

## **GROEP B STREPTOKOKKEN POSITIEF, NEGATIEF?**

Consequenties en preventie van GBS-kolonisatie bij moeder en pasgeborene

Externe promotor: Mw. Valcke Valérie  
Interne promotor: Mw. Laureys Véronique  
Academiejaar: 2016 - 2017

Bachelorproef voorgedragen door:  
Malou Blom  
tot het bekomen van de graad van  
Bachelor in de Vroedkunde



## **GROEP B STREPTOKOKKEN POSITIEF, NEGATIEF?**

Consequenties en preventie van GBS-kolonisatie bij moeder en pasgeborene

Externe promotor: Mw. Valcke Valérie  
Interne promotor: Mw. Laureys Véronique  
Academiejaar: 2016 - 2017

Bachelorproef voorgedragen door:  
Malou Blom  
tot het bekomen van de graad van  
Bachelor in de Vroedkunde

## Abstract

| <b>Groep B Streptokokken positief, negatief?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Consequenties en preventie van GBS-kolonisatie bij moeder en pasgeborene                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                      |
| Promotiejaar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2017                                 |
| Student                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Malou Blom                           |
| Externe promotor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                      |
| Interne promotor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Véronique Laureys                    |
| Trefwoorden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | GBS, preventiestrategie, antibiotica |
| <p>Groep B streptokokken, <i>Streptococcus agalactiae</i>, zijn bacteriën die deel uitmaken van de transiënte flora van de mens. Bij 15-40% van de zwangere vrouwen kan men deze bacterie terugvinden in de gastro-intestinale tractus. In sommige gevallen verspreidt de bacterie zich van daaruit verder naar de urogenitale tractus. GBS kunnen bij zwangere vrouwen leiden tot bepaalde infecties zoals urineweg infecties, chorioamnionitis en endometritis.</p> <p>Ongeveer de helft van de GBS-positieve zwangere vrouwen zal de bacterie overdragen op haar kind wanneer dit door het vaginale geboortekanaal passeert. Van deze kinderen zal gemiddeld 1 à 2% een neonatale GBS-infectie ontwikkelen. Men verdeelt deze neonatale infecties in twee groepen: vroeg neonatale GBS (dag 0 t/m 6 na de geboorte) en laat neonatale GBS (dag 7 t/m 89 na de geboorte).</p> <p>Om de incidentie van neonatale GBS te doen dalen heeft men een aantal preventiestrategieën bedacht. Er wordt gesproken over de “screeningsstrategie”, de “risicofactorstrategie”, de “combinatiestrategie” en de “gemodificeerde risicofactorstrategie”. Alle vier de strategieën maken gebruik van intrapartum antibiotica profylaxe (IAP). Welke zwangere vrouwen dit toegediend krijgen verschilt per strategie. Aan deze preventiestrategieën zijn enkele voor- en nadelen verbonden.</p> <p>Door het wijdverspreide gebruik van antibiotica worden bacteriën steeds resistentier tegen deze medicatie. GBS zijn gevoelig voor penicilline G, men raadt daarom aan om dit antibioticum te gebruiken voor IAP. Bij 4 à 40 mensen op de 100.000 ziet men een door penicilline veroorzaakte anafylaxie. Vroedvrouwen dienen hierop bedacht te zijn.</p> <p>Vandaag de dag wordt er veel onderzoek gedaan naar alternatieve preventiestrategieën. Het vaginaal toedienen van chloorhexidine toont potentie maar zou verder onderzocht moeten worden. Er zijn al een aantal maternale GBS-vaccins die veilig lijken tijdens de zwangerschap en effectief neonatale GBS voorkomen maar deze zijn nog niet gelicentieerd. Men vermoedt dat orale probiotica een maternale GBS-kolonisatie kan verminderen maar het nut hiervan is nog niet aangetoond.</p> |                                      |

## Inhoudsopgave

|         |                                                                                                                              |    |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1       | WOORD VOORAF.....                                                                                                            | 7  |
| 2       | INLEIDING .....                                                                                                              | 8  |
| 3       | EEN KLEINE LES OVER GBS .....                                                                                                | 10 |
| 3.1     | Groep B Streptokokken, bacteriën .....                                                                                       | 10 |
| 3.2     | De aanwezigheid van GBS in de populatie .....                                                                                | 11 |
| 3.3     | De aanwezigheid van GBS bij zwangere vrouwen .....                                                                           | 12 |
| 4       | DE GEVOLGEN VAN EEN GBS-KOLONISATIE BIJ ZWANGERE VROUWEN EN PASGEBORENEN .....                                               | 13 |
| 4.1     | Gevolgen van een GBS-kolonisatie voor de zwangere vrouw .....                                                                | 13 |
| 4.1.1   | Inleiding .....                                                                                                              | 13 |
| 4.1.2   | Urineweginfecties ten gevolge van GBS .....                                                                                  | 13 |
| 4.1.2.1 | Asymptomatische bacteriurie .....                                                                                            | 13 |
| 4.1.2.2 | Cystitis .....                                                                                                               | 14 |
| 4.1.2.3 | Pyelonefritis .....                                                                                                          | 15 |
| 4.1.3   | Vaginitis ten gevolge van GBS .....                                                                                          | 15 |
| 4.1.4   | Chorioamnionitis ten gevolge van GBS .....                                                                                   | 16 |
| 4.1.5   | Endometritis ten gevolge van GBS .....                                                                                       | 16 |
| 4.1.6   | Bacteriëmie ten gevolge van GBS .....                                                                                        | 17 |
| 4.1.7   | Overige infecties ten gevolge van GBS .....                                                                                  | 18 |
| 4.1.8   | Foetale sterfte ten gevolge van een maternale GBS-kolonisatie .....                                                          | 18 |
| 4.1.9   | “Strippen” bij zwangere vrouwen met een GBS-kolonisatie .....                                                                | 19 |
| 4.1.10  | De taak van de vroedvrouw .....                                                                                              | 19 |
| 4.2     | Gevolgen van een GBS-kolonisatie voor de pasgeborene .....                                                                   | 20 |
| 4.2.1   | Inleiding .....                                                                                                              | 20 |
| 4.2.2   | Hoe GBS infecties veroorzaken in een pasgeborene .....                                                                       | 21 |
| 4.2.3   | Vroeg neonatale GBS .....                                                                                                    | 23 |
| 4.2.3.1 | Het voorkomen van vroeg neonatale GBS bij pasgeborenen .....                                                                 | 23 |
| 4.2.3.2 | Risicofactoren voor het ontwikkelen van vroeg neonatale GBS .....                                                            | 25 |
| 4.2.3.3 | Klinische tekenen van vroeg neonatale GBS .....                                                                              | 26 |
| 4.2.4   | Laat neonatale GBS .....                                                                                                     | 28 |
| 4.2.4.1 | Het voorkomen van laat neonatale GBS bij pasgeborenen .....                                                                  | 28 |
| 4.2.4.2 | Risicofactoren voor het ontwikkelen van laat neonatale GBS .....                                                             | 29 |
| 4.2.4.3 | Klinische tekenen van laat neonatale GBS .....                                                                               | 29 |
| 4.2.5   | Diagnostisering en de behandeling van vroeg en laat neonatale GBS .....                                                      | 30 |
| 4.2.5.1 | Management van pasgeborenen die klinische tekenen vertonen van neonatale sepsis .....                                        | 32 |
| 4.2.5.2 | Management van pasgeborenen die gezond ogen maar die wel een grotere kans hebben om vroeg neonatale GBS te ontwikkelen ..... | 34 |
| 4.2.5.3 | Management van pasgeborenen die gezond ogen en die een kleine kans hebben om vroeg neonatale GBS te ontwikkelen .....        | 34 |
| 4.2.6   | Lange termijn gevolgen van vroeg en laat neonatale GBS .....                                                                 | 35 |
| 4.2.7   | De taak van de vroedvrouw .....                                                                                              | 36 |

|            |                                                                                                        |           |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>5</b>   | <b>DE STRIJD TEGEN GBS: DE VERSCHILLENDE PREVENTIESTRATEGIEËN .....</b>                                | <b>39</b> |
| <b>5.1</b> | <b>Intrapartum antibiotica profylaxe, de basis van GBS-preventiestrategieën .....</b>                  | <b>39</b> |
| <b>5.2</b> | <b>Universele screeningsstrategie.....</b>                                                             | <b>40</b> |
| <b>5.3</b> | <b>Risicofactorstrategie .....</b>                                                                     | <b>41</b> |
| <b>5.4</b> | <b>Combinatiestrategie .....</b>                                                                       | <b>42</b> |
| <b>5.5</b> | <b>Gemodificeerde risicofactorstrategie .....</b>                                                      | <b>43</b> |
| <b>5.6</b> | <b>Resultaat van de preventiestrategieën.....</b>                                                      | <b>45</b> |
| <b>5.7</b> | <b>Het Belgische GBS-preventiebeleid .....</b>                                                         | <b>46</b> |
| <b>6</b>   | <b>EEN LES OVER ANTIBIOTICA EN HET GEBRUIK VAN DEZE MEDICATIE TER PREVENTIE VAN NEONATALE GBS.....</b> | <b>48</b> |
| <b>6.1</b> | <b>Inleiding.....</b>                                                                                  | <b>48</b> |
| <b>6.2</b> | <b>Het correcte antibioticum kiezen voor een behandeling.....</b>                                      | <b>48</b> |
| <b>6.3</b> | <b>Voor- en nadelen van een antibioticabehandeling ter preventie van GBS.....</b>                      | <b>50</b> |
| 6.3.1      | Antibioticaresistentie.....                                                                            | 50        |
| 6.3.2      | Anafylaxie .....                                                                                       | 51        |
| 6.3.3      | Schimmelinfecties.....                                                                                 | 52        |
| <b>6.4</b> | <b>De taak van de vroedvrouw .....</b>                                                                 | <b>52</b> |
| <b>7</b>   | <b>ALTERNATIEVE STRATEGIEËN OM GBS-KOLONISATIE TE DETECTEREN EN TE BEHANDELEN .....</b>                | <b>54</b> |
| <b>7.1</b> | <b>Een alternatieve test om GBS-kolonisatie bij zwangere vrouw vast te stellen.....</b>                | <b>54</b> |
| <b>7.2</b> | <b>Alternatieve preventiestrategieën van neonatale GBS .....</b>                                       | <b>54</b> |
| 7.2.1      | GBS-vaccin .....                                                                                       | 54        |
| 7.2.2      | Chloorhexidine.....                                                                                    | 56        |
| 7.2.3      | Probiotica.....                                                                                        | 57        |
| <b>8</b>   | <b>DISCUSSIE .....</b>                                                                                 | <b>58</b> |
| <b>9</b>   | <b>CONCLUSIE .....</b>                                                                                 | <b>61</b> |
| <b>10</b>  | <b>PRAKTIJKDEEL .....</b>                                                                              | <b>63</b> |
| <b>11</b>  | <b>LITERATUURLIJST .....</b>                                                                           | <b>64</b> |
| <b>12</b>  | <b>BIJLAGENLIJST .....</b>                                                                             | <b>70</b> |

## **1      Woord vooraf**

Ter afsluiting van drie jaar studie is dit eindwerk de laatste stap naar het behalen van mijn diploma Bachelor in de Vroedkunde. De weg hiernaartoe was behoorlijk hobbelig met hier en daar een (uitgebreide) omweg. Maar met deze bachelorproef is het einde (en een nieuw begin) dan toch in zicht.

Om te beginnen wil ik mijn ouders, Kees en Jet Blom, bedanken voor hun eeuwige geduld, de altijd enthousiaste aanmoedigingen, hun vertrouwen in mijn kunnen en de perfecte aanvoer van wijn op de momenten dat het nodig was. Maar ik wil hen vooral bedanken voor de vele malen dat zij dit werk voor mij hebben doorgelezen en gecorrigeerd.

Ook wil ik Yann Sinke, mijn partner, bedanken voor al zijn hulp met de lay-out van dit eindwerk en zijn prachtige ontwerp voor de website. Zonder hem was het praktijkdeel van deze bachelorproef nooit zo mooi geworden.

Verder wil ik Eefje Blom en Mathieu Delveaux bedanken dat ze mij toegang hebben gegeven tot de database van Uptodate. Dit heeft mij ontzettend geholpen met het vinden van betrouwbare bronnen.

Graag wil ik Jérôme Depriestre bedanken die zich waarschijnlijk niet bewust is van de hulp die hij geweest is bij het schrijven van dit eindwerk.

Jan Kaan (microbioloog) wil ik graag bedanken voor het nalezen van sommige delen van dit eindwerk en de uitleg bij vaktermen die mijn kennis te boven gingen.

Ondergetekende draagt de uiteindelijke verantwoordelijkheid voor deze bachelorproef en staat toe dat haar werk in de mediatheek van de hogeschool wordt opgeslagen, geraadpleegd en gefotokopieerd.

Goes, januari 2017

## 2 Inleiding

Het idee voor het onderwerp van deze bachelorproef is ontstaan in de wandelgangen van een verlosafdeling tijdens mijn allereerste stage verloskunde. Aan het einde van het eerste jaar van de opleiding vroedkunde is een student meestal enkel bekend met het normale fysiologische verloop van een zwangerschap, arbeid en een bevalling. Mijn kennis omtrent Groep B streptokokken (GBS) was dan ook nog niet erg uitgebreid. Voor zover ik wist, waren GBS bacteriën en moest ik voor een bevalling weten of een vrouw er drager van was of niet en zo ja, niet vergeten haar antibiotica toe te dienen. Dat veranderde toen ik mijn stagementor hoorde praten over een vroedvrouwenpraktijk in Gent waar een vroedvrouw zwangere vrouwen het advies gaf om orale probiotica te nemen tijdens hun zwangerschap om op deze manier een GBS-kolonisatie te voorkomen. Mijn interesse was gewekt... Als orale probiotica tijdens een zwangerschap een GBS-kolonisatie kunnen voorkomen, waarom neemt iedere zwangere vrouw deze dan niet in? Zo ontstond de originele onderzoeksvraag voor deze bachelorproef:

Hebben zwangere vrouwen die tijdens hun volledige zwangerschap orale probiotica innemen meer kans op een GBS-negatieve status ten tijde van de bevalling dan zwangere vrouwen die geen orale probiotica innemen gedurende hun volledige zwangerschap?

Deze eerste onderzoeksvraag leidde al snel tot andere onderzoeksvragen zoals de vraag of zwangere vrouwen die drager zijn van GBS meer kans hebben op infecties dan zwangere vrouwen die geen drager zijn van GBS. Men kan zich ook afvragen of zwangere vrouwen die drager zijn van GBS meer kans hebben dat hun ongebooren kind in utero sterft dan zwangere vrouwen die geen drager zijn van GBS?

GBS zijn bacteriën die zich bij sommige vrouwen in de gastro-intestinale tractus en/of in de urogenitale tractus bevinden. In België is het momenteel zo dat alle zwangere vrouwen tussen de 35<sup>e</sup> en 37<sup>e</sup> week van hun zwangerschap getest worden op de aanwezigheid van GBS. Zijn deze bacteriën aanwezig dan krijgen deze vrouwen antibiotica toegediend tijdens hun bevalling om te voorkomen dat zij deze bacterie overdragen op hun pasgeborenen. Bij sommige pasgeborenen kan een GBS-kolonisatie namelijk tot ernstige infecties leiden. Met het oog op het probleem van de opkomende antibioticaresistentie ben ik gaan nadenken over deze preventiestrategie. Hoeveel zwangere vrouwen krijgen dankzij dit GBS-preventiebeleid antibiotica toegediend tijdens hun bevalling? Tijdens stages die ik in Nederland deed, kwam ik erachter dat men hier gebruik maakte van een andere preventiestrategie, namelijk een die gebaseerd is op het herkennen van risicofactoren bij de zwangere vrouw. Ik begon mij af te vragen of er nog andere preventiestrategieën bestaan om neonatale GBS-infecties te voorkomen en welke preventiestrategieën dan het beste resultaat biedt.

Via een literatuurstudie wordt in deze bachelorproef enerzijds gezocht naar antwoorden op de eerdergenoemde onderzoeksvragen. De research voor deze studie is uitgevoerd met behulp van verschillende databases zoals onder andere "PubMed" en "Uptodate". Ook werd er gebruik gemaakt van de bibliotheek van de faculteit geneeskunde van de Universiteit Gent. De



informatie die u in dit werk aantreft, is voornamelijk gebaseerd op reviews. Er werd voor deze bachelorproef gebruik gemaakt van meer dan 85 verschillende bronnen.

Anderzijds wordt in deze literatuurstudie nagegaan wat een vroedvrouw zeker moet weten om correcte informatie en adviezen te kunnen geven aan (toekomstige) ouders omtrent GBS. Het doel van deze bachelorproef is dan ook om vroedvrouwen een beter idee te geven van de omvang van het “GBS-probleem”. Hoe negatief is een GBS-positieve status eigenlijk?

