

KIS protocol

Preventie en behandeling van early-onset neonatale infecties (EOS)

Wilhelmina Ziekenhuis Assen

Definitie EOS:

Een (verdenking) op early-onset neonatale infectie is gedefinieerd als een (mogelijke) infectie die binnen 72 uur na de geboorte ontstaat.

Epidemiologie

Early-onset neonatale bacteriële infecties zijn een belangrijke oorzaak van mortaliteit en morbiditeit bij neonaten. De incidentie van bewezen en waarschijnlijke early-onset neonatale infectie in Nederland bedraagt ongeveer 2 per 1000 levendgeborenen. Het aantal verdenkingen op een infectie wordt geschat op 10-25 x hoger wat overeenkomt met ten minste 4 000 jonge zuigelingen per jaar in Nederland.

Er zijn maternale risicofactoren die de kans op deze infecties vergroten zoals dreigende vroeggeboorte, voortijdig en lang gebroken vliezen en koorts durante partu. Er zijn ook klinische symptomen bij de neonat die de waarschijnlijkheid op een daadwerkelijke infectie vergroten zoals respiratoire problemen postpartum.

De meest voorkomende Gram-positieve en -negatieve verwekkers zijn respectievelijk groep B streptokokken (GBS, *Streptococcus agalactiae*) en *Escherichia coli*. Volgens een surveillance in Engeland zouden deze verwekkers verantwoordelijk zijn voor 52-71% van alle bewezen early-onset neonatale sepsis.

- GBS kolonisatie bij zwangeren: 21%
- Risico op kolonisatie van de pasgeborene indien moeder GBS positief is: 36,5%
- Risico op early onset GBS (EOGBS) sepsis bij kolonisatie van de pasgeborene: 3%
- Percentage kinderen met EOGBS met een of meerdere maternale risicofactoren: 62%
- Bij adequate antibiotica profylaxe 80% minder kans op EOGBS

Overige definities

- Er is sprake van maternale GBS-kolonisatie als er een GBS-positieve urine en/of rectovaginale kweek wordt vastgesteld.
- Een verhoogd risico op een infectie wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van één of meerdere risicofactoren zonder klinische symptomen óf de aanwezigheid van één of meerdere symptomen die kunnen passen bij de normale neonatale transitie postpartum.
- Een sterke verdenking infectie wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van één of meerdere symptomen die niet passen bij de normale neonatale transitie.

Toelichting

De symptomen van EOS bij pasgeborenen zijn soms aspecifiek voor een infectie. De differentiaal diagnose vertoont raakvlakken met andere specifieke ziektebeelden welke in deze richtlijn niet verder worden uitgediept.

Obstetrisch beleid:

Dit is gericht op het herkennen van risicofactoren voor het optreden van EOS en zo nodig profylactisch voorkómen daarvan met antibiotica. De aandacht gaat hierbij helemaal uit naar GBS hoewel dit dus niet de enig bekende verwekker is.

Risicofactoren voor EOS

- Dreigende vroeggeboorte (voor 37 weken amenorroe) en GBS draagster

- Langdurig gebroken vliezen a term: > 24 uur zonder weeën activiteit en GBS draagster
- Langdurig gebroken vliezen preterm van >18 uur en GBS draagster
- Een eerder kind van deze vrouw met invasieve GBS infectie-ziekte neonataal
- Maternale bacteriurie of UWI met een GBS in de huidige zwangerschap

Advies GBS kweek af te nemen bij

- Dreigende vroeggeboorte (voor 37 weken amenorroe)
- Langdurig gebroken vliezen a term: > 24 uur zonder weeën activiteit
- Langdurig gebroken vliezen preterm van >18 uur
- Tekenen van infectie tijdens de baring. Dan behalve GBS ook 'koorts tijdens de baring' noteren op het aanvraagformulier

En **overweeg** bij een zwangerschapsduur van **ca. 35 weken screenend een GBS kweek** af te nemen indien:

- Er sprake was van GBS kolonisatie in eerdere zwangerschap (50% kans weer drager). Bij een bijkomende risicofactor hoeft dan niet een kweekresultaat te worden afgewacht.
- Er een eerder kind was met EOS door een onbekende verwekker waarbij er noodzaak was tot kunstmatige beademing/ circulatoire ondersteuning. Indien nu GBS draagster dan is er indicatie voor profylactische antibiotica.

