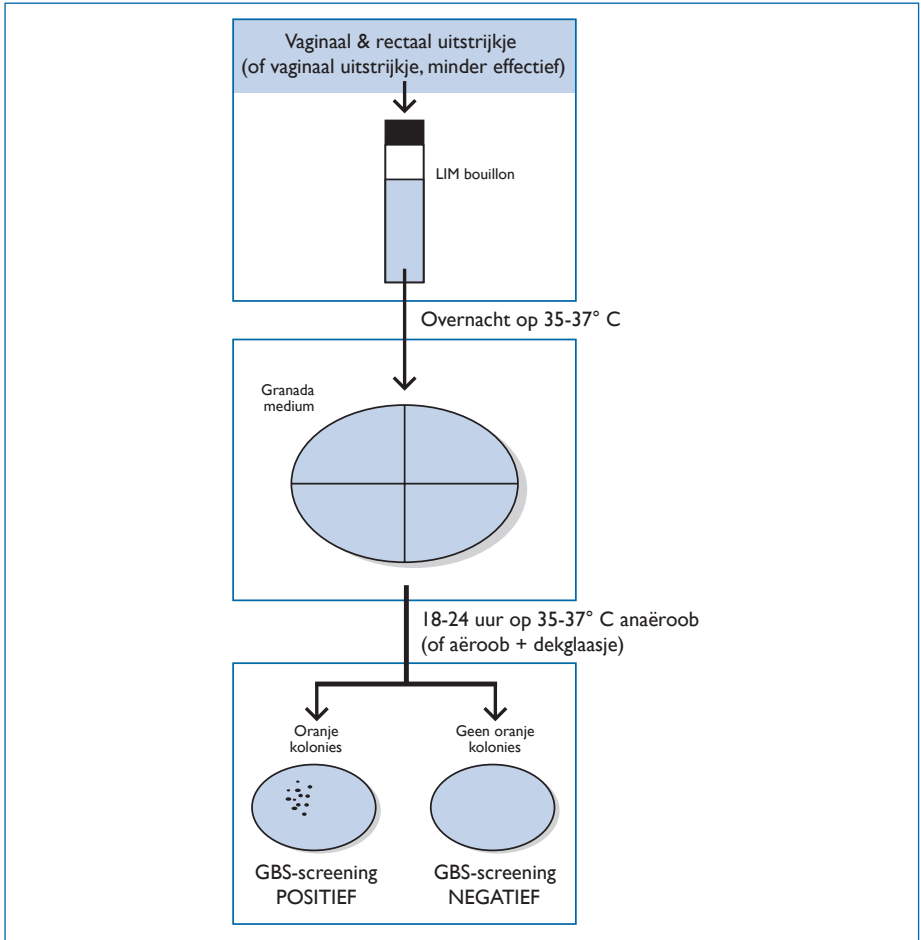
Kweekprocedures die voor de prenatale GBS-screening worden gebruikt, dienen zo gevoelig mogelijk te zijn. De prenatale screening (figuur 3) vereist kweekprocedures met de hoogste kans op GBS-detectie.

- De uitstrijkjes die voor een kweek voor prenatale GBS-screening bestemd zijn, moeten na ontvangst in een selectieve bouillon (Todd-Hewitt bouillon met colistin, 10 mg/L en nalidixinezuur, 15 mg/L = LIM bouillon) geënt worden. Na overnacht incubatie op 35-37° C gebeurt een subcultuur op Granadamedium, of, indien onmogelijk, op schapenbloed agar. Wat het Granadamedium betreft, kunnen op één plaat ten hoogste 4 staaltjes worden gekweekt, maar de plaat kan op een andere dag niet opnieuw worden gebruikt. Granada agar-bodems moeten anaëroob op 35-37° C gedurende 18-24 uur worden geïncubeerd; aërobe incubatie is ook mogelijk indien men de geënte oppervlakte met een dekglasje bedekt (het is niet noodzakelijk dat de dekglasjes steriel zijn). De voor GBS suggestieve kolonies moeten worden

geïdentificeerd. Het ontstaan van oranje of rode kolonies op Granada na een incubatietijd van 18-24 uur is een specifiek kenmerk (100%) van GBS. (Op schapenbloed moeten verdachte kolonies worden geïdentificeerd met een latex-agglutinatie-test of analoge tests).

- Voor de rectale en vaginale screening wordt gerapporteerd met een kwantitatief kweekresultaat, bv.: **“prenatale screening POSITIEF of negatief”**, en het resultaat wordt minstens gericht aan de geplande kraamafdeling (indien bekend) en aan de gezondheidszorgwerker die de test aanvroeg, (belangrijk dus: geen kwantitatieve uitslagen meedelen).
- Sommige laboratoria enten vóór de selectieve staal op CNA-schapenbloedagar of een Granada-agar. Dit kan enkel als bijkomstige test worden uitgevoerd, en mag het enten in een selectieve bouillon niet vervangen. Echter, als deze primaire kweek positief blijkt te zijn voor GBS, kan men zich van de bouillon ontdoen, en heeft men sneller de uitslag.
- **Gezondheidswerkers moeten de zwangeren over de uitslagen van de GBS-screeningstest en de aanbevolen interventie informeren.**

FIGUUR 3 : LABORATORIUMPROCEDURE VOOR HET VERWERKEN VAN KLINISCHE STAALTJES VOOR KWEKEN UITGEVOERD IN HET KADER VAN PRENATALE GBS-SCREENING



2.1.3. Behandelingen voor antimicrobiële profylaxe

Tot nu toe vertoonden alle menselijke GBS-isolaten dezelfde gevoeligheid voor penicilline G. Daarenboven zijn ze ook gevoelig voor andere bèta-lactams, cefalosporines, carbapenems en vancomycine.

Voor verschillende antimicrobiële middelen stelt men het ontstaan van resistentie vast: voor tetracyclines bedraagt het resistentiecijfer bijna 90 % en sinds kort treft men ook resistentie tegen erytromycine en clindamycine aan. Tegenwoordig komt erytromycine- en clindamycineresistentie bij ongeveer 15 % van de isolaten in België voor, terwijl in

bepaalde streken in Noord-America dit percentage tot 30 % kan bedragen. GBS zijn van nature uit resistent tegen bacitracine, nalidixinezuur, sulfamethoxazol-trimethoprim, metronidazole en aminoglycosides. Niettemin treedt er een synergistische (bactericide) werking op, indien gentamicine met penicilline G of met ampicilline wordt gecombineerd.

Penicilline G is wegens zijn smaller spectrum de eerste keuze. Ongeveer 12 % van alle zwangere vrouwen rapporteren een penicilline-allergie. Huidtests tonen echter aan dat bij slechts 10-20 % van die gevallen de allergie ook bewezen is.

In zulke gevallen wordt clindamycine gebruikt, ofschoon nog geen onderzoek werd verricht naar de doeltreffendheid van dit antibioticum bij vroegneonatale sepsis. De verschillende aanbevolen opties voor antimicrobiële profylaxe tijdens de bevalling worden in tabel 4 opgesomd.

TABEL 4 : TIJDENS DE BEVALLING AANBEVOLEN ANTIMICROBIËLE PROFYLAXE VOOR DE PREVENTIE VAN PERINATALE GBS-INFECTIES.

Eerste keuze	Penicilline G, beginndosis 5 miljoen eenheden IV ; gevolgd door 2,5 miljoen eenheden IV om de 4 uur tot de bevalling*
In geval van penicilline-allergie	• Met een klein risico van anafylaxie
	• Met een groot risico van anafylaxie
	• Cefazoline, beginndosis 2 g IV, gevolgd door 1 g IV om de 8 uur tot de bevalling
	• Clindamycine, 900 mg IV om de 8 uur tot de bevalling <i>Mocht de GBS-stam tegen clindamycine resistent zijn : de infectioloog raadplegen.</i>

- Tijdens de prenatale zorg moet de voorgeschiedenis van penicilline-allergie worden onderzocht om te bepalen of de patiënte een groot risico van anafylaxie loopt, dwz. of de patiënte een voorgeschiedenis heeft van onmiddellijke hypergevoeligheidsreacties tegen penicilline (bv. anafylaxie, angioneurotisch oedeem, of urticaria) of een voorgeschiedenis heeft van asthma of andere aandoeningen die het gevaar voor anafylaxie nog zouden vergroten.
- Vrouwen die geen groot risico lopen van anafylaxie, moeten cefazoline krijgen.
- Bij vrouwen met een groot risico van anafylaxie moet de gevoeligheid voor clindamycine- en erytromycine worden getest op isolaten die tijdens de prenatale screening werden verkregen. Aan vrouwen met clindamycinegevoelige isolaten moet om de acht uur tot de geboorte 900 mg clindamycine intraveneus worden toegediend.
- Als de stam tegen clindamycine resistent is, moet een infectioloog worden geraadpleegd.