Om te beginnen wordt een beschrijving gegeven van GBS. Vervolgens wordt er gekeken naar de gevolgen die een GBS-positieve status kan hebben voor de zwangere vrouw. Daarna worden de gevolgen van een GBS-kolonisatie bij de pasgeborene besproken. Er wordt gekeken naar de verschillende soorten preventiestrategieën die momenteel gehanteerd worden en naar het gebruik van antibiotica. Tot slot worden alternatieve screeningsmethoden en preventiestrategieën besproken.

Een vroedvrouw moet streven naar “evidence-based medicine/midwifery practice”. Omdat ik als student en toekomstig vroedvrouw zelf zwangere vrouwen test op GBS en hen antibiotica toedien, lijkt het mij relevant en belangrijk dat ik en andere (student)vroedvrouwen vragen stellen bij het huidige GBS-preventiebeleid en op de hoogte blijven van de nieuwe ontwikkelingen.

### **3 Een kleine les over GBS**

#### **3.1 Groep B Streptokokken, bacteriën**

Groep B streptokokken (GBS) zijn bacteriën die ook wel *Streptococcus agalactiae* worden genoemd. Levinson (2014) poneert dat bacteriën over het algemeen, op basis van hun vorm, in drie groepen ingedeeld kunnen worden: kokken, bacillen en spirocheten. De vorm van een bacterie wordt bepaald door de rigide celwand. De kokken zijn rond van vorm. Buiten de vorm van een bacterie is ook de opstelling van een bacterie van belang. Kokken kunnen onder andere in clusters voorkomen (stafylokokken), in paren (diplokokken) en in kettingen zoals de streptokokken. GBS zijn bolvormige bacteriën die geordend zijn in kettingen. Volgens Wilson, Nizet, Maldonado, Klein en Remington (2015) komen GBS ook voor in de vorm van diplokokken. GBS vormen kleine (3-4mm), grijs/witte kolonies die een karakteristieke zone van beta-hemolyse veroorzaken op een bloedagarplaat (Madoff, 2015).

Een andere classificeringsmethode van bacteriën is “Gramkleuring”. Deze kleuring-methode verdeelt de bacteriën in twee groepen: de gram-positieve bacteriën die blauw/paars kleuren en de gram-negatieve bacteriën die rood kleuren. GBS zijn gram-positieve kokken. Het verschil tussen gram-positieve en gram-negatieve bacteriën zit in de structuur, de chemische compositie maar ook in de dikte van de celwand. De celwand van gram-positieve bacteriën bestaat uit meerdere lagen en is dikker dan die van gram-negatieve bacteriën. De gramkleuring-methode is van belang bij het kiezen van een antibioticum. Gram-positieve bacteriën zijn bijvoorbeeld gevoeliger voor penicilline dan gram-negatieve bacteriën (Levinson, 2014).

GBS behoren als enige tot de Lancefield groep B. Rebecca Lancefield was een microbioloog die het groep B antigeen identificeerde, een koolhydraat op de celwand dat GBS onderscheidt van de andere soorten streptokokken (Madoff, 2015). GBS hebben om hun celwand een glutineuze laag, een kapsel. Dit kapsel heeft meerdere functies; het zorgt er bijvoorbeeld voor dat de bacterie vastbindt aan menselijk weefsel, dit is een belangrijke eerste stap in het veroorzaken van een infectie (Levinson, 2014). De verschillende polysacchariden, die deel uitmaken van het kapsel, helpen de bacterie te ontsnappen aan de verdedigingsmechanismen van de gastheer. Op basis van verschillen in de polysacchariden van het kapsel zijn er tien verschillende serotypen van GBS te onderscheiden (Ia, Ib, II – IX). Ieder serotype van GBS heeft een unieke structuur en unieke antigenen (Le Doare & Health, 2013).

Volgens El Aila (2011) zijn GBS bacteriën die zowel in een aerobe als in een anaerobe omgeving kunnen groeien. GBS zijn bij mensen voornamelijk te vinden in de darm (vooral in het onderste deel van de gastro-intestinale tractus) maar kolonisatie van de vagina, de urinewegen en de farynx kan ook voorkomen (Hutto, 2006). De darm is vrijwel zeker het reservoir van GBS, van hieruit kan verspreiding optreden naar onder andere de vagina (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, NVOG, 2008). Volgens Folkerlinga-de Wijs en Dekker (2012) betekent kolonisatie dat de bacterie zich op een bepaald lichaamsgebied vestigt zonder daar klachten te veroorzaken. Volgens hen wil GBS-dragerschap zeggen dat deze streptokok

langdurig of intermitterend, maar zonder symptomen aanwezig is. Wanneer er sprake zou zijn van klachten, spreekt men van een infectie (Folkeringa-de Wijs en Dekker, 2012).

### **3.2 De aanwezigheid van GBS in de populatie**

GBS kunnen zowel bij mannen als bij vrouwen aanwezig zijn. Het voorkomen van GBS bij mannen en vrouwen werd onderzocht in een studie waar 462 studenten aan meededen. Uit de resultaten van dit onderzoek bleek dat 34% van de vrouwen en 20% van de mannen gekoloniseerd waren met GBS. Uit dit onderzoek kwam ook naar voren dat een GBS-kolonisatie tot twee keer meer voorkomt bij studenten die seksueel actief zijn dan bij studenten die dit niet zijn, dit suggereert dat GBS door middel van seksueel contact overgedragen kunnen worden (Baron Barshak & Madoff, 2016). Steer en Plumb (2011) bevestigen in hun artikel dat GBS vaker terug te vinden zijn bij vrouwen die seksueel meer actief zijn. Desondanks blijven GBS veel voorkomende bacteriën die ook te vinden zijn bij mensen die seksueel niet actief zijn. Daarbij wordt kolonisatie door GBS volgens hen niet geassocieerd met een hoger aantal seksuele partners of met seksueel overdraagbare infecties.

GBS-kolonisatie komt relatief weinig voor bij jonge kinderen; minder dan vier procent bij kinderen tussen de drie en tien jaar. Men veronderstelt dat de kinderen die wel drager zijn van GBS deze bacterie hebben gekregen door middel van verticale transmissie via hun moeder, van andere familieleden of zelfs nosocomiaal (Steer & Plumb, 2011).

Volgens Steer en Plumb (2011) is het mogelijk dat mensen gekoloniseerd raken met GBS in hun adolescentie. Aangezien GBS tot de normale darmflora behoren, en ook als pathogeen aanwezig zijn in vee en vis, zou men hiermee in aanraking kunnen komen door middel van voeding of via de fecale-orale weg. Het is niet helemaal duidelijk waarom dit juist tijdens de adolescentie gebeurt en niet eerder in de jeugd. Steer en Plumb (2011) vermoeden dat er een verband is met de veranderende hormonale omgeving.

Baron Barshak en Madoff (2016) schrijven dat een GBS-kolonisatie jaarlijks bij vier tot acht volwassenen op de 100.000 tot een GBS-infectie leidt. Het voorkomen van een GBS-infectie is aanzienlijk hoger bij mensen met een leeftijd boven de 65 jaar (26/100.000 personen). Bij volwassenen gaat een hogere leeftijd en/of een onderliggende medische aandoening (bijvoorbeeld diabetes mellitus en hartafwijkingen) gepaard met een stijging in het aantal invasieve GBS-infecties. GBS-ziekte bij volwassenen uit zich doorgaans in huid- en/of zacht weefsel-infectie, bacteriëmie (zonder focus), pneumonie of osteomyelitis (Le Doare & Health, 2013). Wanneer GBS bij een gezonde volwassen persoon aanwezig zijn, zal dit doorgaans asymptomatisch zijn. GBS-dragerschap is niet altijd permanent. Een GBS-kolonisatie kan overgaan en soms op een later moment weer terug komen (Folkering-de Wijs & Dekker, 2012).

### 3.3 De aanwezigheid van GBS bij zwangere vrouwen

Ongeveer 15-40% van alle zwangere vrouwen is drager van GBS (Puopolo & Baker, 2015). Omdat een GBS-kolonisatie intermitterend aanwezig kan zijn, kan de GBS-status van een zwangere vrouw verschillen van haar voorgaande zwangerschappen (El Aila, 2011). Volgens Le Doare (2016) zal van de zwangere vrouwen met een positieve GBS-status 15-50% deze bacterie overdragen aan hun pasgeborene door middel van verticale transmissie (van moeder op kind).

Vrouwen die de leeftijd hebben om kinderen te krijgen, zijn een uitgebreid onderzochte groep van de bevolking wanneer het gaat om GBS-dragerschap. Zo blijkt volgens Baron Barshak en Madoff (2016) dat de kans dat een vrouw GBS-drager is, groter wordt naarmate zij vaker is bevallen. Een interessant verschil dat men tegenkomt in meerdere artikelen is het verschil in GBS-dragerschap tussen zwangere vrouwen met een negroïde afkomst en zwangere vrouwen met een Kaukasische afkomst. Vrouwen met een negroïde afkomst zijn vaker dragers van GBS dan vrouwen met een Kaukasische afkomst (Baron Barshak & Madoff, 2016). Geen van de artikelen die gebruikt werden voor deze bachelorproef bieden hier een verklaring voor.

Een andere risicofactor die uit onderzoeksresultaten van Stapleton et al. (2005) naar voren komt is obesitas. Deze risicofactor wordt onder andere ook bevestigd door het onderzoek van Kleweis, Cahill, Odibo en Tuuli (2015). Uit hun onderzoek blijkt dat zwangere vrouwen met een body mass index (BMI) van  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , die a term zijn ( $\geq 37$  weken zwangerschap), 35% meer kans hebben op een GBS-kolonisatie. Volgens hen stijgt het risico op GBS-kolonisatie met het BMI; hoe hoger de BMI, hoe groter het risico. Het biologische mechanisme dat hiervan de oorzaak is, is nog niet duidelijk. Men vermoedt dat de oorzaak gerelateerd is aan een door obesitas veranderde gastro-intestinale flora.

Uit onderzoek van Deutscher et al. (2011) blijkt dat GBS-ziekte vaker voorkomt bij zwangere vrouwen dan bij vrouwen die niet zwanger zijn. Volgens de resultaten van hun onderzoek komt een GBS-infectie wel 20 keer meer voor tijdens het postpartum dan bij niet-zwangere individuen. Een exacte verklaring voor dit verschil in voorkomen van GBS-infecties wordt door hen niet gegeven. Deutscher et al. (2011) speculeren dat een verminderde cellulaire- en een verhoogde humorale weerstand de oorzaak zijn van dit verschil.

## **4 De gevolgen van een GBS-kolonisatie bij zwangere vrouwen en pasgeborenen**

Een GBS-kolonisatie bij een zwangere vrouw kan tot verschillende problemen leiden voor de vrouw zelf en voor haar kind. Zoals eerder vermeld is de gastro-intestinale tractus doorgaans het reservoir voor GBS. Van hieruit kunnen de GBS zich eenvoudig verspreiden naar de urogenitale tractus. Een GBS-kolonisatie in de genitale tractus is de grootste bedreiging voor moeder en kind. Voor het kind is dit gevaarlijk omdat het tijdens het baringsproces volledig blootgesteld wordt aan de bacterie. Voor de moeder is het onder andere gevaarlijk omdat er een grotere kans is op een opstijgende infectie (Rijnders et al. 2007).

### **4.1 Gevolgen van een GBS-kolonisatie voor de zwangere vrouw**

#### **4.1.1 Inleiding**

GBS-kolonisatie bij zwangere vrouwen is voor hen zelden levensbedreigend maar kan wel zorgen voor complicaties antepartum, intrapartum en postpartum (El Aila, 2011). Valkenburg-van den Berg, Sprij, Dekker, Dörr en Kanhai (2009) poneren dat er een significantie relatie bestaat tussen een GBS-kolonisatie op het moment van de bevalling en preterme arbeid. Daarentegen vonden zij deze associatie niet tussen een GBS-kolonisatie tijdens de zwangerschap en preterme arbeid. Wanneer zwangere vrouwen gekoloniseerd zijn met GBS kan deze bacterie zich soms verder ontwikkelen en bepaalde infecties veroorzaken zoals bijvoorbeeld: urineweginfecties, infectie van de genitale tractus, chorioamnionitis, endometritis en bacteriëmie. Een ernstige en invasieve maternale GBS-infectie wordt geassocieerd met preterme geboorte (Puopolo, Madoff & Baker, 2014).

#### **4.1.2 Urineweginfecties ten gevolge van GBS**

GBS veroorzaakt asymptomatische bacteriurie, cystitis en pyelonefritis door op te stijgen vanuit de vagina. Uit onderzoek is gebleken dat het GBS serotype III verantwoordelijk is voor het merendeel van de vrouwen met GBS-bacteriurie (Muller, Oostvogel, Steegers & Dörr, 2006). Volgens Puopolo, Madoff en Baker (2014) blijkt uit verschillende meta-analyses dat er een significante relatie bestaat tussen een onbehandelde, asymptomatische, bacteriurie (onafhankelijk van het schadelijke micro-organisme) die verder ontwikkelt tot pyelonefritis en een laag geboortegewicht of preterme geboorte. Het risico op dergelijk ongunstige gevolgen wordt verkleind wanneer men asymptomatische bacteriurie tijdens de zwangerschap behandelt door middel van antibioticatherapie.

##### **4.1.2.1 Asymptomatische bacteriurie**

Een asymptomatische GBS-bacteriurie tijdens de zwangerschap is een kenmerk van een hevige genitale GBS-kolonisatie en wordt geassocieerd met een verhoogde kans op een infectie van de genitale tractus en postpartum endometritis. Over het algemeen is *Escheria coli* (*E. coli*) het

schadelijke micro-organisme dat de oorzaak is van een asymptomatische bacteriurie. Asymptomatische bacteriurie komt voor bij ongeveer 5% van de zwangere vrouwen (Devlieger, Jacquemyn, Laubach & Roelens, 2015). GBS zijn in 7 tot 30% van de gevallen van asymptomatische bacteriurie de oorzaak (Puopolo, Madoff & Baker, 2014).

Asymptomatische bacteriurie kan men identificeren door een urine-cultuur uit te laten voeren op een “midstream” urinestaal (Puopolo, Madoff & Baker, 2014). Het Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE, 2015) raadt aan om bij iedere zwangere vrouw asymptomatische bacteriurie op te sporen, omdat de behandeling effectief is en omdat dit het risico op pyelonefritis vermindert. Volgens Devlieger, Jacquemyn, Laubach en Roelens (2015) vermindert de incidentie van pyelonefritis met 80% wanneer men bacteriurie gedurende vijf tot zeven dagen behandelt met antibiotica. Het KCE raadt aan om dit onderzoek aan het begin van het tweede trimester uit te voeren. Bij een zwangere vrouw is bacteriurie significant vanaf  $10^5$  bacteriën per ml urine (Jacquemyn, 2012).

Er is volgens Muller, Oostvogel, Steegers en Dörr (2006) geen bewijs dat GBS-bacteriurie in het eerste trimester vanzelfsprekend gepaard gaat met een hevige kolonisatie van de genitale tractus op 35-37 weken zwangerschap. Desondanks raden Verani, McGee en Schrag (2010), in de richtlijnen van het “Centers for disease control and prevention” (CDC) aan om iedere vrouw, die op een bepaald moment tijdens haar zwangerschap positief testte op GBS in de urine, profylactisch te behandelen met antibiotica tijdens de arbeid. Volgens Puopolo, Madoff en Baker (2014) kan een genitale GBS-kolonisatie namelijk aanhouden ondanks een adequate behandeling van de GBS-bacteriurie. Vrouwen waarbij men tijdens de zwangerschap GBS-bacteriurie heeft vastgesteld hoeven daarom, later in de zwangerschap, niet gescreend te worden voor GBS. Men beschouwt deze vrouwen op het moment van hun bevalling sowieso als GBS-positief. Dit principe wordt ook gehanteerd in de richtlijnen die door het KCE (2015) werden samengesteld (p.46).

#### **4.1.2.2 Cystitis**

Cystitis is een symptomatische infectie van de blaas. Bij zwangere vrouwen met acute cystitis ziet men dezelfde karakteristieke symptomen als bij vrouwen die niet zwanger zijn. De klassieke symptomen van cystitis zijn dysurie, aanhoudende drang om te urineren en pollakisurie. Het dient vermeld te worden dat een aanhoudende drang om te urineren en pollakisurie bij de normale fysiologische veranderingen in de zwangerschap horen en dat deze klachten ook vaak gerapporteerd worden bij zwangere vrouwen zonder cystitis of bacteriurie (Hooton & Gupta, 2016). Volgens Devlieger, Jacquemyn, Laubach en Roelens (2015) presenteert een acute cystitis zich doorgaans atypisch, men ziet vaak symptomen als pijn in de onderrug, algemene malaise, koorts of een griepsyndroom.