Diagnostiek GBS kweek:

De gouden standaard is een selectieve kweek van introïtus en rectum op GBS, uitslag na 24- 48 uur.

De niet-specifieke kweek is veel minder gevoelig voor het opsporen van GBS.

Bij de anorectaal kweek wordt het wattenstaafje langs introitus en perineum gestreken en daarna 1-1,5 cm voorbij de anale sphincter ingebracht en eenmaal rondgedraaid om de anale crypten te raken.

Advies profylactisch antibiotica te geven durante partu bij

- Een vrouw met een eerder kind met een invasieve neonatale GBS infectie: onafhankelijk van huidige GBS status
- Een vrouw met een eerder kind met ernstige EOS met onbekende verwekker maar nu een aangetoonde GBS dragerschap van de zwangere
- Maternale bacteriurie of urineweginfectie met een GBS in de huidige zwangerschap
- Langdurig gebroken vliezen a term: > 24 uur zonder weeënactiviteit én aangetoonde GBS
- Bevalling preterm <37 weken amenorroe én aangetoonde GBS
- Bevalling preterm <37 weken amenorroe én voortijdig gebroken vliezen. Ook in afwachting van het bekend worden van de GBS kweekuitslag en onafhankelijk van de duur van gebroken vliezen. Dit is een dubbele risicofactor

Overweeg profylaxe De richtlijn noemt dit als een *te counselen* overweging.

- bij een toevallig bekende GBS status deze zwangerschap zonder risicofactoren. (risico op EOS ca. 1: 250).
- >24u gebroken vliezen zonder weeën-activiteit bij een a terme partus en nog onbekende GBS status

Profylaxe starten tijdens ontsluiting (minstens 4 uur voor de geboorte) tot de geboorte.

- voorkeur: benzylpenicilline i.v., startdosis 2 milj. IE, vervolgens 1 milj. IE elke 4 uur
- alternatief: amoxicilline i.v., startdosis 2 g, vervolgens 1 g elke 4 uur
- of: ampicilline i.v., startdosis 2 g, vervolgens 1 g elke 4 uur

bij penicilline-/amoxicilline-allergie:

- voorkeur: clindamycine i.v. 900 mg elke 8 uur

- of vancomycine 1 gram iedere 12 uur.

Advies therapeutische antibiotica tijdens de baring bij tekenen van infectie :

Indien er koorts is: temperatuur $\geq 38,0$ °C rectaal gemeten

Al dan niet in combinatie met:

- abnormaal riekend vruchtwater
- maternale tachycardie >100 bpm als basisfrequentie
- foetale tachycardie >160 bpm als basisfrequentie

Antibiotica bij infectie durante partu.

- Augmentin 4 dd 1200 mg IV
- Bij penicilline allergie: Cefotaxim 3 dd 2000 mg IV

Indien 24 uur koortsvrij: stop antibiotica, geen toegevoegde waarde van overgaan op per os.

Antibiotica bij ernstige sepsis, septische shock

- Augmentin 4 dd 1200 mg IV + gentamycine 1dd 5mg/kg IV (spiegels controleren in samenspraak met de apotheek, cave nierfunctie en risico op doofheid)
- Bij penicilline allergie: Cefotaxim 3 dd 2000 mg IV + gentamycine 1dd 5 mg/kg IV.

Bij epidurale pijnstilling is er een risico op koorts zonder dat er sprake is van infectie. Maar bij de behandeling wordt hiervoor geen uitzondering gemaakt en ook als bij koorts behandeld.

