

Preventie en behandeling van
early-onset neonatale infecties
(Adaptatie van de NICE-richtlijn)

Definitieve versie
april 2017

Deze richtlijn is tot stand gekomen door financiering van
Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)



Evidence Based RichtlijnOntwikkeling

INHOUDSOPGAVE

1	Samenvatting	4
2	Algemene inleiding	16
2.1	Samenstelling werkgroep	16
2.2	Aanleiding	16
2.3	Doelstelling.....	17
2.4	Doelgroep.....	17
2.5	Definities	17
2.6	Werkwijze van de werkgroep.....	18
2.6.1	Zoeken (inter)nationale richtlijnen.....	18
2.6.2	Knelpunten en aanvullende vragen	19
2.6.3	Zoeken artikelen.....	19
2.6.4	Beoordeling artikelen.....	19
2.7	Uitgangsvragen	20
2.8	Patiëntenperspectief.....	21
2.9	Kostenimplicaties	21
2.10	Implementatie en indicatorontwikkeling	21
2.11	Juridische betekenis van richtlijnen	21
2.12	Herziening van richtlijn	21
2.13	Onafhankelijkheid werkgroepleden.....	21
3	Resultaten	23
	Algemeen	
3.1	Uitgangsvraag 1: informatie en ondersteuning.....	23
	Obstetrisch beleid	
3.2	Uitgangsvraag 2: intrapartum antibiotica op basis van risicofactoren.....	28
3.3	Uitgangsvraag 3: maternale koorts bij epidurale analgesie	32
3.4	Uitgangsvraag 4: sneltest bij moeder.....	36
	Neonataal beleid	
3.5	Uitgangsvraag 5: risicofactoren en klinische symptomen voor een early-onset neonatale infectie	39
3.6	Uitgangsvraag 6: routinematige antibiotica	48
3.7	Uitgangsvraag 7a: laboratoriumonderzoek vóór behandeling antibiotica	52
3.8	Uitgangsvraag 7b: lumbaalpunctie.....	55
3.9	Uitgangsvraag 8: keuze empirische therapie	57
3.10	Uitgangsvraag 9: duur van de behandeling met antibiotica.....	61
3.11	Uitgangsvraag 10: therapeutische drug monitoring van aminoglycosiden.....	66
3.12	Uitgangsvraag 11: behandeling kind bij antepartum antibiotica	68
4	Indicatoren	69
4.1	Beschikbaarheid schriftelijke informatie ouders	69
4.2	Voorschrijven antibiotica op basis van risicofactoren en symptomen.....	70
4.3	Empirische therapie bij een (verdenking) early-onset infectie	71
5	Voorstellen voor verder onderzoek	73
6	Patiëntenversie van de richtlijn	74
7	Referenties	77

8	Bijlagen	83
8.1	BIJLAGE 1: Overzicht van alle door werkgroepleden aangedragen knelpunten ...	83
8.2	BIJLAGE 2: Zoekverantwoording.....	84
8.2.1	BIJLAGE 2a: maternale koorts bij epidurale analgesie	84
8.2.2	BIJLAGE 2b: lumbaalpunctie.....	85
8.2.3	BIJLAGE 2c: keuze empirische therapie	86
8.3	BIJLAGE 3: Evidence tabellen.....	88
8.3.1	BIJLAGE 3a: Evidence tabel uitgangsvraag maternale koorts bij epidurale analgesie.....	88
8.3.2	BIJLAGE 3b: Evidence tabel uitgangsvraag antibiotica	89
8.4	BIJLAGE 4: GRADE Evidence profile antibiotica	91
8.5	BIJLAGE 5: Summary of findings antibiotica	92
8.6	BIJLAGE 6: Schema's en tabellen.....	93

1 SAMENVATTING

Doelstelling

Het doel van deze richtlijn is een evidence-based onderbouwing van de preventie, herkenning, optimalisering van diagnostiek en behandeling van early-onset neonatale infecties bij pasgeborenen.

Deze samenvatting is bedoeld voor kinderartsen, gynaecologen, verloskundigen en huisartsen. Het betreffen zorgverleners die allen potentieel betrokken zijn bij de kraamperiode.

De doelgroep

De doelgroep omvat zwangeren en pasgeborenen ongeacht zwangerschapsduur die risicofactoren hebben op een early-onset infectie of op basis van klinische symptomen van een early-onset neonatale infectie worden verdacht.

Definities

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

Toelichting

Bij de samenvatting van de aanbevelingen dient te worden opgemerkt dat symptomen bij pasgeborenen aspecifiek zijn voor een infectie. De differentiaal diagnose bij de pasgeborenen vertoont raakvlakken met specifieke ziektebeelden, welke in deze algemene richtlijn niet zijn uitgediept.

Deze richtlijn is een bewerking voor de Nederlandse situatie van de NICE richtlijn "*Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection*" die in augustus 2012 door de National Collaborating Centre for Woman's and Children's Health is gepubliceerd (1).

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 hetgeen 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 neonaat 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.

Samenvatting van de aanbevelingen

DEFINITIES

- ✓ Er is sprake van maternale GBS-kolonisatie als er een GBS-positieve urine en/of recto-vaginale kweek wordt vastgesteld.
- ✓ Een verhoogd risico op een infectie wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van één of meerdere risicofactoren zonder klinische symptomen of 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.

ALGEMEEN

Uitgangsvraag 1: informatie en ondersteuning - Welke informatie en ondersteuning dienen ouders en/of zorgverleners te krijgen bij een verhoogd risico op of (de verdenking op) een early-onset neonatale infectie?

Indien er een verhoogd risico is op een early-onset neonatale infectie danwel een verdenking op of een bewezen early-onset neonatale infectie dient voorlichting aan ouders/ verzorgers en zorgverleners te bestaan uit de volgende informatie:

- ✓ Als er een verhoogd risico op een early-onset neonatale infectie tijdens de zwangerschap of in de eerste 72 uur na de geboorte is vastgesteld (bijvoorbeeld in relatie tot risicofactoren, zie tabel 2b [zie 3.5 Uitgangsvraag 5], of klinische symptomen, zie tabel 3b [zie 3.5 Uitgangsvraag 5]) wordt het volgende aanbevolen:
 - informeer de ouders hieromtrent;
 - leg uit waarom er reden tot ongerustheid is en geef informatie over de aard van de infectie;
 - bespreek het beleid (klinische observatie dan wel diagnostiek en behandeling met antibiotica) en de voor- en nadelen van beide opties.
- ✓ Als er een verdenking op een early-onset neonatale infectie is geweest, worden de ouders/verzorgers voorafgaande aan het ontslag mondeling en schriftelijk geïnformeerd omtrent het zoeken van medisch hulp (bijvoorbeeld verloskundige, huisarts of spoedeisende hulp) als er bij het kind sprake is van:
 - ✓ afwijkend gedrag (bijvoorbeeld ontroostbaar huilen of lusteloosheid);
 - ✓ hypotonie;
 - ✓ slecht drinken;
 - ✓ ondertemperatuur of koorts die niet door omgevingsfactoren kan worden verklaard (lager dan 36°C of hoger dan 38°C);
 - ✓ tachypnoe;
 - ✓ kreunende ademhaling;
 - ✓ grauw zien.

Samenvatting

- ✓ Informeer de ouders/verzorgers en de verloskundige of de huisarts mondeling en schriftelijk als een kind met risicofactoren op een infectie uit het ziekenhuis wordt ontslagen. Wanneer het een thuisbevalling betreft informeert de verloskundige de ouders/verzorgers en de kraamverzorgenden.
- ✓ Indien er sprake is van GBS kolonisatie in de huidige zwangerschap dient een GBS screening in een volgende zwangerschap te worden besproken en overwogen.
- ✓ Als een neonaat na een doorgemaakte groep B streptokokken infectie ontslagen wordt uit het ziekenhuis:
 - informeer de moeder dat als zij weer zwanger wordt:
 - er een verhoogd risico is op early-onset neonatale infectie;
 - zij haar verloskundig team dient te informeren dat zij een eerder kind met een groep B streptokokken infectie heeft gehad;
 - antibiotica bij de bevalling (GBS-profylaxe) van een volgende zwangerschap wordt aanbevolen.
 - informeer de huisarts, de verloskundige en gynaecoloog van de moeder schriftelijk dat er een risico is op:
 - terugkeer van een groep B streptokokken infectie bij het kind, en;
 - groep B streptokokken infectie bij een volgend kind.
- ✓ Een essentieel onderdeel van het geven van goede instructie is de controle of ouders de instructies begrepen hebben en in staat zijn adviezen op te volgen

OBSTETRISCH BELEID

Uitgangsvraag 2: intrapartum antibiotica op basis van risicofactoren - Wat zijn indicaties voor intrapartum profylactische behandeling met antibiotica ter preventie van early-onset neonatale infecties?

GBS-profylaxe: Groep B streptokokken (GBS)-profylaxe met benzylpenicilline om een early-onset neonatale infectie te voorkomen is geïndiceerd indien er sprake is van:

- een eerder kind met een invasieve GBS infectie.
- maternale bacteriurie of urineweginfectie door GBS in de huidige zwangerschap

Overweeg GBS-profylaxe als er sprake is van

- maternale GBS-kolonisatie (rectovaginale kweek) zonder andere risicofactoren in de huidige zwangerschap waarbij de voor- en nadelen met de zwangere worden besproken; of
- vroeggeboorte en tevens het voortijdig breken van de vliezen (ongeacht duur) en een onbekende GBS-status.

Samenvatting

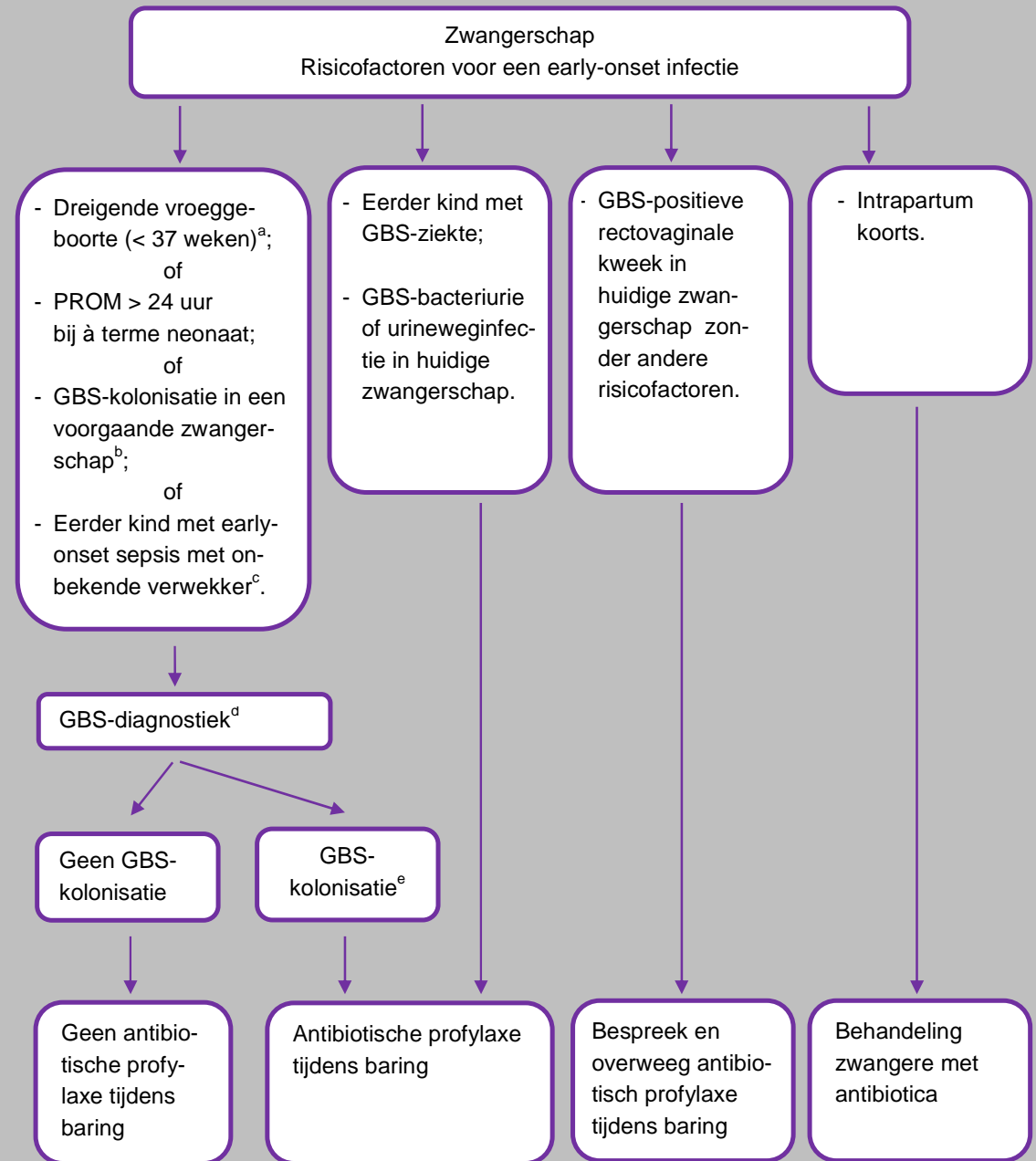
GBS-status: Het vaststellen van de GBS-status is geïndiceerd indien er sprake is van:

- een dreigende vroeggeboorte; of
- gebroken vliezen zonder weeënactiviteit (PROM). Het vaststellen van de GBS-status bij een zwangerschapsduur >37 weken en PROM gebeurt na 24 uur.

Overweeg in overleg met de zwangere het vaststellen van de GBS-status bij een zwangerschapsduur van 35-37 weken indien:

- er sprake is van GBS-kolonisatie tijdens een voorgaande zwangerschap; of
- een eerder kind is behandeld met een klinisch beeld van early-onset neonatale sepsis/ meningitis zonder bekende verwekker waarbij sprake was van noodzaak tot kunstmatige beademing en/of circulatoire ondersteuning (schema 1).

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 om in de huidige zwangerschap bij een amenorrhoeëduur 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 overwegen bij een vroeggeboorte als er tevens sprake is van het voortijdig breken van de vliezen (ongeacht duur) en een onbekende GBS-status.

Samenvatting

Uitgangsvraag 3: maternale koorts bij epidurale analgesie - Is maternale koorts bij epidurale analgesie een risicofactor voor early-onset neonatale infectie?

Epidurale analgesie is geassocieerd met maternale koorts. Maternale koorts is nog steeds een risicofactor voor een early-onset neonatale infectie. Echter zonder bijkomende risicofactor of klinische symptoom is er geen indicatie voor een antibiotische behandeling van de pasgeborene.

Uitgangsvraag 4: sneltest bij moeder - Wat is de indicatie voor het uitvoeren van een GBS-sneltest bij de moeder?

Indien men de beschikking heeft over een gevalideerde GBS-sneltest wordt voorgesteld om deze test te overwegen indien er maternale risicofactoren zijn. Er kan dan tijdig GBS-profylaxe worden toegediend.

NEONATAAL BELEID

Uitgangsvraag 5: risicofactoren en klinische symptomen voor infecties - Wat zijn maternale en foetale risicofactoren op een early-onset neonatale infectie? Welke neonatale symptomen geven een verhoogd risico op een daadwerkelijke early-onset infectie?

Tabel 2b en 3b worden gebruikt voor het vaststellen van "red flags" en "non-red flags" bij maternale risicofactoren en klinische neonatale symptomen. Het vaststellen van de "flags" wordt gebruikt bij de besluitvorming tot antibiotische behandeling bij de neonat (schema 2):

- Voer bij neonaten met één "red flag" of met twee of meer "non-red flags" laboratoriumonderzoek uit (zie uitgangsvraag 7) en start met antibiotica. Wacht niet met het starten van antibiotica tot de laboratoriumuitslagen beschikbaar zijn (zie uitgangsvraag 8).
- Overweeg bij neonaten zonder "red flags" met slechts één risicofactor of klinische symptoom ("non-red flag"):
 - of het veilig is om antibiotica te onthouden, en;
 - of het noodzakelijk is om de vitale kenmerken (temperatuur en ademhaling) en de klinische conditie te observeren. Als observatie of verhoogde waakzaamheid vereist is, ga er dan ten minste 12 uur mee door (1, 3, 6, 9 en 12 uur). Er is geen indicatie voor monitorbewaking.

Samenvatting

Tabel 2b: 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	
<u>Spontane</u> 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 3b: 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 kinderen ^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 aanlegstoornis, 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/HELPP.

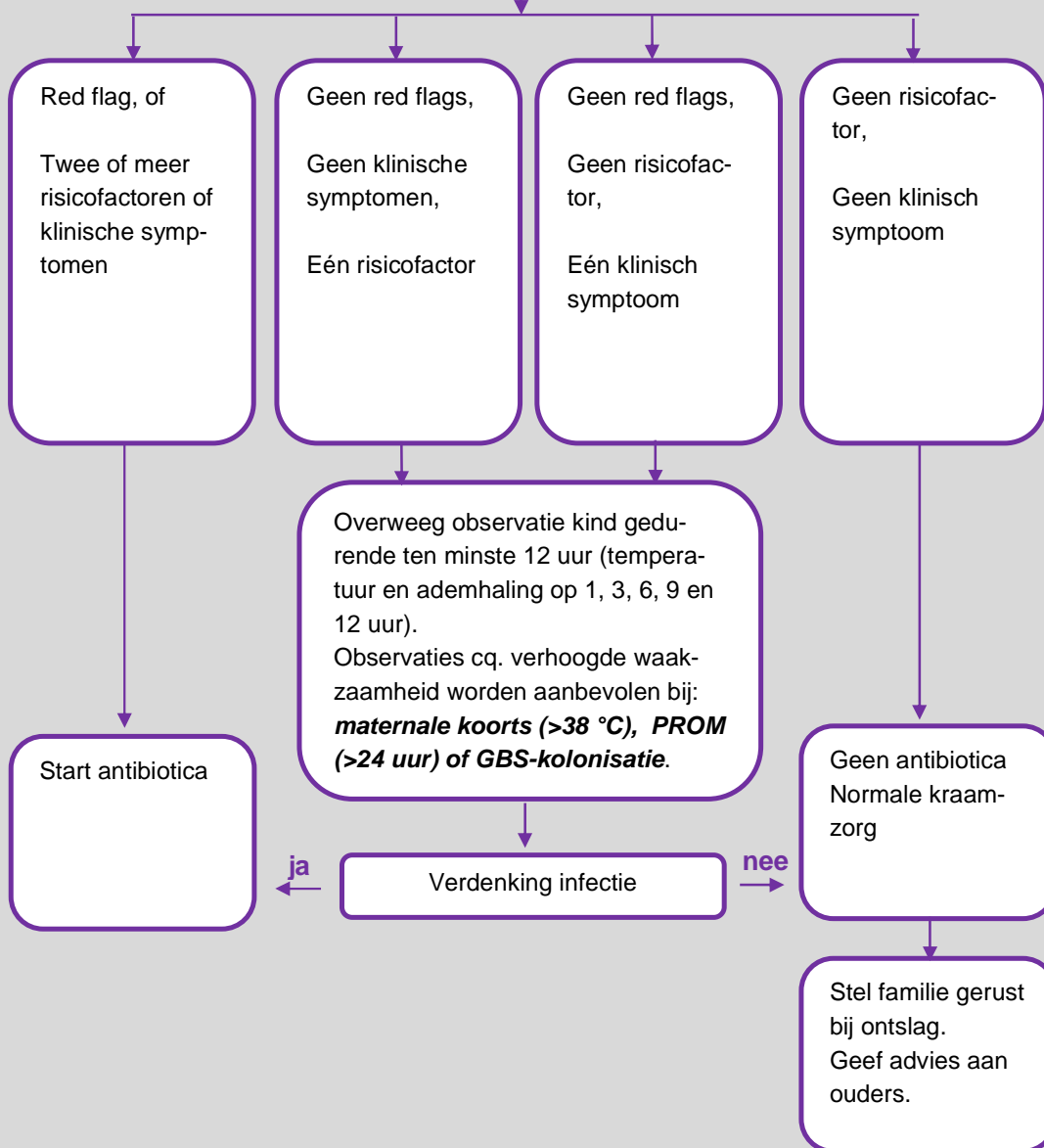
Samenvatting

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

Gebruik tabel 2b en 3b voor het vaststellen van de risicofactoren en de klinische symptomen voor een early-onset neonatale infectie.

Indien in tabel 2b of 3b een "red flag" wordt vastgesteld is een onmiddellijke behandeling geïndiceerd.

Voer onverwijld een klinische beoordeling uit als er risicofactoren of klinische symptomen voor een early-onset infectie aanwezig zijn.



Samenvatting

Uitgangsvraag 6: routinematige antibiotica – Is routinematige antibiotische profylaxe bij neonaten met maternale risicofactoren geïndiceerd om een early-onset infectie voorkomen?

Behandel neonaten zonder risicofactoren, klinische symptomen of laboratoriumuitslagen die wijzen op een mogelijke early-onset neonatale infectie niet routinematig met antibiotica.

Uitgangsvraag 7a: onderzoek voordat kind wordt behandeld met antibiotica - Welk laboratoriumonderzoek kan beleidsbepalend zijn of een asymptomatische neonat met risicofactoren of een neonat met klinische symptomen met antibiotica moet worden behandeld?

Er is op dit moment nog geen laboratoriumonderzoek dat beleidsbepalend kan zijn of een neonat met risicofactoren of klinische symptomen met antibiotica moet worden behandeld. Voorafgaande aan de behandeling met antibiotica wordt een bloedkweek afgenomen. Het bepalen van een CRP bij presentatie kan worden overwogen. Op indicatie wordt een LP verricht (3.8 Uitgangsvraag 7b).

Routinematig microscopisch onderzoek van de urine of urinewek bij een (verdenking op een) early-onset neonatale infectie is niet zinvol en wordt derhalve niet geadviseerd. Oppervlaktekweken worden niet aanbevolen als onderdeel van het onderzoek naar early-onset neonatale infectie, als er geen tekenen zijn van een lokale infectie (huid, ogen).

Uitgangsvraag 7b: lumbaalpunctie - Dient een lumbaalpunctie (LP) te worden gedaan voorafgaand aan de behandeling van neonaten met symptomen en neonaten met significante risicofactoren zonder symptomen? En wanneer dient een LP te worden gedaan bij neonaten die behandeld worden?

Een diagnostische LP wordt geadviseerd als:

- er een sterke verdenking is op een infectie, of;
- er symptomen of tekenen zijn die op een meningitis kunnen wijzen zoals nekstijfheid, prikkelbaarheid, bomberende fontanel, verminderd bewustzijn en convulsies, of;
- er een positieve bloedkweek voor een pathogeen is.

Een diagnostische LP wordt niet geadviseerd indien een patiënt op basis van risicofactoren zonder klinische symptomen en/of laboratoriumuitslagen voor een infectie met antibiotica wordt behandeld.

Uitgangsvraag 8: keuze empirische therapie - Wat is de meest effectieve en veilige behandeling met antibiotica bij een (verdenking op) early-onset neonatale infectie?

De empirische antibiotische therapie bij een verdenking early-onset neonatale infectie bestaat uit intraveneus benzylpenicilline en een aminoglycoside. Als een neonat van een meningitis wordt verdacht, maar de verwekker nog onbekend is, wordt een behandeling met intraveneuze amoxicilline en cefotaxim geadviseerd. Hiervan kan worden afgeweken op basis van lokale resistentiegegevens tegen oorzakelijke micro-organismen. Ten aanzien van de dosering van antibiotica wordt verwezen naar het Kinderformularium.

Overweeg het aanpassen van de antibiotica op basis van de klinische conditie van het kind (geen herstel), het ingezette microbiologisch onderzoek en de adviezen van de medisch microbioloog of kinderarts-infectioloog.

Uitgangsvraag 9: duur van de behandeling met antibiotica - Wat is de optimale behandelingsduur met antibiotica bij neonaten?

Onderzoek tijdens de behandeling met antibiotica

- 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
- Overweeg een lumbaalpunctie bij een neonaat die deze bij presentatie niet heeft gehad indien:
 - een positieve bloedkweek voor een pathogeen is gevonden, of;
 - er onvoldoende respons is op de behandeling met antibiotica.

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.

Early-onset neonatale infectie zonder meningitis

- De behandelingsduur met antibiotica bij neonaten met een positieve bloedkweek en bij neonaten met een sterke verdenking sepsis maar een negatieve bloedkweek is ten minste 7 dagen. Overweeg de behandeling met antibiotica na 7 dagen voort te zetten als:
 - de neonaat nog niet volledig is hersteld, of;
 - dit op grond van de ziekteverwekker noodzakelijk is.
- Bij een verhoogd risico op een infectie/verdenking infectie maar een negatieve bloedkweek is het nadrukkelijk het streven om na 36-48 uur te besluiten tot het staken of continueren van de antibiotische behandeling (veelal 7 dagen). Hierbij wordt rekening gehouden met:
 - de mate van verdenking op een infectie ten tijde van presentatie, en;
 - de klinische vooruitgang en huidige toestand van de neonaat, en;
 - het beloop van het CRP.

In uitzonderingsgevallen kan op een later moment (tussen 48 uur – 7 dagen) tot het staken van de antibiotica worden besloten. 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.

Early-onset neonatale infectie met meningitis

- Als een neonaat van een meningitis wordt verdacht, maar de verwekker nog onbekend is, wordt een behandeling met intraveneuze amoxicilline en cefotaxim geadviseerd.
- Als het resultaat van de kweek bekend is geworden, zal de antibiotische behandeling op basis van de verwekker en het antibiogram worden aangepast.

Samenvatting

Uitgangsvraag 10: therapeutic drug monitoring (TDM) van aminoglycosiden - Wat is de beste monitoringsstrategie om de effectiviteit en veiligheid van aminoglycosideconcentraties in het bloed van neonaten met early-onset infectie te waarborgen?

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 indometacin of ibuprofen. Er wordt gestreefd naar een dalspiegel < 0,5 mg/L.

Uitgangsvraag 11: behandeling kind bij antepartum antibiotica – Hoe dient een neonaat met een verdenking op early-onset infectie behandeld te worden indien antepartum antibiotica is gegeven?

Antepartum of durante partu kunnen antibiotica bij de aanstaande moeder worden toegediend op basis van maternale risicofactoren. Postpartum kunnen er indicaties zijn om de antibiotische behandeling bij de neonaat te continueren vanwege maternale risicofactoren of klinische symptomen. Het advies is om 24-36 uur na presentatie een CRP te bepalen. Als de bloedkweek negatief en de infectieparameters laag blijven kunnen de antibiotica na 36-48 uur worden gestaakt. Het een en ander is conform uitgangsvraag 9.