Net als bij asymptomatische bacteriurie, is E.Coli de meest voorkomende oorzaak (75%) van cystitis. Andere bacteriën die een cystitis kunnen veroorzaken zijn Klebsiella, Enterobacter, Proteus maar ook GBS. De diagnose van cystitis wordt gesteld door middel van een nitriettest

en een urine-cultuur op een “midstream” urinestaal waarbij men specifiek moet vermelden dat de vrouw zwanger is (Devlieger, Jacquemyn, Laubach & Roelens, 2015). Hooton en Gupta (2016) schrijven dat men bij cystitis vaak hematurie en pyurie ziet in de urineanalyse. Volgens Jacquemyn (2012) behandelt men cystitis bij zwangere vrouwen door middel van een antibioticakuur (amoxicilline). Als alternatief mag een zwangere vrouw nitrofurantoïne gebruiken gedurende vijf à zeven dagen maar bij voorkeur niet in het eerste trimester en na de 36<sup>e</sup> zwangerschapsweek in verband met het risico op hemolytische anemie bij G6PD-deficiëntie.

#### **4.1.2.3 Pyelonefritis**

Pyelonefritis is een ontsteking van de nier en het nierbekken (Jochems & Joosten, 2012). Acute pyelonefritis is een veel voorkomende complicatie tijdens de zwangerschap (Hill, Sheffield, McIntire & Wendel, 2005). Volgens Muller, Oostvogel, Steegers en Dörr (2006) is het een serieuze bedreiging voor het welzijn van moeder en kind en kan het leiden tot perinatale complicaties zoals preterm arbeid, een laag geboortegewicht en foetale sterfte. Pyelonefritis manifesteert zich in symptomen zoals koorts, koude rillingen, costolumbale pijn en leukocytose. Patiënten met pyelonefritis hebben ongeveer dezelfde symptomen als patiënten met cystitis maar ze hebben daarbij vaak costolumbale pijn en vertonen tekenen van een systemische ontsteking (Kumar, Dave, Wolf & Lerma, 2015). Patiënten met pyelonefritis zien er in het algemeen ernstig ziek uit. Pyelonefritis gravidarum kan enkel in het ziekenhuis behandeld worden omdat de toediening van antibiotica intraveneus dient te gebeuren in combinatie met ruime hydratatie. Men kan enkel overstappen op orale antibiotica indien de patiënt 48 uur koortsvrij is. De kans op een terugkerende infectie bedraagt 15%, het is daarom van belang dat men, een week na het beëindigen van de antibioticatherapie, een urine-cultuur laat uitvoeren ter controle (Devlieger, Jacquemyn, Laubach & Roelens, 2015).

#### **4.1.3 Vaginitis ten gevolge van GBS**

Uit onderzoek van Leclair et al. (2010) (bij vrouwen die niet zwanger waren) is gebleken dat een GBS-kolonisatie significant vaker voorkomt bij vrouwen met vaginitis. Uit hun resultaten blijkt dat er een significante relatie is tussen een hoger aantal GBS en veranderingen in het vaginale ecosysteem. Zo vonden zij bijvoorbeeld dat een hoge pH waarde, een abnormale vaginale afscheiding en symptomen van vaginitis de GBS status voorspellen. Volgens Leclair et al. (2010) is men er nog niet over uit of GBS de oorzaak zijn van vaginitis of dat ze enkel bijdragen aan een klinisch symptomatische bacteriële vaginitis. Ze veronderstellen dat een GBS-kolonisatie een marker is voor een verstoord vaginaal ecosysteem maar geen causale factor van vaginitis.

Savini et al. (2013) beschrijven daarentegen een casus waarin een bepaalde GBS stam wel degelijk de oorzaak was van een vaginale infectie. Volgens hen komt dit fenotype van GBS weinig voor en is het daarom moeilijk te herkennen. Mede daarom zou dit fenotype verantwoordelijk zijn voor het stellen van verkeerde diagnoses en het onderschatten van de prevalentie van GBS-vaginitis.

#### **4.1.4 Chorioamnionitis ten gevolge van GBS**

In het algemeen worden een infectie van het chorion en van het amnion allebei benoemd als “chorioamnionitis”. Dit is een term die vandaag de dag nog door veel mensen wordt gebruikt (Tita, 2016). Deze term staat echter ook voor infectie van het vruchtwater, de placenta en/of de decidua (Puopolo, Madoff & Baker, 2014). “Intra-amniotische infectie” is een term die in dezelfde context veel gebruikt wordt aangezien men hiermee het vruchtwater, de foetus, de navelstreng, de placenta en de foetale-membranen aanduidt. Bij 1 tot 4% van alle aterm bevallingen is er sprake van chorioamnionitis. De incidentie van chorioamnionitis bij zwangerschappen die preterm tot een einde komen, omwille van preterm arbeid of het preterm prematuur breken van de vliezen (PPROM), rijkt van 40 tot 70% (Tita, 2016).

De frequentst voorkomende oorzaak van een intra-amniotische infectie is een cervicovaginale flora die door de cervix opstijgt naar de uterus. Volgens Tita (2016) bestaan er meerdere obstetrische risicofactoren voor het ontstaan van intra-amniotische infecties zoals bijvoorbeeld een verlengde arbeid, langdurig gebroken vliezen en de aanwezigheid van pathogenen in de genitale tractus. GBS is een van die pathogenen die via de cervix op kan stijgen naar de uterus en hier infecties kan veroorzaken (Tita, 2016).

De diagnose van chorioamnionitis wordt doorgaans gesteld door het observeren van klinische tekenen (Tita & Andrews, 2010). Men kan een amniocentese uitvoeren voor gramkleuring, glucosewaarden, culturen of andere inflammatoire parameters maar gezien de urgentie van chorioamnionitis wordt het resultaat niet afgewacht (Jacquemyn, 2012). Volgens Tita en Andrews (2010) is maternale koorts een hoofdcriterium voor de diagnose van chorioamnionitis. Het percentage van zwangere vrouwen met chorioamnionitis die het klinische teken “koorts” vertonen, ligt volgens hen tussen de 95 en 100%. Jacquemyn (2012) noemt de volgende hoofdcriteria voor chorioamnionitis: een maternale temperatuur van 38°C of meer, een CRP stijging, een leukocytenwaarde boven de 20.000/mm<sup>3</sup> of een stijging van de leukocyten ten opzichte van de vorige waarde, foetale tachycardie (>180bpm) en purulent etterig vaginaal verlies. Andere nevenscriteria voor chorioamnionitis zijn een gevoelige uterus, contracties en maternale tachycardie (>100bpm). Over het algemeen stelt men de diagnose klinische chorioamnionitis wanneer men twee van de hoofdcriteria, of een hoofdcriterium en twee nevenscriteria, heeft geconstateerd bij een zwangere vrouw (Jacquemyn, 2012).

Chorioamnionitis wordt beschouwd als een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van neonatale GBS bij pasgeborenen. Voor meer informatie met betrekking tot dit onderwerp zie het hoofdstuk “Risicofactoren voor het ontwikkelen van vroeg neonatale GBS” op pagina 25.

#### **4.1.5 Endometritis ten gevolge van GBS**

Endometritis is een ontsteking ter hoogte van het endometrium die zich kan uitbreiden en mogelijk kan leiden tot een veralgemeende sepsis in het postpartum (Devlieger, Jacquemyn, Laubach & Roelens, 2015). Postpartum endometritis refereert specifiek aan een infectie van het



decidua. De infectie kan zich verspreiden tot in het myometrium (endomyometritis) of tot in het perimetrium (perimetritis)(Chen, 2016).

Volgens Devlieger, Jacquemyn, Laubach en Roelens (2015) zijn de genitaliën postpartum een goede voedingsbodem voor infectie. Na de bevalling ontbreekt de natuurlijke barrière van de vaginale döderleinbacillen en is de zuurtegraad in de schede verhoogd. Er bevindt zich geen slijmprop meer in de cervix om de uterus te beschermen. In de uterus, ter hoogte van het placentabed, bevindt zich nu een grote wondholte met necrotisch materiaal (e.g. placenta resten) in een zuurstofarme omgeving. Postpartum endometritis wordt vaak veroorzaakt door meerdere micro-organismen tegelijk, vaak gaat het om een mix van twee tot drie aerobe en anaerobe micro-organismen uit de genitale tractus (Chen, 2016). Volgens Puopolo, Madoff en Baker (2014) is er een significant grotere kans op het ontwikkelen van postpartum endometritis wanneer een pas bevallen vrouw drager is van GBS. Uit verschillende studies is gebleken dat GBS, als enig pathogeen, verantwoordelijk zijn voor 2 tot 14% van de vrouwen die postpartum endometritis ontwikkelen. Het komt echter vaker voor dat GBS in combinatie met andere micro-organismen de oorzaak zijn (Puopolo, Madoff & Baker, 2014).

Een aantal risicofactoren voor het ontwikkelen van endometritis zijn onder andere chorioamnionitis, langdurige arbeid en langdurig gebroken vliezen (Chen, 2016). Veelvuldig vaginaal onderzoek, een kunstverlossing of een manuele placentaverwijdering worden ook genoemd als risicofactoren (Devlieger, Jacquemyn, Laubach & Roelens, 2015). Een sectio caesarea is de belangrijkste risicofactor voor de ontwikkeling van postpartum endometritis, dit geldt vooral wanneer deze wordt uitgevoerd nadat de arbeid al is begonnen. Volgens Chen (2016) ontwikkelt gemiddeld 11% van de vrouwen die een secundaire sectio caesarea ondergaan endometritis. Bij vrouwen die een electieve sectio caesarea ondergaan ontwikkelt gemiddeld 1,7% endometritis. Het percentage vrouwen dat na een vaginale bevalling postpartum endometritis krijgt, is minder dan 3% (Chen, 2016).

Wanneer men een pas bevallen vrouw met endometritis klinisch onderzoekt kan de uterus zachter aanvoelen en kan men een subinvolutie van de uterus constateren. Subinvolutie van de uterus kan leiden tot overvloedig bloedverlies (Chen, 2016). Andere symptomen van endometritis zijn slecht ruikende lochia en koorts van meer dan 38°C die meer dan twee dagen aanhoudt. Vaak treedt er een pijn op in de onderbuik van de vrouw (Devlieger, Jacquemyn, Laubach & Roelens, 2015).

#### **4.1.6 Bacteriëmie ten gevolge van GBS**

Bacteriëmie betekent dat er bacteriën aanwezig zijn in het bloed waardoor in het hele lichaam infecties kunnen worden veroorzaakt (Jochems & Joosten, 2012). Puopolo, Madoff en Baker (2014) schrijven in hun artikel dat, uit een onderzoek bij obstetrische patiënten in de zeventiger jaren van de vorige eeuw, GBS als tweede meest voorkomende oorzaak van bacteriëmie naar voren kwam. Een review omtrent sepsis tijdens het peripartum, uitgevoerd in de jaren 1990 in Finland, noemt GBS als het meest voorkomende schadelijke micro-organisme. Beiden studies

demonstreerden naast GBS een variëteit aan aerobe en anaerobe gram-positieve en gram-negatieve pathogenen. Dit suggereert dat breed spectrum antibioticatherapie een goede keuze zou zijn bij de behandeling van bacteriëmie aangezien dit ook de anaerobe bacteriën behandelt. Volgens Puopolo, Madoff en Baker (2014) zijn er sinds de implementatie van intrapartum antibiotica profylaxe (IAP, p.39) weinig nieuwe data beschikbaar omtrent de verschillende micro-organismen die aan de basis liggen van bacteriëmie. Uit resultaten van onderzoek, uitgevoerd door Cape, Tuomala, Taylor en Puopolo (2013), blijkt dat GBS de causale factor is bij 4% van de vrouwen met bacteriëmie in het peripartum. Echter, uit hun onderzoek blijkt dat *E. coli* en enterokokken verantwoordelijk zijn voor meer dan de helft van de vrouwen met bacteriëmie in het peripartum.

#### **4.1.7 Overige infecties ten gevolge van GBS**

In zeldzame gevallen worden GBS geassocieerd met een variëteit aan andere peripartum infecties zoals bijvoorbeeld meningitis (antepartum en postpartum), endocarditis, een abdominaal abcess en necrotiserende fasciitis (Puopolo, Madoff & Baker, 2014).

Volgens Muller, Oostvogel, Steegers en Dörr (2006) is postpartum maternale GBS-meningitis zeldzaam. In 2006 schrijven zij, in hun artikel omtrent maternale GBS infecties, dat er in de wetenschappelijke literatuur nog maar tien casus van maternale GBS-meningitis zijn beschreven. Wanneer men vandaag de dag Pubmed raadpleegt (zoektermen: maternal, meningitis, case, report, GBS, *Streptococcus agalactiae*) vindt men een casus van maternale GBS-meningitis beschreven door Ghani et al. (2007) en een casus beschreven door Gayford, McCarthy en Hague (2012).

#### **4.1.8 Foetale sterfte ten gevolge van een maternale GBS-kolonisatie**

Men kan zich afvragen of zwangere vrouwen die drager zijn van GBS meer kans hebben dat hun ongeboren baby in utero sterft, dan zwangere vrouwen die geen drager zijn van GBS. Voor de research omtrent deze onderzoeksvraag werd gebruik gemaakt van PubMed (zoektermen: GBS, group B streptococcus, stillbirth, foetal death, miscarriage). Een artikel met betrekking tot maternale GBS en doodgeboorte werd gevonden: "Maternal group B *Streptococcus*-related stillbirth: a systematic review" geschreven door Nan et al. (2015).

Nan et al. (2015) hebben door middel van een literatuurstudie geprobeerd de incidentie van doodgeboorte gerelateerd aan GBS te onderzoeken. Zij schrijven echter dat er weinig epidemiologische data beschikbaar zijn met betrekking tot maternale GBS-kolonisatie en doodgeboorte. Volgens hen zijn er zeventien studies die doodgeboorte gerelateerd aan GBS, omschrijven. Incidentie cijfers uit deze studies variëren van 0.04 tot 0.9 GBS-gerelateerde doodgeboortes per 1.000 geboortes. Het merendeel van deze studies maakte gebruik van data van vóór het jaar 2000. Nan et al. (2015) concluderen dat zij door middel van hun literatuuronderzoek hebben aangetoond dat onze kennis omtrent GBS-gerelateerde

doodgeboorte zeer beperkt is. Volgens hen is er binnen de verschillende studies consensus dat GBS een van de meest gevonden micro-organismen is bij doodgeboortes gerelateerd aan infectie. Nan et al. (2015) poneren dat er behoefte is aan goede prospectieve onderzoeken om aan te tonen hoeveel van het aantal doodgeboren kinderen wereldwijd toe te schrijven is aan GBS.

#### **4.1.9 “Strippen” bij zwangere vrouwen met een GBS-kolonisatie**

Onder de term “Strippen” verstaat men het losmaken van de vliezen van het onderste uterus segment, tijdens een vaginaal onderzoek, bij at terme zwangere vrouwen . Deze techniek is een eeuwen oude methode die uitgevoerd wordt om de arbeid op gang te brengen (Heilman & Sushereba, 2015). Men kan zich afvragen of strippen wel veilig is voor vrouwen die drager zijn van GBS. Hebben zwangere vrouwen met een GBS-kolonisatie die gestript worden meer kans om peripartum infecties te ontwikkelen dan zwangere vrouwen zonder GBS-kolonisatie die gestript worden?

Kabiri et al. (2015) hebben door middel van prospectief cohort onderzoek geprobeerd een antwoord te vinden op deze vraag. In totaal werden er 542 zwangere vrouwen betrokken bij hun onderzoek waarvan 135 vrouwen GBS-positief waren, 361 vrouwen GBS-negatief waren en waarvan 46 vrouwen een onbekende GBS-status hadden. Uit dit onderzoek blijkt dat zwangere vrouwen die drager zijn van GBS geen significant grotere kans hebben op het ontwikkelen van peripartum infecties wanneer zij gestript worden, dan zwangere vrouwen die geen drager zijn van GBS. Heilman en Sushereba (2015) bevestigen dit in hun artikel. Volgens hen is er geen onderzoek te vinden dat aantoont dat er een verhoogd risico is op infectie wanneer men een GBS-positieve zwangere vrouw zou strippen. Heilman en Sushereba (2015) schrijven dat overheidsinstanties zoals het CDC en “the American College of Obstetricians and Gynecologists” (ACOG) van mening zijn dat er nog te weinig onderzoek naar dit specifieke onderwerp is gedaan om globale richtlijnen voor gezondheidsmedewerkers op te kunnen stellen. Volgens het ACOG beschikt men over onvoldoende data om deze techniek aan te kunnen bevelen of om hem af te raden voor GBS-positieve zwangere vrouwen (Heilman & Sushereba, 2015).