Verder beleid bij tekenen van infectie tijdens de baring:

- de baring wordt per direct ingeleid (indien nog niet in partu)
- continue foetale bewaking
- afnemen van vagina-rectumkweek met vermelding van "koorts durante partu"
- afnemen van bloedkweken bij temperatuur >39 °C met vermelding van "koorts durante partu"
- start therapeutische antibiotica intraveneus in plaats van profylaxeschema
- kinderarts op de hoogte stellen van de komst van een geïnfecteerde neonat

Beleid bij maternale sepsis

- behandelen volgens de ABCDE benadering en in overleg met internist of intensivist
- vrouw stabiliseren en zo snel mogelijk laten bevallen
- breed spectrum antibiotica na afname kweken in overleg microbioloog of internist.
- ruime i.v. vulling
- behandeling op IC in overleg

Inleiden van de baring bij spontaan gebroken vliezen aterm

Indien een vrouw aterm gebroken vliezen heeft en de GBS status is niet bekend dan wordt de baring ingeleid vanaf de eerstvolgende ochtend nadat er 24 uur gebroken vliezen zijn.

Bij tekenen van infectie echter, of een indicatie voor profylactische antibiotica, wordt direct begonnen met de inleiding en niet 24 uur afgewacht.

Controles bij dreigend langdurig gebroken vliezen, a term

- Indien een vrouw tijdens de komende nacht over de 24 uur gebroken vliezen heen gaat zonder weeën dan wordt zij in de avond op de kraamafdeling beoordeeld op temperatuur, polsfrequentie en CTG. Tevens wordt dan een GBS kweek afgenomen.
- Bij tekenen van infectie (zie hierboven) wordt niet afgewacht maar als infectie behandeld (zie hierboven).
- Indien alle controles goed zijn maar ze geen weeën heeft, dan kan zij tot 24 uur gebroken vliezen in de eerstelijns worden begeleid en wordt pas daarna overgenomen in de tweedelijns
- Indien de vrouw bij 24 uur gebroken vliezen wél in partu is en er zijn geen tekenen van infectie, blijft zij onder begeleiding van de 1^e lijns verloskundige.

Antibiotica profylaxe bij een 1^e lijns patiënt

De volgende patiënten die in aanmerking komen voor antibioticaprofylaxe en géén andere medische indicatie hebben kunnen onder begeleiding van de 1^e lijns verloskundige medium risk bevallen:

- Patiënten met een eerder kind met een GBS infectie, onafhankelijk van de huidige GBS status
- eerder kind met ernstige EOS van een onbekende verwekker en nu aangetoond GBS dragerschap
- bacterie of urineweginfectie met GBS in de huidige zwangerschap
- bij een toevallig bekende GBS status deze zwangerschap zonder risicofactoren en wens tot antibioticaprofylaxe (risico op EOS ca. 1: 250).

Zwangerschap

- doe een rectovaginale kweek op indicatie (zie eerder) (door huisarts of consult 2^e lijn)
- verwijs patiënt met een indicatie tot antibioticaprofylaxe in de zwangerschap naar de 2^e lijn voor een consult beeldbellen (35-37 wk). Dit omvat een intake en invoeren behandelplan in HiX in (GBS – penicilline schema, of anders bij allergie).