2 ALGEMENE INLEIDING

2.1 Samenstelling werkgroep

- Dhr. dr. R.F. Kornelisse (projectleider), NVK sectie neonatologie, kinderarts-neonatoloog, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam
- Mw. drs. M.K. Tuut, epidemioloog, projectadviseur, PROVA
- Mw. dr. L.M.A.J. Venmans, epidemioloog NVK
- Mw. dr. M.A.C. Hemels, NVK sectie neonatologie, kinderarts-neonatoloog, Isala Klinieken, Zwolle
- Mw. Prof. dr. Y.B de Rijke, NVKC, klinisch chemicus Erasmus MC-Sophia, Rotterdam
- Dhr. dr. T.B.Y. Liem, NVZA, ziekenhuisapotheker, UMC Utrecht - Wilhelmina Kinderziekenhuis
- Dhr. dr. T. van der Bruggen, NVMM, medisch microbioloog, UMC Utrecht,
- Mw. drs. G.E. Kolkman, KNOV, verloskundige-onderzoeker, coördinator richtlijnontwikkeling KNOV, Utrecht tot 1 juli 2015
- Mw. dr. J.B. de Boer, KNOV, psycholoog en beleidsmedewerker richtlijnontwikkeling KNOV, Utrecht vanaf 2 december 2015
- Mw. M. Estourgie, OGBS, oudervertegenwoordiger
- Dhr. drs. T. Njo, OGBS, oudervertegenwoordiger, arts klinische chemie, Saltro, Utrecht
- Dhr. dr. J.J. Duvekot, NVOG, gynaecoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- Mw. drs. C.J. Miedema, NVK sectie infectieziekten en immunologie, kinderarts-infectioloog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- Mw. dr. M. Trijbels-Smeulders, persoonlijke titel, kinderarts Heideheuvel, Hilversum

2.2 Aanleiding

Early-onset neonatale bacteriële infecties zijn een belangrijke oorzaak van mortaliteit en morbiditeit bij neonaten. Onnodige vertragingen in het herkennen en behandelen van deze infecties spelen hierbij een rol. De globale incidentie van bewezen en waarschijnlijke early-onset neonatale infectie in Nederland bedraagt ongeveer 2 per 1000 levendgeborenen (2). Het aantal geschatte verdenkingen op een infectie ligt 10-25 x hoger hetgeen overeenkomt met ten minste 4 000 jonge zuigelingen per jaar in Nederland.

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 samen verantwoordelijk zijn voor 52-71% van alle bewezen early-onset neonatale sepsis (3, 4).

Na implementatie in Nederland van de GBS-preventiestrategie in 1999 toonden de gegevens van het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde (NSCK) dat tussen de perioden 1997-1998 en 1999-2001 een statistisch significante, maar geringe vermindering meetbaar was van de incidentie van bewezen early-onset GBS ziekte van 0,54 naar 0,36 per 1000 levendgeborenen (oddsratio: 0,67; 95%-BI: 0,48-0,98) (2). Recent rapporteerde Bekker et al. echter een toename van de incidentie van de early-onset GBS-ziekte (5). Deze data suggereren de noodzaak van een revisie van de maatregelen ter preventie van GBS-ziekte.

De richtlijn “Perinatale groep-B-streptokokken (GBS-) ziekte” oftewel de richtlijn GBS-ziekte die door de NVK en NVOG is geaccordeerd, geeft regelmatig aanleiding tot discussies (6). Daarnaast worden de adviezen van dit protocol niet altijd gevolgd c.q. aangepast aan de klinische praktijk. Hierdoor is een variatie in het klinisch beleid bij de aanwezigheid van vergelijkbare risicofactoren op een early-onset neonatale infectie bij neonaten ontstaan. Bij de opzet van deze richtlijn wordt onder andere gebruik gemaakt van de in 2012 verschenen [richtlijn](#)* van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en de richtlijn GBS-ziekte (1, 6). Deze nieuwe richtlijn zal bijdragen aan een uniform beleid in Nederland voor kinderen die een verhoogd risico hebben op of van een early-onset neonatale infectie worden verdacht.

2.3 Doelstelling

Het doel van deze richtlijn is uniforme, evidence-based, diagnostiek en behandeling van early-onset neonatale infecties. Daartoe behoort ook het zorgvuldig inzetten van antibiotica waarbij rekening wordt gehouden met resistentieontwikkeling. Om hierover gefundeerde aanbevelingen te kunnen doen, wordt een samenvatting gegeven van de wetenschappelijke stand van zaken betreffende early-onset sepsis volgens de methode van evidence-based richtlijnontwikkeling.

Het uiteindelijke doel is dat dit leidt tot gezondheidswinst voor de patiënt (reductie mortaliteit en morbiditeit) maar ook tot besparingen in zorgkosten door het vermijden van onnodige diagnostiek en behandelingen, en mogelijk ook het verminderen van complicaties.

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners, maar met name kinderartsen, gynaecologen, verloskundigen en huisartsen die betrokken zijn bij de zorg voor neonaten gedurende de eerste levensdagen.

2.4 Doelgroep

De doelgroep omvat zwangeren en pasgeborenen ongeacht zwangerschapsduur die gedurende met name de eerste drie levensdagen een verhoogd risico hebben op of verdacht worden van een early-onset neonatale infectie.

2.5 Definities

Infectie/sepsis

Conform de NICE richtlijn worden de volgende definities aangehouden:

- Een infectie wordt veroorzaakt door micro-organismen zoals bacteriën. De ernstigste uitingsvorm van een bacteriële infectie bij neonaten is sepsis of meningitis. In deze richtlijn dient er in dat geval sprake te zijn van een positieve bloed- en/of liquorkweek.
- Sepsis is een ernstig klinisch beeld dat kan optreden tijdens een infectie. Er wordt gesproken van een sepsis wanneer er sprake is van een “systemic inflammatory response syndrome (SIRS)” ten tijde van een verdenking of bewezen infectie. Een SIRS wordt gedefinieerd als 2 van de 4 volgende criteria aanwezig zijn, te weten koorts of ondertemperatuur, tachycardie, tachypnoe, leukocytose of leukopenie. Een SIRS kan overigens ook optreden zonder dat er sprake is van een infectie.

* <http://www.nice.org.uk/guidance/cg149>

Wanneer een neonat tekenen van een infectie vertoont, kan dit op verschillende manieren worden omschreven, zoals 'verdenking op infectie' of 'verdenking op sepsis'. In de nieuwe richtlijn wordt consequent 'verdenking op infectie' gebruikt omdat neonaten die behandeld dienen te worden in verband met een mogelijke infectie niet altijd de klinische kenmerken van sepsis hebben.

Early-onset neonatale infectie

In de literatuur worden verschillende definities gebruikt van early-onset neonatale infectie, variërend van een infectie die binnen 48 uur tot één week na de geboorte ontstaat. In deze richtlijn wordt binnen 72 uur na de geboorte aangehouden.

Een verhoogd risico op een infectie wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van één of meerdere risicofactoren zonder klinische symptomen of 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.

2.6 Werkwijze van de werkgroep

De ontwikkeling van deze richtlijn is gefinancierd door Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialististen (SKMS). Gedurende de periode van februari 2014 tot juni 2017 is aan de ontwikkeling van deze richtlijn door leden van de werkgroep gewerkt.

De uiteindelijke tekst van de richtlijn is in juli 2015 ter commentaar voorgelegd aan de leden van de sectie neonatologie, sectie infectieziekten en immunologie, overige leden van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en aan andere wetenschappelijke verenigingen (NVOG, KNOV, NHG, NVMM, NVKC, NVZA) en de stichting Ouders groep B Streptokokken (OGBS)-patiënten/Patiëntenfederatie. Het commentaar is in de richtlijn verwerkt. De definitieve richtlijn is op 7 juni 2017 door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde geautoriseerd.

2.6.1 Zoeken (inter)nationale richtlijnen

In eerste instantie werd gezocht naar evidence-based richtlijnen gericht op de preventie en behandeling van early-onset infecties. Hierbij werd gebruik gemaakt van de volgende databases: Medline, SUMSEARCH, Clinical evidence van BMJ, Scottish Intercollegiate Guidelines Network en de TRIP DATABASE. De gevonden richtlijnen werden op kwaliteit beoordeeld met behulp van AGREE II (7). Bij de beoordeling van de gevonden richtlijnen, kwam de in 2012 verschenen [internationale richtlijn van NICE](#) "Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection" als beste naar voren (1). Vanwege de goede kwaliteit van deze richtlijn, is deze nieuwe richtlijn hierop grotendeels gebaseerd, zonodig geactualiseerd (evidence) en aangepast (van bewijs naar aanbeveling) aan de Nederlandse situatie. Tevens is ervoor gezorgd dat deze richtlijn goed aansluit bij andere NVK-richtlijnen.

2.6.2 Knelpunten en aanvullende vragen

Er werd door de leden van de werkgroep een knelpuntenanalyse uitgevoerd om de huidige werkwijze ten aanzien van de diagnostiek en behandeling bij neonatale sepsis in Nederland in kaart te brengen. Hiertoe werden de werkgroepleden gevraagd om een top 3 van knelpunten aan te leveren. Een compleet overzicht van de aangedragen knelpunten is opgenomen in bijlage 1. De resultaten werden besproken tijdens een werkgroepvergadering. Op basis hiervan werden de uitgangsvragen opgesteld. Vervolgens werd per vraag bekeken of gebruik gemaakt kon worden van informatie uit de NICE richtlijn en werd zondig een (aanvullend) literatuuronderzoek uitgevoerd. Er zijn een aantal aanvullende searches gedaan op de NICE richtlijn. Het betreft searches naar maternale koorts bij epidurale analgesie als risicofactor voor neonatale sepsis (vraag 3), de inzet van een lumbaalpunctie (vraag 7b) en de optimale empirische behandeling met antibiotica waarbij rekening wordt gehouden met de ontwikkeling van antibiotica resistentie (zie vraag 8).

Ten opzichte van de NICE richtlijn zijn twee aanvullende vragen geformuleerd die niet in de NICE richtlijn terugkomen. De eerste vraag gaat over het gebruik van een GBS-sneltest bij maternale risicofactoren ten aanzien van een early-onset neonatale GBS infectie (vraag 4). De tweede vraag heeft betrekking op het beleid bij de pasgeborene indien de zwangere antepartum of durante partu antibiotica heeft gekregen (vraag 11).

Nadat de evidence was samengevat en gegradeerd, werden door de werkgroep aanbevelingen geformuleerd. Naast de evidence werden hierbij overwegingen uit de praktijk, die expliciet genoemd werden, meegenomen. Voorbeelden hiervan zijn patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties, veiligheid en kostenoverwegingen.

2.6.3 Zoeken artikelen

Bij de vragen waarvoor een search werd gedaan wordt beschreven welke databases en zoektermen zijn gebruikt en welke zoekperiode is aangehouden. Bij de literatuurselectie zijn alle relevante studies meegenomen, ongeacht de definitie van infectie, sepsis en early-onset (zie bijlage 2).

Eerst werd gezocht naar de hoogste mate van bewijs: systematische reviews en gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek. Als dat niets opleverde, werd verder gezocht naar observationele artikelen (prospectief en retrospectief cohortonderzoek en patiënt-controle onderzoek). Er werd niet gezocht naar onderzoek van een nog lager niveau van bewijs, zoals case studies en dierexperimenteel onderzoek. De gebruikte literatuur is samengevat in evidence tabellen in bijlage 3. Alleen literatuur die voldoende valide en toepasbaar was, werd meegenomen in de richtlijn (zie bijlagen 4 en 5).

2.6.4 Beoordeling artikelen.

De searches bij interventievragen werden met behulp van de GRADE methodiek uitgewerkt. Hierbij werd uitgegaan van de uitkomstmaten die in de NICE richtlijn werden beschreven. Resultaten werden per uitkomstmaat samengevat, waarbij tevens de 'overall' kwaliteit van de onderliggende bewijslast (evidence) werd aangegeven. Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de software "GRADE-pro". Met behulp van dit programma werd bij elke uitgangsvraag een tabel met bevindingen ("summary of findings") en een tabel met de beoordeling van het bewijs ("GRADE evidence profile") gemaakt (zie bijlagen bij deze richtlijn).

GRADE kent vier niveaus: 'high', 'moderate', 'low' en 'very low'. Per uitkomst werd een GRADE niveau toegekend. Wanneer een uitkomst als 'high' geclassificeerd werd, wil dit zeggen dat het onwaarschijnlijk is dat toekomstig onderzoek de schatting van de uitkomst zal veranderen. Met andere woorden, er is veel vertrouwen in de juistheid van de schatting van de uitkomst. Een 'very low' classificatie wil zeggen dat er veel onzekerheid is over de juistheid van de uitkomst. Voor een uitgebreidere beschrijving van GRADE verwijzen we naar www.gradeworkinggroup.nl en het artikel van Guyatt (8).

2.7 Uitgangsvragen

De uitgangsvragen en aanbevelingen in de huidige richtlijn zijn gebaseerd op de [NICE richtlijn](#)[†]. In deze nieuwe richtlijn is de indeling enigszins aangepast. Toegevoegd zijn 2 hiervoor genoemde uitgangsvragen, te weten vraag 4 en 11. Uiteindelijk zijn de volgende uitgangsvragen uitgewerkt:

1. Welke informatie en ondersteuning dienen ouders en/of zorgverleners te krijgen bij (de verdenking op) een early-onset neonatale infectie?
2. Wat zijn indicaties voor intrapartum profylactische behandeling met antibiotica ter preventie van early-onset neonatale infecties?
3. Is maternale koorts bij epidurale analgesie een risicofactor voor early-onset neonatale infectie?
4. Wat is de indicatie voor het uitvoeren van een GBS-sneltest bij de moeder?
5. Wat zijn de maternale en foetale risicofactoren op een early-onset neonatale infectie? Welke neonatale symptomen geven een verhoogd risico op een daadwerkelijke early-onset infectie?
6. Is routinematige antibiotische profylaxe geïndiceerd bij neonaten met maternale risicofactoren om een early-onset infectie te voorkomen?
- 7a. Welk laboratoriumonderzoek kan beleidsbepalend zijn of een asymptomatische neonaat met risicofactoren of een neonaat met klinische symptomen met antibiotica moet worden behandeld?
- 7b. Dient een lumbaalpunctie (LP) te worden gedaan voorafgaand aan de behandeling van neonaten met symptomen en neonaten met significante risicofactoren zonder symptomen? En wanneer dient een LP te worden gedaan bij neonaten die behandeld worden?
8. Wat is de meest effectieve en veilige behandeling met antibiotica bij een (verdenking op) early-onset neonatale infectie?
9. Wat is de optimale behandelingsduur met antibiotica bij neonaten:
 - met een bewezen early-onset infectie (bloedkweek positief)
 - met een verdenking op early-onset infectie op basis van klinische symptomen zonder dat er een bacteriële oorzaak is vastgesteld
 - die antibiotische profylaxe op basis van maternale risicofactoren krijgen maar asymptomatisch zijn?
10. Therapeutic drug monitoring (TDM) van aminoglycosiden
11. Hoe dient een neonaat met een verdenking op early-onset infectie behandeld te worden indien antepartum antibiotica is gegeven?

[†] <http://www.nice.org.uk/guidance/cg149>

2.8 Patiëntenperspectief

Het perspectief van patiënten/ouders is gewaarborgd doordat in de werkgroep de stichting Ouders Groep B Streptokokken (OGBS) vertegenwoordigd was.

2.9 Kostenimplicaties

Door de toenemende aandacht voor de kosten in de gezondheidszorg neemt het belang van richtlijnen die doelmatig handelen bevorderen toe. In deze richtlijn is geen analyse gemaakt van de verwachte effecten op de kosten.

2.10 Implementatie en indicatorontwikkeling

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De definitieve richtlijn is onder de verenigingen verspreid en via de website van de NVK (www.nvk.nl) elektronisch beschikbaar gesteld. Verder is er ter ondersteuning van de richtlijn een samenvatting voor ouders/verzorgers van patiënten gemaakt.

Om de implementatie en evaluatie van deze richtlijn te stimuleren, zijn interne indicatoren ontwikkeld aan de hand waarvan de implementatie steekproefsgewijs kan worden gemeten. Indicatoren geven in het algemeen de zorgverleners de mogelijkheid te evalueren of zij de gewenste zorg leveren. Zij kunnen daarmee ook onderwerpen voor verbeteringen van de zorgverlening identificeren. De interne indicatoren die bij onderhavige richtlijn zijn ontwikkeld worden behandeld in hoofdstuk 4 van deze richtlijn.

2.11 Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zonedig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

2.12 Herziening van richtlijn

Deze richtlijn dient door de sectie Neonatologie van de NVK elke 5 jaar herzien te worden. Hiervan kan worden afgeweken als nieuwe belangrijke inzichten naar voren komen. Indien herziening noodzakelijk wordt geacht, spant de sectie zich, met de commissie R&I van de NVK, in om hiervoor de benodigde middelen te verkrijgen.

2.13 Onafhankelijkheid werkgroepleden

De werkgroepleden hebben een belangenverklaring ingevuld. De verklaringen liggen ter inzage bij de NVK. Er zijn geen werkgroepleden uitgesloten van deelname aan discussies vanwege belangenverstremgeling.

**Preventie en behandeling van
early-onset neonatale infecties
ALGEMEEN**

3 RESULTATEN

3.1 Uitgangsvraag 1: informatie en ondersteuning

Welke informatie en ondersteuning dienen ouders en/of zorgverleners te krijgen bij een verhoogd risico op of (de verdenking op) een early-onset neonatale infectie?

Achtergrond

Het doel van deze uitgangsvraag is het beantwoorden welke informatie en ondersteuning gegeven dient te worden aan zwangere vrouwen van wie de ongeboren kinderen een zodanig hoog risico hebben op early-onset neonatale infectie, dat het klinisch beleid hierop aangepast dient te worden. Daarnaast is het de bedoeling om helder te krijgen welke informatie en ondersteuning ouders en/of verzorgers van neonaten met een verdenking op of bewezen early-onset neonatale infectie, dienen te krijgen.

Methode

De [NICE richtlijn](#)[‡] is als uitgangspunt gebruikt zodanig dat deze aansluit bij de [NVK richtlijn koorts in de tweede lijn bij kinderen van 0-16 jaar](#)[§].

Resultaten

Ten aanzien van de informatievoorziening en ondersteuning van ouders en zorgverleners formuleert de NICE richtlijn de onderstaande aanbevelingen.

Als er een risico is op een early-onset neonatale infectie door aanwezigheid van maternale risicofactoren en/of klinische symptomen (tabel 2a en 3a) gedurende de zwangerschap, partus of in de eerste 72 uur na de geboorte wordt aanbevolen om de ouders hieromtrent te informeren en uitleg te geven waarom er reden is tot ongerustheid. Tevens wordt informatie over de aard van de infectie gegeven. Het beleid dat zal worden gevolgd dient met de ouders te worden besproken. De opties zijn klinische observatie dan wel diagnostiek en behandeling met antibiotica.

Indien een behandeling met antibiotica wordt overwogen, is het advies het volgende met de ouders te bespreken:

- de onderbouwing van het beleid;
- de voor- en nadelen voor het kind;
- de benodigde diagnostiek om het medisch handelen te sturen (bijvoorbeeld wanneer een behandeling gestopt kan worden);
- welke antibiotica de voorkeur hebben en de duur van de behandeling.

[‡] <http://www.nice.org.uk/guidance/cg149>

[§] <http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenoverzicht/Details/tabid/1558/articleType/ArticleView/articleId/887/Koorts-in-de-tweede-lijn-bij-kinderen-van-0--16-jaar.aspx>

Zorgprofessionals dienen (barende) vrouwen met een kind dat een verhoogd risico heeft op een infectie bij elke overdracht in de zorg te betrekken. Dit geldt zowel bij het consulteren van andere deskundigen in verband met het risico op een infectie als bij personeelswijzigingen. In de overdracht dient een update over de eventuele aanwezigheid van een infectie meegenomen te worden zoals beschreven in de [NICE richtlijn 'Intrapartum care'](#)**.

Verzeker ouders of verzorgers dat zij hun kind kunnen vasthouden en verzorgen tenzij het kind te ziek is. Als het kind zodanig ernstig ziek is dat hierin aanpassingen nodig zijn, dient dit met hen te worden besproken. Stel ouders of verzorgers gerust dat het kind met (een verhoogd risico op) een neonatale infectie normaal gesproken borstvoeding kan krijgen en dat elke inspanning kan worden gedaan om dit te laten slagen. Als borstvoeding (tijdelijk) niet lukt, ondersteun dan de moeder indien gewenst.

Als de moeder in een eerdere zwangerschap een groep B streptokokken kolonisatie zonder infectie bij het kind heeft gehad, heeft dit geen invloed op het beleid bij de geboorte van haar volgende kind.

Als er een verdenking op een early-onset neonatale infectie is geweest, worden de ouders/verzorgers voorafgaande aan het ontslag mondeling en schriftelijk geïnformeerd omtrent het zoeken van medisch hulp (bijvoorbeeld verloskundige, huisarts of spoedeisende hulp) als er bij het kind sprake is van:

- afwijkend gedrag (bijvoorbeeld ontroostbaar huilen of lusteloosheid);
- hypotonie;
- slecht drinken;
- ondertemperatuur of koorts die niet door omgevingsfactoren kan worden verklaard (lager dan 36°C of hoger dan 38°C);
- tachypnoe;
- grauw zien.

Informeer de ouders/verzorgers en de verloskundige of de huisarts mondeling en schriftelijk als een kind met risicofactoren op een infectie uit het ziekenhuis wordt ontslagen. Wanneer het een thuisbevalling betreft informeert de verloskundige de ouders/verzorgers en de kraamverzorgenden.

Als een neonaat behandeld is voor een (verdenking op een) early-onset neonatale infectie wordt aanbevolen de ouders/verzorgers te informeren over de mogelijke lange termijn gevolgen van de ziekte en mogelijkheden tot herstel. Het is ook belangrijk hen gerust te stellen als geen problemen worden verwacht. Het is van belang rekening te houden met zorgen van ouders/verzorgers als informatie wordt gegeven en bij het plannen van de follow-up.

** <http://www.nice.org.uk/guidance/cg55>

Als een neonaat met een groep B streptokokken infectie uit het ziekenhuis wordt ontslagen:

- informeer de moeder dat als zij weer zwanger wordt:
 - er een verhoogd risico is op early-onset neonatale infectie;
 - zij haar verloskundig team dient te informeren dat zij een eerder kind met een groep B streptokokken infectie heeft gehad;
 - antibiotica bij de bevalling (GBS-profylaxe) van een volgende zwangerschap wordt aanbevolen.
- informeer de huisarts van de moeder schriftelijk dat er een risico is op:
 - terugkeer van een groep B streptokokken infectie bij het kind, en;
 - groep B streptokokken infectie bij een volgend kind.

Stel voor elk kind waarbij een verdenking is op early-onset neonatale infectie, een beleidsplan na ontslag op, waarin rekening wordt gehouden met factoren zoals:

- de ernst van de initiële klinische verdenking;
- de aanwezigheid van risicofactoren;
- bezorgdheid van ouders en verzorgers.

Van bewijs naar aanbeveling

De werkgroepleden onderschrijven bijna alle voorgenoemde aanbevelingen van de NICE richtlijn. De NICE richtlijn stelt dat een groep B streptokokken kolonisatie in een eerdere zwangerschap zonder infectie bij het kind geen invloed heeft op het beleid bij de geboorte van een volgend kind. Aangezien er een sterk vergrote kans is op GBS-kolonisatie in de volgende zwangerschap wordt aanbevolen een screening op GBS-kolonisatie bij een volgende zwangerschap te overwegen (zie 3.2 uitgangsvraag 2).

Wanneer er een verhoogd risico op een early-onset infectie bestaat waarbij er de keuze is tussen observatie of diagnostiek en behandeling, is een duidelijke uitleg aan de ouders/verzorgers nodig. Indien de kans op het ontstaan van een infectie relatief klein is, wegen de eventuele voordelen van behandeling niet op tegen de nadelen zoals een opname, het aanleggen van een infuus voor de toediening van antibiotica en de scheiding van moeder en kind. Als het risico op een early-onset infectie relatief hoog is, of bij aanwezigheid van klinische tekenen van een infectie, zal altijd voor behandeling worden gekozen.

Een essentieel onderdeel van het geven van goede instructie is de controle of ouders de instructies begrepen hebben en of zij in staat zijn adviezen op te volgen. Tevens dienen zij goed te zijn geïnformeerd over symptomen die op een infectie kunnen duiden. Deze aanbevelingen sluiten aan bij de NVK richtlijn koorts.

Aanbevelingen

Indien er een verhoogd risico is op een early-onset neonatale infectie danwel een verdenking op of een bewezen early-onset neonatale infectie dient voorlichting aan ouders/ verzorgers en zorgverleners te bestaan uit de volgende informatie:

- ✓ Als er een verhoogd risico op een early-onset neonatale infectie tijdens de zwangerschap of in de eerste 72 uur na de geboorte is vastgesteld (bijvoorbeeld in relatie tot risicofactoren, zie tabel 2b [zie 3.5 Uitgangsvraag 5], of klinische symptomen, zie tabel 3b [zie 3.5 Uitgangsvraag 5]) wordt het volgende aanbevolen:
 - informeer de ouders hieromtrent;
 - leg uit waarom er reden tot ongerustheid is en geef informatie over de aard van de infectie;
 - bespreek het beleid (klinische observatie dan wel diagnostiek en behandeling met antibiotica) en de voor- en nadelen van beide opties.
- ✓ Als er een verdenking op een early-onset neonatale infectie is geweest, worden de ouders/verzorgers voorafgaande aan het ontslag mondeling en schriftelijk geïnformeerd omtrent het zoeken van medisch hulp (bijvoorbeeld verloskundige, huisarts of spoedeisende hulp) als er bij het kind sprake is van:
 - ✓ afwijkend gedrag (bijvoorbeeld ontroostbaar huilen of lusteloosheid);
 - ✓ hypotonie;
 - ✓ slecht drinken;
 - ✓ ondertemperatuur of koorts die niet door omgevingsfactoren kan worden verklaard (lager dan 36°C of hoger dan 38°C);
 - ✓ tachypnoe;
 - ✓ kreunende ademhaling;
 - ✓ grauw zien.
- ✓ Informeer de ouders/verzorgers en de verloskundige of de huisarts mondeling en schriftelijk als een kind met risicofactoren op een infectie uit het ziekenhuis wordt ontslagen. Wanneer het een thuisbevalling betreft informeert de verloskundige de ouders/verzorgers en de kraamverzorgenden.
- ✓ Indien er sprake is van GBS kolonisatie in de huidige zwangerschap dient een GBS screening in een volgende zwangerschap te worden besproken en overwogen.
- ✓ Als een neonaat na een doorgemaakte groep B streptokokken infectie ontslagen wordt uit het ziekenhuis:
 - informeer de moeder dat als zij weer zwanger wordt:
 - er een verhoogd risico is op early-onset neonatale infectie;
 - zij haar verloskundig team dient te informeren dat zij een eerder kind met een groep B streptokokken infectie heeft gehad;
 - antibiotica bij de bevalling (GBS-profylaxe) van een volgende zwangerschap wordt aanbevolen.
 - informeer de huisarts, de verloskundige en gynaecoloog van de moeder schriftelijk dat er een risico is op:
 - terugkeer van een groep B streptokokken infectie bij het kind, en;
 - groep B streptokokken infectie bij een volgend kind.
- ✓ Een essentieel onderdeel van het geven van goede instructie is de controle of ouders de instructies begrepen hebben en in staat zijn adviezen op te volgen.