#### **4.1.10 De taak van de vroedvrouw**

Ten eerste is het de taak van de vroedvrouw om de fysiologische zwangerschap, arbeid, bevalling en kraambed te diagnosticeren, te begeleiden, te bewaken en te bevorderen. Vroedvrouwen mogen autonoom zwangere vrouwen en hun partners begeleiden zolang het een laag-risico zwangerschap betreft. Het is dus belangrijk dat vroedvrouwen weten op welk tijdstip van de zwangerschap ze welke onderzoeken moeten doen bij een zwangere vrouw, om enig risico uit te sluiten en een normaal verloop van de zwangerschap te bewaken (Federale raad voor de vroedvrouwen, FRVV, 2015). Een voorbeeld van een dergelijk onderzoek is een urineanalyse en een urinekweek wanneer een zwangere vrouw tijdens een consultatie spreekt over dysurie. Het is hierbij van belang dat men ook GBS laat opsporen in verband met het beleid

dat men dient te hanteren tijdens de bevalling (Hooton & Gupta, 2016; Jacquemyn, 2012). Met betrekking tot GBS raadt men aan dat de vroedvrouw de KCE richtlijnen volgt (p.46).

Een vroedvrouw mag ook de nodige geneesmiddelen autonoom voorschrijven, binnen haar bevoegdheid (FRVV, 2015). Zo staat er in het Koninklijk Besluit van 15 december 2013 dat vroedvrouwen nitrofurantoïne (tabletten van 50-100mg) mogen voorschrijven ter behandeling van een asymptomatische urinaire infectie tot de 36<sup>e</sup> week van de zwangerschap.

Ter bewaking van een fysiologische arbeid en bevalling, is het van belang dat vroedvrouwen ervan op de hoogte zijn dat GBS-dragerschap geen contra-indicatie is voor een zwangere vrouw om in bad te bevallen (Jacquemyn, 2012).

Een vroedvrouw heeft als taak om altijd alert te zijn op risico's en complicaties (FRVV, 2015). Omwille van deze reden is het van belang dat vroedvrouwen de symptomen van cystitis, pyelonefritis, chorioamnionitis en endometritis goed kennen, goed kunnen herkennen en dat zij er van op de hoogte zijn dat GBS eventueel de achterliggende oorzaak kunnen zijn. Een vroedvrouw dient in dergelijke gevallen adequaat te handelen en bijtijds door te verwijzen naar een huisarts of een gynaecoloog.

Een vroedvrouw is ook een gezondheidspromotor. Zo doet zij aan counseling en verstrekt zij informatie en advies binnen haar domein (FRVV, 2015). Vroedvrouwen dienen zwangere vrouwen en hun partner zo goed mogelijk te informeren. Het is de taak van een vroedvrouw om zwangere vrouwen uit te leggen wat GBS zijn, dat sommige vrouwen drager zijn van deze bacterie en wat hiervan de gevolgen kunnen zijn voor haar zelf en voor haar kind. Dit onderwerp is uitgewerkt in het praktijkdeel van deze bachelorproef.

## **4.2 Gevolgen van een GBS-kolonisatie voor de pasgeborene**

### **4.2.1 Inleiding**

Zoals eerder besproken, is een maternale kolonisatie met GBS een gevaar voor pasgeborenen en jonge kinderen. Een maternale GBS-kolonisatie is een primaire risicofactor voor neonatale GBS-infecties<sup>1</sup>. Deze GBS-infecties worden onderverdeeld in drie groepen naargelang het tijdstip waarop de GBS-infectie optreedt. Men spreekt over vroeg neonatale GBS ("Early-onset GBS"), laat neonatale GBS ("late-onset GBS") en een nog latere variant van neonatale GBS. Vroeg neonatale GBS manifesteert zich binnen de eerste 24 uur tot en met zes dagen na de geboorte. Laat neonatale GBS doet zich meestal voor vanaf zeven tot 89 dagen na de geboorte. De laatste, zeer late neonatale GBS variant wordt in de Engelstalige vakliteratuur ook wel "late, late-onset GBS" of "GBS-beyond early infancy" genoemd. De kinderen die een neonatale GBS infectie ontwikkelen wanneer zij ouder zijn dan drie maanden, vallen onder deze "latere" categorie.

---

<sup>1</sup> In de wetenschappelijke literatuur gebruikt men verschillende termen voor neonatale ziektes die veroorzaakt worden door GBS. Vaak wordt gesproken over "neonatale GBS-ziekte", "neonatale GBS-infecties" of simpelweg over "neonatale GBS". Om het overzicht te behouden wordt in dit werk enkel gebruik gemaakt van de laatste term. Ter verduidelijking: wanneer de term "neonatale GBS" wordt gebruikt, worden de infecties bedoeld en niet enkel een neonatale GBS-kolonisatie.

Deze zeer late neonatale GBS-infecties komen het meeste voor bij kinderen die geboren worden voor de 28<sup>e</sup> zwangerschapsweek en bij kinderen met een voorgeschiedenis van immuundeficiëntie (Puopolo & Baker, 2015). Aangezien de vroedvrouw vooral in aanraking zal komen met de eerste twee categorieën, wordt in dit werk vooral hier de nadruk op gelegd.

#### 4.2.2 Hoe GBS infecties veroorzaken in een pasgeborene

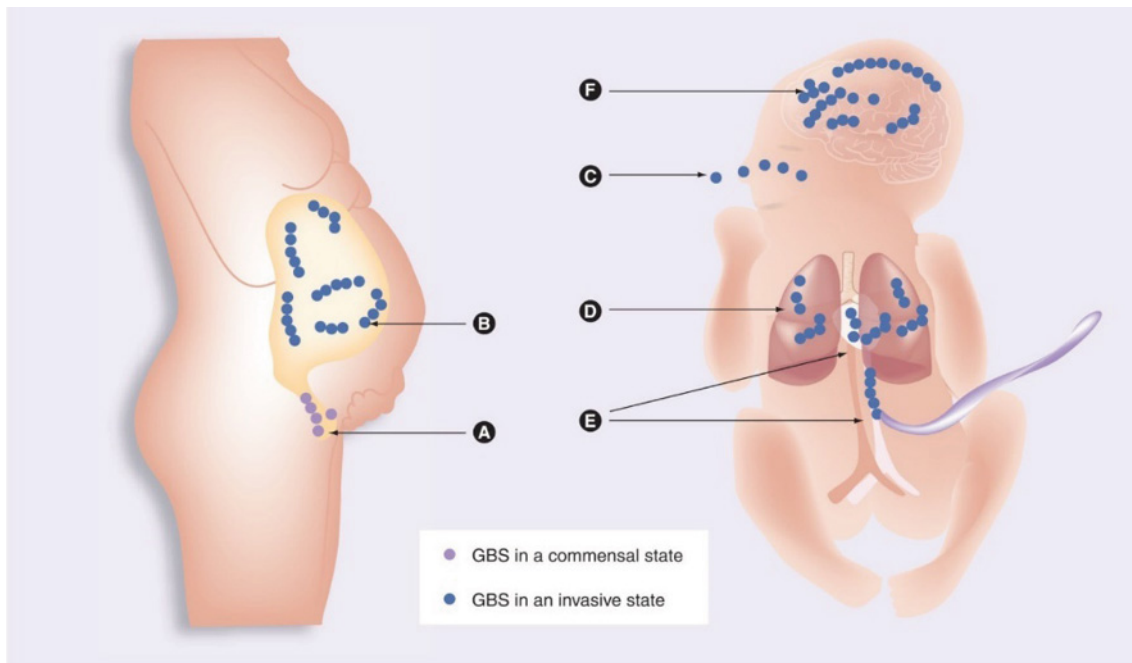
Volgens Rajagopal (2009) is een maternale kolonisatie met GBS een voorwaarde voor vroeg neonatale GBS. Verticale transmissie (van moeder op kind) gebeurt in utero door middel van een opstijgende GBS-kolonisatie of tijdens het geboorteproces wanneer de pasgeborene in contact komt met gecontamineerd vruchtwater of gecontamineerd vaginaal vocht. Puopolo en Baker (2015) poneren dat een vaginale kolonisatie door een hoog aantal GBS ( $>10^5$  cfu<sup>2</sup>/mL) tijdens de zwangerschap, het risico op verticale transmissie en vroeg neonatale GBS verhoogt.

De eerdergenoemde polysacchariden op het kapsel van de GBS en bepaalde proteïnen op het oppervlak van de bacterie, spelen een belangrijke rol in het koloniseren van moeder en kind. Dankzij deze structuren kan de bacterie zich vastkleven aan epitheelcellen van moeder en kind. Deze structuren liggen aan de basis van de GBS-kolonisatie (Baker, 2013).

Hoe en waar GBS precies in de neonatus terecht komen, wordt verduidelijkt in figuur 1 (p.22). Eerder werd al vermeld dat GBS bij 15 tot 40% van de zwangere vrouwen (Puopolo & Baker, 2015) deel uit maken van de transiënte flora van de genitale en lage gastro-intestinale tractus (figuur 1: A). Wanneer GBS opstijgen kunnen zij bij deze (asymptomatische) zwangere vrouwen infiltreren in het intra-uteriene compartiment (figuur 1: B). Een foetus kan de GBS aspireren in utero maar ook tijdens de bevalling (figuur 1: C). Doordat de foetus de GBS aspireert dringen deze bacteriën de longen binnen waar ze pneumonie kunnen veroorzaken (figuur 1: D). Via de longen krijgen GBS toegang tot de bloedcirculatie van de neonatus waar ze tot sepsis kunnen leiden. Dankzij de toegang tot de bloedcirculatie kunnen GBS verschillende organen binnendringen zoals bijvoorbeeld het hart (figuur 1: E). Vervolgens penetreren GBS door de bloed-hersen-barrière waar ze meningitis kunnen veroorzaken (figuur 1: F) (Rajapogal, 2009).

---

<sup>2</sup> CfU: colony forming unit



**Figuur 1: GBS-kolonisatie in moeder en kind**

Rajapogal, L. (2009). *Understanding the regulation of Group B Streptococcal virulence factors*. National Institutes of Health.

Men vermoedt dat laat neonatale GBS het resultaat is van een verspreiding van GBS in het intestinale stelsel. Indien deze GBS een sepsis willen ontwikkelen, moeten deze bacteriën drie achtereenvolgende stappen doorlopen. Ten eerste moeten de GBS het colon en eventueel een deel van de dunne darm koloniseren. Ten tweede moet de bacterie zich verplaatsen door het epitheel van de darm en als laatste moet de bacterie het immuunsysteem van de gastheer zien te omzeilen, om te voorkomen dat het uit de bloedsomloop verwijderd wordt (Landwehr-Kenzel & Henneke, 2014).

Wanneer pasgeborenen het ziekenhuis verlaten, kunnen zij in contact komen met GBS indien de bacteriën andere leden van het huishouden hebben gekoloniseerd. Doordat een pasgeborene op deze manier toch met GBS in contact komt, kan hij of zij late neonatale GBS-sepsis, GBS-meningitis of andere GBS-infecties ontwikkelen (Puopolo & Baker, 2015).

Aangezien een foetus vaak tijdens de baring in contact komt met GBS, kan men zich afvragen of kinderen die door middel van een sectio caesarea ter wereld worden gebracht, minder risico lopen op een GBS-kolonisatie dan kinderen die vaginaal ter wereld komen. Verani, McGee en Schrag (2010) beweren dat een sectio caesarea GBS-transmissie van moeder op kind niet voorkomt. Zij geven als uitleg dat GBS door de intacte vliezen heen kan bewegen waardoor het kind in utero al in contact kan komen met GBS. Er bestaat dus weldegelijk een risico dat een GBS-positieve zwangere vrouw de bacterie doorgeeft aan haar kind, ook al ondergaat zij een sectio caesarea.

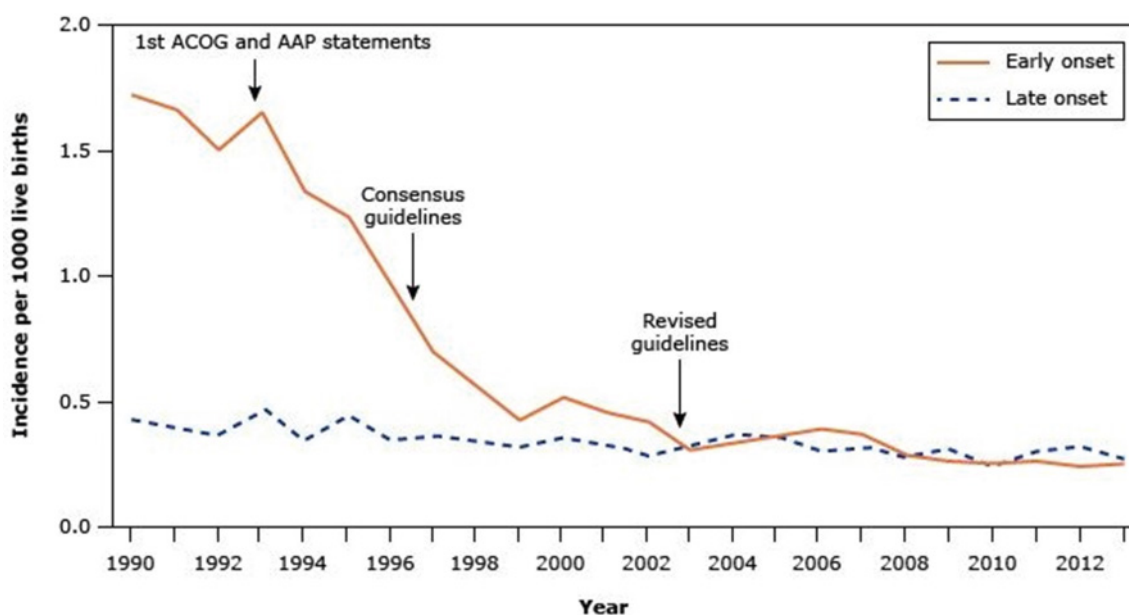
Volgens Wilson, Nizet, Maldonado, Klein en Remington (2015) komen vroeg en laat neonatale GBS evenveel voor bij jongens als bij meisjes.

### 4.2.3 Vroeg neonatale GBS

Van de tien verschillende GBS serotypes zijn serotype Ia, Ib, II, III en V verantwoordelijk voor meer dan 95% van alle gevallen van vroeg neonatale GBS in de Verenigde Staten (VS) (Puopolo & Baker, 2015). De vroeg neonatale vorm van GBS doet zich in het algemeen binnen de eerste 24 uur na de bevalling voor en uit zich in septicemie, pneumonie en iets minder vaak in meningitis (Mahieu et al., 2014). Ondanks dat vroeg neonatale GBS niet vaak voorkomt, is het verantwoordelijk voor ongeveer 30% van alle neonatale infectie (Ohlsson, Shah & Stade, 2014).

#### 4.2.3.1 Het voorkomen van vroeg neonatale GBS bij pasgeborenen

In de jaren '70 van de vorige eeuw werd het duidelijk dat GBS de grootste oorzaak waren van vroeg neonatale morbiditeit en vroeg neonatale sterfte in de VS (Verani, McGee & Schrag, 2010). In de loop van de jaren '90 startte het CDC met het surveilleren van GBS. Tussen 1990 en 2000 daalde het aantal gevallen van vroeg neonatale GBS van 1,8 naar 0,5 per 1.000 pasgeborenen. Data van deze "GBS-bewaking" toonden aan dat het aantal gevallen van vroeg neonatale GBS in 2014 gedaald was naar 0,27 op 1.000 pasgeborenen (figuur 2)(CDC, 2014). De lagere incidentie van vroeg neonatale GBS in de VS is te danken aan preventiestrategieën die in 1996 werden ingesteld door het CDC in samenspraak met het ACOG en "the American Academy of Pediatrics" (AAP) (Phares et al., 2008). Voor verdere uitleg omtrent de verschillende preventiestrategieën zie het desbetreffende hoofdstuk (p.39).



**Figuur 2: Incidentie van vroeg en laat neonatale GBS in de VS: 1990-2012**

Puopolo, K. M., & Baker, C. J. (2015, Augustus 10). *Group B streptococcal infection in neonates and young infants*.  
Opgeroepen op 2016, van Up to date: <https://www.uptodate.com>

Wanneer men op zoek gaat naar recente cijfers omtrent de incidentie van vroeg neonatale GBS in België, biedt dit weinig resultaat. Gebruikte bronnen zijn onder andere het Studiecentrum Perinatale Epidemiologie (SPE), de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de

Voedselketen en Leefmilieu en PubMed (zoektermen: incidence, early onset, neonatal sepsis, Group B streptococcus, Belgium,...). De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft in 2003 een rapport uitgebracht met betrekking tot de preventie van perinatale GBS infecties. Hierin was te lezen dat er in 1999 bij 2 van de 1.000 levendgeborenen sprake was van een vroeg neonatale infectie. Van deze pasgeborenen ontwikkelde 10% meningitis en 14% kwam te overlijden. Tussen 1991 en 2001 veroorzaakten GBS 37,9% van de gevallen van vroeg neonatale sepsis en meningitis (HGR, 2003).