Bevalling

- zodra de zwangere in partu is komt zij samen met de 1^e lijns verloskundige naar het ziekenhuis. De eerstelijns verloskundige neemt contact op met de afdeling om de barende aan te kondigen (medium risk, antibioticaprofylaxe). (indien de zwangere een lange reistijd heeft tot het ziekenhuis, dan kan de verloskundige in overleg de zwangere alvast naar het ziekenhuis laten gaan en zelf later komen)
- De verpleegkundige of 1^e lijns verloskundige prikt het infuus. De obstetrie verpleegkundige maakt de antibiotica klaar en hangt dit aan en tekent dit af in HiX.
- Bij tekenen van infectie (zie eerder in dit protocol) vindt er overname van de 2^e lijn plaats

Kraambed

- De neonat wordt opgenomen voor de kinderarts en de 1^e lijns verloskundige schrijft een consult. Moeder blijft opgenomen op naam van de 1^e lijns verloskundige. Indien er geen ontslag <24 uur plaatsvindt wordt moeder als gastkraamvrouw opgenomen voor de gynaecoloog.
- De obstetrie verpleegkundige doet de gebruikelijke controles bij moeder en kind.

Veranderingen t.o.v. de vorige richtlijn

- bij atermen zwangeren met langdurig gebroken vliezen wordt niet meer 18 maar 24 uur afgewacht
- bij de risicofactoren langdurig gebroken vliezen óf premature bevalling wordt geen profylaxe meer gegeven zolang de GBS status onbekend is. Indien beide risicofactoren samen optreden wordt dit wel geadviseerd / overwogen.

- Advies GBS status screenend vast te stellen bij 35-37 wkn indien:
 - o Er sprake was van GBS kolonisatie in eerdere zwangerschap (50% kans weer drager)
 - o Een eerder kind met EOS door onbekende verwekker waarbij er noodzaak was tot kunstmatige beademing/ circulatoire ondersteuning
- GBS profylaxe wordt nu ook ter counseling overwogen (maar niet geadviseerd) bij GBS dragerschap zonder risicofactoren: i.o.m. de zwangere.
- Ouders die met de pasgeborene naar huis gaan mét een risicofactor voor neonatale bacteriele infectie moeten mondeling én schriftelijk informatie over symptomen en advies meekrijgen. Hiervoor is een folder beschikbaar.

Consult kinderarts:

- Tekenen van infectie tijdens de baring (ook 's nachts bellen)
- >24 uur gebroken vliezen zonder weeën
- Therapeutisch of profylactisch gebruik van antibiotica tijdens de baring

Neonataal beleid:

- Maternale koorts durante partu, zonder andere risicofactoren, is geen reden om de neonaat zonder klinische verschijnselen met antibiotica te behandelen (ook niet als de moeder therapeutisch antibiotica gehad heeft, maar niet septisch ziek was)
- Premature partus: bij AD < 37 wkn en > 18u gebroken vliezen: aanbevolen wordt om antibiotische therapie te starten
- Bij een a terme zwangerschap is er pas sprake van een risicofactor indien de vliezen > 24u gebroken zijn zonder weeën activiteit
- Indien er 1 risicofactor of 1 klinisch symptoom aanwezig is: *overweeg* observatie gedurende 12 uur (zie tabel 1a en 1b onderaan dit protocol)
- Indien er sprake is van risicofactor koorts, langdurig gebroken vliezen >24 uur zonder weeën of GBS-pos: *aanbevolen* observatie gedurende 12 uur
- **Te verrichten controles/ observaties:** temperatuur, ademhaling, hartfrequentie en zuurstofsaturatie: 1, 3, 6,9 en 12u post partum.
- Het advies is om bij neonaten die vanwege risicofactoren of klinische symptomen met antibiotica worden behandeld 24-36 uur na presentatie een CRP te bepalen
- De empirische antibiotische therapie bij een verdenking early-onset neonatale infectie bestaat uit intraveneus benzylpenicilline en een aminoglycoside. Lokaal beleid in het WZA: behandeling met amoxicilline/ tobramycine bij een verdenking early-onset neonatale infectie. Als een neonaat van een meningitis wordt verdacht, maar de verwekker nog onbekend is, wordt een behandeling met intraveneuze amoxicilline en cefotaxim geadviseerd.
- Besluit 36-48 uur na het starten van de behandeling met antibiotica: Overweeg bij neonaten die antibiotica krijgen vanwege risicofactoren of klinische symptomen na 36-48 uur met antibiotica te stoppen als:
 - de bloedkweek negatief is (incubatietijd ten minste 36 uur), en;
 - de initiële verdenking op infectie niet sterk was, en;
 - de conditie van de neonaat (geen klinische symptomen van een mogelijke infectie) en het beloop van het CRP geruststellend zijn.
- Indien de behandeling toch na 36-48 uur wordt voortgezet, kan het aminoglycoside worden gestaakt. Daarbij moet de behandelaar zich bewust zijn van het feit dat er geen Gram-negatieve dekking meer is. (e.coli, enterobacterien, haemophilus infl).