2.2. Verzorging van pasgeborenen met risico van vroegneuronale GBS-infectie (GBS EOD)

De meeste (95 %) kinderen met vroeg-neuronale GBS-infectie vertonen binnen de eerste 24 uur na de geboorte symptomen.

Ofschoon de behandeling van symptomatische pasgeborenen en/of pasgeborenen met een hoog risico van infectie goed gedefinieerd is, stelt het verzorgen van asymptomatische pasgeborenen meer problemen.

In figuur 4 wordt een aanpak voorgesteld voor het empirisch verzorgen van pasgeborenen wiens moeder tijdens de bevalling een antimicrobiële profylaxe kreeg of zou hebben moeten krijgen om vroeg neonatale GBS-infectie te voorkomen of om een vermoede chorioamnionitis te verzorgen. Eén van de redenen waarom een algoritme werd ontwikkeld voor het verzorgen van pasgeborenen was om onnodige evaluatie en antimicrobiële behandeling van kinderen wiens moeder tijdens de bevalling een profylaxe kreeg, te minimaliseren.

2.2.1. Symptomatische pasgeborenen

Een volledige diagnostische evaluatie dient te worden verricht op elke pasgeborene met klinische tekenen van sepsis. Daarenboven moet een empirische antibioticabehandeling (ampicilline en aminoglycoside) worden begonnen, ongeacht het toedienen van een antimicrobiële profylaxe tijdens de bevalling, andere verloskundige risicofactoren of GBS-dragerschap van de moeder.

Het systematische uitvoeren van urine antigen testen en kweken van slijmvliezen en huid kunnen wegens hun onvoldoende gevoeligheid en specificiteit, zoals ook hun geringe waarde m.b.t het voorspellen van infectie, niet worden aanbevolen.

- **Klinische tekenen van sepsis:** kinderen met een combinatie van tekenen waaronder ademhalingsproblemen (apneu, kreunen, tachypnoe, cyanose), cardiovasculaire problemen (onvoldoende capillaire vulling, hypertensie, shock), aantastingen van het centraal zenuwstelsel (lethargie, hypothermie, koorts, epilepsieaanvallen, apneu-aanvallen, prikkelbaarheid, gezwollen fontanel) of gastro-intestinale aandoeningen (slechte voeding, abdominale zwelling).
- **Volledige diagnostische evaluatie:** volledig (FBC, Full Blood Cell Count) en differentieel hemogram, CRP-waarden, bloedkweek, lumbale punctie indien aangewezen en uitvoerbaar, (onderzoek en kweek van het ruggenmergvocht), thoraxfoto, endotracheale kweek (bij geïntubeerde kinderen, in geval van ademhalingsnood of bij het röntgenonderzoek zichtbare infiltratie). Een lumbale punctie komt slechts in aanmerking bij pasgeborenen met klinische tekenen van ontsteking van het hersenvlies (epilepsieaanvallen, apneu-aanvallen, prikkelbaarheid, gezwollen fontanel). Wanneer zich een klinische onstabielheid voordoet, moet een antibioticabehandeling worden toegediend en de lumbale punctie worden uitgesteld om het hemogram, de doseringen en de kweek uit te voeren.

2.2.2. Asymptomatische pasgeborenen

2.2.2.1. Pasgeborenen met hoog risico

Chorioamnionitis en PPRM (zie 3.3.2) verhogen de infectiekans vooral voor gram-negatieve bacteriën en verhogen het risico van GBS-infectie bij met GBS gekoloniseerde vrouwen. Indien een moeder tijdens haar bevalling een antibioticabehandeling tegen een mogelijke chorioamnionitis heeft gekregen of zich een PPRM heeft voorgedaan, moet - ongeacht de klinische toestand bij de geboorte of andere omstandigheden - bij pasgeborenen een volledige diagnostische evaluatie worden uitgevoerd (zie 2.2.1) en een empirische behandeling met antibiotica (ampicilline + aminoglycoside) worden begonnen.

2.2.2.2. Pasgeborenen met laag risico

Het systematische gebruik van een antimicrobiële profylaxe voor asymptomatische pasgeborenen wiens moeder tijdens de bevalling een antimicrobiële profylaxe kreeg, wordt niet aanbevolen. In figuur 4 wordt een algoritme voorgesteld voor het behandelen van deze pasgeborenen.

Voor moeders die tijdens de bevalling ondanks het voorkomen van indicaties (zie tabel 2) geen antimicrobiële profylaxe tegen GBS kregen, zijn de gegevens onvoldoende om één enkele verzorgingsstrategie aan te bevelen. In zulke gevallen of indien tijdens de bevalling maar voor een periode van minder dan 4 uur een antimicrobiële profylaxe werd toegediend, of de zwangerschapsperiode minder dan 35 weken bedroeg, moet een beperkte evaluatie en observatie van de pasgeborene worden uitgevoerd.

- **Beperkte evaluatie:** CRP-waarden en volledig hemogram tenminste na 12 en 24 uur leven herhaald

Sepsis dient te worden vermoed naar aanleiding van herhaalde klinische en biologische evaluaties en indien sepsis wordt vermoed, dient een volledige diagnostische evaluatie te worden verricht (zie 2.2.1) en een empirische antibioticatherapie te worden begonnen.

- **De onder- en bovengrenzen voor het aantal neutrofielen** verschillen met de postnatale leeftijd. Sepsis dient te worden vermoed indien leukopenie $< 5.000/mm^3$ of neutrofilie zich buiten het bereik van de criteria van Manroe bevindt (tabel 5).

TABEL 5 : DE CRITERIA VAN MANROE VOOR DE ONDER- EN BOVENGRENZEN VOOR NEUTROFIELEN

Grenzen	0 Uur	6 Uur	12 Uur	18 Uur	24 Uur
Onder	1.800	5.400	8.000	8.000	7.200
Boven	7.000	13.000	14.400	13.000	12.500

- **CRP:** De gevoeligheid van de test om bacteriële infectie te voorspellen, neemt na de geboorte snel toe. Toch duurt het nog 6-12 uur na geboorte vooraleer er een abnormaal niveau wordt bereikt. Een merkelijke stijging tussen twee opeenvolgende doseringen in staaltjes die tijdens de eerste 8-48 uur na de

geboorte werden genomen, wijst met een gevoeligheid van bijna 100 % op een infectieuze toestand en normale waarden voor de twee doseringen hebben een negatieve voorspellende waarde van 90 tot 100 % voor een infectieuze toestand. De normale bovenwaarde voor de CRP wordt door het laboratorium bepaald.