In dit zelfde rapport publiceerde de HGR voor het eerst richtlijnen voor de preventie van perinatale GBS infecties in België. Mahieu et al. (2014) schrijven in hun artikel dat vroeg neonatale GBS bij 0,5 tot 4 van de 1000 pasgeborenen voorkomt. Zij baseren zich voor deze cijfers op drie bronnen. Twee van deze bronnen lijken enigszins gedateerd: de een uit 1986 (Boyer & Gotoff, 1986), de ander uit 2001 (Davies, Raj, Adair, Robinson & McGeer, 2001). De derde bron spreekt voornamelijk over de incidentie van vroeg neonatale GBS in Nederland (Trijbels-Smeulders et al., 2007). Actuele cijfers met betrekking tot de incidentie van vroeg neonatale GBS in België zijn moeilijk of niet te verkrijgen. Sacheli en Melin (2012) schrijven in het activiteitenrapport van het Nationaal Referentiecentrum (NRC) Streptococcus Agalactiae dat het voor hun moeilijk is om precieze informatie te geven over de incidentie van neonatale GBS in België, aangezien de aangifte van invasieve neonatale GBS-infecties niet verplicht is.

In de rest van Europa varieert de incidentie van vroeg neonatale GBS van land tot land. In Oost Europa rapporteert men 0,2 tot 4 pasgeborenen met vroeg neonatale GBS en in West Europa 0,3 tot 2 op de 1.000 pasgeborenen. In Nederland gaat het om 1,9, in Scandinavië om 0,76 tot 2, in Zuid Europa om 0,57 tot 2 en in Spanje gaat het om 2 tot 3 gevallen van vroeg neonatale GBS op 1.000 pasgeborenen (Melin, 2011).

Ondanks de invoering van verschillende preventieve strategieën (p.39) blijft vroeg neonatale GBS zich voordoen en is de daling in de incidentie cijfers inmiddels gestagneerd (figuur 2). Decennia lang kwam vroeg neonatale GBS vooral voor bij de atermen pasgeborenen. Inmiddels is dit veranderd en komt ongeveer 50% van deze gevallen voor bij pretermen pasgeborenen voor wie het risico op overlijden aan de gevolgen van neonatale GBS aanzienlijk groter is (Puopolo & Baker, 2015).

Aan de hand van onderzoek van het CDC (2014) kan men goed zien dat vroeg neonatale GBS vaker voorkomt bij pasgeborenen met een negroïde afkomst (0,52 gevallen van vroeg neonatale GBS per 1.000 pasgeborenen) dan bij pasgeborenen met een Kaukasische afkomst (0,2 gevallen van vroeg neonatale GBS per 1.000 pasgeborenen). Het CDC biedt in dit artikel geen uitleg omtrent een eventuele reden voor dit verschil. Phares et al. (2008) bevestigen dit verschil van etnische oorsprong maar bieden ook geen verklaring. Voor de research omtrent dit onderwerp werd gebruik gemaakt van PubMed (zoektermen: EOS, neonatal early onset sepsis, GBS, black, race, differences, epidemiology).



#### 4.2.3.2 Risicofactoren voor het ontwikkelen van vroeg neonatale GBS

Wanneer een zwangere vrouw die GBS-positief is geen IAP toegediend krijgt tijdens haar bevalling bestaat er ongeveer 50% kans dat zij deze bacterie doorgeeft aan haar kind. Dit betekent niet dat al deze pasgeborenen vervolgens neonatale GBS zullen ontwikkelen. Van alle pasgeborenen die gekoloniseerd raken met GBS voor of tijdens de bevalling, zal 1 à 2% vroeg neonatale GBS ontwikkelen (Puopolo & Baker, 2015). Het komt er op neer dat van de 1.000 bevallingen, ongeveer 150-400 vrouwen GBS-positief zijn tijdens hun bevalling. Van deze GBS-positieve vrouwen zullen er 75-200 hun kind besmetten met GBS. Het aantal pasgeborenen dat effectief vroeg neonatale GBS zal ontwikkelen ligt tussen de 0,75 en 4 op de 1.000 bevallingen.

Het primaire risico voor vroeg neonatale GBS is een maternale GBS-kolonisatie in de urogenitale of gastro-intestinale tractus. Er zijn echter nog een aantal andere factoren waarvan een significante relatie is aangetoond met een verhoogd risico op het ontwikkelen van vroeg neonatale GBS (Puopolo & Baker, 2015). Een maternale GBS-kolonisatie tijdens de zwangerschap blijft een voorwaarde voor het ontwikkelen van vroeg neonatale GBS (Rajagopal, 2009).

Melin (2011) spreekt in zijn artikel over de “klassieke vijf”, hiermee bedoelt hij de risicofactoren die geïdentificeerd zijn in de eerste observationele studies omtrent GBS die uitgevoerd werden in Noord Amerika. Deze “klassieke vijf” worden wereldwijd nog steeds erkend. (I) GBS-bacteriurie, op ieder willekeurig moment gedurende de huidige zwangerschap, wijst waarschijnlijk op een hevige vaginale GBS-kolonisatie en wordt beschouwd als risicofactor. (II) Chorioamnionitis en (III) gebroken vliezen gedurende meer dan achttien uur voor de bevalling zijn risicovolle omstandigheden waarin de foetus mogelijk vrij lang aan GBS wordt blootgesteld. (IV) Prematuriteit (geboorte voor de 37<sup>e</sup> zwangerschapsweek) is de vierde benoemde risicofactor en de vijfde betreft (V) het al eerder zijn bevallen van een kind dat vroeg neonatale GBS ontwikkelde. Als laatste dient koorts tijdens de arbeid en de bevalling als risicofactor te worden benoemd. Volgens Melin (2011) is koorts vaak een teken van chorioamnionitis en wordt deze factor daarom niet apart onder de “klassieke vijf” risicofactoren benoemd.

De risicofactor “prematuriteit” wordt volgens Melin (2011) verklaard door het feit dat de overdracht van maternale immunoglobulinen (antistoffen) naar de foetus onvolledig is bij preterm geboren kinderen. De incomplete overdracht van antistoffen zou resulteren in een laag gehalte aan anti-capsulaire-antistoffen die homoloog zijn aan de GBS-stam die de moeder heeft gekoloniseerd. In vergelijking tot aterm pasgeborenen, hebben premature pasgeborenen drie tot 30 keer meer kans om vroeg neonatale GBS te ontwikkelen (Verani & Schrag, 2010). Dat “het al eerder zijn bevallen van een kind dat een invasieve vroeg neonatale GBS ontwikkelde” een risicofactor is, zou volgens Verani en Schrag (2010) verklaard kunnen worden doordat de moeder waarschijnlijk een te laag gehalte aan antistoffen heeft. Volgens hen is deze risicofactor van belang bij opeenvolgende zwangerschappen.

Het dient gemeld te worden dat er in een groot deel, tot wel 50%, van alle situaties waar vroeg neonatale GBS zich voordeed, geen sprake was van moeders die een van de vijf klassieke risicofactoren vertoonden (Melin, 2011).

Andere risicofactoren die onder andere door Verani, McGee en Schrag (2010), Verani en Schrag (2010) en Melin (2011) benoemd worden zijn een negroïde afkomst en een jonge maternale leeftijd. Zoals eerder besproken komt vroeg neonatale GBS vaker voor bij jonge kinderen met een negroïde afkomst. Geen van deze drie artikelen biedt een verklaring. Verani en Schrag (2010) bieden wel een verklaring voor de risicofactor “jonge maternale leeftijd”, volgens hen is dit waarschijnlijk een risicofactor doordat dit vaak samen gaat met een laag aantal maternale anti-GBS antistoffen.

Men kan zich afvragen of een pasgeborene die deel uit maakt van een tweeling, waarvan de tweelingbroer of -zus vroeg neonatale GBS heeft, een grotere kans op vroeg neonatale GBS heeft dan een pasgeboren eenling die via verticale transmissie in contact komt met GBS. De research omtrent deze onderzoeksvraag heeft weinig resultaat opgeleverd. Voor research werd gebruik gemaakt van PubMed (zoektermen: early onset GBS, early onset sepsis, risk, twin). Puopolo en Baker (2015) raden echter wel aan deze pasgeborenen goed te observeren.

#### **4.2.3.3 Klinische tekenen van vroeg neonatale GBS**

Vroeg neonatale GBS uit zich in het algemeen in de vorm van sepsis, pneumonie of (minder frequent) meningitis. Volgens Puopolo en Baker (2015) zijn de klinische tekenen, in meer dan 90% van de gevallen, al zichtbaar binnen de eerste 24 levensuren.

Volgens Weiss en Pomerantz (2016) is sepsis een klinisch syndroom dat ontstaat als gevolg van een ernstige infectie. Sepsis wordt gekarakteriseerd door een systemische ontstekingsreactie, ontregeling van het immuunsysteem, ontregeling van de microcirculatie en orgaanschade. Sepsis bestaat in verschillende gradaties waaronder bijvoorbeeld ernstige sepsis en septische shock, deze worden gekarakteriseerd door het falen van twee of meer organen en een slecht werkend cardiovasculair systeem. De klinische tekenen van sepsis zijn helaas aspecifiek en zijn vaak te zien bij niet-infectieuze aandoeningen (van Herk, Stocker & van Rossum, 2016). Omwille van deze reden moet men alert zijn teneinde geen abnormale bevindingen aan een andere conditie toe te schrijven dan aan sepsis (Taeusch, Ballard, Gleason & Avery, 2005).

Mahieu et al. (2014) schrijven in hun artikel dat klinische tekenen van sepsis vaak een combinatie zijn van een verstoorde functie van het respiratoir stelsel, het cardiovasculair stelsel, het gastro-intestinale stelsel en van het centrale zenuwstelsel. Teken van een slecht functionerend respiratoir stelsel zijn: apneu, kreunen, tachypneu en cyanose. Een slecht werkend cardiovasculair stelsel uit zich vaak in hypotensie, shock en een verslechterde capillaire “refill”. Een kind dat slecht eet en een kind dat een opgezet abdomen heeft, zijn tekenen van een slecht functionerend gastro-intestinaal stelsel. Wanneer het centrale zenuwstelsel niet optimaal functioneert, uit dit zich in lethargie, hypothermie, hyperthermie, convulsies, episodes van apneu, prikkelbaarheid en een puilende fontanel. Ter verduidelijking hebben Puopolo en Baker

(2015) een aantal van de symptomen in een tabel samengevat (tabel 1). Neonatale sepsis gaat vaak samen met persisterende pulmonale hypertensie (PPHN) bij de pasgeborene (Puopolo & Baker, 2015).

**Tabel 1: Klinische tekenen van neonatale sepsis**

| Klinisch teken                    | Frequentie* |
|-----------------------------------|-------------|
| Ademnood                          | +++         |
| Tachycardie                       | +++         |
| Hyperthermie                      | +++         |
| Lethargie                         | ++          |
| Voedingsproblemen                 | ++          |
| Apneu                             | ++          |
| Bradycardie                       | ++          |
| Slechte doorbloeding / hypotensie | ++          |
| Overgeven                         | ++          |
| Geelzucht                         | ++          |
| Hepatomegalie                     | ++          |
| Cyanose                           | +           |
| Hypothermie                       | +           |
| Prikkelbaarheid                   | +           |
| Convulsies                        | +           |
| Opgezet abdomen                   | +           |
| Diarree                           | +           |

\* +++: komt voor in meer dan 50% van de gevallen; ++: komt voor in 25 tot 50% van de gevallen; +: komt in minder dan 25% van de gevallen voor.

Puopolo, K. M., & Baker, C. J. (2015, Augustus 10). *Group B streptococcal infection in neonates and young infants*.

Opgeroepen op 2016, van Up to date: <https://www.uptodate.com>

Pneumonie komt voor bij ongeveer 10% van alle pasgeborenen met vroeg neonatale GBS (Phares et al. 2008). Teken van pneumonie zijn tachypneu, kreunen, hypoxie en een verhoogde ademarbeid. Ook pneumonie hangt vaak samen met PPHN bij de pasgeborene. Op de röntgenfoto's die GBS-pneumonie aantonen, zou een diffuus alveolair patroon te zien zijn maar dit is moeilijk te onderscheiden van "Respiratory Distress syndrome" (RDS) of transiente tachypneu bij de pasgeborene. Wat men wel vaker ziet bij GBS-pneumonie dan bij RDS is een pleura effusie (Puopolo & Baker, 2015; Martin, 2016).

Meningitis komt bij ongeveer 7% van alle pasgeborenen met vroeg neonatale GBS voor (Puopolo & Baker, 2015). Het lastige van de klinische symptomen van neonatale meningitis is dat ze vrijwel niet te onderscheiden zijn van die van neonatale sepsis. De klinische tekenen die het vaakst worden gerapporteerd zijn een onstabiele temperatuur, prikkelbaarheid of lethargie en voedingsproblemen of overgeven. Een onstabiele temperatuur is een van de meest voorkomende tekenen van meningitis. Met een onstabiele temperatuur bedoelt men koorts ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , rectaal) of hypothermie ( $< 36^{\circ}\text{C}$ , rectaal). Koorts komt vooral voor bij atermen pasgeborenen terwijl hypothermie vaker voorkomt bij pretermen pasgeborenen. In ongeveer 60% van alle kinderen met bacteriële meningitis<sup>3</sup> ziet men een onstabiele temperatuur. Neurologische symptomen van neonatale meningitis zijn prikkelbaarheid, lethargie, slechte tonus, tremors of samentrekkingen en convulsies. Prikkelbaarheid is een veel voorkomend

<sup>3</sup> Bacteriële meningitis kan veroorzaakt worden door verschillende soorten bacteriën, GBS en E. coli zijn de meest voorkomende oorzaak (Edwards & Baker, 2016).

symptoom dat zich presenteert bij ongeveer 60% van de pasgeborenen met meningitis. Bij 20 tot 50% van deze pasgeborenen werden ook convulsies gerapporteerd. Bij de eerste tekenen van neonatale meningitis zijn een volle, niet puilende, fontanel en een normale flexie van de nek, eerder regel dan uitzondering. Andere klinische observaties bij neonatale meningitis en hun voorkomen staan genoteerd in tabel 2 (Edwards & Baker, 2016).

**Tabel 2: Klinische tekenen van neonatale bacteriële meningitis en hun voorkomen**

| Klinisch teken              | Frequentie |
|-----------------------------|------------|
| Onstabiele temperatuur      | 60%        |
| Prikkelbaarheid             | 60%        |
| Convulsies                  | 20-50%     |
| Puilende fontanel           | 25%        |
| Stijve nek                  | 15%        |
| Voedingsproblemen/overgeven | 50%        |
| Ademnood                    | 33-50%     |
| Apneu                       | 10-30%     |
| Diarree                     | 20%        |

Edwards, M. S. & Baker, C. J. (2016, januari 18). *Bacterial meningitis in the neonate: clinical features and diagnosis*. Opgehaald van Up to date: <https://www.uptodate.com>

#### 4.2.4 Laat neonatale GBS

Laat neonatale GBS doet zich meestal voor wanneer de pasgeborene vier tot vijf weken oud is, men gebruikt deze term echter vanaf zeven tot 89 dagen na de geboorte (Puopolo & Baker, 2015). GBS serotype III, een van de tien bekende soorten GBS serotypen, is verantwoordelijk voor het merendeel van alle pasgeborene die een laat neonatale GBS ontwikkelen. De HGR van België schrijft in 2003 dat 86% van de gevallen van laat neonatale GBS in België, veroorzaakt werden door het GBS serotype III. De resultaten van het onderzoek van Rivera et al. (2015) lijken dit te bevestigen, zij vonden dat GBS serotype III verantwoordelijk was voor 85% van alle gevallen van laat neonatale GBS.