**Preventie en behandeling van
early-onset neonatale infecties
OBSTETRISCH BELEID**

3.2 Uitgangsvraag 2: intrapartum antibiotica op basis van risicofactoren

Wat zijn indicaties voor intrapartum profylactische behandeling met antibiotica ter preventie van early-onset neonatale infecties?

Achtergrond

Het doel van deze uitgangsvraag is het vaststellen van de indicaties voor profylactische behandeling met antibiotica van zwangere vrouwen vlak voor of tijdens de bevalling om early-onset neonatale infectie te voorkomen. De uitgangsvraag omvat ook de effectiviteit van antibiotica kort voordat de bevalling begint, bijvoorbeeld bij vrouwen met gebroken vliezen zonder weeënactiviteit. Aandachtspunten bij deze vraag zijn: de effectiviteit van profylactische antibiotische behandeling in vergelijking met geen behandeling, welke soort antibioticum als profylaxe te gebruiken (smal of breed) en de timing, wijze van toediening, frequentie en dosering.

Methode

De [NICE richtlijn](#) is als uitgangspunt gebruikt.

Resultaten

Aanbevelingen NICE richtlijn

- Biedt intrapartum profylactische behandeling met intraveneuze benzylpenicilline aan om een early-onset neonatale infectie te voorkomen bij de volgende moeders:
 - een eerder kind met invasieve groep B streptokokken infectie;
 - groep B streptokokken kolonisatie, bacteriurie of urineweginfectie in de huidige zwangerschap.
- Als de moeder besluit om intrapartum profylactische behandeling met antibiotica te nemen, geef dan de eerste dosis zo spoedig mogelijk en blijf profylactische behandeling geven tot de geboorte.
- Overweeg bij moeders met een preterme bevalling en voortijdig gebroken vliezen, ongeacht de duur daarvan, een intrapartum profylactische behandeling met intraveneuze benzylpenicilline ter voorkoming van een early-onset neonatale infectie.
- Overweeg bij moeders met een preterme bevalling waarbij de vliezen (mogelijk) langer dan 18 uur zijn gebroken een intrapartum profylactische behandeling met intraveneuze benzylpenicilline ter voorkoming van een early-onset neonatale infectie.
- De eerste keus voor intrapartum antibiotische profylaxe is benzylpenicilline. Indien er sprake is van penicilline allergie, wordt clindamycine aanbevolen tenzij groep B streptokokken sensitiviteitsgegevens of lokale microbiologische gegevens aangeven dat een alternatief beter is.

Van bewijs naar aanbeveling

Rondom de indicatie van GBS-profylaxe bestaan verschillen. De huidige richtlijn "Perinatale groep-B-streptokokken (GBS-) ziekte" (NVK/NVOG) doet alleen een aanbeveling tot GBS-profylaxe wanneer er bij de zwangere sprake is van ernstige GBS-kolonisatie, zoals bacteriurie of urineweginfectie door GBS. Dit in tegenstelling tot de NICE richtlijn, American Academy of Pediatrics (AAP)/Center for Disease Control and Prevention (CDC) waarbij profylaxe reeds bij een positieve rectovaginale GBS-kweek wordt aanbevolen ongeacht de graad van

GBS-kolonisatie. In hoeverre een toevallig gevonden GBS-positieve rectovaginale kweek bij een zwangere zonder risicofactoren het geven van profylaxe rechtvaardigt was een discussiepunt. In een dergelijke situatie bedraagt de geschatte kans op een kind met bewezen of waarschijnlijke early-onset neonatale GBS-infectie ten hoogste 1 op 250 à 300 pasgeborenen. Deze schatting is afgeleid uit het artikel van Trijbels et al.(2). De consensus tussen de betrokken beroepsgroepen van deze richtlijn is dat de keuze tot GBS-profylaxe door de zwangere kan worden genomen nadat de voor- en nadelen met haar zijn besproken. Het belangrijke voordeel van profylaxe is dat de kans op een kind met GBS-ziekte wordt gereduceerd. Nadelig wordt gevonden dat de partus van deze voorgenoemde zwangeren vanwege de IV-toediening van antibiotica in het ziekenhuis moet plaatsvinden waarbij relatief veel zwangeren moeten worden behandeld om één kind met een ernstig verlopende GBS-ziekte te voorkomen (zie addendum 1). Daarnaast is er een kleine kans op ernstige overgevoelighedsreactie op antibiotica bij de zwangere. Een keuzehulp of consultkaart zal nog worden ontwikkeld.

Screening op GBS-kolonisatie is geïndiceerd (schema 1), wanneer er risicofactoren op een early-onset neonatale infectie bestaan zoals dreigende vroeggeboorte en spontaan gebroken vliezen zonder weeënactiviteit (PROM) zoals aangegeven in de NICE richtlijn. Het vaststellen van de GBS-status bij een zwangerschapsduur >37 weken en PROM gebeurt na 24 uur. Screening op GBS-kolonisatie is ook zinvol en te overwegen als een vrouw in een voorgaande zwangerschap met GBS was gekoloniseerd. Onderzoek toont een sterk vergrote kans op GBS-kolonisatie indien er sprake was van GBS-kolonisatie in een voorgaande zwangerschap (RR 3,6; 95% BI= 3,1-4,3)(9). De werkgroep stelt tevens voor een screening op GBS-kolonisatie te overwegen bij zwangeren waarbij een voorgaand kind een early-onset neonatale sepsis/meningitis (noodzaak tot beademing en/of circulatoire ondersteuning) zonder gedocumenteerde verwekker heeft doorgemaakt. Het is belangrijk om de twee voorgenoemde overwegingen tot screening op GBS-kolonisatie met de zwangere vrouwen te bespreken. Dit voorstel betreft een consensus binnen de werkgroep en wordt mede gedaan naar aanleiding van ontvangen opmerkingen in de commentaarroude.

GBS-preventiestrategie:

Sinds het einde van de jaren tachtig is in meerdere studies aangetoond dat maternale intraveneuze antibiotische behandeling (benzylpenicilline, amoxicilline of ampicilline) tijdens de partus het aantal neonatale infecties reduceert. Dit geldt thans als meest effectieve methode. Profylaxe wordt als adequaat verondersteld indien het antibioticum intraveneus in de juiste dosering minstens 4 uur vóór de geboorte (d.w.z. twee doseringen) wordt gestart (tabel 1). Recente observationele studies tonen echter dat de effectiviteit van intrapartum antibiotica bij neonaten geboren uit GBS-positieve vrouwen zonder risicofactoren slechts 85-90% bedraagt (10, 11). Kortom, de gegeven profylaxe is zeker niet altijd toereikend en mogelijk zelfs nog minder effectief in aanwezigheid van andere maternale risicofactoren.

Tabel 1. Antibiotische profylaxe bij de partus ter preventie van neonatale early-onset GBS-sepsis*

profylaxe starten tijdens ontsluiting (minstens 4 uur voor de geboorte) tot de geboorte				
middel		route	startdosis	onderhoud
voorkeur:	benzylpenicilline	i.v.	2 milj. IE	1 milj. IE elke 4 uur
alternatief:	amoxicilline	i.v.	2 g	1 g elke 4 uur
of:	ampicilline	i.v.	2 g	1 g elke 4 uur
bij penicilline-allergie:				
voorkeur:	clindamycine	i.v.	900 mg	900 mg elke 8 uur
alternatief:	erythromycine	i.v.	500 mg	500 mg elke 6 uur

*Ontleend aan de richtlijn GBS-ziekte (2008).

Aanbevelingen

GBS-profylaxe: Groep B streptokokken (GBS)-profylaxe met benzylpenicilline om een early-onset neonatale infectie te voorkomen is geïndiceerd indien er sprake is van:

- een eerder kind met een invasieve GBS infectie.
- maternale bacteriurie of urineweginfectie door GBS in de huidige zwangerschap

Overweeg GBS-profylaxe als er sprake is van

- maternale GBS-kolonisatie (rectovaginale kweek) zonder andere risicofactoren in de huidige zwangerschap waarbij de voor- en nadelen met de zwangere worden besproken; of
- vroeggeboorte en tevens het voortijdig breken van de vliezen (ongeacht duur) en een onbekende GBS-status.

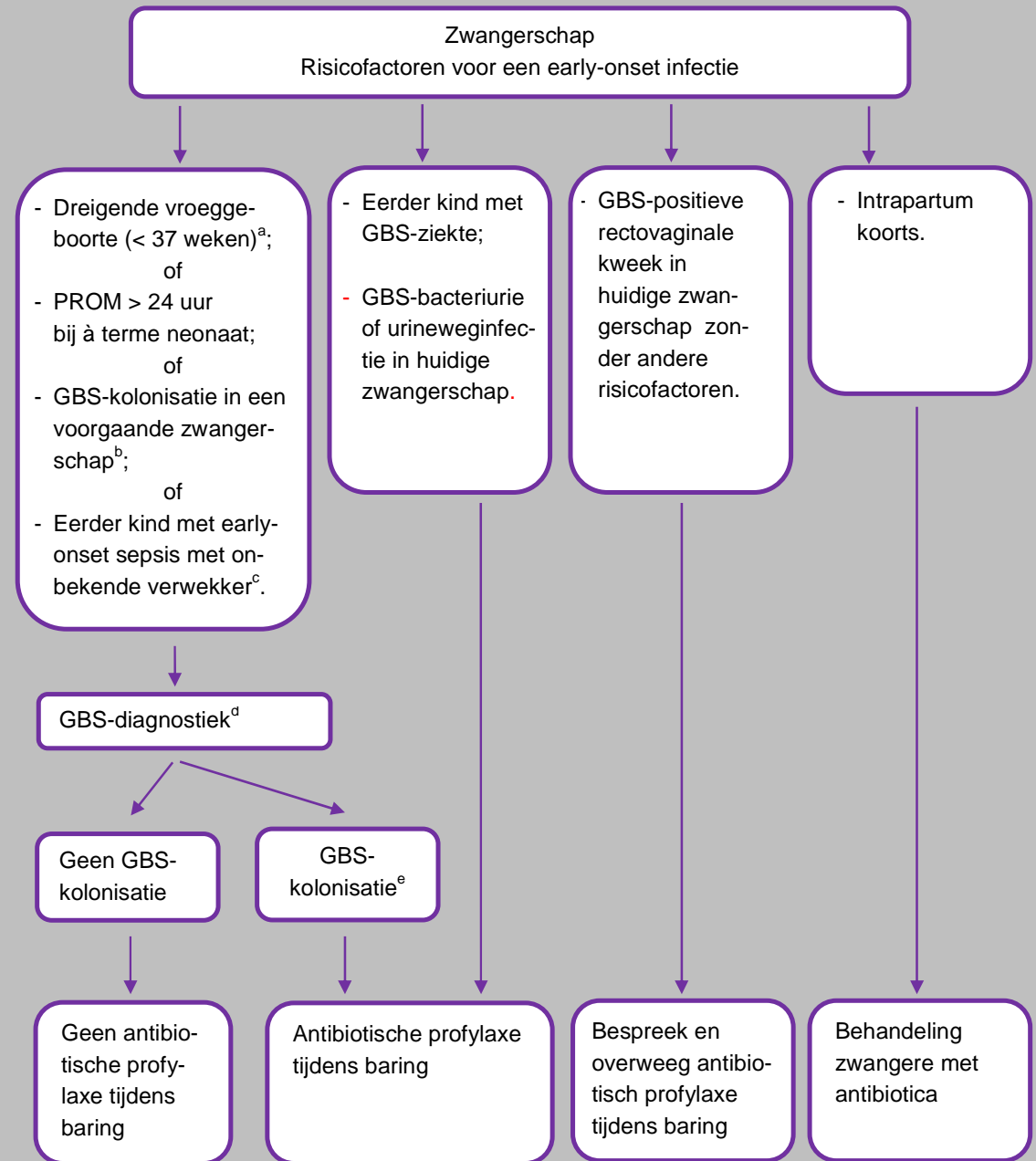
GBS-status: Het vaststellen van de GBS-status is geïndiceerd indien er sprake is van:

- een dreigende vroeggeboorte; of
- gebroken vliezen zonder weeënactiviteit (PROM). Het vaststellen van de GBS-status bij een zwangerschapsduur >37 weken en PROM gebeurt na 24 uur.

Overweeg in overleg met de zwangere het vaststellen van de GBS-status bij een zwangerschapsduur van 35-37 weken indien:

- er sprake is van GBS-kolonisatie tijdens een voorgaande zwangerschap; of
- een eerder kind is behandeld met een klinisch beeld van early-onset neonatale sepsis/meningitis zonder bekende verwekker waarbij sprake was van noodzaak tot kunstmatige beademing en/of circulatoire ondersteuning (schema 1).

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 amenorrhoeëduur 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 overwegen bij een vroeggeboorte als er tevens sprake is van het voortijdig breken van de vliezen (ongeacht duur) en een onbekende GBS-status.

3.3 Uitgangsvraag 3: maternale koorts bij epidurale analgesie

Is maternale koorts bij epidurale analgesie een risicofactor voor early-onset neonatale infectie?

Achtergrond

Het aantal partus met epidurale analgesie is de afgelopen jaren geleidelijk toegenomen. Dit kan verklaard worden door een verandering in het obstetrisch beleid in Nederland: van een restrictief beleid rondom pijnstilling naar een liberaler gebruik. Bij nulliparae nam het verzoek voor epidurale analgesie tijdens de bevalling toe van 7,7% in 2000 tot 21,9% in 2009. Het gebruik van epidurale analgesie bij multiparae steeg in diezelfde periode van 2,4 naar 6,8% (12). Koorts wordt gezien bij ongeveer 20% van de vrouwen met deze vorm van pijnstilling. Omdat het aantal partus waarbij epidurale analgesie wordt gebruikt geleidelijk toeneemt, komt maternale koorts door epidurale analgesie steeds vaker voor. Er bestaat mogelijk grote variatie in het beleid rondom dit onderwerp en waarschijnlijk wordt een groot deel van de moeders, en daarbij automatisch ook de kinderen, onterecht met antibiotica behandeld. Duidelijkheid omtrent het risico op early-onset neonatale infectie bij maternale koorts en epidurale analgesie is daarom gewenst.

Methode

In de [NICE richtlijn](#) zijn maternale koorts en epidurale analgesie meegenomen als zoektermen bij een grote search naar risicofactoren voor early-onset neonatale infectie. Om er zeker van te zijn dat er geen relevante literatuur gemist werd, hebben we voor de huidige richtlijn op 17 juni 2014 een beperkte literatuursearch gedaan vanaf 1994 in Medline.

Resultaten

De aanvullende literatuursearch ten aanzien van de periode na de NICE richtlijn resulteerde in 38 artikelen. Vier potentieel relevante artikelen werden ook geïncludeerd in een systematische review die bij andere searches reeds naar voren was gekomen (Heesen, 2012)(13). Verder werd een dubbelblinde placebogecontroleerde studie van Sharma uit 2014 geïncludeerd(14). Er werden 28 records geëxcludeerd op basis van het abstract. De redenen hiervoor waren: buiten scope (n=19), design (brief, case report, richtlijn, opiniestuk, narrative review) (n=9). Op basis van de fulltekst werden 5 records geëxcludeerd. De redenen waren: buiten scope (n=1), design (n=4).

In de NICE richtlijn (pagina 61) wordt maternale koorts bij epidurale analgesie kort beschreven. Er wordt verwezen naar de [NICE guideline intrapartum care](#) uit 2007, waarin een search is gedaan tot april 2006. Philips et al (1999) onderzocht de relatie tussen epidurale analgesie en maternale koorts durante partu (>38°C) (15). In de groep vrouwen gerandomiseerd voor epidurale (n=358) of intraveneuze analgesie (n=357) kreeg resp. 15% en 4% koorts. De vergelijking van de groep vrouwen met (n=68) en zonder koorts durante partu (n=647) toont dat koorts niet alleen verhoudingsgewijs frequenter wordt waargenomen bij epidurale analgesie (54/68 [79%] vs. 304/647 [47%]; p<.001) maar ook frequenter bij nullipariteit (56/68 [82%] vs. 330/647 [51%]; p<.001), langdurige partus (>12 uur, 48/68 [71%] vs. 149/647 [23%]; p<.001), interne foetale monitoring (55/68 [81%] vs. 304/647 [47%]; p<.001) en wanneer bijstimulatie met oxytocine werd gegeven (39/68 [58%] vs. 136/647 [21%]; p<.001).

Een logistisch regressieanalyse toonde dat epidurale analgesie, nullipariteit en een langdurige partus onafhankelijk met maternale koorts durante partu waren geassocieerd. De odds ratios (95% betrouwbaarheidsintervallen [BI]) waren respectievelijk 4,0 (2,0-7,7), 4,1 (1,8-9,1) en 5,4 (2,9-9,9). Ongeacht de gegeven analgesie kregen bij maternale koorts vrijwel alle neonaten een sepsis work-up (94%) en antibiotica (87%). Een sepsis met een positieve bloedkweek werd bij geen van de neonaten gevonden.

In de systematische review van Heesen werd nagegaan of maternale koorts bij epidurale analgesie geassocieerd is met een diagnostische work-up van sepsis en behandeling met antibiotica van de pasgeborene neonaten(13). Er werden vijf studies geïncludeerd (Campbell, 2009; Gonen, 2000; Kaul, 2001; Lieberman, 1997; Philip, 1999)(15-19). In de vijf studies werden 4667 patiënten geïncludeerd. Drie studies waren observationeel en twee studies waren gerandomiseerd en gecontroleerd. In drie studies werd koorts gedefinieerd als $>38^{\circ}\text{C}$, in één studie als $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en in de andere studie als $>37,8^{\circ}\text{C}$. De pasgeborenen van vrouwen met epidurale analgesie durante partu bleken beduidend vaker een sepsis work-up te krijgen (RR=2,58; 95% BI=1,06–6,27; $p=.04$). Ook werden deze pasgeborenen postpartum vaker met antibiotica behandeld (RR=2,76; 95% BI=1,20–6,31; $p=.02$).

Sharma et al. onderzochten in een dubbelblind placebogecontroleerde studie 400 gezonde vrouwen die epidurale analgesie kregen(14). De vrouwen kregen random 2 gram cefoxitine of placebo vlak voor de epidurale analgesie. De tympanische temperatuur werd elk uur gemeten en intrapartum koorts werd gedefinieerd als een temperatuur van $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Er werd nagegaan of neonaten van moeders met koorts een infectie hadden hetgeen werd gedefinieerd als een positieve bloedkweek. De placenta's werden onderzocht op neutrofiele inflammatie. De primaire uitkomst was maternale koorts tijdens epidurale analgesie.

Ongeveer 40% van de vrouwen in beide groepen kregen koorts (RD=-2,0%, 95% BI=-11,5-7,5). Cefoxitine bleek geen significant effect te hebben op neutrofiele inflammatie van de placenta. Neutrofiele inflammatie kwam vaker voor bij vrouwen met koorts in vergelijking met vrouwen zonder koorts (73/158 [46%] versus 33/144 [23%], $p<.001$; RD=23% [95% BI=13-34]). Deze bevindingen suggereren dat maternale koorts bij epidurale analgesie niet op een infectie berust. Er waren geen significante verschillen in neonatale uitkomsten tussen de groepen. Een neonatale sepsis werd in beide groepen niet gevonden.

Kwaliteit van het bewijs: De studies geïncludeerd in de systematische review van Heesen kwamen uit de periode 1997 tot 2000 en zijn dus meer dan 10 jaar oud. Het is de vraag of het huidige beleid nog overeenkomt. Verder werd in vier van de vijf geïncludeerde studies niet duidelijk beschreven waarop de diagnose sepsis was gebaseerd. In de studie van Heesen werd gekeken naar de kans op een diagnostische work-up voor sepsis en antibiotische behandeling in het geval dat moeders epidurale analgesie kregen en koorts hadden. Er werd niet nagegaan of de koorts een infectieuze oorzaak had.

Een beperking van de studie van Sharma et al. is dat de incidentie van koorts hoger was dan die in eerdere studies. Verder zou het gebruik van infrarode tympanische temperatuurmeting een beperking kunnen zijn vanwege mogelijke variabiliteit tussen metingen.

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Laag	<p>Uitkomst: sepsis work-up</p> <p>De systematische review van Heesen (2012) laat zien dat epidurale analgesie en koorts bij de moeder tot een verhoogde kans op een sepsis work-up leidt.</p>
Laag	<p>Uitkomst: behandeling met antibiotica</p> <p>De systematische review van Heesen (2012) laat zien dat epidurale analgesie en koorts bij de moeder tot een verhoogde kans op behandeling met antibiotica leidt.</p>
Matig	<p>Uitkomst: maternale koorts bij epidurale analgesie</p> <p>Op basis van het onderzoek van Sharma (2014) kan geconcludeerd worden dat het niet waarschijnlijk is dat een infectie de oorzaak is van maternale koorts durante partu bij epidurale analgesie.</p>

Algehele kwaliteit van bewijs* = laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Van bewijs naar aanbeveling

Het is reeds bekend dat epidurale analgesie is geassocieerd met maternale koorts durante partu. Meerdere studies hebben reeds laten zien dat ook maternale koorts bij epidurale analgesie tot een sepsis workup bij de neonaat aanleiding geeft. Een duidelijk verhoogde incidentie van een bewezen early-onset neonatale sepsis wordt echter niet gerapporteerd. Een recente aanvullende Nederlandse studie, die na de literatuursearch is gepubliceerd, hebben juist de relatie tussen epidurale analgesie en neonatale sepsis bestudeerd (20). Het betrof een retrospectieve case-control studie waarbij de partus van 453 vrouwen met epidurale analgesie (EA groep) werden gematched met 453 vrouwen zonder epidurale analgesie (non-EA groep). Een neonatale sepsis was gedefinieerd als de aanwezigheid van 2 of meer klinische symptomen optredend binnen 72 uur postpartum en een positieve bloedkweek (bewezen) enerzijds of een verhoogd CRP (>10 mg/L) of een oppervlaktekweek positief voor een bekend verwekker van een early-onset sepsis bij een negatieve bloedkweek anderzijds (waarschijnlijk sepsis). Significant meer neonaten in de EA groep hadden koorts in vergelijking met de non-EA groep (11,6% vs. 1,8%, p<.001). De overall incidentie van neonatale sepsis was significant hoger in de EA-groep (6.0% vs. 2.2%, p=.002) hetgeen niet werd waargenomen bij bewezen sepsis (0,4% vs. 0%, p=.25). Uiteindelijk is het optreden van een bewezen early-onset neonatale sepsis het meest relevant. Er zijn bij deze studie enkele kanttekeningen te plaatsen. Allereerst betrof het een retrospectieve studie terwijl de richtlijn GBS-ziekte in Nederland was geïmplementeerd. Er is niet beschreven welke klinische symptomen daadwerkelijk werden waargenomen. Een aantal symptomen zouden goed bij de neonatale transitie postpartum kunnen passen. Het klinische symptoom koorts bij de neonaat zal veelal het gevolg van de maternale koorts zijn geweest. De voorgenoemde richtlijn stelt dat maternale koorts durante partu al voldoende reden is om bij de neonaat antibiotische therapie te starten. Deze aanbeveling kan zeker aanleiding geven tot een bias ten aanzien van het beoordeling van de klinische presentatie van de neonaat.

Toch kan bij maternale koorts durante partu en epidurale analgesie niet worden gezegd dat er geen risico is op een bewezen neonatale sepsis. Anderzijds is ook niet aangetoond dat het risico op een bewezen neonatale sepsis bij maternale koorts met of zonder epidurale analgesie verschillend is.

Volgens de huidige richtlijn GBS-ziekte en de American Academy of Pediatrics (AAP)/Center for Disease Control and Prevention (CDC) wordt maternale koorts durante partu als een indicatie beschouwd om een pasgeborene met antibiotica te behandelen vanwege de verhoogde kans op een early-onset infectie. De NICE richtlijn stelt dat maternale koorts bij epidurale analgesie durante partu zonder bijkomende risicofactoren zoals vroegtijdig of lang gebroken vliezen gebroken geen antibiotische behandeling van de pasgeborene noodzakelijk maakt. Dit temeer daar een toenemend aantal vrouwen tijdens de baring epidurale analgesie krijgt dat met koorts gepaard kan gaan. Onnodige behandelingen met antibiotica en een verhoogd risico op resistentieontwikkeling worden hiermee voorkomen. De werkgroep sluit zich aan bij de aanbeveling die in de NICE richtlijn is geformuleerd.

Aanbevelingen

Epidurale analgesie is geassocieerd met maternale koorts. Maternale koorts is nog steeds een risicofactor voor een early-onset neonatale infectie. Echter zonder bijkomende risicofactor of klinisch symptoom is er geen indicatie voor een antibiotische behandeling van de pasgeborene.

3.4 Uitgangsvraag 4: sneltest bij moeder

Wat is de indicatie voor het uitvoeren van een GBS-sneltest bij de moeder?

Achtergrond

Screening van alle vrouwen is op dit moment in Nederland niet aan de orde. Momenteel lopen er diverse onderzoeken naar de inzet en validiteit van de sneltest. De vraag is bij welke vrouwen een GBS-sneltest het beste kan worden ingezet.

Methode

De health technology assessment van Daniels (2009)(21), die ook wordt aangehaald in de [NICE richtlijn](#)^{††} en de consensus van de werkgroep.