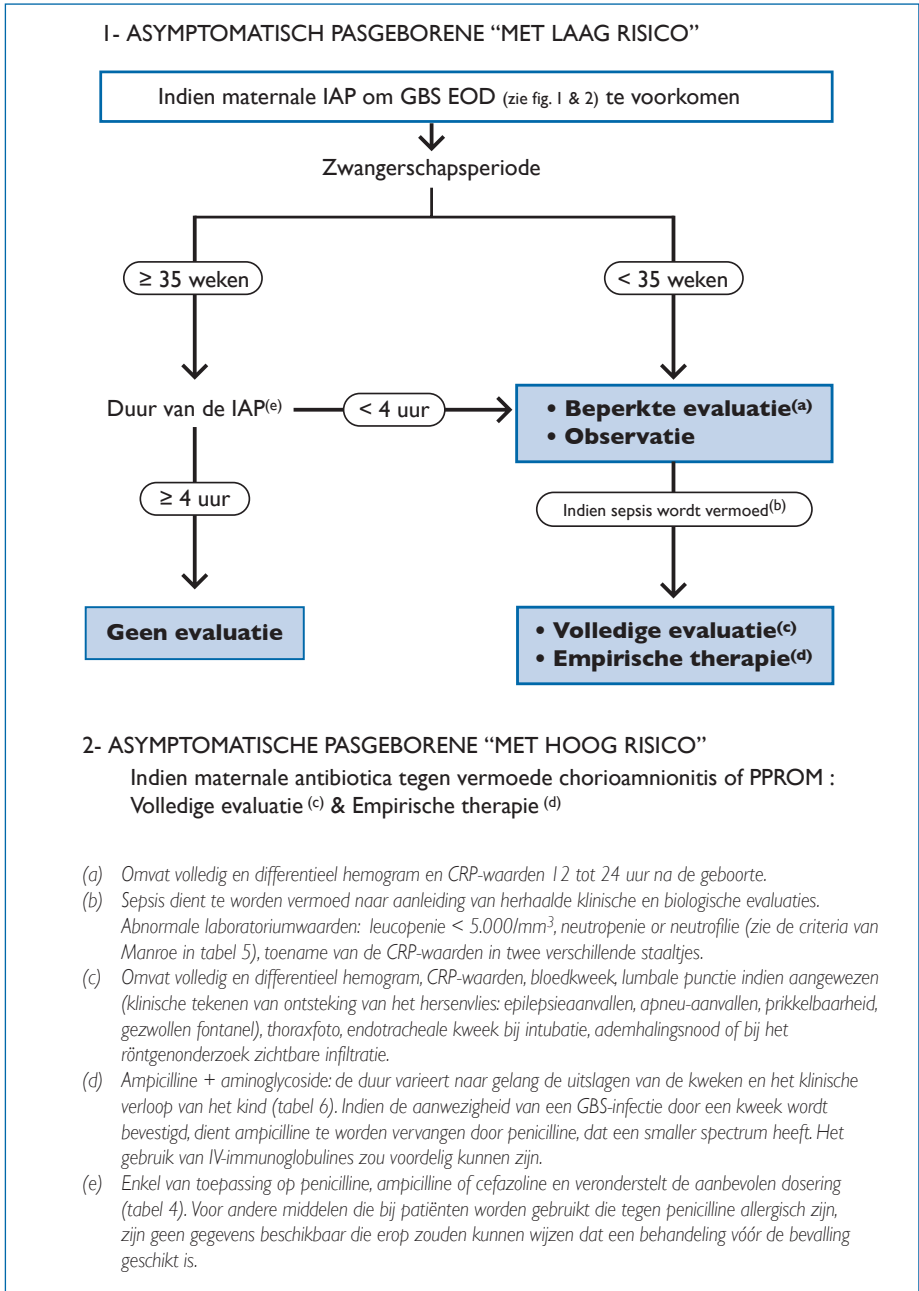
Empirische behandeling met antibiotica moet antimicrobiële middelen bevatten die tegen GBS en andere bacteriën die neonatale sepsis zouden kunnen veroorzaken, actief zijn (bv. ampicilline + aminoglycoside). Volgens welke dosering en therapie deze antimicrobiële middelen dienen te worden toegediend, hangt af van de diagnose, postnatale leeftijd en gewicht bij de geboorte (zie Sanford gids). Het gebruik van IV-immunoglobulines zou voordelig kunnen zijn.

De duur van de antibioticabehandeling varieert naar gelang de uitslagen van de kweken en het klinische verloop van het kind (tabel 6): ongeveer 48 uur wanneer sepsis wordt vermoed zonder dat daarvoor een klinische, biologische of bacteriologische bevestiging bestaat; 10 dagen voor een bewezen sepsis; tenminste 14 dagen voor meningitis; 28 dagen voor ventriculitis of osteomyelitis. Indien de aanwezigheid van een GBS-infectie door een kweek wordt bevestigd, dient ampicilline te worden vervangen door penicilline, dat een smaller spectrum heeft, en dient aminoglycoside gedurende 3 tot 5 dagen te worden toegediend.

TABEL 6 : DUUR VAN DE ANTIBIOTICATHERAPIE

Infectiehaard	Duur van de behandeling
Vermeede sepsis werd niet door klinische, biologische of bacteriologische uitslagen bevestigd.	48 uur
Bewezen sepsis	10 dagen
Meningitis	Tenminste 14 dagen
Ventriculitis of osteomyelitis	28 dagen

FIGUUR 4 : VOORBEELD VOOR HET BEHANDELLEN VAN ASYMPTOMATISCHE PASGEBORENEN AAN WIENS MOEDER TIJDENS DE BEVALLING ANTIMICROBIËLE MIDDELEN TOEGEDIEND WERDEN



3. STAND VAN ZAKEN

3.1. *Streptococcus agalactiae* : de bacterie

Streptococcus agalactiae (ook Lancefield groep B streptokokken genoemd) zijn gram-positieve kokken, facultatieve aëroben die gemakkelijk in verschillende bacteriologische omgevingen groeien. GBS kunnen worden onderverdeeld in serotypen op basis van kenmerkende polysaccharide antigenen van het kapsel. Tegenwoordig zijn negen serotypen bekend en gekenmerkt: Ia, Ib, en II - VIII. Een verdere classificatie berust op de aanwezigheid van het oppervlakte-eiwit antigen c, R en X. Antistoffen tegen polysaccharide antigenen die voor een bepaald type kenmerkend zijn, verschaffen een goede overeenstemmende passieve bescherming.

3.2. Epidemiologie en transmissie

3.2.1. Asymptomatische kolonisatie

Het gastro-intestinale kanaal is een natuurlijk reservoir van GBS en het is waarschijnlijk dat van hieruit vaginale kolonisatie optreedt. Vaginale kolonisatie komt zelden bij kinderen voor maar wordt vrij vaak tijdens de late puberteit aangetroffen. Tegenwoordig wordt rectale en vaginale kolonisatie gevonden bij 10-20 % van de zwangere vrouwen in Noord-Europa, bij 20 % van de zwangeren in België en tussen 20 en 30 % van de zwangeren in Noord-America. GBS-kolonisatie is dynamisch, kan ononderbroken zijn, voorbijgaand of periodiek. Tevens varieert ook de kolonisatiegraad in de loop van de tijd. Kolonisatie is gewoonlijk asymptomatisch en dragers kunnen slechts middels bacteriologisch onderzoek worden geïdentificeerd.

3.2.2. Transmissie aan pasgeborenen

Verticale transmissie aan pasgeborenen van vrouwen die op het ogenblik van de bevalling met GBS gekoloniseerd waren, bedraagt tussen 30 en 70 % (met een gemiddelde van 50 %). Kolonisatie van pasgeborenen is het gevolg van verticale transmissie van de maternale GBS-stam (i) in de baarmoeder als gevolg van een verspreiding vanuit de vagina of (ii) tijdens de passage door het geboortekanaal. Transmissie gebeurt gewoonlijk na het breken van de vliezen, maar kan ook bij ongebroken vliezen voorkomen. De kans op transmissie wordt duidelijk beïnvloed door de aanwezigheid van een sterk genitaal inoculum tijdens de bevalling. Maternale GBS-kolonisatie bij de bevalling is een ernstige risicofactor voor vroeg-neonatale infectie bij pasgeborenen. Toch heeft kolonisatie in het begin van de zwangerschap niet noodzakelijk neonatale sepsis tot gevolg. De meeste pasgeborenen worden op de huid en de slijmvliezen gekoloniseerd maar blijven asymptomatisch. Bij 1 tot 4 % van hen ontwikkelt zich vlug een klinische infectie. Aspiratie van geïnfecteerd vruchtwater door de foetus kan tot doodgeboorte, neonatale pneumonie of sepsis leiden.

Tenslotte kan naast blootstelling bij de geboorte kolonisatie van de pasgeborene ook door horizontale (nosocomiale) transmissie gebeuren als gevolg van een slechte hygiëne en onvoldoende handenwassen.

3.3. Klinische ziekteverschijnselen

3.3.1. Neonatale infecties

Men maakt een onderscheid tussen twee soorten invasieve GBS-infectie bij pasgeborenen naar gelang hun leeftijd op het begin van de infectie. De syndromen van vroeg- en laatneonatale infectie (EOD en LOD) verschillen in hun klinische presentatie, prognose, epidemiologische eigenschappen en pathogenese (tabel 7).

Vroegneonatale infectie treedt in de eerste week na de geboorte op, maar in bijna 90 % van de gevallen vertonen de patiënten tekenen van systemische infectie bij de geboorte of binnen de eerste 12 uur. Ongeveer 80 % van de GBS-gevallen zijn vroegneonatale infecties. De oorzaak daarvan is gewoonlijk het voorkomen van GBS in de vaginale microflora van de moeder. De meeste kinderen die de infectie oplopen, zijn op tijd geboren, ofschoon ze vaker voorkomt bij premature pasgeborenen en op tijd geboren kinderen met een te laag geboortegewicht. Het sterftecijfer ligt tussen 5-10 % bij op tijd geboren kinderen maar kan tot 40 % oplopen bij premature pasgeborenen.

Laatneonatale infectie komt tussen de leeftijd van 8 en 90 dagen voor met een gemiddelde van ongeveer 36 dagen. Ze kan echter ook nog tussen 6 en 9 maanden voorkomen, en is aan meer uiteenlopende oorzaken toe te schrijven. Ze is echter vaker het gevolg van horizontale transmissie. Tussen 0,5 en 1,5 op 1.000 levendgeborenen loopt deze infectie op.