##### 4.2.4.1 Het voorkomen van laat neonatale GBS bij pasgeborenen

Sinds 1990 bleef het aantal gevallen van laat neonatale GBS in de VS, ongeveer tussen de 0,3 en 0,4 per 1.000 pasgeborenen (Puopolo & Baker, 2015). Volgens de data van het CDC (2014) is hier de afgelopen jaren weinig verandering in gekomen; in 2014 rapporteerde het CDC dat er bij 0,31 op de 1.000 pasgeborenen spraken was van laat neonatale GBS. Laat neonatale GBS wordt niet vermeden door het toedienen van IAP. Net iets meer dan 50% van alle kinderen met laat neonatale GBS worden geboren voor de 37<sup>e</sup> zwangerschapsweek, met een gemiddelde gestationele leeftijd van 30 weken (Puopolo & Baker, 2015). Volgens de HGR (2003) komt laat neonatale GBS bij ongeveer 0,5 tot 1,5 op de 1.000 pasgeborenen voor in België. Voor de cijfers omtrent de incidentie van laat neonatale GBS in België geldt hetzelfde als voor de cijfers met betrekking tot de incidentie van vroeg neonatale GBS in België, deze zijn moeilijk te vinden.

Net als bij vroeg neonatale GBS is er ook bij laat neonatale GBS een etnisch verschil te zien. Pasgeborenen met een negroïde afkomst hebben een significant hoger risico op een laat neonatale GBS (0,65 gevallen per 1.000 pasgeborenen) dan pasgeborenen met een Kaukasische afkomst (0,21 gevallen per 1.000 pasgeborenen)(CDC, 2014).

#### **4.2.4.2 Risicofactoren voor het ontwikkelen van laat neonatale GBS**

Voordat men de preventieve maatregel van maternale IAP introduceerde, schreef men 50% van alle gevallen van laat neonatale GBS toe aan verticale transmissie. Zoals men kan zien in figuur 2 (p.23), heeft het toedienen van IAP aan alle GBS-positieve zwangere vrouwen geen impact gehad op de incidentie van laat neonatale GBS. Dit gegeven is niet verrassend, gezien IAP de blootstelling van een foetus aan GBS enkel vermijdt of verlaagt tijdens de arbeid en de bevalling. Ondanks dat men gedurende de arbeid en de bevalling IAP toedient aan een vrouw, blijft een GBS-kolonisatie postpartum vaak aanwezig. Dit suggereert dat pasgeborenen met laat neonatale GBS, vaak thuis blootgesteld worden aan GBS door middel van horizontale transmissie, dat wil zeggen dat ze met GBS in contact zijn gekomen via gekoloniseerde ouders, broers, zussen of andere mensen in hun omgeving (Puopolo & Baker, 2015).

Bij laat neonatale GBS is verticale transmissie niet de enige wijze waarop een kind met GBS in contact kan zijn gekomen, dit in tegenstelling tot vroeg neonatale GBS (Puopolo & Baker, 2015). Volgens Verani en Schrag (2010) zijn er een aantal casus beschreven waar de moedermelk als een mogelijke bron voor laat neonatale GBS wordt vermeld. Een negroïde afkomst dient ook genoemd te worden als risicofactor voor laat neonatale GBS. Kinderen met een negroïde afkomst hebben drie keer meer kans op een laat neonatale infectie dan kinderen met een Kaukasische afkomst. Net als bij vroeg neonatale GBS is de oorzaak voor dit etnische verschil niet duidelijk (Puopolo & Baker, 2015).

De mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de transmissie van GBS die laat neonatale GBS veroorzaken, zijn vooralsnog niet bekend. Desalniettemin weet men wel dat verticale transmissie, horizontale transmissie, nosocomiale transmissie en prematuriteit erkende risicofactoren voor laat neonatale GBS zijn (Rajagopal, 2009).

#### **4.2.4.3 Klinische tekenen van laat neonatale GBS**

De klinische presentatie van laat neonatale GBS is vergelijkbaar met die van vroeg neonatale GBS. Sepsis is het klinische syndroom dat men het vaakst ziet bij vroeg en laat neonatale GBS (Verani & Schrag, 2010). Volgens Rajagopal (2009) is er een grote kans dat de sepsis zich verder ontwikkelt naar meningitis. Ongeveer 25 tot 30% van alle kinderen met laat neonatale GBS ontwikkelt meningitis. Meningitis komt relatief meer voor bij kinderen met laat neonatale GBS dan bij kinderen met vroeg neonatale GBS. Het verloop van laat neonatale GBS is over het algemeen minder fulminant dan dat van vroeg neonatale GBS (Verani & Schrag, 2010).

Laat neonatale infecties presenteren zich bij kinderen vaak in de vorm van koorts. Het is goed mogelijk dat deze kinderen al eerder een infectie aan hun bovenste luchtwegen hebben doorgemaakt. Andere klinische tekenen die men bij sommige kinderen kan observeren zijn bijvoorbeeld prikkelbaarheid, lethargie, problemen met de voeding, tachypneu, kreunen en soms apneu. Laat neonatale GBS-meningitis wordt in 20 tot 30% van alle gevallen vooraf gegaan door een infectie aan de bovenste luchtwegen. De klassieke tekenen van meningitis zoals een puilende fontanel, stijfheid van de nek en focale neurologische symptomen, worden vaker gezien bij laat neonatale GBS-meningitis dan bij vroeg neonatale GBS-meningitis. Laat neonatale GBS kan zich ook uiten in pneumonie, septische artritis, osteomyelitis, cellulitis en adenitis. Zeer zeldzame uitingen van laat neonatale GBS zijn onder andere endocarditis, myocarditis, pericarditis, pyelonefritis en een hersenabces (Puopolo & Baker, 2015).

Laat neonatale GBS manifesteert zich bij ongeveer 5% van de pasgeborenen als septische artritis en osteomyelitis. GBS-septische artritis is in de meeste gevallen acuut, komt vaak voor in de onderste extremiteiten en verschijnt gemiddeld rond de 20<sup>e</sup> dag na de geboorte. GBS-osteomyelitis heeft eerder een sluipende opkomst en komt het meest voor in de humerus, de femur en de tibia. GBS-osteomyelitis verschijnt gemiddeld rond de 31<sup>e</sup> dag na de geboorte. Deze manifestaties van laat neonatale GBS komen steeds minder voor, dit is waarschijnlijk te danken aan een snellere diagnose en de empirische antibioticatherapie van bacteriëmie zonder focus. Een verminderde beweging van het betreffende lichaamsdeel en pijn wanneer men het lichaamsdeel aanraakt, zijn belangrijke aanwijzingen voor een bot- en gewrichtsontsteking veroorzaakt door GBS. Bij het merendeel van deze patiënten is er geen sprake van koorts (Puopolo & Baker, 2015).

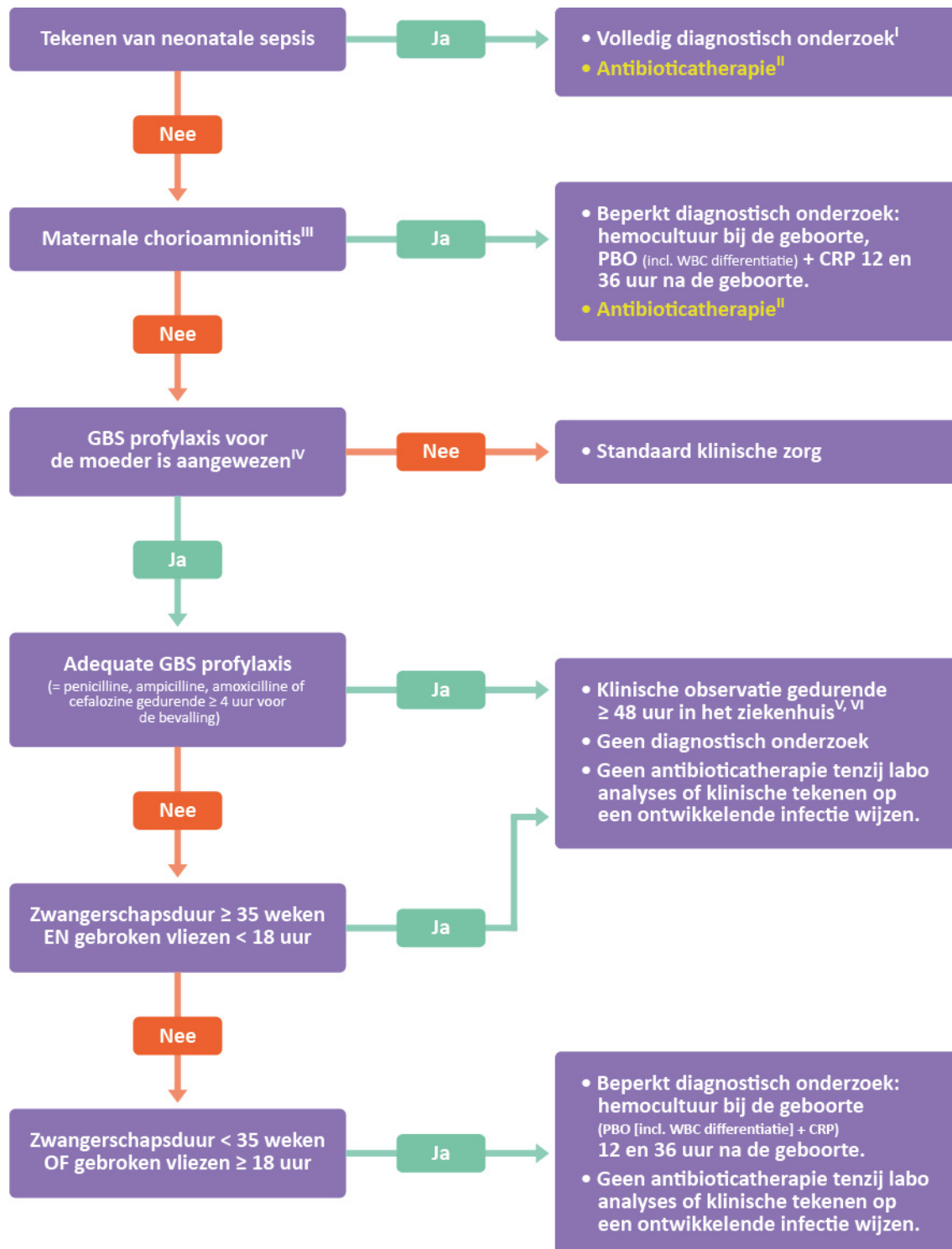
#### **4.2.5 Diagnostisering en de behandeling van vroeg en laat neonatale GBS**

GBS en *E. coli* zijn samen verantwoordelijk voor ongeveer 70% van de neonatale infecties maar neonatale infecties worden niet enkel door deze twee organismen veroorzaakt. Andere organismen die aan de oorsprong van neonatale infecties kunnen liggen zijn onder andere *staphylococcus aureus*, andere soorten streptokokken, *listeria monocytogenes*, *candida* (schimmel) en het herpes simplex virus (Simonsen, Anderson-Berry, Delair & Dale Davies, 2014). Om de diagnose van neonatale GBS te kunnen stellen, moet men deze bacterie kunnen isoleren in een deel van het lichaam dat normaal gesproken steriel is zoals bijvoorbeeld bloed, cerebrospinaal vocht (CSV, hersenvocht), pleura vocht, bot of een gewricht. In het hersenvocht kunnen GBS-antigenen aanwezig zijn. Testen naar GBS-antigenen in andere soorten lichaamsvocht worden niet aangeraden gezien hun lage specificiteit (Puopolo & Baker, 2015). Momenteel is de gouden standaard voor de diagnose van vroeg neonatale GBS een positieve hemocultuur. Het nadeel hiervan is dat de resultaten van dergelijke culturen vaak pas na 48-72 uur beschikbaar zijn (van Herk, Stocker & van Rossum, 2016).

Wanneer men de diagnose van neonatale GBS wil stellen, zijn er een aantal onderzoeken die men kan uitvoeren. Naargelang de toestand van het kind zal de pediater beslissen welke van de

hieronder beschreven onderzoeken uitgevoerd moeten worden. Mahieu et al. (2014) wijzen erop dat klinische tekenen van infectie een hogere sensitiviteit hebben dan welke laboratoriumtest dan ook. Daarom raden zij aan om de behandeling van neonatale GBS te baseren op de observatie van klinische tekenen en op maternale risicofactoren.

Tussen de reeds bestaande richtlijnen met betrekking tot het managen van een (vermoede) vroeg neonatale infectie bestaat volgens van Herk, Stocker en van Rossum (2016) weinig consensus. Om het overzicht te behouden, worden in deze bachelorproef de laatste Belgische richtlijnen besproken die samengesteld zijn door Mahieu et al. (2014). Deze richtlijnen worden onderschreven door de Belgische en de Vlaamse vereniging van kinderartsen (Mahieu et al., 2014). Zoals hierboven vermeld, hangen de diagnostische onderzoeken naar neonatale GBS en de behandeling van neonatale GBS af van de toestand van de pasgeborene. Men zal handelen naargelang de pasgeborene wel of geen klinische tekenen van infectie vertoont en naargelang er een significant risico bestaat dat de pasgeborene een infectie zal ontwikkelen. Ter verduidelijking van deze richtlijnen hebben Mahieu et al. (2014) een algoritme gemaakt dat te zien is in figuur 3 (p.32).



**Figuur 3: Secundaire preventie van vroeg neonatale GBS bij pasgeborenen, een algoritme**

Mahieu, L., Langhendries, J.-P., Cossey, V., De Praeter, C., Lepage, P. & Melin, P. (2014). *Management of the neonate at risk for early-onset Group B streptococcal disease (GBS EOD): new paediatric guidelines in Belgium*. Acta Clinica Belgica, 313-319.

#### 4.2.5.1 Management van pasgeborenen die klinische tekenen vertonen van neonatale sepsis

Het moment dat men klinische tekenen van sepsis waarneemt bij een pasgeborene moet de pediater opdracht geven voor een volledig diagnostisch onderzoek (figuur 3: I) en het toedienen van empirische antibioticatherapie (figuur 3: II, ampicilline/amoxicilline of penicilline +



aminoglycosiden) (Mahieu et al., 2014). Een empirische antibioticatherapie houdt in dat men start met een antibioticatherapie voordat het schadelijke micro-organisme geïdentificeerd is. Deze antibioticatherapie heeft een brede werking tegen meerdere micro-organismen waarvan bekend is dat ze vroeg en laat neonatale sepsis kunnen veroorzaken. Men stopt deze therapie op het moment dat het schadelijke micro-organisme is geïdentificeerd (Puopolo & Baker, 2015).

Een volledig diagnostisch onderzoek omvat een perifeer bloedonderzoek (PBO) inclusief de verschillende soorten leukocyten, het C-reactief proteïne (CRP) gehalte, een hemocultuur, een röntgenfoto van de borstkas, een lumbaalpunctie en een endotracheale-cultuur. Een röntgenfoto van de borstkas wordt enkel gemaakt indien men klinische tekenen van ademnood observeert bij de pasgeborene. Een endotracheale-cultuur kan men uitvoeren wanneer een kind geïntubeerd is of bij ademnood (Mahieu et al., 2014). Lumbaalpuncties worden uitgevoerd zodat men het hersenvocht kan onderzoeken; dit is van belang om het aantal cellen te kunnen tellen, de eiwit- en glucoseconcentratie te bepalen en om een gramkleuring en een cultuur uit te voeren (Puopolo & Baker, 2015).

Mahieu et al. (2014) raden aan om een lumbaalpunctie uit te voeren bij pasgeborenen waarvan men sterk vermoedt dat deze een neonatale GBS hebben en zeker wanneer de pasgeborene klinische tekenen van meningitis vertoont. Verder dient men een lumbaalpunctie te doen bij de pasgeborenen die aanvankelijk achteruit gaan terwijl zij een antibioticatherapie krijgen en bij alle pasgeborenen met positieve hemoculturen (Mahieu et al., 2014). Puopolo en Baker (2015) schrijven in hun artikel dat een lumbaalpunctie idealiter uitgevoerd wordt voordat men met antibioticatherapie start. Volgens Mahieu et al. (2014) kan men dit enkel doen indien de fysieke toestand van het kind stabiel is. Indien het kind klinisch onstabiel is, moet men starten met het toedienen van antibiotica. De lumbaalpunctie moet in dergelijke gevallen 48 uur worden uitgesteld.

Een gestegen proteïnegehalte in het hersenvocht is de meest sensitieve parameter voor GBS-meningitis, een laag glucosegehalte in het hersenvocht is de meest specifieke parameter. De normaalwaarden hangen af van de gestationele leeftijd. Van alle kinderen met GBS-meningitis zal 96% minstens één afwijkende waarde hebben in het hersenvocht (Mahieu et al., 2014).

Wanneer meningitis of GBS-sepsis wordt vastgesteld moet de penicilline dosis worden verdubbeld. In het geval van meningitis dient de duur van deze behandeling tot twee weken te worden verlengd en in het geval van GBS-sepsis tot zeven à tien dagen. De antibioticatherapie wordt intraveneus toegediend. Vanaf het moment dat een hemocultuur neonatale GBS bevestigt, dient men te stoppen met het toedienen van aminoglycosiden. Indien men langer dan 48 uur aminoglycosiden toedient, dient men de serumconcentratie te meten. Indien neonatale GBS wordt bevestigd door een cultuur en meningitis uitgesloten is, kan men ampicilline vervangen door penicilline, een smalspectrum antibioticum (Mahieu et al., 2014).