Resultaten

Welke strategie ook wordt gekozen om tijdig een GBS-positieve zwangere profylaxe te geven, zullen er altijd gevallen blijven waarbij deze strategie te laat of niet toereikend is. Zo vinden ongeveer 10% van alle partus bijvoorbeeld al preterm plaats, te vroeg voordat bij een screeningsstrategie de routinekweek bekend is. Uit Amerikaanse studies blijkt dat bij toepassen van die strategie uiteindelijk maar 85% van alle à terme zwangeren ten tijde van de bevalling gekweekt is. De uitslag van die kweek is in 98% van de gevallen tijdens de bevalling bekend (11).

Welke strategie dus ook wordt toegepast het zal altijd veel fout-positieve en fout-negatieve resultaten opleveren (22). Al tientallen jaren is daarom het streven om te komen tot een methode om direct tijdens de bevalling vast te kunnen stellen of de barendende GBS draagster is zodat vrouwen en kinderen die echt 'at risk' zijn tijdens de bevalling kunnen worden behandeld. Voorwaarden waaraan een dergelijke test zou moeten voldoen (23):

- Sensitiviteit en specificiteit niet lager dan respectievelijk 90% en 95%
- Automatisch proces met interne controle en minimaal onderhoud
- Eenvoudig uit te voeren en te interpreteren
- Duur van de test maximaal 60 minuten
- 24/7 beschikbaar

Sinds enige jaren is gewerkt aan de ontwikkeling van dergelijke sneltesten en met inmiddels goede resultaten. Inmiddels zijn diverse testmethodes ontwikkeld die hieraan voldoen. Snelle polymerase chain reaction (PCR) assays hebben inmiddels de sensitiviteit van de banale kweek benaderd en zelfs gepasseerd (23).

Vergelijkende studies tussen de klassieke methode en sneltesten laten een halvering zien van het aantal à terme kinderen met een early-onset GBS ziekte na introductie van een PCR test in vergelijking met bacteriologische screening bij 36 weken (24). De sneltest was daarmee zelfs kosteneffectiever bij een screeningsstrategie. Een Engelse studie uit 2009 concludeerde nog dat op basis van de specificiteit, sensitiviteit en kosten een screeningsstrategie middels banale kweken de voorkeur had. Hierbij was echter wel aangenomen dat alle preterm bevallingen worden behandeld met antibiotica (21). Dit kan verlaten worden bij invoering van sneltesten bij preterm bevallingen. Dit zal op haar beurt weer leiden tot minder antibiotica gebruik durante partu in deze kwetsbare groep neonaten.

^{††} <http://www.nice.org.uk/guidance/cg149>

Concluderend lijkt routinematig toegepaste intrapartum GBS diagnostiek kosteneffectief, nauwkeurig en vermindert het aantal neonaten met early-onset GBS ziekte.

Van bewijs naar aanbeveling

Dragerschap van GBS zou door de zgn. GBS-sneltest in vergelijking met een routinekweek sneller kunnen worden vastgesteld. Indien dragerschap wordt aangetoond, kan GBS-profylaxe gericht worden gegeven. Dit heeft een sterkere voorkeur dan het geven van GBS-profylaxe aan alle zwangeren met risicofactoren rondom de partus. Onnodig gebruik van antibiotica bij de moeder wordt hiermee immers voorkomen.

Thans is een GBS-sneltest nog niet breed beschikbaar maar wordt er in Nederland wel onderzoek naar de inzetbaarheid en validiteit verricht. Lokale beschikbaarheid zal moeten worden gefaciliteerd alvorens de sneltest te kunnen gebruiken (zie addendum 2).

Aanbeveling

Indien men de beschikking heeft over een gevalideerde GBS-sneltest wordt voorgesteld om deze test te overwegen indien er maternale risicofactoren zijn zoals een dreigende vroeggeboorte en het breken van de vliezen zonder weeënactiviteit. Er kan dan tijdig GBS-profylaxe worden toegediend.

**Preventie en behandeling van
early-onset neonatale infecties
NEONATAAL BELEID**

3.5 Uitgangsvraag 5: risicofactoren en klinische symptomen voor een early-onset neonatale infectie

- (1) Wat zijn belangrijke maternale risicofactoren op een early-onset neonatale infectie?
- (2) Welke klinische neonatale symptomen geven een verhoogd risico op een daadwerkelijke early-onset neonatale infectie?

Achtergrond

Het doel van de eerste uitgangsvraag is het vaststellen van maternale risicofactoren voor een early-onset neonatale infectie. Maternale risicofactoren zijn factoren bij de moeder die een verhoogd risico op een early-onset infectie bij het kind geven. Deze factoren kunnen betrekking hebben op een eerdere zwangerschap (eerder kind met een early-onset GBS infectie) of factoren tijdens de intrapartum of postnatale periode van de huidige zwangerschap. Het doel van de tweede uitgangsvraag is om vast te stellen welke klinische symptomen en/of laboratoriumgegevens bij het kind de beste voorspellers zijn voor een early-onset neonatale infectie.

Er zijn enkele factoren die een duidelijk verhoogd risico op een early-onset infectie geven waardoor er al een indicatie bestaat om een behandeling met antibiotica te starten ("red flags"). Anderzijds kan dit ook gelden voor een combinatie van risicofactoren, symptomen en laboratoriumgegevens ("non-red flags").

Methode

De [NICE richtlijn](#)^{††} is als uitgangspunt gebruikt. Daarnaast zijn de maternale risicofactoren en klinische neonatale indicatoren, zoals beschreven in de NICE richtlijn, op hun bewijsvoering en toepasbaarheid in de Nederlandse situatie geëvalueerd.

Resultaten

Aanbevelingen NICE richtlijn

Herkennen van risicofactoren en klinische symptomen

- Tabel 2a wordt gebruikt om maternale risicofactoren voor early-onset neonatale infectie en tabel 3a om klinische indicatoren voor early-onset neonatale infectie te identificeren.
- Tabellen 2a en 3a worden gebruikt om "non-red flags" te identificeren. Dit zijn risicofactoren en klinische indicatoren waarbij waakzaamheid ten aanzien van early-onset neonatale infectie gewenst is.

†† <http://www.nice.org.uk/guidance/cg149>

Tabel 2a: Risicofactoren voor early-onset neonatale infectie (ongemodificeerd)

Risicofactor	Red flag
Invasieve groep B streptokokken infectie bij een voorgaand kind	
Maternale groep B streptokokken kolonisatie, bacteriëmie of infectie in de huidige zwangerschap	
Het spontaan breken van de vliezen zonder weeënactiviteit	
<u>Spontane</u> premature geboorte (zwangerschapsduur <37 weken)	
>18 uur gebroken vliezen (verdenking op of bevestigd) bij een prematuur geboren kind	
Intrapartum koorts >38°C, of chorioamnionitis (verdenking of bewezen)	
Parenterale behandeling met antibiotica van de moeder bij verdenking op of een bewezen invasieve bacteriële infectie (zoals sepsis) tijdens de bevalling of binnen 24 uur voor of na de geboorte.	Ja
Verdenking of bewezen infectie bij een ander kind in het geval van een meerlingzwangerschap	Ja

Tabel 3a: Klinische indicatoren bij een mogelijke early-onset neonatale infectie (ongemodificeerd)

Klinische indicator	Red flag
Gedragsverandering	
Verandering spiertonus (bijvoorbeeld hypotonie)	
Voedingsproblemen (bijvoorbeeld voedselweigering)	
Voedselintolerantie, inclusief overgeven, maagretentie en een opgezette buik	
Abnormale hartfrequentie (bradycardie of tachycardie)	
Tekenen van respiratoire distress	
Respiratoire distress die meer dan vier uur postpartum begint	Ja
Hypoxie (bijvoorbeeld centrale cyanose of verlaagde zuurstofsaturatie)	
Icterus binnen 24 uur na de geboorte	
Apneu	
Neonatale encefalopathie	
Neonatale epileptische aanvallen	Ja
Noodzaak tot cardiopulmonale reanimatie	
Noodzaak tot kunstmatige beademing bij een prematuur geboren kind	
Noodzaak tot kunstmatige beademing bij een à terme geboren kind	Ja
Persisterende pulmonale hypertensie	
Koorts (>38°C) of ondertemperatuur (<36°C) die niet door de omgevingsfactoren kunnen worden verklaard	
Tekenen van shock	Ja
Verhoogde bloedingsneiging, trombocytopenie of verlengde stollingstijden (International Normalized Ratio [INR]>2)	
Persistente oligurie >24 uur postpartum	
Hypo- of hyperglycemie	
Metabole acidose (BE< -10 mmol/L)	
Lokale tekenen van infectie (bijvoorbeeld op de huid of ogen)	

Voor de geboorte

- Breng risicofactoren voor early-onset neonatale infectie bij barende vrouwen in kaart (tabel 2a). Monitor het optreden van nieuwe risicofactoren zoals intrapartum koorts >38 °C, of de ontwikkeling van chorioamnionitis gedurende de partus.
- Houd de aanbevelingen uit de [NICE richtlijn “Intrapartum care”^{§§}](#) aan voor het breken van vliezen zonder weeënactiviteit (PROM) op de à terme leeftijd.

Na de geboorte

- Voer een snelle zorgvuldige klinische beoordeling uit als er sprake is van risicofactoren (tabel 2a) of klinische indicatoren (tabel 3a) voor early-onset neonatale infectie. Bekijk de maternale en neonatale geschiedenis en verricht een lichamelijk onderzoek bij de neonaat inclusief een beoordeling van de vitale functies.
- Gebruik tabel 2a en 3a, gebaseerd op risicofactoren en klinische indicatoren, inclusief “red flags”, om keuzes omtrent de behandeling met antibiotica te maken:
 - Verricht bij neonaten met één “red flag” of met twee of meer “non-red flags” (zie tabel 2a en 3a) laboratoriumonderzoek (zie uitgangsvraag 7a en 7b) en start met antibiotica. Wacht niet met het starten van antibiotica tot de testresultaten beschikbaar zijn (zie uitgangsvraag 8).
 - Overweeg bij neonaten zonder “red flags” met slechts één risicofactor of klinische indicator:
 - of het veilig is om antibiotica te onthouden, en;
 - of het noodzakelijk is om te vitale kenmerken en de klinische conditie te bewaken. Als bewaking vereist is, ga er dan ten minste 12 uur mee door (bij 0, 1 en 2 uren en elke 2 uur gedurende 10 uur).
- In het geval van neonaten die gemonitord worden in verband met een mogelijke infectie:
 - Overweeg diagnostiek (zie uitgangsvraag 7a en 7b) en het starten van een behandeling met antibiotica (zie uitgangsvraag 8) als er redenen tot ongerustheid zijn.
 - Als er geen verdere bijzonderheden zijn tijdens de observatieperiode, stel dan de familie gerust en geef advies aan ouders en zorgverleners als het kind wordt ontslagen (zie uitgangsvraag 1).
- Als een neonaat antibiotica nodig heeft, dient dit zo spoedig mogelijk te worden gegeven, maar altijd binnen één uur na het besluit om te behandelen.
- Behandel een verdenking op bacteriële meningitis in overeenstemming met de aanbevelingen in de NICE richtlijn “[Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia](#)”^{***} tenzij het kind al behandeld wordt op de afdeling neonatologie.
- Behandel een verdenking op een urineweginfectie in overeenstemming met de aanbevelingen in de [NICE richtlijn “Urinary tract infection in children”^{†††}](#).
- Ga door met routinematige postnatale zorg (zie [NICE richtlijn “Postnatal care”^{†††}](#)) bij neonaten zonder risicofactoren (zie tabel 2a) en zonder klinische indicatoren voor een mogelijke infectie (zie tabel 3a).

§§ <http://www.nice.org.uk/guidance/cg55>

*** <http://www.nice.org.uk/guidance/cg102>

††† <http://www.nice.org.uk/guidance/cg054>

‡‡ <http://www.nice.org.uk/guidance/cg37>

- Maternale kolonisatie met groep B streptokokken wordt soms pas postpartum bekend. Er wordt dan geadviseerd om de direct bij de zorg betrokken persoon (bijvoorbeeld een ouder, verzorg(st)er of zorgverlener) te informeren. De risicofactoren en klinische indicatoren voor een infectie dienen dan opnieuw te worden beschouwd. Deze evaluatie wordt gebruikt om eventueel alsnog te besluiten tot behandeling (zie tabel 2a en 3a).

Van bewijs naar aanbeveling

De risicofactoren en klinische indicatoren voor een early-onset neonatale infectie zijn in diverse publicaties, aanbevelingen en richtlijnen beschreven. Hoewel de aanbevelingen en richtlijnen nuances laten zien, zijn de geraadpleegde publicaties veelal afkomstig uit de periode voorafgaande aan de zgn. GBS-profylaxe. De bewijsvoering van een aantal items is relatief laag en een aantal zijn gebaseerd op een expert opinion.

In de NICE richtlijn was het een consensus van de werkgroep om het afkappunt voor een dusdanig verhoogd risico op infectie dat antibiotica gestart moeten worden bij 2 of meer risicofactoren en/of klinische symptomen te leggen. De werkgroep van deze richtlijn heeft dit besluit overgenomen. Desalniettemin is de tabel ten aanzien van de klinische indicatoren enigszins aangepast waarover hieronder meer.

Maternale risicofactoren:

Ten aanzien van de maternale risicofactoren voor een early-onset neonatale infectie zijn er een aantal belangrijke verschillen wanneer de aanbevelingen van de NICE richtlijn, American Academy of Pediatrics (AAP)/Center for Disease Control and Prevention (CDC) en de huidige richtlijn "Perinatale groep-B-streptokokken (GBS-) ziekte" (NVK/NVOG) met elkaar worden vergeleken.

Het spontaan breken van de vliezen voor de aanwezigheid van weeënactiviteit is reeds een risicofactor in de NICE richtlijn. Hiervoor wordt in de NICE richtlijn enige bewijsvoering getoond. Langdurig gebroken vliezen wordt in alle richtlijnen als een risicofactor beschouwd. Volgens de in december 2014 gereviseerde [NICE richtlijn "Intrapartum Care \(No 190\)"](https://www.nice.org.uk/guidance/cg190)^{§§§} wordt bij à terme neonaten geboren na langdurig gebroken vliezen (>24 uur) een verhoogde waakzaamheid en observatie van vitale parameter aanbevolen. Dit sluit goed aan bij de hedendaagse afspraken binnen de verloskundige praktijk. Immers, indien er sprake is van langdurig gebroken vliezen (>24 uur) worden zwangeren naar de 2^{de} lijn verwezen.

Zowel in de NICE richtlijn als in de huidige richtlijn GBS-ziekte is een spontane premature geboorte bij zwangerschapsduur <37 weken een risicofactor. De NICE richtlijn adviseert dan tevens bij deze termijn een antibiotische behandeling van de neonaat als er sprake is van een bijkomende risicofactor of klinisch symptoom. De huidige richtlijn GBS-ziekte doet de aanbeveling tot een antibiotische behandeling van de neonaat pas bij een zwangerschapsduur <35 weken bij aangetoonde GBS-dragerschap of bij een onbekende GBS-dragerschap afhankelijk van de ernst van de risicofactoren.

§§§ <https://www.nice.org.uk/guidance/cg190>

Maternale koorts is in de NICE richtlijn slechts een risicofactor terwijl in de richtlijn GBS-ziekte, AAP/CDC onverwijld antibiotica bij de pasgeborene wordt geadviseerd. Verschillende richtlijnen rondom GBS-profylaxe hanteren bij maternale koorts een cutoff van 38°C waarboven men besluit om de neonat postpartum te behandelen. Dit geldt ook voor de huidige richtlijn GBS-ziekte maar hier wordt regelmatig van afgeweken. Aangezien koorts in de NICE richtlijn thans slechts een risicofactor (een "non-red flag") is betekent dat dit aansluit bij de huidige klinische praktijk. Immers, koorts treedt ook regelmatig op bij epidurale analgesie (zie uitgangsvraag 3). Zonder bijkomende risicofactor en/of klinisch symptoom is er nu geen indicatie meer om een neonat met antibiotica te behandelen.

Klinische neonatale symptomen:

De risicofactoren en klinische symptomen voor een verhoogd risico op of een verdenking early-onset neonatale infectie zoals weergegeven in de NICE richtlijn zijn enigszins aangepast. Een aantal symptomen in Tabel 3b zijn op basis van de expert opinion van de werkgroep samengevoegd. Dit geldt voor zowel voedingsproblemen en –intolerantie als gedragsverandering en verandering van de spiertonus. Icterus binnen 24 uur na de geboorte is niet meegenomen als risicofactor voor een early-onset infectie. Daarnaast worden een aantal symptomen in Tabel 3b pas risicofactoren als deze in het geheel niet passen bij de mate van prematuriteit zoals tijdens de commentaarronde is voorgesteld. Anders komen waarschijnlijk wel heel veel prematuren voor behandeling in aanmerking. De laboratoriumgegevens die als klinische indicator voor een mogelijke early-onset neonatale infectie in de NICE richtlijn worden genoemd, zijn door de werkgroep niet meegenomen in de adaptatie van de NICE richtlijn. Uiteindelijk zijn alleen de klinische symptomen van belang geworden.

Het [predictieve model](#)^{****} van Puopolo et al. waarmee een inschatting wordt gemaakt ten aanzien van het risico op een early-onset neonatale sepsis heeft duidelijke overeenkomsten met de maternale risicofactoren en klinische symptomen zoals weergegeven in de NICE richtlijn (25, 26). De risicoschatting wordt op basis van verschillende risicofactoren gemaakt (zwangerschapsduur, GBS-status van de zwangere, maternale koorts, duur gebroken vliezen). De kans op een daadwerkelijke infectie wordt daarnaast in belangrijke mate bepaald door de klinische presentatie van de patiënt.

Beleid:

Indien er risicofactoren of klinische symptomen (non-red flags) aanwezig zijn wordt in de NICE richtlijn voorgesteld om een observatie gedurende 12 uur te overwegen. Deze periode van observatie wordt in ieder geval door de werkgroep geadviseerd bij langdurig gebroken vliezen (>24 uur) en maternale koorts durante partu (>38.0°C). De duur van observatie is aanmerkelijk korter dan in de huidige richtlijn. Dit is gebaseerd op de studies van Escobar et al. en Lin et al. die hebben vastgesteld dat GBS-ziekte zich in 90% van de casus presenteert binnen 12 uur na de geboorte. Observaties worden globaal aanbevolen rondom de voedingsmomenten, te weten 0,1,3,6, 9 en 12 uur postpartum (10, 27).

**** <http://newbornsepsiscalculator.org/>

Mogelijke gevolgen van perinatale antibiotica

De afgelopen jaren is er een sterk toenemende interesse voor het microbiom. De vaginale microbiota speelt ook een belangrijke rol in het ontstaan en de ontwikkeling van het microbiom van de pasgeborene. Het microbiom wordt beïnvloed door de antenatale en postnatale behandeling met antibiotica van respectievelijk de moeder en het kind en de wijze van partus. Er zijn associaties aangetoond tussen dit gebruik van antibiotica van respectievelijk de moeder en kind. Er is een verhoogde kans op het ontstaan van astma en adipositas (28, 29). Daarnaast wordt bij prematuren een verband gezien tussen prenatale en direct postnatale blootstelling aan antibiotica en het optreden van de necrotiserende enterocolitis en late-onset sepsis (30, 31).

Implementatie in de Nederlandse situatie:

Het belangrijkste doel betreffende dit hoofdstuk van de richtlijn neonatale early-onset sepsis is het bereiken van overeenstemming binnen alle beroepsgroepen. Daarnaast dient deze richtlijn aan te sluiten bij de Nederlandse richtlijnen [Koorts in de tweede lijn bij kinderen van 0 - 16 jaar](#)^{†††}, [Bacteriële meningitis](#)^{‡‡‡} en [Urineweginfectie \(UWI\) bij kinderen](#)^{§§§§}.

Rondom deze richtlijn heeft ieder besluit zijn voor- en nadelen. Enerzijds willen wij geen kinderen ten onrechte met antibiotica behandelen en anderzijds willen wij geen kinderen met een early-onset neonatale infectie missen. Het is van het grootste belang dat deze richtlijn op zijn waarde wordt geëvalueerd.

In de groep à terme kinderen zullen mogelijk minder kinderen met antibiotica worden behandeld aangezien bij maternale koorts als enige risicofactor daar geen reden meer toe is. In de groep prematuren zullen waarschijnlijk meer kinderen voor antibiotica in aanmerking gaan komen. Daartegenover staat dat de duur van observatie bij een gering verhoogd risico op een early-onset neonatale infectie (één risicofactor of klinisch symptoom) wordt verkort naar 12 uur.

Aanbevelingen

Tabel 2b en 3b worden gebruikt voor het vaststellen van "red flags" en "non-red flags" bij maternale risicofactoren en klinische neonatale symptomen. Het vaststellen van de "flags" wordt gebruikt bij de besluitvorming tot antibiotische behandeling bij de neonat (schema 2):



- Voer bij neonaten met één "red flag" of met twee of meer "non-red flags" laboratoriumonderzoek uit (zie uitgangsvraag 7) en start met antibiotica. Wacht niet met het starten van antibiotica tot de laboratoriumuitslagen beschikbaar zijn (zie uitgangsvraag 8).
- Overweeg bij neonaten zonder "red flags" met slechts één risicofactor of klinische symptoom ("non-red flag"):
 - of het veilig is om antibiotica te onthouden, en;
 - of het noodzakelijk is om de vitale kenmerken (temperatuur en ademhaling) en de klinische conditie te observeren. Als observatie of verhoogde waakzaamheid vereist is, ga er dan ten minste 12 uur mee door (1, 3, 6, 9 en 12 uur). Er is geen indicatie voor monitorbewaking.

††† <http://www.nvk.nl/Portals/0/richtlijnen/koorts/koortsrichtlijn.pdf>

‡‡‡ <http://www.nvk.nl/Portals/0/richtlijnen/meningitis/meningitis.pdf>

§§§§ <http://www.nvk.nl/Portals/0/richtlijnen/uwi/richtlijnuwi.pdf>

Tabel 2b: 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 3b: 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 aanlegstoornis, asfyxie of een geboortetrauma hoeft dit symptoom niet als een indicator voor een verdenking infectie te worden beschouwd.

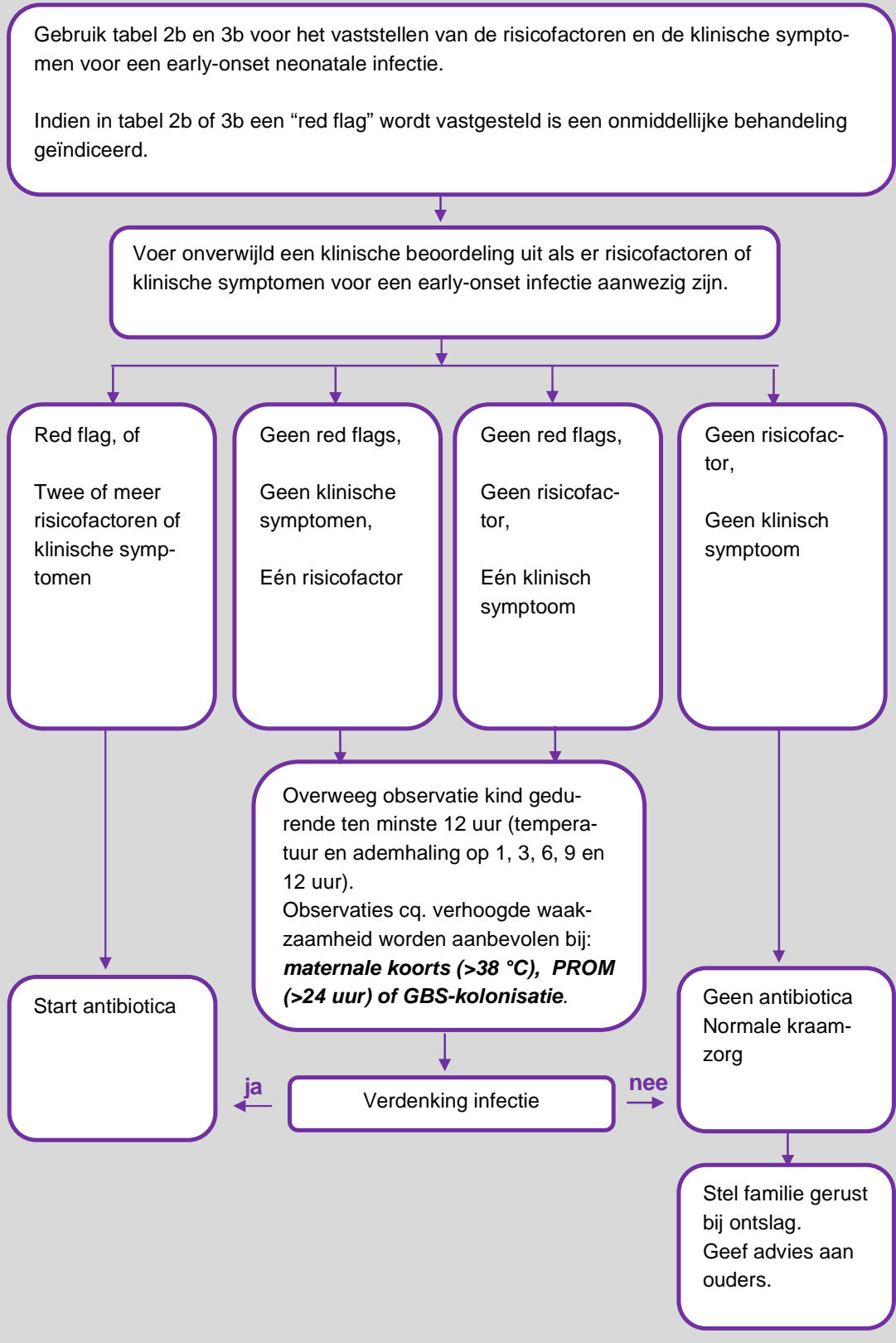
^b Deze klinische indicator kan worden genegeerd als er een goede verklaring is voor de respiratoire insufficiëntie zoals een antenataal vastgestelde congenitale hypotonie (b.v. M. Steinert) of een hernia diafragmatica.

^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/HELPP.

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



3.6 Uitgangsvraag 6: routinematige antibiotica

Is een routinematige profylactische antibiotische behandeling bij neonaten met maternale risicofactoren geïndiceerd om een early-onset infectie te voorkomen?