TABEL 7 : *KENMERKEN VAN NEONATALE GROEP B STREPTOKOKKEN INFECTIE*

Kenmerk	Vroegneonatale infectie	Laatneonatale infectie	Laat, laatneonatale infectie
Leeftijd bij het begin van de infectie (gemiddelde)	≤ 7 dagen (10 uur)	8 –90 dagen (36 d)	> 90 dagen
Getroffen kinderen	Geboorte na maternale verloskundige complicaties, premature pasgeborenen	Hoofdzakelijk op tijd geboren kinderen	Prematuren < 1.500 g ; immuundeficiëntie
Presentatie	Ademhalingsnood, apneu, en hypotensie gewoon	Koorts, geen specifieke kenmerken; breidt zich in sommige gevallen snel uit	Koorts, geen specifieke kenmerken
Plaats van de infectie	Bacteriëmie (40-55 %) Pneumonie (30-45 %) Meningitis (6-15 %)	Bacteriëmie zonder haard (55 %); meningitis (35 %)	Bacteriëmie zonder haard; arthrose (5 %); cellulitis/ adenitis (2 %)
Serotypen	Allemaal	Vooral type III	Vooral type III
Sterftecijfer	4-15 %	0-6 %	< 5 %

3.3.2. Bijkomstige risicofactoren voor perinatale GBS-infectie

Het ontwikkelen van invasieve GBS EOD kan enkel het gevolg zijn van verticale transmissie. Daardoor is natuurlijk de **doorslaggevende risicofactor de aanwezigheid bij de bevalling van GBS in het geboortekanaal**. Verdere belangrijke factoren zijn echter het **gebrek aan antistoffen** overeenstemmend met het type van de koloniserende stam en het **voorkomen van andere maternale risicofactoren** (Tabel 8).

TABEL 8 : MATERNALE RISICOFACTOREN VOOR GBS EOD

- Chorioamnionitis of koorts bij de bevalling ($\geq 38,0^{\circ}$ C)
- Bevalling vóór 37 weken zwangerschap
- Langdurig gebroken vliezen (≥ 18 uur) vóór de bevalling
- GBS-bacteriurie tijdens de huidige zwangerschap
- Eerder kind met invasieve GBS-infectie.

Koorts bij de bevalling en Chorioamnionitis. Kinderen geboren uit vrouwen die tijdens de bevalling koorts hebben ($\geq 38,0^{\circ}$ C), lopen een verhoogd risico dat zich een invasieve infectie gaat ontwikkelen. Daarenboven is klinische chorioamnionitis, aangeduid door koorts tijdens de bevalling en tenminste twee bijkomstige klinische bevindingen (foetale tachycardie, gevoeligheid van de baarmoeder, onaangenaam ruikende vaginale afscheiding, of maternale leukocytose), een teken dat de foetus is blootgesteld aan een uiterst hoog risico van sepsis in het algemeen maar ook op GBS EOD in het bijzonder.

Vroeggeboorte en te laag geboortegewicht. Kleinere, minder mature baby's lopen een aanzienlijk hoger risico dan voldragen baby's. Dit risico is omgekeerd evenredig met de zwangerschapsduur en het geboortegewicht.

Langdurig of voortijdig gebroken vliezen. Het voorkomen van langdurig gebroken vliezen (≥ 18 uur vóór de bevalling) (PROM) wordt in verband gebracht met een verhoogd risico van GBS EOD. Er wordt soms ervoor gepleit vanaf 12 uur van PROM te spreken. Preterm (< 37 weken zwangerschap) voortijdig (voor het begin van de arbeid) gebroken vliezen (PPROM) bij met GBS gekoloniseerde vrouwen wordt met een EOD-incidentie van 33-50 % in verband gebracht.

Maternale GBS-bacteriurie. Sommige studies wijzen erop dat er een verband bestaat tussen GBS-bacteriurie tijdens de zwangerschap en een hogere incidentie van neonatale GBS-sepsis. Het is een teken van maternale GBS-kolonisatie, misschien met een gevaarlijkere stam of met een hogere entstof, maar wijst niet op een uiterst hoog risico van perinatale GBS-infectie.

Een eerdere bevalling van een kind met invasieve GBS-infectie verhoogt het risico van EOD bij latere bevallingen.

Hoe dan ook is het belangrijk te beseffen dat meer dan de helft van GBS EOD gevallen optreden na een bevalling waarin geen enkele van deze risicofactoren voorkwamen (in België zijn dit 60 % van de gevallen).

3.3.3. Met de zwangerschap verband houdende infecties

GBS-infecties komen ook vaak bij zwangere vrouwen voor. Klinische tekenen zijn o.a. infectie van de urinewegen (gewoonlijk asymptomatische bacteriurie), pyelonephritis, intra-uteriene ontstekingen (chorioamnionitis), infectie van keizersnede- of episiotomiewonden, endometritis (vaak met bacteriemiën), puerperale sepsis and occasioneel meningitis, septische thrombophlebitis, of andere ernstige complicaties. GBS veroorzaakt in sommige gevallen doodgeboorten en er is toenemend bewijs voor het feit dat deze organismen een etiologische rol zouden spelen bij amnionitis en vroeggeboorten.

3.4. Laboratoriummethoden voor het opsporen van GBS

3.4.1. Screeningsmethoden op basis van GBS-kweek

Het gebruik van klassieke screeningsmethoden om GBS bij het begin van de bevalling op te sporen is te traag. Om die reden moet GBS vóór de bevalling worden opgespoord. Hoe vroeger deze procedure tijdens de zwangerschap wordt uitgevoerd, hoe lager de positieve en negatieve voorspellende waarden voor het al dan niet voorkomen van GBS tijdens de bevalling; hoe later hoe hoger de kans dat de uitslagen niet beschikbaar zullen zijn op het ogenblik van de bevalling. Zoals in talrijke studies werd aangetoond, kan de nauwkeurigheid waarmee met een prenatale screening aan de hand van kweken kolonisatie tijdens de bevalling kan worden voorspeld, worden vergroot door nauw aandacht te besteden aan het ogenblik waarop de kweek wordt uitgevoerd, de anatomische plaatsen waarvan uitstrijkjes worden genomen en de precieze microbiologische middelen die worden ingezet voor de kweek en het opsporen van GBS. De meest aanvaardbare uitslagen worden verkregen door een kweek tussen 35-37 weken zwangerschap uit te voeren, door zowel vaginale als rectale uitstrijkjes af te nemen, en door een kweektechniek te gebruiken waardoor een laag aantal organismen kan worden opgespoord (verrijking in een selectieve bouillon of gebruik van een medium waardoor GBS gemakkelijk kunnen worden herkend dankzij de productie van een carotenoid pigment (bv. Granadamedium).

3.4.2. Sneltests voor het opsporen van GBS-kolonisatie

Sneltests voor het opsporen van GBS-kolonisatie bij het begin van de arbeid of het breken van de vliezen zouden de op een kweek gebaseerde prenatale screening kunnen vervangen als ze een met deze methoden vergelijkbare gevoeligheid en specificiteit zouden vertonen en de uitslag vlug genoeg bekend zou zijn om tijdens de bevalling een geschikte antibiotische profylaxe toe te dienen aan vrouwen die als draagsters werden geïdentificeerd. Een geschikte sneltest die tijdens de bevalling wordt verricht, moet even gevoelig zijn als een kweek (tenminste 85 % in vergelijking met de kweek van vaginale en rectale uitstrijkjes geënt in selectieve bouillons). Bovendien moet hij snel zijn, zodat de uitslag op tijd beschikbaar zou zijn en de klinici tijdens de bevalling op tijd een geschikte antimicrobiële profylaxe zouden kunnen toedienen, en moet hij gemakkelijk

worden opgenomen in de alledaagse laboratoriumpraktijk. Zelfs een hooggevoelige snelle opsporingstest zou niet geschikt zijn als de uitslag niet 24 uur per dag, 7 dagen per week, voor de klinici zou beschikbaar zijn. Het voordeel van een sneltest die tijdens de bevalling wordt uitgevoerd en aan de hierboven genoemde eisen voldoet, zou zijn dat hij GBS-kolonisatie kan vaststellen bij vrouwen die geen prenatale verzorging kregen.

De tegenwoordig beschikbare snelfests sporen GBS-antigenen op aan de hand van uitstrijkjes en zijn onvoldoende gevoelig om lichte kolonisatie op te sporen. Ze zijn om die reden niet geschikt om op kweek gebaseerde prenatale screening te vervangen. Als zij worden gebruikt indien de uitslag van de kweek op het ogenblik van de bevalling nog niet bekend is, dient een positieve uitslag te worden beschouwd als een positief resultaat voor GBS-dragerschap van de zwangere vrouw, maar een negatief resultaat heeft geen betekenis.