De behandeling van kinderen met vroeg of laat neonatale GBS bestaat uit antibioticatherapie maar ook uit minutieus uitgevoerde, ondersteunende, zorg. Onder deze zorg verstaat men bijvoorbeeld de ademhalingsondersteuning (e.g. endotracheale-intubatie en mechanische

ventilatie) en het correct en snel herkennen en behandelen van tekenen van shock. Men dient goed de vochtbalans bij te houden, anemie correct te behandelen en men moet zoveel mogelijk de convulsies weten te voorkomen. Wanneer er sprake is van osteomyelitis moeten purulente ophopingen chirurgisch gedraineerd worden waar nodig (Puopolo & Baker, 2015).

Puopolo en Baker (2015) wijzen erop dat wanneer er bij een pasgeborene die deel uit maakt van een tweeling (of een andere meerling) vroeg neonatale GBS wordt vastgesteld, men de tweelingbroer of -zus zorgvuldig dient te observeren. Indien er zich bij deze tweelingbroer of -zus enig teken van ziekte voordoet moet men een volledig diagnostisch onderzoek uitvoeren en starten met een empirische antibioticabehandeling. Hoewel de kans groot is dat deze pasgeborene gekoloniseerd is met GBS (gezien de regelmatige contact momenten: moeder, broer/zus), is er geen bewijs dat een profylactische antibioticabehandeling het risico op vroeg neonatale GBS zou verlagen.

#### **4.2.5.2 Management van pasgeborenen die gezond ogen maar die wel een grotere kans hebben om vroeg neonatale GBS te ontwikkelen**

Wanneer bij een GBS-positieve zwangere vrouw chorioamnionitis wordt vastgesteld (figuur 3: III), verhoogt dit de kans dat haar pasgeboren vroeg neonatale GBS zal ontwikkelen. Indien men chorioamnionitis vermoedt, dient men de observaties van de klinische tekenen te overleggen met een gynaecoloog. Chorioamnionitis wordt behandeld door antibiotica toe te dienen bij de zwangere vrouw. Wanneer een moeder intrapartum antibiotica toegediend kreeg omwille van vermoede chorioamnionitis, volstaat een beperkt diagnostisch onderzoek bij de pasgeborene. Het is in dit geval niet nodig om een röntgenfoto te laten maken van de borstkas, of om een lumbaalpunctie uit te voeren. Onder een beperkt diagnostisch onderzoek verstaat men in dit geval een hemocultuur, een PBO (inclusief witte bloedcellen (WBC) differentiatie) en een CRP, op 12 en 36 uur na de geboorte. Ondanks dat deze pasgeborenen er gezond uitzien, start men ook bij deze kinderen met een empirische antibioticatherapie (ampicilline/amoxicilline of penicilline + aminoglycosiden) (Mahieu et al., 2014).

#### **4.2.5.3 Management van pasgeborenen die gezond ogen en die een kleine kans hebben om vroeg neonatale GBS te ontwikkelen**

Het routinematig gebruik van antibiotica profylaxe en extra laboratorium onderzoeken zoals hierboven omschreven, worden afgeraden wanneer het gaat om pasgeborenen die er gezond uitzien en waarvan de moeder profylactisch antibiotica toegediend kreeg tijdens de bevalling. Indien de moeder adequate IAP ( $\leq 4$  uur voor de bevalling: penicilline, ampicilline of cefazoline) toegediend heeft gekregen en er geen sprake is van een extra risicofactor (PROM, preterm geboorte en/of chorioamnionitis), is het voldoende om de pasgeborene klinisch te observeren in de kamer van de moeder. In dit geval zijn er geen bijkomende laboratoriumonderzoeken nodig. Blijft de pasgeborene gezond dan mag hij of zij na 48 uur met de ouders mee naar huis.

Wanneer de gestationele leeftijd gelijk is aan 37 weken of meer, mag de pasgeborene eventueel ook 24 uur na de geboorte naar huis. Volgens Mahieu et al. (2014) zijn hier wel voorwaarden aan verbonden (figuur 3: V). Voorwaarden zijn dat de pasgeborene aan alle ontslagcriteria moet voldoen, medische zorg goed bereikbaar moet zijn, een vroedvrouw of een huisarts klaar moet staan om het kind goed te observeren vanaf zijn thuiskomst en infectie door middel van een PBO en CRP 24 uur na de geboorte uitgesloten moet zijn. Indien de pasgeborene toch klinische tekenen van sepsis ontwikkelt, moet men een volledig diagnostisch onderzoek uitvoeren en starten met een empirische antibioticatherapie (figuur 3: VI) (Mahieu et al., 2014).

Indien een zwangere vrouw geen adequate IAP toegediend heeft gekregen (e.g. < 4 uur voor de bevalling of geen IAP ondanks dat daar wel een indicatie voor was), raden Mahieu et al. (2014) aan om het algoritme (p.32) te volgen. Wanneer de gestationele leeftijd  $\geq 35$  weken is en de vliezen minder dan achttien uur voor de bevalling gebroken zijn, is het voldoende om de pasgeborenen voor 48 uur in het ziekenhuis te houden ter observatie. Is de gestationele leeftijd <35 weken of zijn de vliezen langer dan achttien uur voor de bevalling gebroken dan raadt men aan om de pasgeborene 48 uur in het ziekenhuis te houden ter observatie en een beperkt diagnostisch onderzoek uit te voeren. Men hoeft nog geen antibioticatherapie te starten. Ook hier geldt dat wanneer de pasgeborene klinische tekenen van infectie ontwikkelt, men direct een volledig diagnostisch onderzoek uitvoert en start met een empirische antibioticatherapie (Mahieu et al., 2014).

Volgens Mahieu et al. (2014) blijkt uit populatie data dat laat preterme pasgeborenen, die geboren worden na de 35<sup>e</sup> en voor de 37<sup>e</sup> zwangerschapsweek, minder risico lopen op neonatale GBS, en de hieraan gerelateerde mortaliteit, dan preterme pasgeborenen die geboren worden voor de 35<sup>e</sup> zwangerschapsweek en zelfs minder risico dan de atermen pasgeborenen. Omwille van deze reden hanteren Mahieu et al. (2014) een gestationele leeftijd van minder dan 35 weken als grenswaarde en niet 37 weken, de definitie van prematuriteit.

#### **4.2.6 Lange termijn gevolgen van vroeg en laat neonatale GBS**

In de jaren '70 van de vorige eeuw overleed ongeveer 50% van de kinderen met vroeg neonatale GBS en 20% van de kinderen met laat neonatale GBS. Verbetering en vernieuwing van de neonatale zorg heeft ervoor gezorgd dat het sterftecijfer voor beide groepen is gedaald (Verani & Schrag, 2010). Het aantal kinderen dat tegenwoordig komt te overlijden door vroeg neonatale GBS zonder meningitis, varieert van 2 tot 3% van de atermen kinderen tot 20% van de preterm geboren kinderen. Voor de kinderen met laat neonatale GBS varieert dit tussen 1 en 2% van de atermen kinderen tot 5 à 6% van de preterm geboren kinderen (Puopolo & Baker, 2015). Volgens Verani en Schrag (2010) stijgt het risico op overlijden wanneer de gestationele leeftijd daalt. Klinische kenmerken die geassocieerd kunnen worden met een overlijden door vroeg neonatale GBS zijn een geboortegewicht van minder dan 2.500 gram, hypotensie, apneu, pleurale effusie en een neutrofielen waarde van minder dan 1.500 cellen/ $\mu$ L (Puopolo & Baker, 2015).

Er is weinig informatie beschikbaar over de langetermijngevolgen voor de kinderen die een neonatale GBS hebben doorgemaakt. De meeste informatie omtrent dit onderwerp is gebaseerd op rapporten uit de jaren '80 van de vorige eeuw, over kinderen waar destijds voor gezorgd werd. In deze rapporten werden er bij 25 tot 50% van de overlevenden permanente neurologische gevolgen geobserveerd zoals een ernstige intellectuele achterstand, spastische quadriplegie, cerebrale blindheid, doofheid, oncontroleerbare convulsies en hypothalamische dysfunctie (Puopolo & Baker, 2015). De langetermijngevolgen van vroeg en laat neonatale GBS zijn vandaag de dag niet veel verbeterd. Volgens Puopolo en Baker (2015) is uit een onderzoek gebleken dat tussen 1998 en 2006, ondanks de verbetering van de intensieve zorgen, van de 53 at terme en bijna at terme (gestationele leeftijd van 36 weken) kinderen met een neonatale GBS-meningitis maar liefst 26% was overleden, of het ziekenhuis had verlaten met een ernstige neurologische aandoening.

Volgens Edwards en Baker (2016) zijn er bij minstens 40% van de kinderen die GBS-meningitis overleefden langetermijngevolgen te zien. Libster et al. (2012) hebben deze langetermijngevolgen van neonatale GBS-meningitis onderzocht. Door middel van hun onderzoek hebben ze aangetoond dat van de 43 kinderen (die deelnamen aan het onderzoek), die GBS-meningitis overleefden in de jaren tussen 1998 en 2006 en die vervolgonderzoeken ondergingen tussen hun derde en twaalfde levensjaar, 56% een normale ontwikkeling vertoonden. Van de 43 kinderen had 19% een ernstige cognitieve, neurologische of functionele beperking zoals bijvoorbeeld blindheid, doofheid, cerebrale parese, een motorische beperking, een significante achterstand in de ontwikkeling of een grote leerachterstand. Bij de overige 25% van de kinderen uit dit onderzoek werden milde tot matige beperkingen geconstateerd zoals slechtere schoolprestaties, waardoor zij vaak naar het buitengewoon onderwijs moesten. Andere voorbeelden van deze matige beperkingen zijn een milde neurologische of functionele achterstand waaronder het functieverlies van een vinger of een teen, convulsiestoornissen die goed te behandelen zijn met behulp van medicatie of een kleine achterstand in de ontwikkeling. Edwards en Baker (2016) schrijven in hun artikel dat er weinig verschil te zien is tussen de langetermijngevolgen van GBS-meningitis die nu gerapporteerd worden en de langetermijngevolgen die men twintig jaar geleden rapporteerden.

#### **4.2.7 De taak van de vroedvrouw**

Een vroedvrouw evalueert iedere situatie en moet altijd bedacht zijn op risico's en complicaties, niet enkel op vlak van verloskunde maar ook op vlak van neonatologie (FRVV, 2015). Met betrekking tot de gevolgen van een GBS-kolonisatie bij een pasgeborene, is het van belang dat een vroedvrouw tijdig de tekenen van vroeg en laat neonatale GBS weet te herkennen.

Volgens de richtlijnen van Mahieu et al. (2014) dienen GBS-positieve zwangere vrouwen in een ziekenhuis te bevallen zodat zij bijtijds IAP toegediend kunnen krijgen. Zij raden aan om pasgeborenen van GBS-positieve moeders tot 48 uur na de geboorte in het ziekenhuis te houden ter observatie. Zoals eerder vermeld, manifesteert vroeg neonatale GBS zich in het algemeen

binnen de eerste 24 uur na de geboorte. Veel vroedvrouwen werken op een materniteit in een ziekenhuis, dit zijn de personen die deze pasgeborenen het meest zullen zien in de kraamperiode. Het is de taak van de vroedvrouw om pasgeborenen goed te observeren, onder andere om tekenen van infectie te herkennen. Mahieu et al. (2014) schrijven in hun artikel dat men zich niet strikt aan deze 48 uur observatie in het ziekenhuis hoeft te houden. Wanneer een pasgeborene aan alle voorwaarden voldoet, mag deze eventueel al 24 uur na de bevalling mee naar huis, indien een huisarts of vroedvrouw beschikbaar is om dit kind te observeren binnen 24 uur na ontslag.

Het verkort ziekenhuisverblijf na een ongecompliceerde bevalling heeft ervoor gezorgd dat de rol van de vroedvrouwen in de eerstelijns groter is geworden. De Vlaamse Beroepsorganisatie van Vroedvrouwen (VBOV) heeft daarom een document gepubliceerd waar 30 aanbevelingen in staan voor vroedvrouwen omtrent goede praktijkvoering voor de postnatale zorg. De achtste aanbeveling stelt dat het eerste postnatale huisbezoek door de vroedvrouw plaats zou moeten vinden binnen de 24 uur na ontslag, wanneer het ontslag plaatsvindt binnen de 72 uur na de geboorte (VBOV, 2016). Het is van belang dat vroedvrouwen, gynaecologen en andere gezondheidsmedewerkers, (nieuwe) ouders erop wijzen dat het belangrijk is dat zij thuis opgevolgd worden door een vroedvrouw en dat zij hen, indien nodig, helpen bij het vinden van een vroedvrouw. Men kan zich voorstellen dat niet iedereen op de hoogte is van dit zorgaanbod en de financiële kosten die dit met zich meebrengt. Van vroedvrouwen wordt verwacht dat zij cliëntgerichte zorg bieden, zij moeten er op letten dat een zorgaanbod afgestemd wordt op de zorgvraag met respect voor de financiële mogelijkheden, de eigenheid, de culturele achtergrond en de privacy van ieder kraamgezin (VBOV, 2016). De negende aanbeveling stelt dat de vroedvrouw postnataal een minimum aan (huis)-bezoeken moet voorzien na ontslag uit het ziekenhuis of vanaf dag nul in het geval van een thuisbevalling. Het VBOV raadt aan dat ouders en hun pasgeborene iedere dag gezien moeten worden door een vroedvrouw gedurende de eerste vijf dagen na de bevalling.

Zoals eerder vermeld doet een vroedvrouw ook aan counseling en moet zij informatie en advies kunnen verstrekken binnen haar domein (FRVV, 2015). Een vroedvrouw zou ouders de eerste 24 uur na de bevalling al informatie kunnen geven over symptomen en tekenen van potentieel levensbedreigende condities bij hun baby (zoals vroeg neonatale GBS), dit maakt ook deel uit van de 22<sup>e</sup> aanbeveling van het VBOV. De 23<sup>e</sup> aanbeveling van het VBOV stelt dat men deze informatie dient te herhalen in de eerste 6 tot 8 weken postpartum. De vroedvrouw moet zelf alert zijn voor symptomen van vroeg en laat neonatale GBS, maar daarnaast moet zij er voor zorgen dat de ouders zelf weten wat signalen zijn die wijzen op een ongezonde baby. Welke informatie de vroedvrouw de nieuwe ouders kan geven staat omschreven in het praktijkdeel van deze bachelorproef.

Een vroedvrouw dient risico's en complicaties te detecteren, maar zij dient in dat geval ook zo snel mogelijk door te verwijzen naar de juiste artsen en zorgverleners (FRVV, 2015). Wanneer een vroedvrouw symptomen van een mogelijke infectie observeert bij een pasgeborene, is het

haar taak om een pediatr te consulteren. Een vroedvrouw overlegt en werkt interdisciplinair samen om continuïteit en efficiëntie van zorg te garanderen (FRVV, 2015).

De vroedvrouwen die op neonatologie werken, spelen een grote rol in het leven van de zieke pasgeborene maar ook in dat van de ouders. Het is de taak van de vroedvrouw om de ouder-kind hechting te stimuleren. Daarnaast moet zij psychosociale crisissituaties herkennen, gepaste zorg bieden, en eventueel doorverwijzen. Ook hier moet de vroedvrouw in staat zijn correcte informatie en advies aan de ouders te verstrekken (FRVV, 2015).

## **5 De strijd tegen GBS: de verschillende preventiestrategieën**

Folkeringa-de Wijs en Dekker (2012) poneren dat er vier strategieën bestaan om vroeg neonatale GBS bij pasgeborenen te voorkomen. Zij spreken over de screeningsstrategie, de risicofactorstrategie, de combinatiestrategie en de gemodificeerde risicofactorstrategie. Wanneer men gebruik maakt van PubMed om artikelen te vinden omtrent de gemodificeerde risicofactorstrategie en de combinatiestrategie, levert dit weinig resultaat op (zoektermen: guidelines, GBS, group B streptococcus, screening, prevention, strategy, combined, combination, modified). De bron die Folkeringa-de Wijs en Dekker (2012) in hun artikel gebruiken dateert uit 2002 en is niet meer beschikbaar. Deze combinatiestrategie zou volgens hen in Canada gebruikt worden. In België maakt men gebruik van de screeningsstrategie. Hieronder volgt een uitleg over de vier verschillende preventiestrategieën.