Achtergrond

Het doel van deze uitgangsvraag is het evalueren van het effect van routinematige antibiotische profylaxe bij de neonat ter preventie van een early-onset neonatale infectie. Hierbij gaat het om neonaten waarbij maternale of foetale risicofactoren voor early-onset infectie zijn vastgesteld. Een aandachtspunt bij de uitwerking in de NICE richtlijn was de invloed van intrapartum antibiotica vanwege maternale risicofactoren op een early-onset neonatale infectie. Voorts werd gekeken naar het soort antibioticum, het moment van toediening, dosering, doseringsinterval, toedieningsweg en de invloed van prematuriteit op het klinisch beleid.

Methode

De [NICE richtlijn](#) werd als uitgangspunt gebruikt. Op 8 mei 2014 werd een aanvullende literatuursearch in Medline, Embase en Cochrane gedaan vanaf 2011.

In de NICE richtlijn werd bij deze uitgangsvraag een eerdere richtlijn van de NICE over “intrapartum care” uit 2007 in beschouwing genomen. Verder heeft de NICE richtlijn zes aanvullende gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken meegenomen (Auriti 2005; Hammerberg; 1989; Hammerschlag 1980; Patel 1999; Pyati 1983; Siegel 1982)(32-37). De uitkomsten die werden bestudeerd waren mortaliteit, opnameduur, bijwerkingen, lange termijn uitkomsten en resistentieontwikkeling tegen antimicrobiële middelen.

Resultaten

De aanvullende search leverde na ontubbeling 187 records op: 85 potentiële artikelen in Medline (74 na ontubbeling), 173 in Embase (41 na ontubbeling) en 108 in Cochrane (72 na ontubbeling). Er werden 179 artikelen geëxcludeerd op basis van het abstract. De redenen hiervoor waren: buiten scope (n=174), design (narrative review, studieprotocol, n=5). Op basis van de fulltekst werden 6 artikelen geëxcludeerd. De redenen waren: buiten scope (n=1), design (narrative review, geen RCT n=5). Eén gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek werd geïnccludeerd bij uitgangsvraag 6. Eén systematische review werd geïnccludeerd bij de huidige uitgangsvraag.

Na de NICE richtlijn is er één systematische review verschenen (Heath 2014)(38). Het effect van profylactische behandeling van asymptomatische neonaten jonger dan 7 dagen met een verhoogd risico op early-onset groep B streptokokken infectie werd onderzocht. Hiertoe werd gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek tot november 2013. Geïnccludeerd werden alleen studies in de Engelse taal en een groepsgrootte van ten minste 10 neonaten per studiearm. De review van Heath omvat een tweetal systematische reviews (Ungerer 2004 en Woodgate 2003)(39, 40).

De review van Ungerer et al. beschrijft twee gerandomiseerde en gecontroleerde studies (Gerard 1979 [n=67] en Wolf 1976 [n=49])(41, 42). De moeders hadden één of meer risicofactoren voor een neonatale infectie en waren intrapartum niet met antibiotica behandeld. Postpartum werden asymptomatische neonaten geïnccludeerd waarbij één groep antibiotische profylaxe kreeg terwijl de andere groep werd geobserveerd en op klinische indicatie c.q. ziekteverschijnselen antibiotica kreeg toegediend (selectieve behandeling). Dit toonde geen duidelijk bewijs dat profylaxe met penicilline effectiever was dan selectieve behandeling met antibiotica om early-onset (GBS) infectie te voorkomen. De incidentie van een infectie of sepsis was bij Gerard et al. in beide groepen 0% en bij Wolf et al. 0% versus 16% (RR=0,12, 95% BI=0,01–2,04). Daarnaast werd in beide groepen geen mortaliteit waargenomen. Het bewijs van beide uitkomstmaten was echter van zeer lage kwaliteit.

De andere systematische review (Woodgate 2003) onderzocht het effect van profylactische penicilline intramusculair binnen 4 uur postpartum in vergelijking met placebo of geen behandeling bij neonaten met een laag geboortegewicht (501-2000 gram)(40). In deze review werd één niet-geblindeerde gerandomiseerde en gecontroleerde studie (Pyati 1983) gevonden die routinematige vroege profylactische behandeling (n=589) vergeleek met een behandeling op klinische indicatie (n=598) d.w.z. monitoring van tekenen van infectie (temperatuur, ademhalingsfrequentie en andere markers van sepsis)(36). Indien er een verdenking sepsis ontstond kregen de kinderen in beide groepen dezelfde behandeling bestaande uit penicilline of ampicilline in combinatie met gentamicine.

Woodgate et al toonde dat de incidentie van een GBS-infectie bij de neonaten die een profylactisch behandeling kregen dan wel op klinische indicatie werden behandeld niet verschillend was (1,7% versus 2,3%, RR=0,73; 95% BI=0,32–1,62). De mortaliteit was ook vergelijkbaar en bedroeg 8,3% versus 10,7% (RR = 0,78; 95% BI=0,55–1,11). De mortaliteit ten gevolge van een early-onset GBS infectie was 60% versus 57,1% (p=.39).

Er werden geen systematische reviews of gerandomiseerde en gecontroleerde studies gevonden die verschillende antibiotica met elkaar vergeleken.

Kwaliteit van het bewijs: Er werden slechts enkele gerandomiseerde en gecontroleerde studies door de NICE geïnccludeerd en de kwaliteit van het bewijs was overwegend laag tot zeer laag. Er werd geen bewijs gevonden ten aanzien van de duur van de ziekenhuisopname, lange termijn uitkomsten en resistentieontwikkeling tegen antimicrobiële middelen.

De systematische review van Heath¹², die na de NICE is verschenen, voerde een GRADE beoordeling uit die is weergegeven in de bijlage van de betreffende studie (38). Samenvattend kan worden gesteld dat de geïnccludeerde studies gedateerd waren en mede daardoor de extrapoleerbaarheid van de resultaten naar de huidige situatie waarschijnlijk zeer beperkt gezien de vooruitgang van de medische zorg.

Bij zowel de studie van Gerard (1979) als Wolf (1976) waren er kleine aantallen patiënten. Bij Wolf (1976) werden neonaten geïnccludeerd die symptomatisch werden binnen het eerste uur postpartum(41, 42). De GBS infectie was bij deze patiënten mogelijk al intra-uterien opgetreden. Er is dan eigenlijk geen sprake meer van een profylactische behandeling aangezien deze het doel heeft om infecties te voorkomen. Volgens de GRADE-beoordeling wordt de kwaliteit van bewijs voor de uitkomsten incidentie en mortaliteit allebei met zeer laag beoordeeld.

In de studie van Pyati (1983) ging het alleen om neonaten met een laag geboortegewicht(36). Dit betrof een niet-geblindeerd onderzoek. Neonaten met verdenking sepsis kregen penicilline of ampicilline plus gentamicine, ongeacht de groepsindeling. Deze studie werd ook in de NICE richtlijn geïnccludeerd. De kwaliteit van bewijs voor de uitkomsten mortaliteit en incidentie infectie was matig.

Conclusies met algehele kwaliteit van bewijs

Aanbeveling NICE richtlijn

Een routinematig behandeling van neonaten met antibiotica wordt niet geadviseerd zonder risicofactoren, klinische symptomen of laboratoriumuitslagen die wijzen in de richting van een early-onset neonatale infectie.

Conclusies uit studies verschenen na de NICE richtlijn

Profylaxe met penicilline vergeleken met selectieve behandeling met antibiotica bij asymptomatische neonaten met maternale risicofactoren

Zeer laag	Uitkomst: Mortaliteit Er werden geen gevallen van mortaliteit geregistreerd (Ungerer et al)(39)
Zeer laag	Uitkomst: Infectie of sepsis Er was geen significant verschil in de incidentie van een infectie of sepsis tussen de groepen.

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

* De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Profylactische behandeling met antibiotica versus monitoring bij pre-terme neonaten met laag geboortegewicht (40)

Matig	Uitkomst: Mortaliteit Er was geen significant verschil in de overall mortaliteit tussen de groepen.
Matig	Uitkomst: Infectie of sepsis Er was geen significant verschil in de incidentie van een infectie of sepsis tussen de groepen.

Algehele kwaliteit van bewijs* = matig

* De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Van bewijs naar aanbeveling

De werkgroep onderschrijft de aanbevelingen van de NICE richtlijn.

Aanbevelingen

Behandel neonaten zonder risicofactoren, klinische symptomen of laboratoriumuitslagen die wijzen op een mogelijke early-onset neonatale infectie niet routinematig met antibiotica.

3.7 Uitgangsvraag 7a: laboratoriumonderzoek vóór behandeling antibiotica

Welk laboratoriumonderzoek kan beleidsbepalend zijn of een asymptomatische neonat met risicofactoren of een neonat met klinische symptomen met antibiotica moet worden behandeld?

Achtergrond

Diagnostisch laboratoriumonderzoek kan op twee manieren bijdragen aan de behandeling van neonaten met een verhoogd risico op early-onset infectie. Allereerst kan onderzoek uitwijzen of antibiotica nodig c.q. gewenst is. Op de tweede plaats kan onderzoek uitwijzen wanneer met antibiotica gestopt kunnen worden. Bij deze uitgangsvraag komt alleen het eerst punt aan de orde, het tweede punt wordt uitgewerkt bij uitgangsvraag 9.

Laboratoriumonderzoek bij asymptomatische neonaten met risicofactoren

Bij de huidige uitgangsvraag gaat het allereerst over laboratoriumonderzoek bij neonaten die geen tekenen van een infectie vertonen maar wel risicofactoren voor early-onset infectie hebben die een behandeling met antibiotica niet direct noodzakelijk maken. In de NICE richtlijn zijn een aantal factoren op hun bruikbaarheid onderzocht waaronder het CRP en andere acute fase eiwitten, interleukinen, procalcitonine, urineonderzoek en een thoraxfoto.

Laboratoriumonderzoek bij neonaten met klinische symptomen

Hierbij gaat het om het vaststellen van de waarde van verschillende testen om infecties aan te tonen of uit te sluiten. Het doel van dit laboratoriumonderzoek is om onderscheid te maken tussen neonaten die wel of geen antibioticakuur nodig hebben omdat een infectie zeer waarschijnlijk lijkt c.q. onwaarschijnlijk is. Ook voor deze vraag zijn in de NICE richtlijn een reeks van factoren op hun bruikbaarheid onderzocht zoals CRP en andere acute fase eiwitten, procalcitonine, leukocyten inclusief totaal aantal neutrofielen en I:T ratio, liquoronderzoek, urineonderzoek en een thoraxfoto.

Methode

Er werd uitgegaan van de [NICE richtlijn](#). In de NICE richtlijn zijn diverse eerdere NICE richtlijnen in beschouwing genomen bij deze uitgangsvraag: over [Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia](#)^{****} en [Feverish illness in children](#)^{††††}. Verder werden er twee studies (Ansong 2009, Garges 2009) door de NICE richtlijn geïnccludeerd (43, 44).

Resultaten

Onderbouwing NICE richtlijn

Laboratoriumonderzoek bij asymptomatische neonaten met risicofactoren

Alleen een volledig bloedbeeld afgenomen ten minste 4 uur na de geboorte bleek voldoende voorspellend voor een early-onset infectie bij een asymptomatische neonat geboren na een zwangerschapsduur van 34 weken met ten minste één risicofactor voor een infectie. Deze bepaling zou zelfs kosteneffectief kunnen zijn. Echter, de kosten-effectiviteitsanalyse was gebaseerd op een groot aantal aannames en onzekerheden. Uiteindelijk heeft men geen

**** <http://www.nice.org.uk/guidance/cg102>

†††† <https://www.nice.org.uk/guidance/cg160>

aanvullend laboratoriumonderzoek geadviseerd dat bepalend is voor het al dan niet starten van antibiotica. De voornaamste reden hiertoe was het aanzienlijke aantal neonaten dat onnodig aanvullend onderzoek zou moeten ondergaan en het aantal neonaten dat door een vals-positieve test onnodig met antibiotica zou moeten worden behandeld.

Laboratoriumonderzoek bij neonaten met klinische symptomen

De positief voorspellende waarde van het CRP, procalcitonine, interleukinen, volledig bloedbeeld en PCR-technieken was niet voldoende om het beleid ten aanzien van de initiële behandeling te beïnvloeden. Kortom, de aanwezigheid van klinische symptomen passend bij een infectie zijn leidend voor het initiëren van een antibiotische behandeling.

Aanbevelingen NICE richtlijn

- Voorafgaande aan de behandeling met antibiotica wordt bij een neonaat met risicofactoren of klinische symptomen een bloedkweek en een CRP afgenomen.
- Voorafgaand aan het starten met antibiotica wordt een lumbaalpunctie geadviseerd mits dit veilig wordt geacht en:
 - a. als er een sterke verdenking is op een infectie, of;
 - b. als er symptomen of tekenen zijn die op een meningitis kunnen wijzen.Als het uitvoeren van een lumbaalpunctie onnodig tot vertraging in het toedienen van antibiotica leidt, wordt deze zo snel mogelijk na de start van de antibioticakuur verricht.
- Routinematig microscopisch onderzoek van de urine of urinewek bij een (verdenking op een) early-onset neonatale infectie is niet zinvol en wordt daarom niet geadviseerd.
- Microscopisch onderzoek van een huiduitstrijkje of kweek wordt niet aanbevolen als onderdeel van het onderzoek naar early-onset neonatale infectie, als er geen tekenen zijn van een gelokaliseerde infectie.
- Wees ervan bewust dat, hoewel conjunctivitis vaak voorkomt en vaak goedaardig is, een purulente afscheiding kan duiden op de aanwezigheid van een ernstige infectie (bijvoorbeeld Chlamydia of N. gonorrhoeae). Derhalve wordt bij neonaten met een purulente afscheiding van het oog een uitstrijkje voor microbiologisch onderzoek aanbevolen. Er wordt geadviseerd te starten met een systemische antibiotische behandeling vanwege een mogelijke gonokokkeninfectie in afwachting van de resultaten van het aanvullende onderzoek.
- Indien er klinische tekenen zijn van een navelinfectie (purulente afscheiding of tekenen van periumbilicale cellulitis) worden een bloedkweek en een kweek van de aangedane huid geadviseerd. Aansluitend kan de behandeling met intraveneus antibiotica, flucloxacilline en gentamicine, worden gestart. Als de resultaten van microbiologisch onderzoek aangeven dat de infectie niet door Gram-negatieve micro-organismen wordt veroorzaakt, kan de gentamicine worden gestaakt.

Van bewijs naar aanbeveling

De werkgroep is het grotendeels eens met de aanbevelingen uit de NICE richtlijn. Deze is niet in tegenspraak met de NVK richtlijnen "[Koorts in de tweede lijn bij kinderen van 0-16 jaar](#)^{####}" en [Bacteriële meningitis](#)^{§§§§§}. Aanbevolen wordt om bij een neonaat met risicofactoren of klinische symptomen voorafgaande aan de behandeling met antibiotica een bloedkweek en een CRP af te nemen waarbij het CRP slechts ondersteunend is. De besluitvorming om een behandeling te starten moet zijn gebaseerd op het klinisch beeld. De voorspellende waarde van een CRP is bij aanvang van een infectie laag. Bovendien kan een CRP ook zonder infectie een verhoogde waarde laten zien (45). De modus van de partus en het geboortegewicht zijn hierop van invloed.

Desalniettemin wordt in de NICE richtlijn een CRP bij presentatie aanbevolen aangezien het de behandelend arts kan doen besluiten een LP te verrichten ter uitsluiting van een meningitis.

Aanbevelingen

Er is op dit moment nog geen laboratoriumonderzoek dat beleidsbepalend kan zijn of een neonaat met risicofactoren of klinische symptomen met antibiotica moet worden behandeld. Voorafgaande aan de behandeling met antibiotica wordt een bloedkweek afgenomen. Het bepalen van een CRP bij presentatie kan worden overwogen. Op indicatie wordt een LP verricht (3.8 Uitgangsvraag 7b).

Routinematig microscopisch onderzoek van de urine of urinewek bij een (verdenking op een) early-onset neonatale infectie is niet zinvol en wordt derhalve niet geadviseerd.

Oppervlaktekweken worden niet aanbevolen als onderdeel van het onderzoek naar early-onset neonatale infectie, als er geen tekenen zijn van een lokale infectie (huid, ogen).

<http://www.nvk.nl/Portals/0/richtlijnen/koorts/koortsrichtlijn.pdf>

§§§§§ <http://www.nvk.nl/Portals/0/richtlijnen/meningitis/meningitis.pdf>

3.8 Uitgangsvraag 7b: lumbaalpunctie

Is een lumbaalpunctie (LP) noodzakelijk voorafgaand aan de behandeling van neonaten met klinische symptomen van een infectie of met significante risicofactoren zonder symptomen? En wanneer dient een LP te worden gedaan bij neonaten die reeds met antibiotica behandeld worden?

Achtergrond

Er bestaat veel variabiliteit ten aanzien van het uitvoeren van een lumbaalpunctie; uniformiteit is gewenst. Hierbij dienen de voordelen van het vaststellen van bacteriële meningitis om effectief te kunnen behandelen afgewogen te worden tegen de risico's en het ongemak vanwege de invasiviteit.

Methode

Er werd uitgegaan van de [NICE richtlijn](#). In deze richtlijn werd naar literatuur gezocht vanaf 1950 tot begin november 2010. Op 28 april 2014 werd een aanvullende literatuursearch gedaan vanaf november 2010.

Resultaten

De search resulteerde in 139 potentiële artikelen gevonden waarvan 67 in Medline en 72 in Cochrane (na ontdebelling). Er werden 127 artikelen geëxcludeerd op basis van het abstract. De redenen hiervoor waren: buiten scope (n=94), narrative review, case report (n=27), abstract (n=1), taal (Frans, Turks, Pools) (n=3): dierstudie (n=2). Op basis van de fulltekst werden 12 artikelen geëxcludeerd. De redenen waren: buiten scope (n=6), design (case report, narrative review, n=6). De aanvullende search leverde dus geen studies op.

Hoewel de werkgroep van de NICE richtlijn het erover eens was dat een LP uitgevoerd dient te worden bij neonaten met klinische verdenking op meningitis of sterke verdenking op een infectie voordat met antibiotica gestart wordt, werd de kanttekening gegeven dat een LP de aanvang van de behandeling met antibiotica niet in de weg mag staan. Daarom adviseerde de werkgroep dat een LP zo nodig na het starten van de behandeling met antibiotica uitgevoerd dient te worden.

Aanbeveling NICE richtlijn

Een LP wordt geadviseerd voorafgaand aan het starten van antibiotica mits deze veilig kan worden uitgevoerd:

- als er een sterke klinische verdenking is op een infectie, of;
- als er klinische symptomen van meningitis aanwezig zijn.

Een LP dient overwogen te worden bij een neonaat die reeds antibiotica krijgt als aan een van de volgende criteria wordt voldaan:

- CRP concentratie van 10 mg/l of hoger;
- een positieve bloedkweek;
- onvoldoende herstel na aanvang antibiotische behandeling.

Van bewijs naar aanbeveling

De werkgroep adviseert geen LP bij alleen een gestegen CRP. Indien een patiënt op basis van risicofactoren zonder tekenen van een infectie wordt behandeld, wordt de kans op een meningitis verwaarloosbaar geacht. Een recente survey in het Verenigd Koninkrijk toont ook dat bij een pasgeborene zonder klinische symptomen een LP veelal niet bij een CRP > 10 mg/L wordt verricht. Ongeveer 50% van de ondervraagde NICU's in dit onderzoek hanteerde zelfs geen afkapwaarde van het CRP voor het verrichten van een LP bij asymptomatische pasgeborenen (46). De aanbevelingen zijn verder in overeenstemming met de NVK richtlijn [Bacteriële meningitis](#) *****.

Aanbevelingen

Een diagnostische LP wordt geadviseerd als:

- er een sterke verdenking is op een infectie, of;
- er symptomen of tekenen zijn die op een meningitis kunnen wijzen zoals nekstijfheid, prikkelbaarheid, bomberende fontanel, verminderd bewustzijn en convulsies, of;
- er een positieve bloedkweek voor een pathogeen is.

Een diagnostische LP wordt niet geadviseerd indien een patiënt op basis van risicofactoren zonder klinische symptomen en/of laboratoriumuitslagen voor een infectie met antibiotica wordt behandeld.

***** <http://www.nvk.nl/Portals/0/richtlijnen/meningitis/meningitis.pdf>

3.9 Uitgangsvraag 8: keuze empirische therapie

Wat is de meest effectieve en veilige behandeling met antibiotica bij een (verdenking) early-onset neonatale infectie?

Achtergrond

Het doel van deze uitgangsvraag is te bepalen welke antibiotica veilig en effectief zijn en daarmee het vaststellen van de beste behandelingsstrategie. Aandachtspunten hierbij zijn de meest voorkomende bacteriële verwekkers zoals groep B streptokokken (GBS), *E. coli* en mogelijke andere organismen zoals *L. monocytogenes*. Hierbij moet worden opgemerkt dat prematuren een relatief groter risico hebben op een early-onset *E. coli* sepsis in vergelijking met à terme neonaten (47, 48). Andere aandachtspunten zijn het gebruik van smalspectrum antibiotica om het risico op resistentie te verminderen, noodzaak tot monitoring van de concentraties antibiotica in het bloed; dosering en de consequenties van prematuriteit op het klinisch beleid.

Methode

Er werd uitgegaan van de [NICE richtlijn](#). In deze richtlijn werd naar literatuur gezocht tot eind januari 2011. Op 8 mei 2014 werd een aanvullende literatuursearch in Medline, Embase en Cochrane gedaan vanaf 2011 tot heden.

Resultaten

Beschrijving literatuurselectie

Er werden in totaal na ontdebelling 187 records gevonden: 85 potentiële artikelen in Medline (74 na ontdebelling), 173 in Embase (41 na ontdebelling) en 108 in Cochrane (72 na ontdebelling). Er werden 179 artikelen geëxcludeerd op basis van het abstract. De redenen hiervoor waren: buiten scope (n=174), design (narratieve review, studieprotocol, n=5). Op basis van de fulltekst werden 7 artikelen geëxcludeerd. De redenen waren: buiten scope (n=2), design (narratieve review, geen RCT n=5).

Beschrijving studies

In hoofdstuk 9 van de NICE richtlijn is ingegaan op de vraag wat de optimale antibiotische behandeling is bij verdenking early-onset neonatale infecties. Hierbij zijn diverse andere NICE richtlijnen in beschouwing genomen, te weten de richtlijnen ten aanzien van bacteriële meningitis en meningokokkensepsis, koorts en urineweginfecties. Verder werden 15 originele artikelen geïnccludeerd tot eind januari 2011 (Agarwal 2002; de Alba Romero 1998; Hayani 1997; Isemann 1996; Itsarayoungyuen 1982; Langhendries 1993; Mercado 2004; Metsvaht 2007; Metsvaht 2010; Miall-Allen 1988; Muller 2007; Parm 2010; Rastogi 2002; Skopnik 1992; Snelling 1983)(49-63). De volgende uitkomsten werden meegenomen: genezing van infectie, mortaliteit, uitkomsten op lange termijn, antibiotische resistentie, duur ziekenhuisopname en bijwerkingen. Er werden vier studies gevonden die verschillende antibiotica met elkaar vergeleken: benzympenicilline en gentamicine versus ampicilline en gentamicine; benzympenicilline en gentamicine versus ceftazidime; gentamicine versus tobramycine; ticarcilline en clavulaanzuur versus piperacilline (met of zonder gentamicine).

Zeven studies vergeleken verschillende doseringen gentamicine. Verder werden twee niet-gerandomiseerde en gecontroleerde farmacodynamische/kinetische studies geïnceludeerd met betrekking tot benzylpenicilline.

Het bewijs uit de NICE richtlijn was van lage kwaliteit. Desondanks werden sterke aanbevelingen geformuleerd omdat er geen bewijs was om van de gebruikelijke standaarden af te wijken. De studies waren klein van opzet. Er was geen bewijs om een behandeladvies met betrekking tot de mate van prematuriteit te kunnen geven. Voor sommige antibiotica en uitkomsten was in het geheel geen onderzoek beschikbaar (zie verder pagina 213 van de NICE richtlijn).

Er verscheen na de NICE richtlijn één gerandomiseerd onderzoek van Metsvath (2011)(64). In deze studie werden neonaten met een zeer laag geboortegewicht (<1000 g) geïnceludeerd die binnen 72 uur postpartum empirische antibiotica kregen op basis van een (verdenking) early-onset infectie dan wel de aanwezigheid van risicofactoren voor een infectie volgens CDC criteria (chorioamnionitis en/of maternale risicofactoren op een infectie en/of een premature partus bij een amenorroeduur kleiner dan 35 weken). De geïnceludeerde prematuren werden onderverdeeld in twee groepen waarbij één groep werd behandeld met ampicilline en gentamicine (n=36) en de andere groep met penicilline en gentamicine (n=39). De primaire uitkomsten waren noodzaak tot verandering van antibiotica binnen 72 uur en mortaliteit na zeven dagen na aanvang van de initiële behandeling.

Er waren geen significante verschillen in de noodzaak tot verandering van antibiotica binnen 72 uur (OR=1,5, 95% BI=0,3-9,3) en mortaliteit na zeven dagen (OR=0,9, 95% BI=0,3-2,9) tussen de groep die ampicilline en gentamicine dan wel penicilline en gentamicine kreeg (Metsvath 2011). Er was geen significant verschil in mortaliteit tussen prematuren met een amenorroeduur <26 weken die penicilline in vergelijking en diegenen die ampicilline kregen (6/25 [24%] versus 13/62 [21%]; OR=1,14, 95% BI=0,49-2,67).

Beperking van de studie van Metsvath is dat het een subgroepanalyse betrof met weinig patiënten. De GRADE beoordeling is in bijlage 4 weergegeven, de kwaliteit van het bewijs was voor alle uitkomsten laag.

Conclusies met algehele kwaliteit van bewijs

Aanbevelingen NICE richtlijn

- Eerste keus antibiotica bij empirische behandeling vanwege de verdenking op een infectie is intraveneuze benzylpenicilline met gentamicine, tenzij er aanwijzingen zijn voor resistentie.
- De geadviseerde dosering van benzylpenicilline is 25 mg/kg, elke 12 uur⁺⁺⁺⁺⁺. Overweeg het interval te verkorten naar elke 8 uur als het kind erg ziek lijkt. De startdosering van gentamicine is 5 mg/kg⁺⁺⁺⁺⁺. Er wordt een doseringsinterval van 36 uur aangehouden. Het interval kan worden verkort indien het kind ernstig ziek is of een bloedkweek positief

⁺⁺⁺⁺⁺ Benzylpenicilline is toegestaan bij neonaten. Bij neonaten jonger dan een week wordt een dosering van 50 mg/kg/dag in 2 doses geadviseerd. Bij neonaten van 1-4 weken dient de dosis verhoogd te worden tot 75 mg/kg/dag in 3 doses (conform "summary of product characteristics").