In 2002 werd in Noord-Amerika een hooggevoelige en veelbelovende *real time* PCR-test beschikbaar waarmee op een geschikte manier GBS op vaginale uitstrijkjes vlug kunnen worden opgespoord.

3.5. Preventieve strategieën

In de jaren 1990 is veel vooruitgang gemaakt in de preventie van perinatale GBS-infecties. In 1996 heeft de CDC in samenwerking met andere agentschappen richtlijnen gepubliceerd voor het voorkomen van perinatale GBS-infecties. Er werden twee aanpakken voorgesteld: de op risico gebaseerde aanpak en de op screening gebaseerde aanpak. Nadat hij ertoe werd aangespoord een herevaluatie van de preventie strategieën uit te voeren op basis van gegevens verzameld na de uitgave van de richtlijnen van 1996, het beschikbare bewijsmateriaal en deskundig advies, gaf de CDC in 2002 nieuwe, herziene richtlijnen uit. Op enkele wijzigingen na is de belangrijkste het aanbevelen van één bepaalde aanpak: de op screening gebaseerde aanpak.

3.5.1. Op risico gebaseerde aanpak

Een aantal verloskundige factoren zijn in verband gebracht met een verhoogd risico van vroegneonatale GBS-infecties bij pasgeborenen. Daartoe behoren vroeggeboortes, langdurig gebroken vliezen, koorts tijdens de bevalling. De incidentie van GBS-infecties is ook hoger bij moeders met een leeftijd van < 20 jaar. Pasgeborenen wiens moeder reeds een kind met GBS-infectie kreeg, een zware kolonisatie opliep zoals in het geval van GBS-bacteriurie en een laag gehalte aan GBS-antistoffen vertoont, lopen ook een groter risico van infectie,

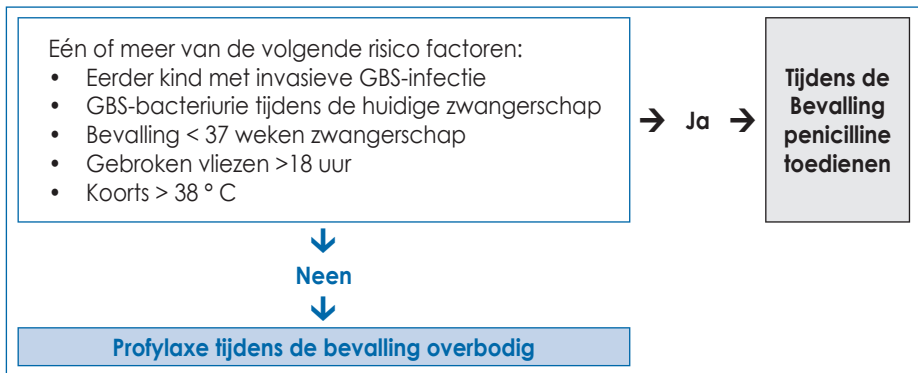
Op basis van deze risicofactoren werd de volgende op risico gebaseerde preventieve aanpak opgesteld (figuur 5): een antibioticaprofylaxe dient bij de bevalling te worden toegediend aan vrouwen met preterm arbeid (minder dan 37 weken), preterm voortijdig gebroken vliezen, gebroken vliezen > 18 uur, eerder kind met GBS-infectie, of vrouwen met koorts ($\geq 38^\circ \text{C}$) tijdens de bevalling. Indien eerder een GBS-bacteriurie werd vastgesteld, moet dit ook worden beschouwd als een indicatie voor antibioticaprofylaxe tijdens de bevalling. Door een aantal veronderstellingen te maken zou een strategie die enkel op

risicofactoren tijdens de bevalling is gebaseerd, kunnen leiden tot het behandelen van ca. 18 % van de vrouwen tijdens de bevalling en het voorkomen van tot 68 % van de neonatale GBS EOD gevallen.

3.5.2. Op prenatale screening gebaseerde aanpak

Volgens deze aanpak dienen bij alle moeders zonder maternale risicofactoren (eerder kind met vroegneonatale GBS-infectie of urineweginfectie door GBS tijdens de huidige zwangerschap) kweken van rectum en vagina te worden uitgevoerd op 35 tot 37 weken zwangerschap. De kweektechnieken moeten zodanig worden geperfectioneerd dat hele kleine aantallen GBS gevonden kunnen worden (subcultuur op schapenbloed agar of Granadamedium na een kweek in bv. een selectieve verrijkende bouillon). Als de moeder positief blijkt, moet zij tijdens de bevalling een antibioticaprofylaxe krijgen. Hetzelfde geldt voor vrouwen wiens GBS-dragerschap niet bekend is, maar verloskundige risicofactoren vertonen. Is geen enkele van deze voorwaarden van toepassing, is profylaxe overbodig.

FIGUUR 5 : OP RISICO GEBASEERDE PREVENTIEVE STRATEGIE VOOR VROEGNEONATALE GBS-INFECTIE, CDC 1996



3.6. Invloed en uitvoering van de aanbevelingen

In landen waar aanbevelingen vergelijkbaar met die in de VS worden gebruikt voor het voorkomen van perinatale GBS-infectie, heeft men een daling waargenomen van hoogstens 70 % van de incidentie van vroegneonatale infecties.

Daarenboven is in de VS de incidentie van invasieve GBS-infecties bij zwangere vrouwen met 21 % gedaald van 0,29 per 1.000 levendgeborenen in 1993 tot 0,23 in 1998. Dit wijst erop dat het toegenomen gebruik van antibiotica tijdens de bevalling ook een aantal gevallen van maternale GBS-amnionitis en endometritis voorkwam. In tegenstelling hiertoe bleef echter het aantal laatneonatale infecties tijdens de hele jaren 90 vrij gelijk, wat erop duidt dat deze ingreep – zoals verwacht – niet effectief is tegen laatneonatale infecties.

Men verwacht dat bij het toedienen van antimicrobiële profylaxe mogelijke ongewenste effecten kunnen optreden:

- Het eerste verwachte gevolg is het risico van allergische reacties tegen antibiotica, waaronder ook anafylaxie. Ondanks het bestaan van penicilline-allergie en het risico van anafylaxie werden sinds de CDC-richtlijnen in 1996 werden uitgegeven heel zelden gevallen van allergie gemeld.
- De tweede bron van bezorgdheid is de potentiële toename van GBS-resistentie. Bij de GBS-isolaten werd tot op heden geen bevestigde resistentie tegen bèta-lactams waargenomen en penicilline blijft het eerste keuzemiddel voor antimicrobiële profylaxe tijdens de bevalling. Ampicilline is een aanvaardbaar alternatief, maar penicilline dient de voorkeur te krijgen wegens zijn smaller spectrum en het feit dat de waarschijnlijkheid kleiner is dat hij resistente bacteriën gaat selecteren. Men heeft verworven resistentie waargenomen en vastgesteld dat deze voor erytromycine en clindamycine aan het toenemen is. Tegenwoordig komt in België resistentie tegen erytromycine en clindamycine bij ongeveer 15 % van de isolaten voor; in sommige streken in Noord-Amerika kan men een resistentie van hoogstens 30 % aantreffen. Naar aanleiding van deze toenemende resistenties werden de IAP-behandelingen voor patiënten met een penicilline-allergie aangepast aan het risiconiveau voor anafylaxie- en antibiogramuitslagen (indien beschikbaar).
- Het derde ongewilde potentiële gevolg van het toedienen van een antimicrobiële profylaxe tijdens de bevalling is de verhoogde incidentie of resistentie van andere pathogene agentia dan GBS. Een aantal studies rapporteerde een toename in het aantal perinatale infecties te wijten aan dergelijke pathogene agentia. Dit werd echter niet bevestigd door multicentrische, op de bevolking gebaseerde studies, waarin de incidentie van deze infecties stabiel bleef of zelfs daalde ondanks het feit dat ze werden uitgevoerd in een periode waarin antimicrobiële profylaxe tijdens de bevalling toenemend werd toegediend om GBS EOD te voorkomen. Ofschoon studies in individuele ziekenhuizen tot het besluit kwamen dat de incidentie van neonatale sepsis veroorzaakt door *E. coli* of tegen ampicilline resistente pathogenen had toegenomen, bleven deze toenames beperkt tot preterme kinderen of kinderen met een te laag geboortegewicht. Deze gegevens zijn niet talrijk genoeg om zwaarder te wegen dan de voordelen van het toedienen van een antimicrobiële profylaxe tijdens de bevalling om vroegneonatale GBS-infectie te voorkomen. Niettemin is het noodzakelijk een voortdurende surveillance uit te voeren van neonatale sepsis veroorzaakt door andere bacteriën dan GBS. In België blijkt uit een tienjarig onderzoek van gegevens over perinatale sepsis of meningitis, die door een netwerk van surveillance laboratoria werden gerapporteerd, dat de laatste jaren het aantal gram-negatieve pathogene agentia duidelijk is gedaald.