- **Dalspiegels:** Bepalingen van de dalspiegel van zowel gentamicine als tobramycine worden in principe verricht voor de derde gift. Dit zal niet altijd nodig zijn omdat de gentamicine of tobramycine dan al is gestaakt. Dalspiegels worden na de eerste gift wel verricht bij patiënten met nierinsufficiëntie, bij patiënten met neonatale asfyxie en na toediening van indomethacine of ibuprofen. Er wordt gestreefd naar een dalspiegel < 0,5 mg/L.
- Routinematig afnemen van oppervlaktekweken is niet zinvol, op indicatie kan dit alsnog gebeuren

Ontslag moeder en/of kind

- Geef bij een verhoogd risico op EOS aan de ouders de folder *De vroege vorm van een infectie bij pasgeboren baby's* mee en uitleg over de symptomen waarop te letten
- De klinisch verloskundige informeert de 1^e lijns verloskundige bij een positieve GBS kweek
- De huisarts wordt geïnformeerd middels een partusverslag en een brief van de kinderarts

Dit KIS protocol is gebaseerd op de nieuwe richtlijn *Preventie en behandeling van early-onset neonatale infecties* van de NVOG en NVK van juni 2017.

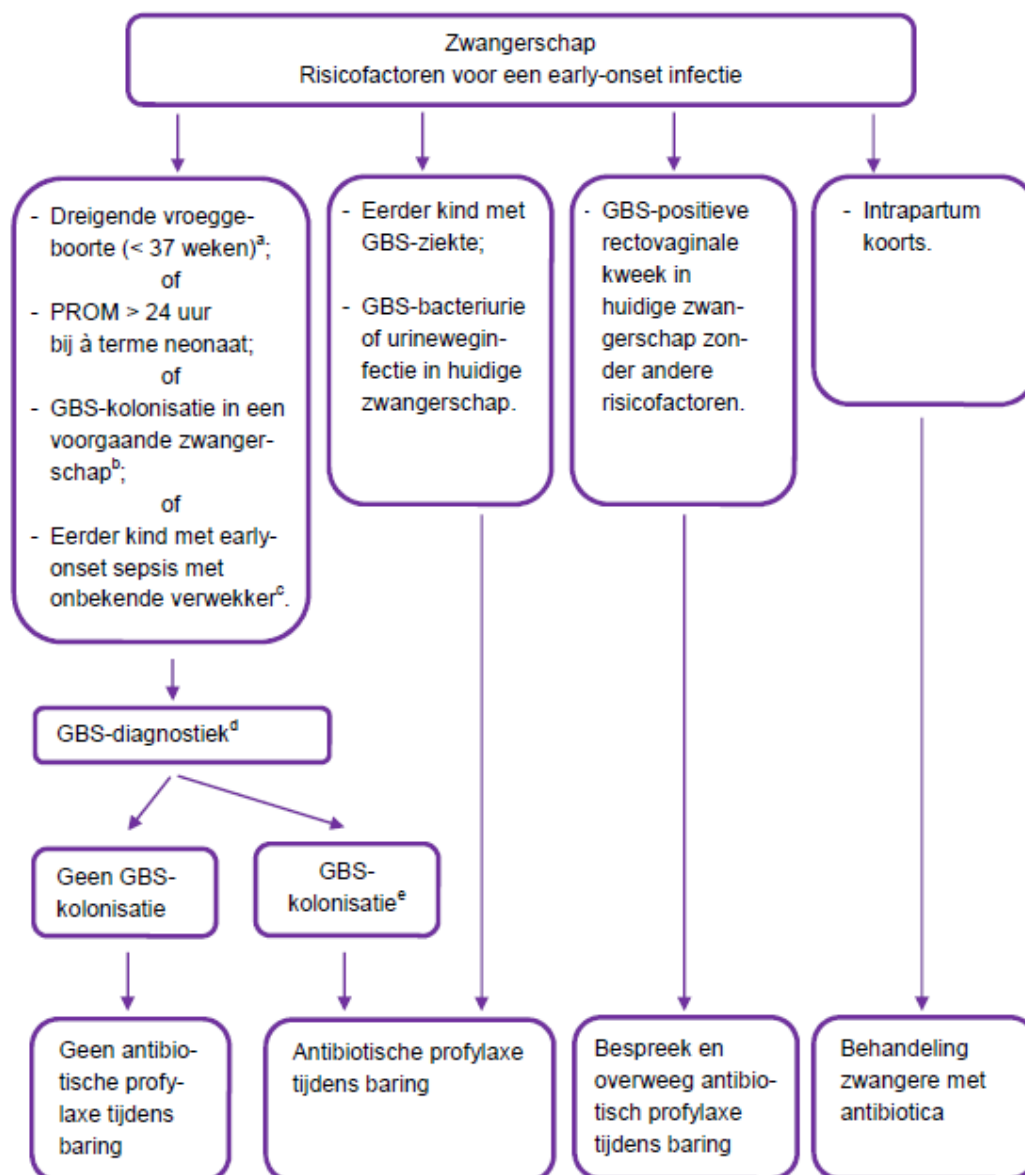
Voor de volledige NVOG / NVK richtlijn: zie deze links:

- de [richtlijn](#) Preventie en behandeling van early-onset neonatale infecties (NVK en NVOG)
- [Addendum 1](#) Risico op en gevolgen van early-onset neonatale GBS-infectie
- [Addendum 2](#) GBS sneldiagnostiek
- [Addendum 3](#) Verschillen tussen de oude GBS-ziekte en de nieuwe richtlijn

Zie de links en de tabellen onderaan dit protocol voor:

- [Tabel 1a](#) Maternale risicofactoren voor early-onset neonatale infectie (gemodificeerd)
- [Tabel 1b](#) Klinische symptomen bij een mogelijke early-onset neonatale infectie (gemodificeerd)
- [Schema 1](#) Flowchart obstetrisch beleid rondom het voorkomen van een early-onset neonatale infectie
- [Schema 2](#) Flowchart neonataal beleid ter preventie of behandeling van een early-onset neonatale infectie

Schema 1: Flowchart obstetrisch beleid rondom het voorkomen van een early-onset neonatale infectie



- ^a Premature weeënactiviteit en/of "prelabour rupture of the membranes" (PROM). PROM is gedefinieerd als het breken van de vliezen voor de aanvang van weeënactiviteit.
- ^b Indien GBS-kolonisatie in een voorgaande zwangerschap is vastgesteld, wordt overwogen in de huidige zwangerschap bij een amenorrhoeeduur van 35-37 weken GBS-diagnostiek in te zetten.
- ^c Early-onset neonatale sepsis zonder verwekker waarbij sprake is van noodzaak tot kunstmatige beademing en/of circulatoire ondersteuning.
- ^d In aanwezigheid van risicofactoren wordt gescreend op GBS-kolonisatie door middel van een rectovaginale kweek.
- ^e Intrapartum GBS-profylaxe overwogen bij een vroeggeboorte als er tevens sprake is van het voortijdig breken van de vliezen (ongeacht duur) en een onbekende GBS-status.