⁺⁺⁺⁺⁺ Gentamicine wordt gebruikt bij neonaten. Advies is een dosering van 4-7 mg/kg/dag in 1 doses. De evidence uit NICE laat elke 36 uur een startdosis van 5 mg/kg zien.

voor een Gram-negatief micro-organisme. Ten aanzien van het doseringsinterval moet rekening worden gehouden met de spiegels van gentamicine in het bloed.

- Overweeg het aanpassen van de antibiotica op basis van de klinische conditie van het kind (geen herstel), het ingezette microbiologisch onderzoek en de adviezen van de medisch microbioloog.
- Voeg een ander antibioticum toe aan de benzylpenicilline- en gentamicinekuur dat werkzaam is tegen Gram-negatieve bacteriën (zoals cefotaxim) als de kweekresultaten hierop duiden. Als een Gram-negatieve infectie bewezen is, kan de benzylpenicilline worden gestaakt.

Conclusies uit studies verschenen na de NICE richtlijn

Ampicilline en gentamicine versus penicilline en gentamicine bij neonaten (<1000 gr.) binnen 72 uur postpartum (64).

Laag	Uitkomst: Mortaliteit Er was geen significant verschil tussen de groepen.
Laag	Uitkomst: Wijziging antibiotica Er was geen significant verschil tussen de groepen.

Algehele kwaliteit van bewijs* = laag

* De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Van bewijs naar aanbeveling

Early-onset sepsis bij kinderen met een laag geboortegewicht (<1500 gram) komt relatief weinig voor maar heeft vaak een fatale afloop. Onderzoek in de Verenigde Staten heeft een geleidelijke verschuiving van hoofdzakelijk hoofdzakelijk Gram-positieve naar voornamelijk Gram-negatieve verwekkers bij prematuren laten zien (47, 48). Deze trend is overigens in een recente Nederlandse studie niet waargenomen (65). De werkgroep is dan ook van mening dat cefalosporinen geen onderdeel van het empirische beleid bij early-onset sepsis zou moeten uitmaken. Cefalosporinen hebben resistentieontwikkeling tot gevolg hetgeen de toekomstige antibiotische behandeling bemoeilijkt.

De empirische antibiotische therapie bij een verdenking early-onset neonatale infectie bestaat uit intraveneus benzylpenicilline en een aminoglycoside. Als een neonaat van een meningitis wordt verdacht, maar de verwekker nog onbekend is, wordt een behandeling met intraveneuze amoxicilline en cefotaxim geadviseerd. Hiervan kan worden afgeweken als er aanwijzingen zijn voor resistentie. Deze aanbeveling is in overeenstemming met de richtlijn [Bacteriële meningitis](#)^{§§§§§§}.

§§§§§§ <http://www.nvk.nl/Portals/0/richtlijnen/meningitis/meningitis.pdf>

Ten aanzien van de doseringen van antibiotica heeft de werkgroep besloten om de doseringsadviezen betreffende benzylpenicilline en aminoglycosiden volgens het [Kinderformularium](#)^{*****} te handhaven. Gentamicine is het aminoglycoside dat in de NICE richtlijn wordt aanbevolen. De werkgroep maakt hierin geen keuze en doet de aanbeveling om gebruik te maken van een aminoglycoside hetgeen veelal gentamicine of tobramycine zal betreffen.

Aanbevelingen

De empirische antibiotische therapie bij een verdenking early-onset neonatale infectie bestaat uit intraveneus benzylpenicilline en een aminoglycoside. Als een neonaat van een meningitis wordt verdacht, maar de verwekker nog onbekend is, wordt een behandeling met intraveneuze amoxicilline en cefotaxim geadviseerd. Hiervan kan worden afgeweken op basis van lokale resistentiegegevens tegen oorzakelijke micro-organismen. Ten aanzien van de dosering van antibiotica wordt verwezen naar het Kinderformularium.

Overweeg het aanpassen van de antibiotica op basis van de klinische conditie van het kind (geen herstel), het ingezette microbiologisch onderzoek en de adviezen van de medisch microbioloog of kinderarts-infectioloog.

***** <http://www.kinderformularium.nl/>

3.10 Uitgangsvraag 9: duur van de behandeling met antibiotica

Wat is de optimale duur van een antibiotische behandeling bij neonaten:

- met een bewezen early-onset infectie (bloedkweek positief)?
- met een verdenking op early-onset infectie op basis van klinische symptomen zonder dat er een bacteriële oorzaak is vastgesteld?
- die antibiotische profylaxe op basis van maternale risicofactoren krijgen maar asymptomatisch zijn?

Achtergrond

Het doel van deze uitgangsvraag is om de optimale duur van de behandeling met antibiotica te bepalen ter preventie of behandeling van early-onset infectie bij neonaten. Aandachtspunten hierbij zijn: keuze van antibiotica die dekking geven aan de oorzakelijke bacteriële verwekkers; timing en wijze van toediening, dosering, mogelijke verschillen in de duur van behandeling van systemische en gelokaliseerde (site-specific) infecties, inclusief meningitis. Een ander belangrijk punt is het tijdig identificeren van neonaten waarbij veilig met de behandeling gestopt kan worden. Het tijdig stoppen van onnodige behandeling met antibiotica kan leiden tot vermindering van resistentieontwikkeling van micro-organismen en een geringere kans op bijwerkingen (toxiciteit aminoglycosiden). Daarnaast geeft een kortere behandeling een demedicalisering van de postnatale periode en een kostenbesparing.

Methode

Het uitgangspunt is de [NICE richtlijn](#). Er werd een eerdere richtlijn van NICE over [bacteriële meningitis en meningokokkensepsis](#) in beschouwing genomen. Verder werden drie gerandomiseerde en gecontroleerde studies geïnccludeerd (Engle 2000; Engle 2003; Stocker 2010)(66-68). De volgende uitkomsten werden meegenomen: genezing, mortaliteit, duur ziekenhuisopname, bijwerkingen, uitkomsten op lange termijn en resistentieontwikkeling tegen antibiotica. Er bleken onvoldoende gegevens beschikbaar om de onderzoeksvraag te beantwoorden. De reden was dat in de gevonden studies de randomisatie pas plaatsvond tijdens de antibioticakuur nadat de klinische symptomen reeds waren verdwenen (zie pagina 235 van de NICE richtlijn).

Resultaten

Aanbevelingen NICE richtlijn

Onderzoek tijdens de behandeling met antibiotica

- Het advies is om bij neonaten die vanwege risicofactoren of klinische symptomen met antibiotica worden behandeld 18-24 uur na presentatie een CRP te bepalen
- Overweeg een lumbaalpunctie bij een neonaat die deze niet bij de presentatie heeft gehad en antibiotica krijgt en als de neonaat:
 - een CRP van >10 mg/L heeft, of;
 - een positieve bloedkweek is gevonden, of;
 - onvoldoende reageert op de behandeling met antibiotica.

Besluit 36 uur na het starten van de behandeling met antibiotica

- Overweeg bij neonaten die antibiotica krijgen vanwege risicofactoren of klinische symptomen na 36 uur met antibiotica te stoppen als:
 - de bloedkweek negatief is, en;
 - de initiële verdenking op infectie niet sterk was, en;
 - de conditie van de neonat (geen klinische symptomen van een mogelijke infectie) en het beloop van het CRP geruststellend zijn.

Early-onset neonatale infectie zonder meningitis

- De duur van de kuur antibiotica bij neonaten met een positieve bloedkweek en bij neonaten met een sterke verdenking op sepsis maar een negatieve bloedkweek is ten minste 7 dagen. Overweeg de behandeling met antibiotica na 7 dagen voort te zetten als:
 - o de neonat nog niet volledig is hersteld, of;
 - o dit op grond van de ziekteverwekker noodzakelijk is.
- Als de antibiotica bij negatieve bloedkweken langer dan 36 uur worden gegeven, is het advies de neonat ten minste eenmaal per 24 uur te beoordelen. Overweeg telkens op basis van klinische beoordeling of het mogelijk is om de behandeling te staken, waarbij rekening wordt gehouden met:
 - o de ernst van verdenking op een daadwerkelijke infectie ten tijde van presentatie, en;
 - o de klinische vooruitgang en huidige toestand van de neonat, en;
 - o het beloop van het CRP.

Meningitis bij neonaten

- Als een neonat van een meningitis wordt verdacht, maar de verwekker nog onbekend is, wordt een behandeling met intraveneuze amoxicilline en cefotaxim geadviseerd.
- Als bekend is dat de meningitis door een Gram-negatieve micro-organisme (kweek of Gram-kleuring) wordt veroorzaakt is het advies om de amoxicilline te staken en alleen cefotaxim te continueren. Indien de verwekker een Gram-positief micro-organisme betreft wordt geadviseerd de amoxicilline en cefotaxim te continueren totdat ook het resultaat van de kweek bekend is geworden.
- De geadviseerde behandeling van bacteriële meningitis op basis van de verwekker is als volgt:

Groep B streptococcon

 - benzylpenicilline^{††††††} op zijn minst 14 dagen, en;
 - gentamicine in een startdosering van 5 mg/kg elke 36 uur^{‡‡‡‡‡‡}, met opeenvolgende doseringen en intervallen, zonodig aangepast op basis van het klinisch oordeel (zie uitgangsvraag 6) en gentamicine concentraties in het bloed (zie uitgangsvraag 8); behandeling met gentamicine moet 5 dagen doorgaan.

†††††† Benzylpenicilline is toegestaan bij neonaten. Ten aanzien van de dosering wordt verwezen naar het Kinderformularium.

‡‡‡‡‡‡ Gentamicine wordt gebruikt bij neonaten. Advies is een dosering van 4–7 mg/kg/dag op één moment. De evidence uit NICE laat elke 36 uur een dosis van 5 mg/kg zien.

Listeria monocytogenes

- Cefotaxim kan worden gestaakt en het advies is om over te gaan op amoxicilline en gentamicine. De duur van amoxicilline is ten minste 21 dagen en de gentamicine kan na 7 dagen worden gestaakt.

Andere Gram-positieve micro-organismen

- Behandeling op basis van deskundig microbiologisch advies.

Ontslag uit het ziekenhuis na behandeling met antibiotica

- Overweeg een snel ontslag van de neonaat uit het ziekenhuis nadat de behandeling met antibiotica is afgerond. Het is dan belangrijk dat de ouders een aanspreekpunt voor vragen en advies krijgen.

Van bewijs naar aanbeveling

Er worden in de NICE richtlijn een aantal overwegingen gegeven om de antibiotica na 36 uur te staken, te weten een negatieve bloedkweek, een vlot herstel van het klinisch beeld en een geruststellend beloop van het CRP. In de huidige praktijk wordt pas na 48-72 besloten tot het staken van antibiotica bij een negatieve bloedkweek. Dit besluit kan echter al na een incubatieduur van 36 uur worden genomen omdat de meeste bloedkweken dan niet meer positief worden (69-71). Hoewel in de NICE richtlijn wordt aangegeven het CRP na 18-24 uur te herhalen, heeft de werkgroep vanuit praktische overwegingen ervoor gekozen het CRP na 24-36 uur te herhalen. Immers, de antibiotica worden pas na 36 uur gestaakt. Wat onder een geruststellend beloop van het CRP wordt verstaan, wordt in de NICE richtlijn niet goed omschreven. Er is in ieder geval sprake van een geruststellend CRP als 2 opeenvolgende waarden laag zijn (CRP < 10 mg/L) c.q. een dalend beloop laten zien. Desalniettemin zal op dit punt een praktijkvariatie bestaan. Naast de bloedkweek wordt het klinisch beloop door de werkgroep als doorslaggevend beschouwd.

Binnenkort worden de resultaten bekend van een multicenter gerandomiseerd prospectief onderzoek, de zgn. "Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPInS)". Procalcitonine kan behulpzaam zijn bij het vaststellen of een bacteriële infectie bij een pasgeborene waarschijnlijk is. Dit onderzoek bestudeert het effect van procalcitonine-gestuurde besluitvorming op de duur van de antibiotische behandeling bij pasgeborenen die van een early-onset infectie worden verdacht. Kinderen met laag blijvende waarden van het procalcitonine kunnen waarschijnlijk korter met antibiotica worden behandeld omdat een werkelijke infectie dan zeer onwaarschijnlijk is geworden. Als de resultaten van dit onderzoek bekend worden, kan de duur van de antibiotische behandeling van de kinderen die uiteindelijk geen infectie blijken te hebben worden verkort (68, 72).

De NICE richtlijn doet bij een bacteriële meningitis de aanbeveling om de antibiotica reeds te wijzigen mede op basis van het Gram-kleuring. De werkgroep adviseert pas een wijziging van de antibiotische behandeling op basis van de gevonden verwekker en het antibiogram.

Behandeling van een bewezen sepsis en/of meningitis.

Indien er sprake is van een bewezen early-onset sepsis of meningitis zijn zowel de duur van behandeling als de keuze van antibiotica afhankelijk van de gevonden verwekker. Tabel 4 geeft hiervan voor enkele verwekkers een overzicht.

Tabel 4. Behandeling van een early-onset neonatale sepsis en/of meningitis op basis van verwekker^{§§§§§§§§}.

Verwekker	Beeld	Behandeling (duur)
GBS	Sepsis	benzylpenicilline* (10 dagen)
	Meningitis	benzylpenicilline (14-21 dagen) + aminoglycoside (3 dagen)
<i>E. coli</i>	Sepsis	cefotaxim** (14 dagen)
	Meningitis	cefotaxim** (minimaal 21 dagen) + aminoglycoside (3 dagen)
<i>L. monocytogenes</i>	Sepsis	amoxicilline (14 dagen) + aminoglycoside (tot klinische verbetering)
	Meningitis	amoxicilline (minimaal 21 dagen) + aminoglycoside (tot klinische verbetering)

* Initieel wordt bij vermoeden op een GBS infectie tevens empirisch een aminoglycoside gegeven. Bij klinische/microbiologisch respons, kan worden volstaan met penicilline monotherapie

** Indien gevoelig. Bij verdenking of bewezen extended-spectrum bèta-lactamase (ESBL)-vormende bacteriën: meropenem

Aanbevelingen

Onderzoek tijdens de behandeling met antibiotica

- 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
- Overweeg een lumbaalpunctie bij een neonaat die deze bij presentatie niet heeft gehad indien:
 - een positieve bloedkweek voor een pathogeen is gevonden, of;
 - er onvoldoende respons is op de behandeling met antibiotica.

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.

^{§§§§§§§§} Adviezen ten aanzien van de behandeling van early-onset neonatale sepsis en/of meningitis op basis van verwekker is gebaseerd op NVK richtlijn Bacteriële Meningitis 2013, SWAB richtlijn Sepsis 2010, SWAB richtlijn Bacteriële CZS infecties 2012, Red Book 2015 en UpToDate

Early-onset neonatale infectie zonder meningitis

- De behandelingsduur met antibiotica bij neonaten met een positieve bloedkweek en bij neonaten met een sterke verdenking sepsis maar een negatieve bloedkweek is ten minste 7 dagen. Overweeg de behandeling met antibiotica na 7 dagen voort te zetten als:
 - de neonaat nog niet volledig is hersteld, of;
 - dit op grond van de ziekteverwekker noodzakelijk is.
- Bij een verhoogd risico op een infectie/verdenking infectie maar een negatieve bloedkweek is het nadrukkelijk het streven om na 36-48 uur te besluiten tot het staken of continueren van de antibiotische behandeling (veelal 7 dagen). Hierbij wordt rekening gehouden met:
 - de mate van verdenking op een infectie ten tijde van presentatie, en;
 - de klinische vooruitgang en huidige toestand van de neonaat, en;
 - het beloop van het CRP.

In uitzonderingsgevallen kan op een later moment (tussen 48 uur – 7 dagen) tot het staken van de antibiotica worden besloten. 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.

Early-onset neonatale infectie met meningitis

- Als een neonaat van een meningitis wordt verdacht, maar de verwekker nog onbekend is, wordt een behandeling met intraveneuze amoxicilline en cefotaxim geadviseerd.
- Als het resultaat van de kweek bekend is geworden, zal de antibiotische behandeling op basis van de verwekker en het antibiogram worden aangepast.

3.11 Uitgangsvraag 10: therapeutic drug monitoring van aminoglycosiden

Wat is de beste monitoringsstrategie om de effectiviteit en veiligheid van aminoglycosideconcentraties in het bloed van neonaten met early-onset infectie te waarborgen?

Achtergrond

Deze uitgangsvraag richt zich op de effectiviteit en veiligheid van een aminoglycoside. Penicilline en een aminoglycoside behoren tot de empirische therapie bij een (verdenking) early-onset infectie bij neonaten. Aminoglycosiden zijn effectief tegen Gram-negatieve bacteriën. Voorts potentiëren zij de werking van penicillinen. Het effect van aminoglycosiden hangt samen met de topspiegel, gemeten kort na het inlopen van de medicatie. Er moet voldoende hoog worden gedoseerd om effectief te zijn door het verkrijgen van een adequate topspiegel. Aminoglycosiden hebben daarnaast een duidelijk post-antibiotisch effect tegen Gram-negatieven. Deze eigenschap impliceert dat het effect van een korte blootstelling aan een hoge concentratie lang blijft nawerken.

Potentiële nadelen van aminoglycosiden zijn de nefro- en de ototoxiciteit. De toxiciteit hangt vooral samen met een verhoogde dalspiegel. Deze dalspiegel moet lager zijn dan 1 mg/L. Het aanpassen van het doseringsinterval is dus een manier om ervoor te zorgen dat de dalspiegel wijzigt en de dosering veilig is.

Er is aanzienlijke variabiliteit in de farmacokinetiek van aminoglycosiden. Deze hangt bij neonaten samen met de postconceptionele en de postnatale leeftijd. Naast nierfunctiestoornissen door onderliggende aandoeningen zoals asfyxie, nierpathologie en bepaalde geneesmiddelen (indomethacine en ibuprofen) is er nog een interindividuele variabiliteit, die de farmacokinetiek van aminoglycosiden kan beïnvloeden (73, 74).

Deze variabiliteit in farmacokinetiek vereisen dat de dosering op maat is, om de effectiviteit en veiligheid van de behandeling te waarborgen. Kortom, een goede therapeutic drug monitoring (TDM) van aminoglycosiden is nodig.

Methode

De [NICE richtlijn](#) werd als uitgangspunt gebruikt.

Resultaten

Aanbevelingen NICE richtlijn

Dalspiegels

- Neem een dalspiegel af voor de tweede gift gentamicine (zie uitgangsvraag 6). Deze dalspiegel wordt gebruikt voor een eventuele aanpassing van de derde gift.
- Serumspiegels van gentamicine dienen tijdig beschikbaar te zijn zodat zorgverleners de volgende doses nog kunnen aanpassen.
- Overweeg het herhalen van volgende dalspiegels voor elke derde dosering gentamicine of frequenter indien nodig (voorgaande te hoge of te lage dalspiegels of mogelijke nierfunctiestoornissen).
- Het doseringsinterval moet worden aangepast om een dalspiegel gentamicine te verkrijgen van <2 mg/L. Als meer dan drie doses gentamicine nodig zijn, wordt een dalspiegel van <1 mg/L geadviseerd.

- Als een dalspiegel niet tijdig beschikbaar is gekomen, wordt geadviseerd de volgende doses toch toe te dienen tenzij er sprake is van nierfunctiestoornissen (verhoogd serum creatinine of anurie)

Topspiegels

- Overweeg het afnemen van topspiegels bij sommige neonaten waarbij sprake is van:
 - oedeem;
 - macrosomie (geboortegewicht hoger dan 4,5 kg);
 - onvoldoende respons op de behandeling;
 - bewezen Gram-negatieve infectie.
- Bepaal de topspiegel 1 uur na de start van de gift gentamicine.
- Overweeg het verhogen van de dosis gentamicine bij een Gram-negatieve infectie als de topspiegel <8 mg/L is.

Van bewijs naar aanbeveling

Ten aanzien van de dosering van aminoglycosiden wordt vooralsnog gebruik gemaakt van het [Kinderformularium](#)^{*****}. Er is overigens wel literatuur dat andere dosis en doseringsintervallen voorstelt (75).

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) van aminoglycosiden blijft ook een onderwerp van discussie. Het Kinderformularium doet bij gentamicine het voorstel om 2 sera voor spiegelbepaling af te nemen op 1 uur en 6 uur na de vierde gift. Hiermee kan een indruk worden verkregen van de topspiegel en kan de halfwaardetijd worden berekend. Hiermee is het doseringsinterval vast te stellen. De NICE richtlijn doet de aanbeveling tot een dalspiegel voor de tweede gift. De werkgroep adviseert een dalspiegel pas voor de derde gift. Het aminoglycoside zal dan meestal zijn gestaakt zodat spiegels veelal niet afgenomen hoeven te worden. De werkgroep doet geen aanbeveling tot het verrichten van een topspiegel. De topspiegels zijn immers meestal toereikend. Indien er sprake is van onvoldoende respons op de ingestelde therapie, worden meestal de antibiotica gewijzigd en zal niet worden gekozen voor de afname van een topspiegel.

Ten aanzien van de streefwaarde voor de dalspiegel van het aminoglycoside wordt het Kinderformularium gevolgd. Er wordt gestreefd naar een dalspiegel < 0,5 mg/L.

Aanbevelingen

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 indometacin of ibuprofen. Er wordt gestreefd naar een dalspiegel < 0,5 mg/L.

***** <http://www.kinderformularium.nl/>

3.12 Uitgangsvraag 11: behandeling kind bij antepartum antibiotica

Hoe dient een neonaat met een verdenking op early-onset infectie behandeld te worden indien antepartum antibiotica is gegeven?

Achtergrond

Vanwege de frequentie waarmee antepartum antibiotica worden gegeven en omdat er lokaal grote verschillen zijn, is uniformiteit omtrent het beleid bij de neonaat gewenst.

Methode

Uitwerking op basis van consensus.

Van bewijs naar aanbeveling

Twijfels ten aanzien van de duur van antibiotische behandeling ontstaat als de bloedkweek onbetrouwbaar wordt geacht. In de dagelijkse praktijk worden wij hiermee geconfronteerd als een zwangere antepartum of durante partu met antibiotica wordt behandeld (GBS-, endocarditis profylaxe of verdenking chorioamnionitis) en de pasgeborene op basis van risicofactoren en/of klinische symptomen ook met antibiotica moet worden behandeld. Als de bloedkweek niet betrouwbaar wordt gevonden kan de duur van de antibiotische behandeling variëren van 48 uur tot 7 dagen. Een evidence-based onderbouwing van het te volgen beleid is niet beschikbaar. De werkgroep is van mening dat de antibiotica bij de neonaat, ook bij een voorbehandelde moeder, na 36-48 uur kunnen worden gestaakt als de bloedkweek negatief is en de infectieparameters laag blijven. Het risico dat er toch sprake is van een onvoldoende behandelde early-onset infectie wordt zeer laag verondersteld.

Aanbevelingen

Antepartum of durante partu kunnen antibiotica bij de aanstaande moeder worden toegediend op basis van maternale risicofactoren. Postpartum kunnen er indicaties zijn om de antibiotische behandeling bij de neonaat te continueren vanwege maternale risicofactoren of klinische symptomen. Het advies is om 24-36 uur na presentatie een CRP te bepalen. Als de bloedkweek negatief en de infectieparameters laag blijven kunnen de antibiotica na 36-48 uur worden gestaakt. Het een en ander is conform uitgangsvraag 9.

4 INDICATOREN

4.1 Beschikbaarheid schriftelijke informatie ouders

<i>Relatie tot kwaliteit</i>	In deze richtlijn wordt geadviseerd om ouders schriftelijk en mondeling te informeren als een kind met risicofactoren op een early-onset infectie uit het ziekenhuis wordt ontslagen. Als het kind in de thuissituatie symptomen van een early-onset infectie ontwikkelt kan dat tijdig worden gesignaleerd.
<i>Definitie</i>	Percentage van de afdelingen Obstetrie en Kindergeneeskunde die schriftelijke informatie voor ouders beschikbaar hebben.
Teller	Aantal afdelingen Obstetrie en Kindergeneeskunde die een informatiebrochure beschikbaar hebben.
Noemer	Alle afdelingen Obstetrie in ziekenhuizen.
<i>In/ exclusiecriteria</i>	
<i>Type indicator</i>	Structuurindicator
<i>Kwaliteitsdomein</i>	Effectiviteit, tijdigheid, doelmatigheid, patiëntgerichtheid.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg: Het aantal pasgeborenen dat een risicofactor op een early-onset infectie heeft is aanzienlijk. Het risico op een daadwerkelijke infectie bij deze pasgeborenen is hiermee duidelijk verhoogd maar niet zodanig dat een onmiddellijke behandeling is geïndiceerd.

Mogelijkheden tot verbetering: Het tijdig herkennen van de symptomen van een early-onset infectie kan door een informatiebrochure worden bevorderd. De kans op mortaliteit en/of morbiditeit wordt verondersteld hierdoor geringer te zijn.

Validiteit: Deze indicator kan bijdragen aan een goed beeld omtrent de informatievoorziening aan ouders van deze groep kinderen.

Betrouwbaarheid: De betrouwbaarheid van deze indicator is hoog omdat deze via een surveillance van de ziekenhuizen kan worden verkregen.

Discriminerend vermogen: Aangezien er variatie in de dagelijkse praktijk bestaat, verwacht de werkgroep dat de indicator voldoende tussen ziekenhuizen discrimineert.

Minimale bias / beschrijving relevante case-mix: Problemen ten gevolge van variatie in case-mix zullen zich niet voordoen.

Registreerbaarheid / haalbaarheid registratie / tijdsinvestering: De gegevens voor deze indicator kunnen door middel van een surveillance (telefonische of schriftelijke enquête) op ziekenhuisniveau worden verkregen.