In 1998-1999 werden in België – waar nog geen officiële aanbevelingen beschikbaar waren – twee enquêtes per briefwisseling gevoerd om de Belgische gewoonten inzake preventie van perinatale GBS-infecties te beoordelen en de door de microbiologische laboratoria gebruikte methoden om GBS op te sporen, in te schatten. Er werd aan alle Belgische verloskundigen (Vlaamse-VL en Franstalige-FR Gemeenschappen) en aan de Franstalige specialisten in de klinische microbiologie gevraagd aan één van deze twee

enquêtes deel te nemen. Bij de evaluatie werden de ingezamelde gegevens vergeleken met de richtlijnen die door de CDC in 1996 werden gepubliceerd (referentiecriteriën). De resultaten van deze twee enquêtes toonden aan dat de klinische gewoonten van de verloskundigen van streek tot streek erg verschillen. Zo verkozen 90 % van de Franstalige verloskundigen prenatale screening, terwijl hun Vlaamse collega's de voorkeur gaven aan de op risico gebaseerde aanpak. Wanneer de op risico gebaseerde aanpak in overweging werd genomen of moest genomen worden om te beslissen of een antimicrobiële profylaxe tijdens de bevalling moest worden toegediend, baseerden meer dan 90 % van de Franstalige verloskundigen hun oordeel op het voorkomen van koorts tijdens de bevalling en langdurig gebroken vliezen. Daarenboven beschouwden 58 % van hen ook een vroeggeboorte als een risicofactor. Bij de VL verloskundigen hielden respectievelijk 57 %, 36 % en 36 % voor deze beslissing met de drie meest voorkomende risicofactoren rekening. Voor de door hen toegediende antibioticaprofylaxe verkozen de meeste verloskundigen amoxicilline boven de aanbevolen penicilline G. Daarenboven was de behandeling vaak inadequaat. Wat betreft de specialisten in de microbiologie gebruikten minder dan 2 % de aanbevolen selectieve verrijkende bouillon voor de in het kader van prenatale screening uitgevoerde kweken. Men dient daar echter bij toe te voegen dat op dat ogenblik dit medium nog niet in een gebruiksklare vorm in de handel verkrijgbaar was. Bovendien vermeldden deze specialisten het gebruikelijke gebrek aan informatie op het aanvragingsformulier: in de meeste gevallen waren ze niet van de zwangerschap van de patiënte op de hoogte. Daarenboven werd uit beide enquêtes duidelijk hoezeer de situatie nog kan worden verbeterd en hoe belangrijk coördinatie tussen de medische partners is.

3.7. Doeltreffendheid van een op risico gebaseerde aanpak in vergelijking met een op screening gebaseerde aanpak

Men zou kunnen vrezen dat het toepassen van de op screening gebaseerde aanpak ertoe zou kunnen leiden dat meer vrouwen worden behandeld. Indien echter nauw rekening wordt gehouden met alle risicofactoren, zal het aantal behandelde vrouwen hetzelfde zijn. In de VS is uit ervaring gebleken dat de aanbevelingen bij de op screening gebaseerde aanpak gewoonlijk beter worden gevolgd (> 90-95 %) dan bij de op risico gebaseerde aanpak (45-88 %). Een heel belangrijk punt bij de op screening gebaseerde aanpak is de goede documentatie van de uitslagen en de organisatie om deze tijdens de bevalling bij de hand te hebben. Natuurlijk zijn de kosten hoger als gevolg van de prijs van de kweek voor prenatale screening, maar de totale besparing te wijten aan het groter aantal voorkomen infecties pleit voor de op screening gebaseerde aanpak. Voor België zijn geen gegevens of schattingen beschikbaar, maar voor de toestand in de VS zijn enkele projecties beschikbaar (tabel 9).

TABEL 9 : VERGELIJKING VAN SOMMIGE KOSTEN EN VAN DE DOELTREFFENDHEID VAN DE STRATEGIEËN VOORGESTELD VOOR DE PREVENTIE VAN VROEGNEONATALE GBS-INFECTIE (SIMULATIE VS, W.E. BENITZ 2001)

Preventiestrategie	Op risico gebaseerd	Op prenatale screening gebaseerd	Universele IAP
GBS-screening	Geen	R+V, 35-37 weken	Geen
Criteria voor IAP	< 37 w. of RF* +	GBS + of < 37 w. of RF* +	Alle barendende vrouwen
Behandelde patiënten/1.000 geboorten	171	307	1.000
Behandelde patiënten/voorkomen geval	106	136	415
% voorkomen GBS-gevallen	53,8	75,1	80,2
Kosten per voorkomen geval (US \$)	3.067	11.925	12.049
*RF = PROM > 18 uur of maternale koorts tijdens de bevalling $\geq 38^{\circ}$ C			

Het "universeel" toedienen van een antimicrobiële profylaxe aan alle vrouwen tijdens de bevalling, wat weliswaar de meest doeltreffende methode is, maar om andere redenen niet aanvaardbaar is, wordt in tabel 9 bij wijze van vergelijking vermeld. Het is belangrijk voor ogen te houden dat geen enkele strategie 100 % van de gevallen zal voorkomen. In België werden bij 60 % van de geïnfecteerde baby's geen maternale risicofactoren gevonden, wat betekent dat van deze 60 % geen enkel geval zou zijn voorkomen door een op risico gebaseerde aanpak.

4. BESLUIT

De in dit document voorgestelde aanbevelingen zijn het resultaat van het convergentiepunt van een uitgebreide beoordeling van de vakliteratuur en de meningen van de leden van de werkgroep.

Dit document streeft ernaar een verbeterd instrument te zijn voor de kwaliteit van de verzorging van moeder en kind. Het is geen bindend document, noch is het een wettelijke referentietekst.

De aanbevolen strategie voor het voorkomen van perinatale GBS-infectie is een op **universele prenatale screening gebaseerde aanpak** die risicogebaseerde alternatieven integreert indien dit noodzakelijk blijkt te zijn.

Andere strategieën worden nog onderzocht zoals bv. strategieën op basis van een vaginale douche met ontsmettende middelen of het ontwikkelen van real time PCR-tests om GBS-screening te verbeteren. Indien uit de evaluatie van deze strategieën blijkt dat ze toepasbaar zijn, kan de in dit document bekrachtigde richtlijn aangepast worden.

Het gaat er hierbij om deze aanbevelingen in de dagelijkse praktijk toe te passen zonder dat daardoor ondoordachte meerkosten of een overmaat aan klinisch werk ontstaat. Ofschoon de raad om zowel een vaginaal als ook een rectaal uitstrijkje af te nemen en zowel een selectief verrijkend medium als een identificatiemedium voor GBS-screening te gebruiken, maximalistisch mag schijnen, dient erop gewezen te worden dat op deze manier de doeltreffendheid van de screening duidelijk wordt verhoogd.

Het is duidelijk dat deze aanbevelingen dienen deel uit te maken van de standaard follow-up van alle zwangere vrouwen, zoals ook van de perinatale verzorging van pasgeborenen.

Een cruciale succesfactor is het effectieve overbrengen van de uitslagen van de prenatale GBS-screening naar de verloskamer. Daarenboven is ook een enge samenwerking tussen verloskundige, bioloog en pediatier essentieel.

Een duidelijk gevolg van het toepassen van deze aanbevelingen zal zijn het veelvuldige toedienen van een antibioticabehandeling van korte duur en met een smal spectrum (penicilline, behalve in geval van allergie). Tot heden werd nog geen belangrijke toename in de incidentie van infecties te wijten aan tegen profylaxe resistente bacteriën aangetoond in landen waar een dergelijke strategie al wordt geïmplementeerd.

Het naleven van deze aanbevelingen garandeert een daling van 70 % in het aantal vroegneonatale GBS-infecties dat zonder tussenkomst voorkomt.

Niettemin is deze strategie niet ideaal omdat het een groot aantal vrouwen aan een onnodige antibioticabehandeling blootstelt. Tot voor een veilige, effectieve en voordelige entstof een vergunning afgegeven wordt, is de aanbevolen strategie een rationele en effectieve interimoplossing.

Wegens de potentiële ongewilde effecten van chemoprofylaxe is het noodzakelijk tijdens het toepassen van deze preventiestrategie de incidentie van ernstige neonatale infecties in het oog te houden, zoals ook het voorkomen van pathogene agentia verschillend van GBS, het optreden van een antimicrobiële resistentie bij GBS en de verspreiding van rectale en vaginale GBS-kolonisatie bij zwangere vrouwen.