Tabel 1a: Maternale risicofactoren voor early-onset neonatale infectie (gemodificeerd)

Risicofactor	Red flag
Parenterale antibiotische behandeling van de moeder bij een klinisch beeld van sepsis tijdens de bevalling of binnen 24 uur voor of na de geboorte.	Ⓜ
Verdenking of bewezen infectie bij een ander kind in het geval van een meerlingzwangerschap	Ⓜ
Invasieve groep B streptokokken infectie bij een voorgaand kind ^a	
Maternale groep B streptokokken kolonisatie, bacteriurie of urineweginfectie in de huidige zwangerschap ^b	
> 24 uur spontaan gebroken vliezen zonder weeënactiviteit bij een à terme geboren kind	
Spontane premature geboorte (zwangerschapsduur <37 weken)	
>18 uur gebroken vliezen (verdenking op of bevestigd) bij een prematuur geboren kind	
Intrapartum koorts >38°C (ongeacht epidurale analgesie), of chorioamnionitis (verdenking of bewezen)	

^{a, b} Deze risicofactoren ("non-red flags") blijven ook bestaan na GBS-profylaxe, maar maken zonder bijkomende risicofactor geen antibiotische behandeling van de pasgeborene nodig. Meestal voorkomt deze profylaxe GBS-kolonisatie van pasgeborenen. Desalniettemin is deze profylaxe geen toereikende behandeling voor een reeds aanwezige infectie.

Tabel 1b: Klinische symptomen bij een mogelijke early-onset neonatale infectie (gemodificeerd)

Klinische indicator	Red flag
Respiratoire distress die meer dan vier uur postpartum begint	Ⓡ
Neonatale epileptische aanvallen ^a	Ⓡ
Noodzaak tot kunstmatige beademing bij een à terme geboren kind ^b	Ⓡ
Tekenen van shock ^c	Ⓡ
Gedragsverandering (stilletjes [weinig reactief], hypotonie)	
Voedingsproblemen (voedselweigering, maagretentie, braken, bolle buik) ^d	
Apnoea en bradycardieën ^d	
Tekenen van respiratoire distress (bv. tachypnoe, kreunen, intrekkingen en neusvleugelen) ^e	
Hypoxie (bijvoorbeeld centrale cyanose of verlaagde zuurstofsaturatie)	
Neonatale encefalopathie	
Noodzaak tot cardiopulmonale reanimatie	
Noodzaak tot kunstmatige beademing bij een prematuur geboren kind ^e	
Persisterende pulmonale hypertensie	
Koorts (>38°C) of ondertemperatuur (<36°C) die niet door de omgevingsfactoren kunnen worden verklaard	
Lokale tekenen van infectie (bijvoorbeeld op de huid of ogen)	

- ^a Indien neonatale epileptische aanvallen een duidelijke oorzaak hebben zoals een aanlegstoomis, asfyxie of een geboortetrauma hoeft dit symptoom niet als een indicator voor een verdenking infectie te worden beschouwd.
- ^b Deze klinische indicator kan worden genegeerd als er een goede verklaring is voor de respiratoire insufficiëntie zoals een antenataal vastgestelde congenitale hypotonie (b.v. M. Steinert) of een hernia diafragmatica.
- ^c Shock kan als indicator voor een infectie buiten beschouwing blijven als er sprake is van een verbloeding.
- ^d Deze klinische indicator wordt pas een non-red flag als deze niet past bij de mate van prematuriteit. Een zorgvuldige afweging is hier noodzakelijk.
- ^e Indien er sprake is van een partus middels een sectio caesarea zonder gebroken vliezen en koorts hoeft deze klinische indicator niet als een risico te worden beschouwd. Hier kan bijvoorbeeld sprake zijn van een strikt maternale indicatie danwel foetale nood bij een ernstige preeclampsie/HELLP.

Schema 2: Flowchart neonataal beleid ter preventie of behandeling van een early-onset neonatale infectie