4.2 Voorschrijven antibiotica op basis van risicofactoren en symptomen

<i>Relatie tot kwaliteit</i>	In deze richtlijn wordt beschreven welke maternale risicofactoren en klinische symptomen aanleiding geven tot het voorschrijven van antibiotica (zie aanbevelingen bij tabel 1 en 2). Bij het aanhouden van die criteria kan onnodige behandeling met antibiotica worden voorkomen. Dit kan leiden tot betere kwaliteit van zorg, kostenbesparing en afname van het resistentieprobleem.
<i>Definitie</i>	Percentage pasgeborenen dat antibiotica krijgt conform de aanbevelingen bij tabel 1 en 2 in deze richtlijn.
Teller	Aantal pasgeborenen dat antibiotica krijgt vanwege een verdenking op een early-onset infectie, conform de aanbevelingen bij tabel 1 en 2.
Noemer	Totaal aantal pasgeborenen met verdenking op een early-onset infectie dat antibiotica krijgt.
<i>In/ exclusiecriteria</i>	
<i>Type indicator</i>	Procesindicator
<i>Kwaliteitsdomein</i>	Effectiviteit, tijdigheid, doelmatigheid, patiëntgerichtheid.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg: Het aantal pasgeborenen dat gedurende de eerste levensdagen wordt opgenomen vanwege risicofactoren op een infectie dan wel de verdenking op een infectie is vele malen groter dan het aantal bewezen infecties. Dit is een keuze omdat wij gezien de aanzienlijke kans op mortaliteit en morbiditeit geen infecties willen missen. Anderzijds willen wij geen pasgeborenen onnodig met antibiotica behandelen.

Mogelijkheden tot verbetering: De maternale risicofactoren en klinische symptomen kunnen direct (tijdens de beoordeling) een bijdrage leveren aan de inschatting van het risico op een ernstige bacteriële infecties. Hierdoor ontstaat tijdig inzicht in het risico op een early-onset infectie, waardoor onnodig antibioticagebruik kan worden voorkomen.

Validiteit: De richtlijn geeft een instructie t.a.v. maternale risicofactoren en klinische symptomen die een indicatie voor antibiotische behandeling vormen. Deze indicator kan bijdragen aan een goed beeld van de kwaliteit van zorg voor deze groep kinderen.

Betrouwbaarheid: De betrouwbaarheid van deze indicator is afhankelijk van adequate registratie. Het aantal kinderen dat gedurende eerste 28 dagen wordt opgenomen wordt landelijke via de Perinatale Registratie Nederland vastgelegd. De werkgroep verwacht dat deze indicator op betrouwbare wijze is te meten.

Discriminerend vermogen: Aangezien er variatie in de dagelijkse praktijk bestaat, verwacht de werkgroep dat de indicator voldoende tussen ziekenhuizen discrimineert.

Minimale bias / beschrijving relevante case-mix

Problemen ten gevolge van variatie in case-mix zullen zich niet voordoen.

Registreerbaarheid / haalbaarheid registratie / tijdsinvestering

De gegevens die verzameld worden voor deze indicator worden op ziekenhuisniveau verzameld. De gegevens van de [Perinatale Registratie Nederland](http://www.perinatreg.nl/)⁺⁺⁺⁺⁺ en het [Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis](#)⁺⁺⁺⁺⁺ kunnen ook worden geraadpleegd.

+++++ <http://www.perinatreg.nl/>

4.3 Empirische therapie bij een (verdenking) early-onset infectie

<i>Relatie tot kwaliteit</i>	Als empirische therapie bij een (verdenking) early-onset infectie wordt penicilline en een aminoglycoside aanbevolen. Alleen wanneer een meningitis is vastgesteld (verhoogd celgetal) of waarschijnlijk wordt gevonden is amoxicilline en cefotaxim de eerste keuze. In deze richtlijn wordt geadviseerd om ouders schriftelijk en mondeling te informeren als een kind met risicofactoren op een early-onset infectie uit het ziekenhuis wordt ontslagen. Als het kind in de thuissituatie symptomen van een early-onset infectie ontwikkelt kan dat tijdig worden gesignaleerd.
<i>Definitie</i>	Percentage van de afdelingen Kindergeneeskunde die penicilline en een aminoglycoside bij een (verdenking) early-onset infectie voorschrijven.
Teller	Aantal afdelingen Kindergeneeskunde / post IC/HC / Neonatologie die penicilline en een aminoglycoside als empirische behandeling bij een (verdenking) early-onset infectie voorschrijven.
Noemer	Alle afdelingen Kindergeneeskunde in ziekenhuizen.
<i>In/ exclusiecriteria</i>	
<i>Type indicator</i>	Structuurindicator
<i>Kwaliteitsdomein</i>	Doelmatigheid, patiëntgerichtheid.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg: Het aantal pasgeborenen dat van een early-onset infectie wordt verdacht is aanzienlijk. Het risico op een daadwerkelijke infectie is duidelijk verhoogd maar niet zodanig dat een onmiddellijke behandeling is geïndiceerd. Het tijdig herkennen van de symptomen van een early-onset infectie kan door een informatiebrochure worden bevorderd. De kans op mortaliteit en/of morbiditeit wordt verondersteld hierdoor geringer te zijn.

Mogelijkheden tot verbetering: De maternale risicofactoren en klinische symptomen kunnen direct (tijdens de beoordeling) een bijdrage leveren aan de inschatting van het risico op een ernstige bacteriële infecties. Hierdoor ontstaat tijdig inzicht in het risico op een early-onset infectie, waardoor onnodig antibioticagebruik kan worden voorkomen.

Validiteit: De richtlijn geeft een instructie t.a.v. maternale risicofactoren en klinische symptomen die een indicatie voor antibiotische behandeling vormen. Deze indicator kan bijdragen aan een goed beeld van de kwaliteit van zorg voor deze groep kinderen.

Betrouwbaarheid: De betrouwbaarheid van deze indicator is hoog omdat deze kan worden verkregen via een surveillance van de ziekenhuizen met een afdeling

Discriminerend vermogen: Aangezien er variatie in de dagelijkse praktijk bestaat, verwacht de werkgroep dat de indicator voldoende tussen ziekenhuizen discrimineert.

Indicatoren

Minimale bias / beschrijving relevante case-mix: Problemen ten gevolge van variatie in case-mix zullen zich niet voordoen.

Registreerbaarheid / haalbaarheid registratie / tijdsinvestering: De gegevens voor deze indicator kunnen door middel van een surveillance (telefonische of schriftelijke enquête) op ziekenhuisniveau worden verkregen.

5 VOORSTELLEN VOOR VERDER ONDERZOEK

Deze richtlijn die een bewerking is voor de Nederlandse situatie van de NICE richtlijn "*Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection*" geeft voorstellen voor verder wetenschappelijk onderzoek. De werkgroep sluit zich aan bij enkele voorstellen voor verder wetenschappelijk onderzoek zoals in de NICE richtlijn geformuleerd:

- Het vaststellen van de klinische uitkomst en kosteneffectiviteit van intrapartum antibiotische profylaxe met betrekking tot een routinematige antenatale GBS-screening.
- Deze richtlijn toont risicofactoren en klinische symptomen die worden gebruikt bij de besluitvorming om een neonaat postpartum met antibiotica te behandelen ter preventie van of bij een verdenking op een early-onset neonatale infectie. De vraag is welke (combinatie van) risicofactoren of klinische symptomen het meest voorspellend zijn voor een daadwerkelijke bewezen early-onset infectie. Een zorgvuldige analyse van alle bewezen early-onset infecties in relatie tot genoemde risicofactoren en klinische symptomen is hiervoor nodig.
- Het evalueren van de ingestelde behandelingsduur met antibiotica bij neonaten met de verdenking op een early-onset infectie waarbij sprake is van verhoogde infectieparameters en een negatieve bloedkweek. De nadruk zal hierbij liggen op de klinische effectiviteit en kosteneffectiviteit.
- Onderzoek naar de lange termijn effecten van een antibiotische behandeling gedurende de eerste levensweek bij à terme neonaten: invloed op gastro-intestinaal microbioom, relatie tot de ontwikkeling van o.a. allergieën en adipositas.

Daarnaast zijn er nog overige voorstellen voor wetenschappelijk onderzoek.

- Is een orale antibiotische profylaxe van à terme neonaten in aanwezigheid van risicofactoren zonder klinische symptomen een reële behandelingsoptie ter preventie van een early-onset infectie? Naast de klinische effectiviteit kan ook de kosteneffectiviteit worden onderzocht.
- Onderzoek naar de incidentie van early-onset neonatale infecties bij maternale koorts onder epidurale analgesie zonder andere bijkomende risicofactoren en klinische symptomen tijdens de eerste uren postpartum.
- Landelijke surveillance van antibiotische resistentie c.q. intrinsieke ongevoeligheid van micro-organismen voor de empirische therapie (penicilline en een aminoglycoside) bij een bewezen early-onset neonatale infectie.

6 PATIËNTENVERSIE VAN DE RICHTLIJN

PREVENTIE EN BEHANDELING VAN EARLY-ONSET NEONATALE INFECTIES (Het voorkomen en behandelen van de vroege vorm van een infectie bij baby's)

De informatie in deze patiëntenversie van de richtlijn is bedoeld voor ouders / vertegenwoordigers van baby's die de eerste drie dagen na de geboorte:

- een verhoogd risico op een infectie hebben;
- van een infectie worden verdacht;
- een echte infectie hebben.

Wanneer een pasgeboren baby binnen 3 dagen na de geboorte door een infectie ziek wordt, spreken wij van een early-onset neonatale infectie of een vroege vorm van een infectie bij een pasgeboren baby. Deze infectie kan mild verlopen, maar ook ernstig waardoor soms beademing of bloeddruk verhogende medicijnen nodig zijn. De ziekte kan zich snel ontwikkelen, soms binnen enkele uren. Het komt zelfs voor dat de ziekte slecht afloopt, ondanks snelle behandeling.

Het doel van deze folder is om belangrijke informatie te geven over deze infectie, welke risicofactoren er zijn, hoe deze infectie is te herkennen en wat de behandelmogelijkheden zijn. De richtlijn geeft zorgverleners adviezen over het voorkomen en behandelen van deze vroege vorm van infecties bij baby's. Een richtlijn is geen wettelijk voorschrift. Een zorgverlener kan daarom op basis van argumenten besluiten van de richtlijn af te wijken.

Early-onset neonatale infectie

Een early-onset neonatale infectie ontstaat nogal eens onverwacht. Tijdens de zwangerschap of de bevalling zijn er niet altijd aanwijzingen voor een verhoogde kans op deze ziekte. Soms weten wij wel van tevoren dat de baby een verhoogde kans heeft. Hierover later meer. Belangrijke bacteriën die deze vroege infecties bij pasgeboren baby's kunnen geven zijn: groep B streptokokken (GBS) en *Escherichia coli*. GBS komen voor bij één op de vijf zwangere vrouwen, zonder dat zij hiervan klachten hebben, zgn. draagsters. Deze vrouwen dragen deze bacteriën dan bij zich in de vagina (schede). Dat kan meestal geen kwaad, maar een klein aantal baby's wordt ziek. Naast GBS kunnen ook andere bacteriën deze vroege vorm van een infectie bij baby's geven.

Risicofactoren op een infectie

- *Antibiotische behandeling tijdens de bevalling*

Tijdens de zwangerschap of bevalling kunnen er risicofactoren bestaan die de kans op deze infectie vergroten. Twee risicofactoren voor GBS-infecties zijn:

- een eerder kind met GBS-ziekte en/of
- een blaasontsteking door GBS in de huidige zwangerschap.

Dan wordt geadviseerd om de zwangere tijdens de bevalling antibiotica te geven, de zgn. GBS-profylaxe (voorkeur penicilline). Ook kan bij een vroeggeboorte GBS-profylaxe worden overwogen als er sprake is van langdurig gebroken vliezen en een onbekende GBS-dragerschap.

Onderzoek naar GBS wordt in Nederland niet standaard bij elke zwangere gedaan. Als tijdens de zwangerschap echter bij een uitstrijkje bij toeval een GBS wordt gevonden zal in overleg met de zwangere worden overwogen om profylaxe te geven. De uiteindelijke beslissing ligt bij de zwangere.

Screening op GBS-dragerschap wordt in ieder geval geadviseerd bij dreigende vroeggeboorte. Als er sprake is geweest van GBS-dragerschap in een voorgaande zwangerschap, kan in overleg met de zwangere een GBS-screening tussen de 35ste en de 37ste zwangerschapsweek worden overwogen. Als opnieuw GBS-dragerschap wordt vastgesteld kan door de zwangere voor GBS-profylaxe worden gekozen. Tevens kan bij een volgende zwangerschap GBS-screening worden overwogen als een eerder kind kort na de geboorte ernstig ziek (infectie) is geworden zonder duidelijke oorzaak (bacterie).

Ondanks deze GBS-profylaxe, die aan de barendende vrouw is gegeven, is er nog steeds een kleine kans op een infectie bij de baby. Daarnaast kunnen ook andere bacteriën zoals *E. coli* nog een infectie geven.

- *Antibiotische behandeling van de baby*

Na de geboorte zal tot antibiotische behandeling van de baby op basis van risicofactoren en/of ziekteverschijnselen worden besloten. Als één van de 2 laatstgenoemde onderstaande risicofactoren aanwezig is (onderstreept), wordt een behandeling met antibiotica bij de baby aanbevolen. Voor de ziekteverschijnselen geldt dat een goede observatie om een infectie te herkennen van belang is. Als er ten minste 2 risicofactoren (niet onderstreept) en/of ziekteverschijnselen aanwezig zijn wordt ook een behandeling met antibiotica geadviseerd.

De volgende risicofactoren op een infectie bij de baby zijn van belang:

- ✓ een eerder kind met GBS-ziekte;
- ✓ een vroeggeboorte (zwangerschapsduur minder dan 37 weken);
- ✓ langdurig gebroken vliezen (langer dan 18-24 uur);
- ✓ temperatuurverhoging van de moeder tijdens de bevalling (>38°C);
- ✓ dragerschap van GBS bij de moeder tijdens de huidige zwangerschap;
- ✓ tekenen van een ernstige infectie zoals een bloedvergiftiging bij de moeder rondom de bevalling;
- ✓ verdenking of bewezen infectie bij een ander kind in het geval van een meerlingzwangerschap.

Het herkennen van een early-onset neonatale infectie

Een baby kan langzaam of soms heel snel ziek worden. Als zij ziek zijn, kunnen zij:

- ✓ een grauwe kleur hebben;
- ✓ een ander gedrag laten zien (bijvoorbeeld ontroostbaar huilen of lusteloosheid);
- ✓ slecht drinken;
- ✓ een te lage (lager dan 36°C) of te hoge (hoger dan 38°C) lichaamstemperatuur hebben;
- ✓ snel of kreunend ademen waarbij de neusvleugels bewegen.

Deze klachten worden bij een baby gezien als alarmsignalen. Het is dan noodzakelijk om snel contact met een zorgverlener te zoeken.

Er is niet altijd sprake van een (ernstige) infectie. Echter, als een arts vermoedt dat een baby een infectie heeft volgt er altijd een opname, nader onderzoek en behandeling met antibiotica. Dit nader onderzoek bestaat uit o.a. een bloedkweek en bloedonderzoek. Het kan ook nodig zijn om een ruggenprik te verrichten. Er kan dan worden gekeken of er sprake is van een hersenvliesontsteking.

Welke behandelingen zijn er bij een (mogelijke) early-onset infectie?

Als de baby een verhoogd risico op een infectie heeft, van een infectie wordt verdacht of een echte infectie heeft zal de arts de ouders / vertegenwoordigers informeren en de behandeling met antibiotica bespreken.

De duur van de behandeling met antibiotica bedraagt minstens 36-48 uur. Daarna wordt beoordeeld hoe waarschijnlijk een infectie is. Als een infectie onwaarschijnlijk is worden de antibiotica gestopt. Als in de bloedkweek of in de kweek van het hersenvocht wel een bacterie wordt gevonden is de behandeling langer. De duur van de antibioticabehandeling is afhankelijk van de aard van de infectie (bloedvergiftiging [sepsis], hersenvliesontsteking [meningitis] of longontsteking [pneumonie]) en welke bacterie wordt gevonden. De duur van de behandeling bij een bewezen sepsis is 7-14 dagen. Wordt er een hersenvliesontsteking vastgesteld dan is de behandelingsduur met antibiotica 2-3 weken.

Vragen

Heeft u vragen? Stel deze dan aan de behandelend arts of verloskundige. Wij vinden het belangrijk dat, als uw kind een infectie heeft of de kans heeft om een infectie te krijgen, u goed begrijpt wat er aan de hand is en wat de mogelijkheden zijn.

7 REFERENTIES

1. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antibiotics for early-onset neonatal infection. Antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. 2012.
2. Trijbels-Smeulders M, de Jonge GA, Pasker-de Jong PC, Gerards LJ, Adriaanse AH, van Lingen RA, et al. Epidemiology of neonatal group B streptococcal disease in the Netherlands before and after introduction of guidelines for prevention. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(4):F271-6.
3. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(1):F4-8.
4. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(1):F9-F14.
5. Bekker V, Bijlisma MW, van de Beek D, Kuijpers TW, van der Ende A. Incidence of invasive group B streptococcal disease and pathogen genotype distribution in newborn babies in the Netherlands over 25 years: a nationwide surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1083-9.
6. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). Richtlijn: perinatale groep-B-streptokokken (GBS-)ziekte. 2012.
7. AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) II Instrument. 2013.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
9. Colicchia LC, Lauderdale DS, Du H, Adams M, Hirsch E. Recurrence of group B streptococcus colonization in successive pregnancies. *J Perinatol.* 2015;35(3):173-6.
10. Lin FY, Brenner RA, Johnson YR, Azimi PH, Philips JB, 3rd, Regan JA, et al. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(6):1204-10.
11. Schrag SJ, Verani JR. Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. *Vaccine.* 2013;31 Suppl 4:D20-6.
12. The Netherlands Perinatal Registry Trends 1999-2012. Utrecht: Stichting Perinatale Registratie Nederland, 2013.
13. Heesen M, Klor S, Rossaint R, Straube S, Van de Velde M. Labour epidural analgesia and anti-infectious management of the neonate: a meta-analysis. *J Perinat Med.* 2012.
14. Sharma SK, Rogers BB, Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ. A randomized trial of the effects of antibiotic prophylaxis on epidural-related fever in labor. *Anesth Analg.* 2014;118(3):604-10.
15. Philip J, Alexander JM, Sharma SK, Leveno KJ, McIntire DD, Wiley J. Epidural analgesia during labor and maternal fever. *Anesthesiology.* 1999;90(5):1271-5.
16. Gonen R, Korobochka R, Degani S, Gaitini L. Association between epidural analgesia and intrapartum fever. *Am J Perinatol.* 2000;17(3):127-30.
17. Kaul B, Vallejo M, Ramanathan S, Mandell G. Epidural labor analgesia and neonatal sepsis evaluation rate: a quality improvement study. *Anesth Analg.* 2001;93(4):986-90.

18. Lieberman E, Lang JM, Frigoletto F, Jr., Richardson DK, Ringer SA, Cohen A. Epidural analgesia, intrapartum fever, and neonatal sepsis evaluation. *Pediatrics*. 1997;99(3):415-9.
19. Campbell D, Halpern S, Muir H, Breen T, Blanchard W. Maternal intrapartum fever and neonatal sepsis. *Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology* 2009. p. 9905:A9.
20. Wassen MM, Winkens B, Dorssers EM, Marcus MA, Moonen RM, Roumen FJ. Neonatal sepsis is mediated by maternal fever in labour epidural analgesia. *J Obstet Gynaecol*. 2014;34(8):679-83.
21. Daniels J, Gray J, Pattison H, Roberts T, Edwards E, Milner P, et al. Rapid testing for group B streptococcus during labour: a test accuracy study with evaluation of acceptability and cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2009;13(42):1-154, iii-iv.
22. Haberland CA, Benitz WE, Sanders GD, Pietzsch JB, Yamada S, Nguyen L, et al. Perinatal screening for group B streptococci: cost-benefit analysis of rapid polymerase chain reaction. *Pediatrics*. 2002;110(3):471-80.
23. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014:1-17.
24. El Helali N, Giovangrandi Y, Guyot K, Chevet K, Gutmann L, Durand-Zaleski I. Cost and effectiveness of intrapartum group B streptococcus polymerase chain reaction screening for term deliveries. *Obstet Gynecol*. 2012;119(4):822-9.
25. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns \geq 34 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2014;133(1):30-6.
26. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1155-63.
27. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal sepsis workups in infants \geq 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics*. 2000;106(2 Pt 1):256-63.
28. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics*. 2015;135(4):617-26.
29. Metsala J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and postnatal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):137-45.
30. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, Group OC. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet*. 2001;357(9261):979-88.
31. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159(5):720-5.
32. Auriti C, Rava L, Di Ciommo V, Ronchetti MP, Orzalesi M. Short antibiotic prophylaxis for bacterial infections in a neonatal intensive care unit: a randomized controlled trial. *J Hosp Infect*. 2005;59(4):292-8.
33. Hammerberg O, Kurnitzki C, Watts J, Rosenbloom D. Randomized trial using piperacillin versus ampicillin and amikacin for treatment of premature neonates with risk factors for sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989;8(3):241-4.
34. Hammerschlag MR, Chandler JW, Alexander ER, English M, Chiang WT, Koutsky L, et al. Erythromycin ointment for ocular prophylaxis of neonatal chlamydial infection. *JAMA*. 1980;244(20):2291-3.
35. Patel DM, Rhodes PG, LeBlanc MH, Graves GR, Glick C, Morrison J. Role of postnatal penicillin prophylaxis in prevention of neonatal group B streptococcus infection. *Acta Paediatr*. 1999;88(8):874-9.

36. Pyati SP, Pildes RS, Jacobs NM, Ramamurthy RS, Yeh TF, Raval DS, et al. Penicillin in infants weighing two kilograms or less with early-onset Group B streptococcal disease. *N Engl J Med.* 1983;308(23):1383-9.
37. Siegel JD, McCracken GH, Jr., Threlkeld N, DePasse BM, Rosenfeld CR. Single-dose penicillin prophylaxis of neonatal group-B-streptococcal disease. *Lancet.* 1982;1(8287):1426-30.
38. Heath PT, Jardine LA. Neonatal infections: group B streptococcus. *Clin Evid (Online).* 2014;2014.
39. Ungerer RL, Lincetto O, McGuire W, Saloojee H, Gulmezoglu AM. Prophylactic versus selective antibiotics for term newborn infants of mothers with risk factors for neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(4):CD003957.
40. Woodgate P, Flenady V, Steer P. Intramuscular penicillin for the prevention of early onset group B streptococcal infection in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(3):CD003667.
41. Gerard P, Verghote-D'Hulst M, Bachy A, Duhaut G. Group B streptococcal colonization of pregnant women and their neonates. Epidemiological study and controlled trial of prophylactic treatment of the newborn. *Acta Paediatr Scand.* 1979;68(6):819-23.
42. Wolf RL, Olinsky A. Prolonged rupture of fetal membranes and neonatal infections. *S Afr Med J.* 1976;50(15):574-6.
43. Ansong AK, Smith PB, Benjamin DK, Clark RH, Li JS, Cotten CM, et al. Group B streptococcal meningitis: cerebrospinal fluid parameters in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Early Hum Dev.* 2009;85(10 Suppl):S5-7.
44. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics.* 2006;117(4):1094-100.
45. Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clin Chem.* 2001;47(6):1016-22.
46. Mukherjee A, Ramalingaiah B, Kennea N, Duffy DA. Management of neonatal early onset sepsis (CG149): compliance of neonatal units in the UK with NICE recommendations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(2):F185.
47. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2002;347(4):240-7.
48. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics.* 2011;127(5):817-26.
49. Agarwal G, Rastogi A, Pyati S, Wilks A, Pildes RS. Comparison of once-daily versus twice-daily gentamicin dosing regimens in infants \geq 2500 g. *J Perinatol.* 2002;22(4):268-74.
50. de Alba Romero C, Gomez Castillo E, Manzanares Secades C, Rodriguez Lopez J, Arreaza Lopez L, Saenz Valiente P. Once daily gentamicin dosing in neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(12):1169-71.
51. Hayani KC, Hatzopoulos FK, Frank AL, Thummala MR, Hantsch MJ, Schatz BM, et al. Pharmacokinetics of once-daily dosing of gentamicin in neonates. *J Pediatr.* 1997;131(1 Pt 1):76-80.
52. Isemann BT, Kotagal UR, Mashni SM, Luckhaupt EJ, Johnson CJ. Optimal gentamicin therapy in preterm neonates includes loading doses and early monitoring. *Ther Drug Monit.* 1996;18(5):549-55.
53. Itsarayoungyuen S, Riff L, Schauf V, Hamilton L, Otrembiak J, Vidyasagar D. Tobramycin and gentamicin are equally safe for neonates: results of a double-blind randomized trial with quantitative assessment of renal function. *Pediatr Pharmacol (New York).* 1982;2(2):143-55.

54. Langhendries JP, Battisti O, Bertrand JM, Francois A, Darimont J, Ibrahim S, et al. Once-a-day administration of amikacin in neonates: assessment of nephrotoxicity and ototoxicity. *Dev Pharmacol Ther.* 1993;20(3-4):220-30.
55. Mercado MC, Brodsky NL, McGuire MK, Hurt H. Extended interval dosing of gentamicin in preterm infants. *Am J Perinatol.* 2004;21(2):73-7.
56. Metsvaht T, Ilmoja ML, Parm U, Maipuu L, Merila M, Lutsar I. Comparison of ampicillin plus gentamicin vs. penicillin plus gentamicin in empiric treatment of neonates at risk of early onset sepsis. *Acta Paediatr.* 2010;99(5):665-72.
57. Metsvaht T, Oselin K, Ilmoja ML, Anier K, Lutsar I. Pharmacokinetics of penicillin G in very-low-birth-weight neonates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(6):1995-2000.
58. Miall-Allen VM, Whitelaw AG, Darrell JH. Ticarcillin plus clavulanic acid (Timentin) compared with standard antibiotic regimes in the treatment of early and late neonatal infections. *Br J Clin Pract.* 1988;42(7):273-9.
59. Muller AE, DeJongh J, Bult Y, Goessens WH, Mouton JW, Danhof M, et al. Pharmacokinetics of penicillin G in infants with a gestational age of less than 32 weeks. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(10):3720-5.
60. Parm U, Metsvaht T, Sepp E, Ilmoja ML, Pisarev H, Pauskar M, et al. Impact of empiric antibiotic regimen on bowel colonization in neonates with suspected early onset sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(7):807-16.
61. Rastogi A, Agarwal G, Pyati S, Pildes RS. Comparison of two gentamicin dosing schedules in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(3):234-40.
62. Skopnik H, Wallraf R, Nies B, Troster K, Heimann G. Pharmacokinetics and antibacterial activity of daily gentamicin. *Arch Dis Child.* 1992;67(1 Spec No):57-61.
63. Snelling S, Hart CA, Cooke RW. Ceftazidime or gentamicin plus benzylpenicillin in neonates less than forty-eight hours old. *J Antimicrob Chemother.* 1983;12 Suppl A:353-6.
64. Metsvaht T, Ilmoja ML, Parm U, Merila M, Maipuu L, Muursepp P, et al. Ampicillin versus penicillin in the empiric therapy of extremely low-birthweight neonates at risk of early onset sepsis. *Pediatr Int.* 2011;53(6):873-80.
65. van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Macicolek MA, Flier A, Krediet TG. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology.* 2010;97(1):22-8.
66. Engle WD, Jackson GL, Sendelbach D, Ford D, Olesen B, Burton KM, et al. Neonatal pneumonia: comparison of 4 vs 7 days of antibiotic therapy in term and near-term infants. *J Perinatol.* 2000;20(7):421-6.
67. Engle WD, Jackson GL, Sendelbach DM, Stehel EK, Ford DM, McHugh KM, et al. Pneumonia in term neonates: laboratory studies and duration of antibiotic therapy. *J Perinatol.* 2003;23(5):372-7.
68. Stocker M, Fontana M, El Helou S, Wegscheider K, Berger TM. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology.* 2010;97(2):165-74.
69. Biondi EA, Mischler M, Jerardi KE, Statile AM, French J, Evans R, et al. Blood culture time to positivity in febrile infants with bacteremia. *JAMA Pediatr.* 2014;168(9):844-9.
70. Guerti K, Devos H, Ieven MM, Mahieu LM. Time to positivity of neonatal blood cultures: fast and furious? *J Med Microbiol.* 2011;60(Pt 4):446-53.
71. Jardine L, Davies MW, Faoagali J. Incubation time required for neonatal blood cultures to become positive. *J Paediatr Child Health.* 2006;42(12):797-802.
72. Stocker M, Hop WC, van Rossum AM. Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPInS): Effect of Procalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: A multi-centre randomized superiority and non-inferiority Intervention Study. *BMC Pediatr.* 2010;10:89.