5. BIBLIOGRAFIE EN NUTTIGE NASLAGWERKEN

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. ACOG Committee Opinion No. 279. *Obstet Gynecol*, 2002;100:1405-12.
- Ancona RJ, Ferrieri P, Williams PP. Maternal factors that enhance the acquisition of group B streptococci by newborn infants. *J Med Microbiol*, 1980;13:273-80.
- Anthony BF, Okada DM, Hobel CJ. Epidemiology of group B streptococcus: longitudinal observation during pregnancy. *J Infect Dis*, 1978;137:524-30.
- Anthony BF, Okada DM, Hobel CJ. Epidemiology of the group B streptococcus: maternal and nosocomial sources for infant acquisitions. *J Pediatr*, 1979;95:431-6.
- Baker CJ, Barrett FF. Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. *J Pediatr*, 1973;83:919-25.
- Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection.: *N Engl J Med* 1976 Apr 1;294(14):753-6.
- Baker CJ. Vaccine prevention of group B streptococcal disease. *Pediatr Ann* 1993;22:711-4.
- Becker JA, Ascher DP, Mendiola J, Yoder B., Weiße M, Waecker N, et al. False-negative urine latex particle agglutination testing in neonates with group B streptococcal bacteremia. A function of improper test implementation ? *Clin. Pediatr* 1993;32:467-71.
- Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Preventing early-onset group B streptococcal sepsis: strategy development using decision analysis. *Pediatrics*. 1999;103 (6).
- Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Antimicrobial prevention of early-onset group B streptococcal sepsis: estimates of risk reduction based on a critical literature review. *Pediatrics*. 1999;103 (6).
- 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;103 (6).
- Bergeron MG, Ke D, Menard C, et al. Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery. *N Engl J Med* 2000;343:175-9.
- Borderon E, Desroches A, Tescher M, Bondeux D, Chillou C, Borderon J-C. Value of examination of the gastric aspirate for the diagnosis of neonatal infection. *Biol-Neonate*. 1994;65(6):353-66.
- Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, et al. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis*, 1983;148:802-9.
- Boyer KM, Gadzala CA, Burd LI, et al. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. I. Epidemiological rationale. *J Infect Dis*, 1983;148:795-801.

- Boyer KM, Gotoff SP. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections. *Antibiot Chemother* 1985;35:267-80.
- Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med*, 1986;314:1665-9.
- Bromberger P, Lawrence JM, Braun D, Saunders B, Contreras R, Petitti DB. The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset group B streptococcal infection in term infants. *Pediatrics* 2000;106:244-50.
- Carstensen H, Christensen KK, Grennert L, Persson K, Polberger Early-onset neonatal group B streptococcal septicaemia in siblings. *S.J Infect* 1988 Nov;17(3):201-4.
- CDC. Prevention of perinatal Group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR* 1996;45 (RR-7);1-24.
- CDC. Prevention of perinatal Group B streptococcal disease: Revised guidelines from CDC. *MMWR* 2002;51 (RR-11);1-22.
- Christensen KK, Dahlander K, Linden V, Svenningsen N, Christensen P. Obstetrical care in future pregnancies after fetal loss in group B streptococcal septicemia. A prevention program based on bacteriological and immunological follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1981 Sep;12(3):143-50.
- Davies D *et al.* Population-based active surveillance for neonatal group B streptococcal infections in Alberta, Canada: implications for vaccine formulation. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:879-94.
- Easmon CSF, Hastings MJG, Deeley J, *et al.* The effect of intrapartum chemoprophylaxis on the vertical transmission of group B streptococci. *Br J Obstet Gyneacol*, 1983;90:633-5.
- Eickoff TC, Klein JO, Daly HL *et al.* Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci. *N Engl J Med*, 1964, 271:1221-1228.
- Embleton N, Wariyar U, Hey E. Mortality from early-onset group B streptococcal infection in the United Kingdom. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F139-F141.
- Escobar GJ, Li D, Armstrong MA *et al.* Neonatal sepsis workups in infants \geq 2000 grams at birth: a population-based study. *Pediatrics* 2000;106:256-63.
- Dunn AB, Blomquist J, Khouzami V. Anaphylaxis in labor secondary to prophylaxis against group B streptococcus: a case report. *J Reprod Med* 1999;44:381-4.
- Factor SH, Levine OS, Nassar A, *et al.* Impact of a risk-based prevention policy on neonatal group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1568-71.
- Fargason C, Peralta-Carcelen M, Rouse D, Cutter G, Goldenberg R. The pediatric cost of strategies for minimizing the risk of early-onset group B streptococcal disease. *Obst Gynecol* 1997;90:347-52.
- Faxelius G, Bremme K, Kvist-Christensen K, Christensen P, Ringertz S. Neonatal septicemia due to group B streptococci--perinatal risk factors and outcome of subsequent pregnancies. *J Perinat Med* 1988;16(5-6):423-30.
- Greenberg DN, Ascher DP, Yoder BA, Hensley DM, Heiman HS, Keith JF Sensitivity and specificity of rapid diagnostic tests for detection of group B streptococcal antigen in bacteremic neonates. *J Clin Microbiol* 1995;33(1):193-8.

- Hager WD, Schuchat A, Gibbs R, Sweet R, Mead P, Larsen JW. Prevention of perinatal group B streptococcal infection: current controversies. *Obstet Gynecol* 2000;96:141-5.
- Hall RT, Kurth CG. Value of negative nose and ear cultures in identifying high-risk infants without early-onset group B streptococcal sepsis. *J Perinatol* 1995;15:356-358.
- Ingram, -D-L; Pendergrass, -E-L; Bromberger, -P-I; Thullen, -J-D; Yoder, -C-D; Collier, -A-M Group B streptococcal disease: its diagnosis with the use of antigen detection, Gram's stain, and the presence of apnea, hypotension. *Am-J-Dis-Child*. 1980 Aug;134(8):754-8.
- Jenson HB, Pollock BH. Meta-analyses of the effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1997;99:E2.
- Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804-9.
- Krohn M, Hillier L, Baker K. Maternal peripartum complications associated with vaginal group B streptococci colonization. *J Inf Dis* 1999;179:1410-5.
- Liston TE, Harris RE, Foshee S, Null DM Jr. Relationship of neonatal pneumonia to maternal urinary and neonatal isolates of group B streptococci. *South Med J* 1979 Nov;72(11):1410-2.
- Mahieu L, De Dooy J, Leys E. Obstetricians' compliance with CDC guidelines on maternal screening and intrapartum prophylaxis for group B streptococcus. *J Obstet Gynecol* 2000;20:460-4.
- Manroe BL, Rosenfeld CR, Weinberg AG, Browne R. The differential leukocyte count in the assessment and outcome of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *J Pediatr*, 1977;91:632-637.
- Melin P, Schmitz M, Heinrichs I, Hayette MP, Foidart JM, De Mol P. Prevention of neonatal group B streptococcal disease in Belgium: hospital policy, obstetricians practices and laboratory processing. 40th Intersciences Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), September 2000, Toronto, Canada.
- Melin P, Schmitz M, Tsobo C, Hayette MP, De Mol P. Rapid intrapartum test (Strep B OIA) and prenatal cultures for identification of group B streptococcal carriers at delivery: a prospective study. 40th Intersciences Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), # 357, September 2000, Toronto, Canada.
- Melin P, Rodriguez Cuns G, Vicentino Fernandez W, De Mol P. Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus agalactiae* isolated from patients in Belgium through 1989-1991 and 1996-1999. Proceedings of the XIV Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases; 1999 October, Auckland, New Zealand; November 2000, 305-9.
- Melin P, Rodriguez Cuns G, Tsobo C, Hayette MP, Christiaens G, De Mol P. Prevalence of ermB, ermTR and mefA/B gene classes among erythromycin-resistant group B streptococcus isolates collected in Belgium, 39th annual meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), October 2001, San Francisco, USA.
- Melin P. *Streptococcus agalactiae*. In Ducoffre G, Surveillance des maladies infectieuses par un réseau de laboratoire de microbiologie 2001 + Tendances épidémiologiques 1983 - 2000, 2003, Institut Scientifique de la santé publique, section épidémiologie, Belgique.

- Mitchell TF, Pearlman MD, Chapman RL, Bhatt-Mehta V, Faix RG. Maternal and transplacental pharmacokinetics of cefazolin. *Obstet Gynecol* 2001;98:1075-9.
- Moller 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 Jul 14;2(8394):69-70.
- Morales WJ, Dickey SS, Bornick P, Lim DV. Change in antibiotic resistance of group B streptococcus: impact on intrapartum management. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:310-4.
- Palmer AL, Leos NK, Hall M, Jackson GL, Sanchez PJ. Evaluation of suprapubic bladder aspiration for detection of group B streptococcal antigen by latex agglutination in neonatal urine. *Am J Perinatol* 1996;13:235-239.
- Park C, *et al.* Rapid detection of group B streptococcal antigen from vaginal specimens using a new optical immunoassay technique. *Diagnostic Microbiology Infectious Diseases*, 1996;24- Pass MA, Gray BM, Khare S, Dillon HC Jr. Prospective studies of group B streptococcal infections in infants. *J Pediatr*, 1979 Sep;95(3):437-43.
- Perkins MD, Mirrett S, Reller LB Rapid bacterial antigen detection is not clinically useful. *J Clin Microbiol* 1995;33(6):1486-1491.
- Persson K, Christensen KK, Christensen P, Forsgren A, Jorgensen C, Persson PH. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy with special reference to group B streptococci.: *Scand J Infect Dis* 1985;17(2):195-9.
- Philip AG. White blood cells and acute phase reactants in neonatal sepsis. *Pediatrics* 1984;39:371-378.
- Rosa-Fraile M, Rodriguez-Granger J, Cueto-Lopez M, Sampedro A, Biel Gaye E, Haro JM, Andreu A, Use of Granada medium to detect Group B streptococcal colonization in pregnant women. *J Clin Microbiol*, 199;37:2674-7.
- Rouse DJ, Goldenberg RL, Cliver SP, Cutter GR, Mennemeyer ST, Fargason CA Jr. Strategies for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal sepsis: a decision analysis. *Obstet Gynecol* 1994 Apr;83(4):483-94.
- Sanchez PJ, Siegel JD, Cushion NB, Threlkeld N Significance of a positive urine group B streptococcal latex agglutination test in neonates. *J. Pediatr* 1990;116 (4):601-6.
- Schouten-Van Meeteren NY, Rietveld A, Moolenaar AJ, Van Bel F. Influence of perinatal conditions on C-reactive protein production. *J Pediatr*, 1992;120:621-624.
- Schuchat A, Oxtoby M, Cochi S, Sikes RK, Hightower A, Plikaytis B, Broome CV. Population-based risk factors for neonatal group B streptococcal disease: results of a cohort study in metropolitan Atlanta. *J Infect Dis* 1990 Sep;162(3):672-7.
- Schuchat A, Wenger JD . Epidemiology of group B streptococcal disease: risk factors, prevention strategies, and vaccine development. *Epidemiol Rev*, 1994;16:374-402.
- Schuchat A, Deaver-Robinson K, Plikaytis BD, Zangwill KM, Mohle-Boetani J, Wenger JD. Multistate case-control study of maternal risk factors for neonatal group B streptococcal disease. The Active Surveillance Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1994 Jul;13(7):623-9.
- Schuchat A, Group B streptococcus. *Lancet* 1999;353:51-6.

- Schuchat A, Zywicki S, Dinsmoor MJ, *et al.* Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000;105:21-6.
- Schrag SJ, Whitney CG, Schuchat A. Neonatal group B streptococcal disease: how infection control teams can contribute to prevention efforts. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:473-83.
- Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, *et al.* Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342:15-20.
- Schrag SJ, Zell ER, Lynsfield R, *et al.* A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002;347:233-9.
- Terrone DA, Rinehart BK, Einstein MH, Britt LB, Martin JN, Perry KG. Neonatal sepsis and death caused by resistant *Escherichia coli*: possible consequences of extended maternal ampicillin administration. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1345-8.
- Yancey MK, Duff P, Clark P, Kurtzer T, Frentzen BH, Kubilis P. Peripartum infection associated with vaginal group B streptococcal colonization. *Obstet Gynecol* 1994;84:816-9.
- Yancey MK, Duff P, Kubilis P, Clark P, Frentzen BH. Risk factors for neonatal sepsis. *Obstet Gynecol* 1996;87:188-94.
- Yancey MK, Schuchat A *et al.* The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstet Gynecol*, 1996;88:811-5.
- Williamson M, Fraser SH, Tilse M. Failure of the urinary group B streptococcal antigen test as a screen for neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;73:F109-F111.
- Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed ? *Pediatrics* 1995;95:803-806.
- Wood EG, Dillon HC Jr. A prospective study of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981 Jul 1;140(5):515-20.
- Yow MD, Leeds LJ, Thompson PK, *et al.* The natural history of group B streptococcal colonization in pregnant woman and her offspring. I. Colonizations studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:34-8.
- Zaleznik DF, Rench MA, Hillier S, *et al.* Invasive disease due to group B streptococcus in pregnant women and neonates from diverse population groups. *Clin Infect Dis* 2000;30:276-81.

6. BIJLAGE

Specifieke microbiologische media en tests

LIM Bouillon

- **Samenstelling:** Todd-Hewitt bouillon + colistin (10 mg/L) + nalidixinezuur (15 mg/L).
- **Gebruik:** Lim bouillon is een verrijkt selectief vloeibaar medium dat voor het isoleren van GBS wordt gebruikt. Het laat een snelle groei van gram-positieve bacteriën toe en onderdrukt tegelijkertijd de groei van vele gram-negatieve bacteriën.
- **Huidige groothandelaar in België:** Becton Dickinson.

ESBM

- Wordt op het ogenblik van bewerking niet in België gecommercialiseerd.
- Hetzelfde gebruik als voor LIM-bouillon.
- Potentiële toekomstige groothandelaar in België: International Medical.

Granada (kweekbodem)

Granada agar

- **Gebruik:** met Granadamedium zijn GBS-kolonies direct en gemakkelijk identificeerbaar. Het ontwikkelen van oranje of rode kolonies is een specifiek kenmerk (100 %) van GBS.
- **Producent:** Biomedics, Madrid, Spanje.
- **Presentatie:** gebruiksklare agarplaten of plastieken containers met medium in poedervorm voor het voorbereiden van 100 of 500 ml Granadamedium.
- **Opmerking:** Indien de platen in het laboratorium worden voorbereid, wordt sterk aanbevolen 5 % steriel serum toe te voegen en is het controleren van de pH erg belangrijk.
- **Bewaring:** dient in een koelkast te worden bewaard en NIET op kamertemperatuur. De bewaaromstandigheden zijn kritisch voor de kwaliteit van het medium.
- **Kwaliteitscontrole:** Herhaaldelijk de uitslag voor de opbrengst van rode of oranje kolonies met een bekende GBS-stam controleren.
- **Huidige groothandelaar in België:** International Medical.

Group B Strep Differential agar

- **Gebruik:** dit medium is een variatie van het Granadamedium en mag als "Granadamedium" worden gebruikt. Dankzij dit medium is een directe en snelle identificatie van GBS-kolonies mogelijk. Het ontwikkelen van oranje of rode kolonies is een specifiek kenmerk (100 %) van GBS.
- **Producent:** Becton Dickinson, BD, Duitsland.
- **Presentatie:** gebruiksklare agarplaten.
- **Bewaring:** dient in een koelkast te worden bewaard en NIET op kamertemperatuur. De bewaaromstandigheden zijn kritisch voor de kwaliteit van het medium.
- **Kwaliteitscontrole:** herhaaldelijk de uitslag voor de opbrengst van rode of oranje kolonies met een bekende GBS-stam controleren.
- **Huidige groothandelaar in België:** Becton Dickinson.

Strep B OIA

- **Gebruik:** de Strep B OIA test is een methode voor kwalitatief optisch immuno-onderzoek (OIA) dat wordt verricht om snel tijdens de bevalling GBS-antigenen op te sporen vanaf de vaginale uitstrijkjes zelf.
- **Producent:** Thermo-BioStar, Louisville, Colorado, US.
- **Presentatie:** 30 tests/kit.
- **Opmerking:** elk laboratorium dient met deze test zijn eigen testuitslagen te controleren en te bevestigen.
- **Huidige groothandelaar in België:** Forlab.

7. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van deze aanbevelingen:

ALEXANDER Sophie
BECKSTEDDE Inge
CLAEYS Geert
DE MOL Patrick
DONDERS Gilbert
FOULON Walter
HUBINONT Corinne
LEPAGE Philippe
LEVY Jack
MAHIEU Ludo
MELIN Pierrette
NAESSENS Anne
POTVLIEGE Catherine
TEMMERMAN Marleen
TUERLINCKX David
VAN ELDERE Johan

Het voorzitterschap werd verzekerd door Prof. P. DE MOL en het wetenschappelijke secretariaat door de heer J.-J. DUBOIS.

Website : www.health.fgov.be/CSH_HGR



federale overheidsdienst
VOLKSGEZONDHEID,
VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN
EN LEEFMILIEU