73. de Hoog M, Mouton JW, Schoemaker RC, Verduin CM, van den Anker JN. Extended-interval dosing of tobramycin in neonates: implications for therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71(5):349-58.
74. de Hoog M, Schoemaker RC, Mouton JW, van den Anker JN. Tobramycin population pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;62(4):392-9.
75. Valitalo PA, van den Anker JN, Allegaert K, de Cock RF, de Hoog M, Simons SH, et al. Novel model-based dosing guidelines for gentamicin and tobramycin in preterm and term neonates. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(7):2074-7.

**Preventie en behandeling van
early-onset neonatale infecties
BIJLAGEN**

8 BIJLAGEN

8.1 BIJLAGE 1: Overzicht van alle door werkgroepleden aangedragen knelpunten

Algemeen

- Geen optimale communicatie zorgverleners
- Onbekendheid richtlijn GBS-ziekte

Symptomen

- Duur observatie bij eventuele risicofactoren
- Verwijzing PROM
- Is maternale koorts bij epidurale analgesie een risicofactor?

Diagnostiek

- Sneltest GBS
- Wanneer LP geïndiceerd, timing

Behandeling moeder

- Welk antibioticum heeft de voorkeur ter behandeling van (vermoeden op) intra-uteriene infectie?
- Wanneer dient durante partu gestart te worden met een antibiotische behandeling?
- Voorkomt antibiotische behandeling van de moeder tijdens de baring neonatale sepsis?

Behandeling kind

- Keuze empirische behandeling, uniformering?
- Stopcriteria antibiotische therapie, duur behandeling bij verdenking infectie
- Invloed van antepartum antibiotica op duur behandeling kind
- Is het nodig doseringsinterval tussen giften aminoglycosiden te verkorten bij ziek kind?

8.2 BIJLAGE 2: Zoekverantwoording

8.2.1 BIJLAGE 2a: maternale koorts bij epidurale analgesie

Uitgangsvraag: Is maternale koorts bij epidurale analgesie een risicofactor voor neonatale sepsis	
Database(s): Medline	Datum: 17 juni 2014
Periode: 1994-heden	Talen: E

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp Sepsis/ (91874) 2 (blood adj3 poison*).ti,ab. (302) 3 (sepsis or septic?emi\$ or septic).ti,ab. (104147) 4 1 or 2 or 3 (156401)	177
1994-juni 2014	5 exp INFANT, NEWBORN/ (495543) 6 (newborn\$ or neonat\$).ti,ab. (290161) 7 exp Infant, Newborn, Diseases/ (141599) 8 5 or 6 or 7 (676993) 9 4 or 8 (816375)	
Engels	10 (Epidural analgesia during labor and maternal fever).m_titl. (2) 11 9 and 10 (2) 12 "Analgesia, Epidural"/ or exp anesthesia, epidural/ (18076) 13 ((Epidural adj3 analge*) or an?est*).ti,ab. (347213) 14 ((labor or obstetrical) adj3 analge*).ti,ab. (1766) 15 12 or 13 or 14 (352989) 16 Fever/ (30801) 17 (fever* or pyrexia*).ti,ab. (125982) 18 (temperature adj3 elevat*).ti,ab. (7511) 19 16 or 17 or 18 (148277) 20 9 and 15 and 19 (260) 21 find similar to Epidural analgesia during labor and maternal fever. (907) 22 from 21 keep 2-13 (12) 23 20 and 22 (9) 24 4 and 22 (4) 25 22 not 24 (8) 26 15 and 19 and 4 (147) 27 pregnan*.ti. (176008) 28 pregnan*.ti,ab. (369624) 29 15 and 19 and 28 (101) 30 9 and 15 and 19 (260) 31 limit 30 to (yr="1994 -Current" and english) (177) 32 4 and 8 and 15 and 19 (40) 33 31 not 32 (139) – in bestand rest 34 limit 32 to (yr="1994 -Current" and english) (38) – in bestand smal	

8.2.2 BIJLAGE 2b: lumbaalpunctie

Uitgangsvraag: Dient een lumbaalpunctie te worden gedaan voorafgaand aan behandeling bij neonaten met symptomen en neonaten met significante risicofactoren zonder symptomen?	
Database(s): Medline, Embase, Cochrane	Datum: 28-04-2014
Periode: 2010-heden	Talen: geen beperking

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp Sepsis/ (90934) 2 (blood adj3 poison*).ti,ab. (303) 3 (sepsis or septic?emi\$ or septic).ti,ab. (103001) 4 1 or 2 or 3 (154811) 5 exp INFANT, NEWBORN/ (492363) 6 (newborn\$ or neonate\$).ti,ab. (177236) 7 exp Infant, Newborn, Diseases/ (140742) 8 5 or 6 or 7 (607526) 9 4 and 8 (15703) 10 SPINAL PUNCTURE/ (5089) 11 CEREBROSPINAL FLUID/an, mi [analysis, microbiology] (3094) 12 ((lumbar or spinal) adj3 (punctur\$ or tap\$ or drain\$)).ti,ab. (7645) 13 ((cerebrospinal fluid\$ or cerebro spinal fluid\$ or spinal fluid\$ or CSF) adj3 (exam\$ or analys\$ or test\$ or culture\$)).ti,ab. (11444) 14 10 or 11 or 12 or 13 (23309) 15 9 and 14 (370) 16 limit 15 to yr="2010 - 2014" (70) – 67 uniek	139
Embase (Elsevier)	'newborn sepsis'/exp/mj OR ((early NEAR/2 neonatal):ab,ti AND sepsis:ab,ti) OR (neonatal NEAR/2 septic*):ab,ti OR ('newborn'/exp OR newborn\$:ab,ti OR neonate\$:ab,ti OR 'newborn disease'/exp AND ((blood NEAR/3 poison*):ab,ti OR sepsis:ab,ti OR septicemi\$:ab,ti OR septicemi\$:ab,ti OR septic:ab,ti)) AND ('cerebrospinal fluid'/exp OR 'lumbar puncture'/exp OR ((lumbar OR spinal) NEAR/3 (punctur\$ OR tap\$ OR drain\$)):ab,ti OR (('cerebrospinal fluid' OR 'cerebro spinal fluid' OR 'spinal fluid' OR csf) NEAR/3 (exam\$ OR analys\$ OR test\$ OR culture\$)):ab,ti OR (('cerebrospinal fluids' OR 'cerebro spinal fluids' OR 'spinal fluids' OR csf) NEAR/3 (exam\$ OR analys\$ OR test\$ OR culture\$)):ab,ti) AND [embase]/lim AND [2010-2014]/py NOT 'conference abstract':it (88) – 72 uniek	
Cochrane Wiley)	#1 MeSH descriptor: [Sepsis] explode all trees #2 sepsis:ab,ti or septicemi\$:ab,ti or septicaemi\$:ab,ti or septic:ab,ti #3 (blood near/3 poison*):ab,ti #4 (#1 or #2 or #3) #5 newborn\$:ab,ti or neonate\$:ab,ti #6 #5 and #4 #7 ((early near/2 neonatal):ab,ti and sepsis:ab,ti) or (neonatal near/2 septic*):ab,ti #8 #6 or #7 Publication Date from 2010 to 2014 #9 MeSH descriptor: [Cerebrospinal Fluid] explode all trees #10 MeSH descriptor: [Spinal Puncture] explode all trees #11 ((lumbar or spinal) near/3 (punctur\$ or tap\$ or drain\$)):ab,ti or (('cerebrospinal fluid' or 'cerebro spinal fluid' or 'spinal fluid' or csf) near/3 (exam\$ or analys\$ or test\$ or culture\$)):ab,ti or (('cerebrospinal fluids' or 'cerebro spinal fluids' or 'spinal fluids' or csf) near/3 (exam\$ or analys\$ or test\$ or culture\$)):ab,ti #12 #9 or #10 or #11 #13 #8 and #12 1 referentie, 0 uniek	

8.2.3 BIJLAGE 2c: keuze empirische therapie

Uitgangsvraag: Wat is de optimale behandeling met antibiotica bij verdenking op early-onset neonatal infectie	
Database(s): Medline, Embase, Cochrane	Datum: 08-05-2014
Periode: 2011-heden	Talen: E N

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp Sepsis/ (91268)	429
	2 (blood adj3 poison*).ti,ab. (303)	
	3 (sepsis or septic?emi\$ or septic).ti,ab. (103343)	
	4 1 or 2 or 3 (155298)	
2011-mei 2014	5 exp INFANT, NEWBORN/ (493454)	
	6 (newborn\$ or neonate\$.ti,ab. (177682)	
	7 exp Infant, Newborn, Diseases/ (141068)	
	8 5 or 6 or 7 (608936)	
	9 4 and 8 (15751)	
	10 Anti-Bacterial Agents/ (234295)	
	11 Antibiotic Prophylaxis/ (8607)	
	12 (antibiotic adj3 (treatment\$ or therap\$ or regimen\$ or prophylaxis)).ti,ab. (48791)	
	13 exp Penicillins/ (68358)	
	14 Aminoglycosides/ (9176)	
	15 exp Aminoglycosides/ (126749)	
	16 Glycopeptides/ (7580)	
	17 exp Cephalosporins/ (36421)	
	18 exp Carbapenems/ (7164)	
	19 PENICILLIN G/ or AMPICILLIN/ or AMOXICILLIN/ or AMOXICILLIN-POTASSIUM CLAVULANATE COMBINATION/ or AZLOCILLIN/ or MEZLOCILLIN/ or PIPERACILLIN/ or PIVAMPICILLIN/ or TALAMPICILLIN/ or CARBENICILLIN/ or CARFECILLIN/ or PENICILLIN G BENZATHINE/ or PENICILLIN G PROCAINE/ or SULBENICILLIN/ (33817)	
	20 (benzyl adj penicillin\$.ti,ab. (320)	
	21 floxacillin.ti,ab. (13)	
	22 ERYTHROMYCIN/ or AZITHROMYCIN/ (15694)	
	23 (cefuroxime or cefotaxime or ceftazidime or ceftriaxone).ti,ab. (19531)	
	24 METRONIDAZOLE/ (10828)	
	25 vancomycin.ti,ab. (18040)	
	26 ("co-amoxiclav" or augmentin).ti,ab. (937)	
	27 (gentamicin or amikacin or tobramycin).ti,ab. (27087)	
	28 meropenem.ti,ab. (3317)	
	29 "anti bacterial\$.ti,ab. (1585)	
	30 antibiotic\$.ti. (73174)	
	31 penicillin\$.ti. (20514)	
	32 (penicillin g or ampicillin or amoxicillin or "amoxicillin-potassium clavulanate combination" or azlocillin or mezlocillin or piperacillin or pivampicillin or talampicillin or carbenicillin or carfecillin or sulbenicillin).ti,ab. (36994)	
	33 (erythromycin or azithromycin).ti,ab. (21113)	
	34 cephalosporin\$.ti,ab. (2)	
	35 metronidazole.ti,ab. (11882)	
	36 glycopeptide\$.ti,ab. (8773)	
	37 carbapenem\$.ti,ab. (6168)	
	38 or/10-37 (494299)	
	39 9 and 38 (3552)	
	40 limit 39 to yr="2011 -Current" (525)	
	41 limit 40 to (english language and (dutch or english)) (476)	
	42 (animal\$ or veterinary).tw,jn. (845691)	
	43 41 not 42 (472)	
	44 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review/")) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (207223)	
	45 43 and 44 (23) - 20 uniek	
	46 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or	

	<p>Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1359138) 47 43 and 46 (77) 48 47 not 45 (62) – 54 uniek</p>	
Embase (Elsevier)	<p>'newborn sepsis'/exp/mj OR 'newborn sepsis' OR ((early NEAR/2 neonatal):ab,ti AND sepsis:ab,ti) OR (neonatal NEAR/2 septic*):ab,ti OR ('newborn'/exp OR 'newborn' OR newborn\$:ab,ti OR neonate\$:ab,ti OR 'newborn disease'/exp OR 'newborn disease' AND ((blood NEAR/3 poison*):ab,ti OR sepsis:ab,ti OR septicemi\$:ab,ti OR septicemi\$:ab,ti OR septic:ab,ti)) AND ('antibiotic therapy'/exp/mj OR 'antibiotic agent'/exp/mj OR 'antibiotic prophylaxis'/exp OR ((antibiotic\$ OR anti?bacterial) NEAR/3 (treatment\$ OR therap\$ OR regimen\$ OR prophylaxis)):ab,ti OR 'penicillin derivative'/exp/mj OR penicillin\$:ab,ti OR erythromycin:ab,ti OR azithromycin:ab,ti OR 'cephalosporin derivative'/exp/mj OR 'metronidazole'/exp/mj OR 'polypeptide antibiotic agent'/exp/mj OR vancomycin:ab,ti OR 'co-amoxiclav':ab,ti OR augmentin:ab,ti OR gentamicin:ab,ti OR amikacin:ab,ti OR tobramycin:ab,ti OR meropenem:ab,ti OR 'carbapenem derivative'/exp/mj) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de (43) – 14 uniek AND ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it NOT ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp)), (130) – 27 uniek</p>	
Cochrane (Wiley)	<p>#1 MeSH descriptor: [Sepsis] explode all trees #2 sepsis:ab,ti or septicemi\$:ab,ti or septicemi\$:ab,ti or septic:ab,ti #3 (blood near/3 poison*):ab,ti #4 (#1 or #2 or #3) #5 newborn\$:ab,ti or neonate\$:ab,ti #6 #5 and #4 #7 ((early near/2 neonatal):ab,ti and sepsis:ab,ti) or (neonatal near/2 septic*):ab,ti #8 #6 or #7 Publication Date from 2011 to 2014 27 SR, 81 trials Uniek: 23 SR en 49 trials</p>	

8.3 BIJLAGE 3: Evidence tabellen

8.3.1 BIJLAGE 3a: Evidence tabel uitgangsvraag maternale koorts bij epidurale analgesie

Study	Method	Patient(characteristics)	Intervention	Results primary outcome	Other remarks
Sharma (2014)	<p><u>Design</u> Double-blind placebo-controlled trial</p> <p><u>Source of funding</u> Departments of anesthesiology and pain management an obstetrics and gynecology at the University of Texas.</p> <p><u>Setting</u> University hospital</p> <p><u>Sample size</u> N=400</p> <p><u>Duration</u> June 2002 - December 2005</p>	Table 1 of the article. There were no significant differences between the study groups with the exception that there were significantly more African American women in the placebo than the cefoxitin arm.	Cefotixin 2 g or placebo immediately preceding initiation of epidural labor analgesia.	<p>Approximately half of each study group had placental neutrophilic inflammation, but administration of cefoxitin had no significant effect on any grade of neutrophilic inflammation 45% for cefoxitin and 48% for placebo, $p=0.703$; $RD=3\%$ [95% CI -13% to 19%]).</p> <p>Fever developed significantly more often in the women with placental neutrophilic inflammation compared with those without such inflammation (73/158 vs 33/144, $p<0.001$; $RD=23\%$ [95% CI=$13.0-34.0$]).</p> <p>Sepsis, defined as a positive blood culture, was not diagnosed in any of the infants, and there were no neonatal deaths.</p>	<p>Conclusions: Fever during labor epidural analgesia is associated with placental inflammation, but fever and placental inflammation were not reduced with antibiotic prophylaxis. This finding suggests that infection is unlikely to be the cause in its development.</p>

8.3.2 BIJLAGE 3b: Evidence tabel uitgangsvraag antibiotica

Study	Method	Patient(characteristics)	Intervention	Results primary outcome	Other remarks
Heath (2013)	<p><u>Design</u> Systematic review (BMJ, Clinical Evidence)</p> <p><u>Source of funding</u> ?</p> <p><u>Searched databases and date</u> Medline, Embase, Cochrane, November 2013</p> <p><u>Included study designs</u> RCTs and systematic reviews of RCTs</p> <p><u>Number of included studies</u> 5 studies</p>	<p><u>Early antibiotic prophylaxis versus monitoring and selective antibiotic treatment in asymptomatic infants born to mothers with risk factors for neonatal infection</u> 67 asymptomatic infants (1 RCT)</p> <p>49 asymptomatic infants (1 RCT)</p> <p><u>Early antibiotic prophylaxis versus monitoring and selective antibiotic treatment in low-birthweight, preterm infants</u> 1187 low-birthweight, preterm infants (1 RCT)</p>	<p>Routine early penicillin prophylaxis versus delayed penicillin</p> <p>Prophylactic antibiotics for 7 days versus monitoring/selective antibiotics if clinical evidence of sepsis</p> <p>Routine early penicillin prophylaxis versus monitoring</p>	<p>Rate of infection: no events (0/29 versus 0/38)</p> <p>Mortality: no events (0/29 vs 0/38)</p> <p>Infection: RR=0.12 (0.01-2.04) (0/24 versus 4/25)</p> <p>Mortality: no events (0/24 versus 0/25)</p> <p>Infection: RR=0.73 (0.32-1.62) (10/589 versus 15/598)</p> <p>Overall mortality: RR=0.78 (0.55-1.11) (49/589 versus 63/598)</p>	<p>Question: what are the effects of prophylactic treatment of asymptomatic neonates less than 7 days old with known risk factors for early-onset group B streptococcal infection?</p> <p>GRADE evaluation included.</p>

				Neonatal mortality in infants with early group B streptococcus infection: p=0.39 (6/10 versus 8/14)	
Metsvath (2011)	<p><u>Design</u> A subgroup analysis in a prospective, open label, cluster randomized study</p> <p><u>Source of funding</u> Estonian Science foundation, Target Financing, ESPID Small Grant Award</p> <p><u>Setting</u> Two third-level NICU in Estonia</p> <p><u>Sample size</u> n=36 versus 39</p> <p><u>Duration</u> From 2 August 2006 to November 2007</p>	ELBW neonates (birthweight <1000 g) at risk of early onset sepsis	Ampicillin and gentamicin (n=36) versus penicillin and gentamicin (n=39)	<p>Need for antibiotic change within 72h: -OR=1.5 (0.3-9.3)</p> <p>7 day all-cause mortality: -OR=0.9 (0.3-2.9) -n=7 versus n=8.</p> <p>NICU mortality <26 weeks GA: -OR=1.1 (0.5-2.7) -24% versus 21%</p>	

8.4 BIJLAGE 4: GRADE Evidence profile antibiotica

Author(s): LV

Date: 2012-05-09

Question: Should ampicillin and gentamicin vs penicillin and gentamicin be used for extremely low-birthweight neonates at risk of early onset sepsis?

Settings: neonates admitted to two third-level NICU in Estonia

Bibliography: Metsvath 2011

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ampicillin and gentamicin	Penicillin and gentamicin	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortality in 7 days												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency ²	no serious indirectness	serious ³	none	7/32 (21.9%)	8/39 (20.5%)	OR 0.9 (0.3 to 2.9)	17 fewer per 1000 (from 133 fewer to 223 more)	□□□□ LOW	CRITICAL
								0%		-		
NICU mortality <26 weeks GA												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency ²	no serious indirectness	serious ³	none	6/25 (24%)	13/62 (21%)	OR 1.14 (0.49 to 2.67)	23 more per 1000 (from 95 fewer to 205 more)	□□□□ LOW	CRITICAL
								0%		-		
Antibiotic change in 72h												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency ²	no serious indirectness	serious ³	none	4/36 (11.1%)	3/39 (7.7%)	OR 1.5 (0.3 to 9.3)	34 more per 1000 (from 53 fewer to 360 more)	□□□□ LOW	CRITICAL
								0%		-		

¹ Subgroup analysis.

² One study only.

³ 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

8.5 BIJLAGE 5: Summary of findings antibiotica

ampicillin and gentamicin compared to penicillin and gentamicin for extremely low-birthweight neonates at risk of early onset sepsis

Patient or population: patients with extremely low-birthweight neonates at risk of early onset sepsis

Settings: neonates admitted to two third-level NICU in Estonia

Intervention: ampicillin and gentamicin

Comparison: penicillin and gentamicin

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Penicillin and gentamicin	Ampicillin and gentamicin				
Mortality in 7 days	Study population		OR 0.9 (0.3 to 2.9)	71 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ^{1,2,3}	
	205 per 1000	188 per 1000 (72 to 428)				
	Moderate					
NICU mortality <26 weeks GA	Study population		OR 1.14 (0.49 to 2.67)	87 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ^{1,2,3}	
	210 per 1000	232 per 1000 (115 to 415)				
	Moderate					
Antibiotic change in 72h	Study population		OR 1.5 (0.3 to 9.3)	75 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ^{1,2,3}	
	77 per 1000	111 per 1000 (24 to 437)				
	Moderate					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

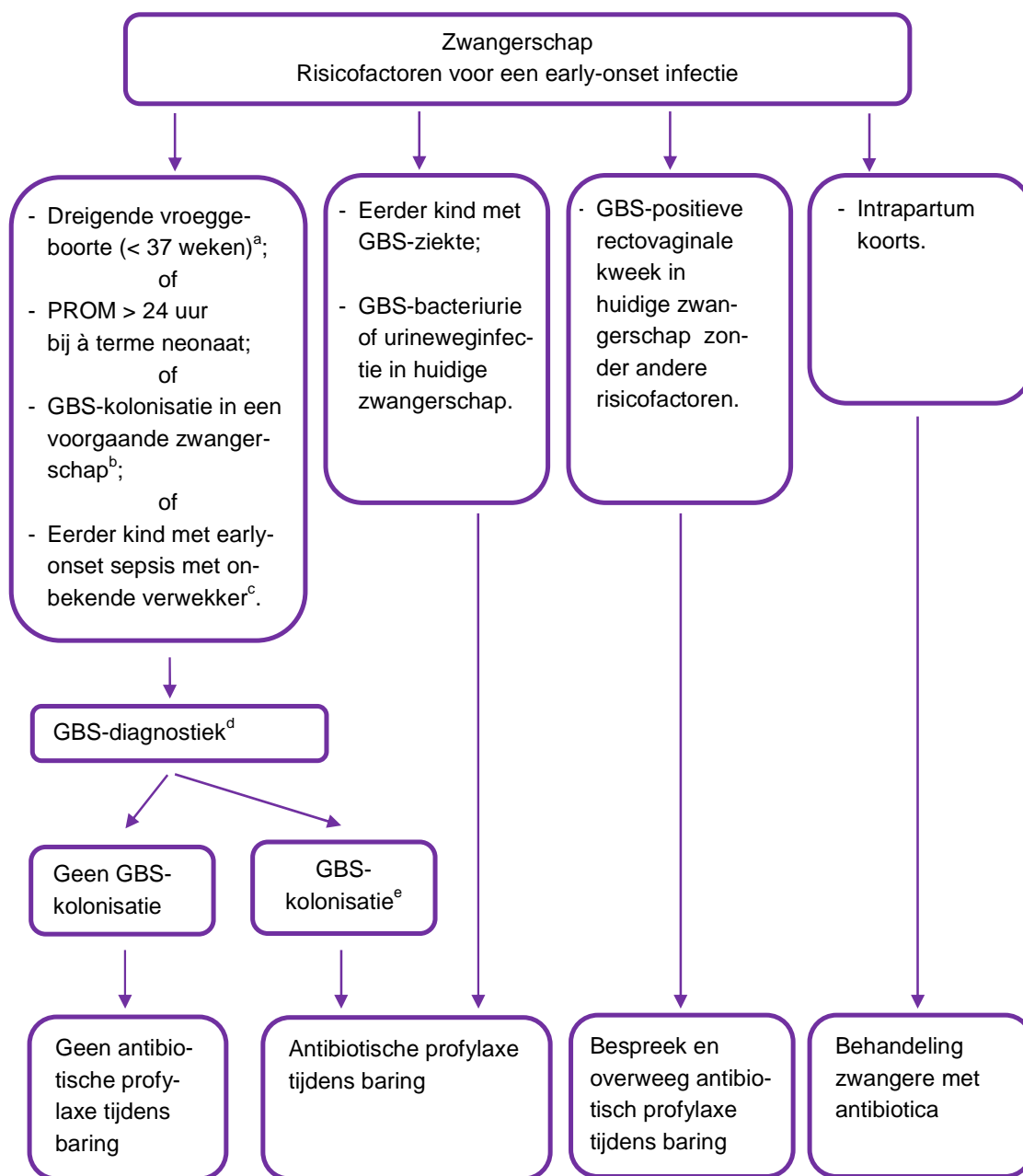
¹ Subgroup analysis.

² One study only.

³ 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

8.6 BIJLAGE 6: Schema's en tabellen

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 amenorrhoeëduur 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 overwegen bij een vroeggeboorte als er tevens sprake is van het voortijdig breken van de vliezen (ongeacht duur) en een onbekende GBS-status.

Tabel 2b: 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 3b: 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 aanlegstoornis, 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