### **5.1 Intrapartum antibiotica profylaxe, de basis van GBS-preventiestrategieën**

De basis van ieder van deze strategieën is IAP. De voorwaarden voor wie precies wel of geen IAP toegediend dient te krijgen verschillen per preventiestrategie. IAP houdt in dat men antibiotica (bij voorkeur penicilline G) toedient tijdens de arbeid en nog voor de bevalling. Deze antibioticabehandeling dient tijdens de arbeid te gebeuren en niet op een eerder moment in de zwangerschap (e.g. wanneer een GBS-cultuur van een zwangere vrouw op 36 weken positief blijkt). Antibiotica die te vroeg voor de arbeid en de bevalling worden toegediend zorgen er niet voor dat de GBS volledig uit het lichaam van de vrouw zijn verwijderd op het moment dat zij gaat bevallen. De kans op verticale transmissie van GBS is juist het grootst tijdens de arbeid en de bevalling. Men dient de antibiotica intraveneus toe te dienen, teneinde zo snel mogelijk een hoge concentratie te bereiken in het maternale serum en in het vruchtwater. Antibiotica in het maternale serum kunnen via de placenta de systemische circulatie van de foetus bereiken. Vruchtwater wordt door de foetus ingeademd en ingeslikt waardoor het via deze weg ook antibiotica binnen krijgt (Baker, 2016).

IAP met penicilline G, ampicilline of cefazoline is het meest effectief wanneer het tenminste vier uur voor de bevalling wordt toegediend. Het antibioticagehalte in het foetale serum is al aanzienlijk gestegen een half uur na het starten van de intraveneuze toediening. Het aantal GBS bij de moeder begint direct te dalen vanaf het moment dat men antibiotica intraveneus toedient. Ondanks de snelle werking van antibiotica wordt het dieptepunt van het aantal GBS in het vruchtwater en in het vaginaal vocht ongeveer drie uur na toediening van de eerste dosis bereikt. Aangezien men het tijdstip van de bevalling niet kan voorspellen, dient men de antibiotica profylaxe toe te dienen op het moment dat een zwangere vrouw in het ziekenhuis wordt opgenomen voor haar bevalling of op het moment dat haar vliezen zijn gebroken (Baker, 2016). Baker (2016) raadt aan om een oplaaddosis Penicilline G van 5M IE toe te dienen en vervolgens om de vier uur een onderhoudsdosis van 2,5M IE (twee keer nodig), Jacquemyn (2012) bevestigt dit. Mocht men geen penicilline G in voorraad hebben, kan men ampicilline toedienen (oplaaddosis: 2g, onderhoudsdosis: 1g/4uur) (Jacquemyn, 2012).

Om te bepalen wie wel of geen IAP dient te krijgen, is het van belang dat men de zwangere vrouwen identificeert van wie de pasgeborene een grotere kans hebben op het ontwikkelen van vroeg neonatale GBS (Baker, 2016). De zwangere vrouwen die IAP toegediend dienen te krijgen tijdens hun arbeid zijn zij die GBS-positief testten op hun vaginale en rectale cultuur, vrouwen die al eerder zijn bevallen van een kind dat neonatale GBS doormaakte en vrouwen met GBS-bacteriurie tijdens de huidige zwangerschap. Wanneer men de GBS-status van een zwangere vrouw niet kent, dient men IAP toe wanneer deze vrouw daarnaast koorts heeft tijdens de arbeid, preterm gaat bevallen, de vliezen langer dan achttien uur zijn gebroken of wanneer de nucleïnezuur amplificatietest (NAAT, p.54) GBS dragerschap bevestigt (Baker, 2016).

## **5.2 Universele screeningsstrategie**

De eerste richtlijnen die in 1996 door het CDC werden gepubliceerd spraken over twee verschillende preventiestrategieën: de screeningsstrategie en de risicofactorstrategie. In 1996 vond men beiden strategieën adequaat aangezien er op dat moment nog geen onderzoek was uitgevoerd om de twee strategieën met elkaar te vergelijken (Darling & Saurette, 2010). In 2002 kwam het CDC echter met nieuwe richtlijnen waarin het universele screeningbeleid werd aanbevolen. Het CDC kwam met deze vernieuwing nadat uit een grootschalig retrospectief cohortonderzoek uit de jaren '98-'99 was gebleken dat het aantal pasgeborenen met vroeg neonatale GBS significant lager was wanneer men de screeningsstrategie toepaste, dan wanneer men gebruik maakte van de risicofactorstrategie (Baker, 2016). Sindsdien heeft het CDC deze richtlijnen herzien en opnieuw gepubliceerd in 2010 (Verani, McGee & Schrag, 2010).

De universele screeningsstrategie van het CDC (Verani, McGee & Schrag, 2010) raadt vroedvrouwen en andere gezondheidsmedewerkers aan om alle zwangere vrouwen, tussen de 35<sup>e</sup> en 37<sup>e</sup> week van hun zwangerschap, te screenen op GBS door een vaginale en rectale cultuur af te nemen. Twee uitzonderingen kunnen hierbij worden gemaakt: (I) vrouwen bij wie GBS bacteriurie werd vastgesteld tijdens de zwangerschap en (II) vrouwen die al eerder bevallen zijn van een kind dat een invasieve neonatale GBS ontwikkelde. De vrouwen die onder deze twee laatste categorieën vallen en de zwangere vrouwen die GBS-positief zijn, dienen tijdens hun arbeid IAP toegediend te krijgen.

De rectovaginale wisser wordt gebruikt om in een laboratorium de eventueel aanwezige GBS te kweken; het is van belang dat gezondheidsmedewerkers weten hoe ze deze wisser moeten gebruiken. Wanneer men een vaginale en rectale cultuur afneemt, doet men dit best als eerste, voordat men eventueel een vaginaal onderzoek doet. Het is van belang dat men begint bij de introïtus van de vagina en vervolgens de staal afneemt van het rectum (het topje van de wisser door de anale sfincter). Men kan hiervoor een of twee wissers gebruiken; een wisser is minder duur. De cultuur kan afgenomen worden door de vroedvrouw maar eventueel ook door de zwangere vrouw zelf (Baker, 2016). Uit onderzoek van Arya, Cyran, O'Sullivan, Greene en Higgins (2008) blijkt dat zwangere vrouwen dit evengoed zelf kunnen als hun zorgverlener. Darling en Saurette (2010) bevestigen dit in hun review en voegen daaraan toe dat uit twee van drie studies



omtrent dit onderwerp blijkt, dat zwangere vrouwen er de voorkeur aan geven de vaginale en rectale cultuur zelf af te nemen. Zij raden vroedvrouwen dan ook aan de zwangere vrouw goed te informeren hoe zij de vaginale en rectale cultuur zelf kan afnemen en deze vrouw de keuze te geven om dit eventueel zelf te doen (of om dit aan de vroedvrouw over te laten). De stalen moeten vervolgens op kamertemperatuur of verkoeld getransporteerd worden. Het duurt 48 uur voordat een laboratorium een definitieve uitspraak kan doen over de GBS-status van een zwangere vrouw (Baker, 2016).

GBS zijn bacteriën die behoren tot de transiënte flora (Baker, 2016), dat wil zeggen dat zij van tijdelijke, voorbijgaande aard zijn (Jochems & Joosten, 2012). Omwille van deze reden kan men er niet vanuit gaan dat een zwangere vrouw die GBS-positief test aan het begin van haar zwangerschap, nog steeds GBS-positief is op het moment dat zij gaat bevallen. Andersom geldt hetzelfde: van een vrouw die GBS-negatief is aan het begin van haar zwangerschap, kan men niet met zekerheid zeggen dat zij nog steeds GBS-negatief is op het moment van haar bevalling. Zwangere vrouwen dienen aan het einde van hun zwangerschap getest te worden op de aanwezigheid van GBS. De GBS-cultuur wordt bij voorkeur tussen de 35<sup>e</sup> en 37<sup>e</sup> week van de zwangerschap uitgevoerd omdat men dan meer kans heeft dat de resultaten beschikbaar zijn op het moment van de bevalling (Baker, 2016). Vaginale en rectale culturen die binnen vijf weken voor de bevalling worden afgenomen hebben een sensitiviteit van 87% en een specificiteit van 96%. Indien de GBS-screening meer dan vijf weken voor de bevalling werd uitgevoerd raadt men aan de test opnieuw te doen (Darling & Saurette, 2010; Baker, 2016).

Vrouwen die in een voorgaande zwangerschap GBS-positief testten, maar nooit een pasgeborene hebben gehad met neonatale GBS, dienen iedere volgende zwangerschap opnieuw getest te worden op de aanwezigheid van GBS. Ondanks dat GBS-dragerschap in een vorige zwangerschap als een risicofactor wordt beschouwd voor GBS-kolonisatie in daarop volgende zwangerschappen, is 50 tot 60% van deze vrouwen niet door GBS gekoloniseerd tijdens een volgende zwangerschap (Baker, 2016).

Deze screeningsstrategie wordt in de Verenigde Staten gehanteerd en in andere landen zoals bijvoorbeeld Frankrijk (Haute Autorité de Santé, 2001) en België.

### **5.3 Risicofactorstrategie**

Deze preventiestrategie is gebaseerd op het identificeren van zwangere vrouwen van wie de pasgeborenen een verhoogd risico lopen op neonatale GBS en deze vrouwen te behandelen met IAP. Zwangere vrouwen worden in dit geval niet gescreend op GBS tijdens hun zwangerschap (tenzij men bacteriurie vermoedt). Men beslist op basis van risicofactoren of een vrouw IAP dient te krijgen en men doet geen poging om de GBS-status van de zwangere vrouw te achterhalen (Baker, 2016). Maternale koorts tijdens de bevalling, preterme arbeid, gebroken vliezen gedurende achttien uur of meer, een zwangere vrouw die al eerder is bevallen van een kind dat neonatale GBS ontwikkelde en GBS-bacteriurie tijdens de huidige zwangerschap zijn vijf omstandigheden die geassocieerd worden met een verhoogd risico op neonatale GBS bij de

pasgeborene (Darling & Saurette, 2010). Wanneer men een of meerdere van deze risicofactoren observeert, is het de bedoeling dat men de zwangere vrouw IAP toedient.

Ter verduidelijking: wanneer de GBS-status van een zwangere vrouw wel bekend is en deze is positief, dan is het de bedoeling dat men wel IAP toedient aan deze vrouw (Baker, 2016). Wanneer van een zwangere vrouw bekend is dat zij geen drager is van GBS en haar vliezen zijn achttien uur of langer gebroken, is het volgens deze strategie niet nodig om IAP toe te dienen. IAP zou in deze situatie wel toegediend moeten worden indien er tekenen zijn van infectie, zoals maternale koorts.

Het Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (RCOG, 2012) raadt de risicofactorstrategie aan in de door hun gepubliceerde richtlijnen met betrekking tot de preventie van vroeg neonatale GBS. Deze richtlijnen zijn bedoeld voor de vroedvrouwen en andere zorgverleners in Groot Brittannië. Darlow et al. (2015) schreven de richtlijnen voor de vroedvrouwen en zorgverleners in Nieuw Zeeland, ook zij raden de risicofactorstrategie aan.

#### **5.4 Combinatiestrategie**

De combinatiestrategie houdt in dat men gebruik maakt van de screeningsstrategie in combinatie met de risicofactorstrategie. Deze preventiestrategie raadt aan om alle zwangere vrouwen, door middel van een vaginale en rectale cultuur, te testen op de aanwezigheid van GBS tussen de 35<sup>e</sup> en 37<sup>e</sup> zwangerschapsweek. In tegenstelling tot de screeningsstrategie dient men hier geen IAP toe aan iedere GBS-positieve zwangere vrouw. Men dient enkel IAP toe aan de zwangere vrouwen die GBS-positief zijn waarbij men daarnaast een van de risicofactoren (uit de risicofactorstrategie) heeft vastgesteld (Darling & Saurette, 2010).

Deze combinatiestrategie werd in 2003 geëvalueerd door de "Canadian Task Force on Preventive Health Care". Uit hun onderzoek blijkt dat wanneer men iedere zwangere vrouw test op GBS, en IAP toedient aan de GBS-positieve zwangere vrouwen bij wie men daarnaast een risicofactor vast stelt, ongeveer 3,4% van de zwangere vrouwen IAP nodig hebben. Het aantal pasgeborenen met vroeg neonatale GBS zou op deze manier, met 51% verlaagd zijn (Darling & Saurette, 2010). Zoals eerder vermeld is het moeilijk om via PubMed veel artikelen te vinden over deze preventiestrategie. Volgens Darling en Saurette (2010) zou de combinatiestrategie het aantal vrouwen en pasgeborenen dat blootgesteld wordt aan de nevenwerkingen van IAP (zie p.???) verminderen, terwijl het tegelijkertijd het aantal pasgeborenen met vroeg neonatale GBS verlaagt.

Darling en Saurette (2010) maakten een analyse van de verschillende preventiestrategieën. Zij raden de Canadese vroedvrouwen aan om de keuze voor een GBS-preventiestrategie aan de zwangere vrouw zelf over te laten en hen daarbij de keuze te bieden tussen de screeningsstrategie en de combinatiestrategie. Darling en Saurette zijn de auteurs van de richtlijnen die werden gepubliceerd door de "Association of Ontario Midwives" (Toronto, Canada). Men maakt in Canada dus niet enkel gebruik van de combinatiestrategie.

## 5.5 Gemodificeerde risicofactorstrategie

De gemodificeerde risicofactorstrategie is de preventiestrategie die in Nederland gehanteerd wordt (Folkeringa-de Wijs & Dekker, 2012). In 1998 werd in Nederland door de NVOG en de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) een gemeenschappelijke, landelijke richtlijn met betrekking tot de preventie van neonatale GBS uitgebracht (NVOG, 2008). Zoals men hierboven heeft kunnen lezen, zijn er sindsdien een aantal verschillende preventiestrategieën naar voren gebracht door verschillende organisaties. Omwille van die reden heeft de NVOG in 2008 hun eigen richtlijnen herzien. Na de verschillende preventiestrategieën te hebben geanalyseerd, kwam de NVOG tot de conclusie dat voldoende wetenschappelijk bewijs ontbrak ter rechtvaardiging van landelijke invoering van een van de genoemde strategieën ter preventie van neonatale GBS. De NVOG raadde dan ook aan om het beleid in de richtlijn van 1998 te handhaven (NVOG, 2008).

De gemodificeerde risicofactorstrategie houdt in dat men zwangere vrouwen selecteert op basis van risicofactoren. Indien een van deze risicofactoren geïdentificeerd wordt bij een zwangere vrouw, dient men op dat moment een vaginale en rectale cultuur af te nemen om te onderzoeken of de vrouw GBS-drager is. Deze risicofactoren zijn gelijk aan de risicofactoren die de risicofactorstrategie hanteert (Folkeringa-de Wijs & Dekker, 2012). Een verschil tussen deze preventiestrategie en de andere strategieën is dat men in Nederland de vliezen pas als langdurig gebroken beschouwd vanaf 24 uur en niet vanaf achttien uur (NVOG, 2008). Wanneer er sprake is van vroeggeboorte of langdurig gebroken vliezen, dient men in Nederland geen IAP toe aan zwangere vrouwen van wie de GBS-status nog niet bekend is; hierin verschilt deze strategie van de risicostrategie. Voordat men in een dergelijk geval met IAP start, moet men de GBS-status laten onderzoeken (Folkeringa-de Wijs & Dekker, 2012). Om een duidelijk overzicht van het Nederlandse maternale en neonatale GBS-beleid te bieden, wordt verwezen naar figuur 4 (p.44).

Ter informatie: Voor de research van deze bachelorproef is contact opgenomen met de NVOG met als doel informatie te verkrijgen omtrent hun GBS-preventiebeleid (e.g. data met betrekking tot incidentie van neonatale GBS, effectiviteit van het beleid, eventuele vernieuwingen,...). De NVOG meldde dat de NVK nieuwe richtlijnen met betrekking tot dit onderwerp heeft opgesteld. Omdat de nieuwe richtlijnen zich momenteel nog in de autorisatiefase bevinden, kon de NVOG hier verder geen uitspraak over doen. Het is nog niet duidelijk of de richtlijnen met betrekking tot het maternale of het neonatale GBS-beleid worden aangepast.



(\*) Bij onbekend GBS-dragerschap kan antibiotische profylaxe worden overwogen afhankelijk van de ernst van de risicofactor(en). Lichtblauw: neonataal beleid.

**Figuur 4: Nederlands maternaal en neonataal GBS-preventiebeleid**

NVOG. (2008). *Preventie van Neonatale Groep B Streptokokkenziekte (GBS-ziekte) versie 2.0*. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie.

## 5.6 Resultaat van de preventiestrategieën

Het toedienen van IAP bij zwangere vrouwen heeft gezorgd voor een significante daling in het aantal pasgeborenen met vroeg neonatale GBS en het neonatale sterftecijfer. Daarentegen heeft IAP geen significante invloed gehad op het aantal pasgeborenen met laat neonatale GBS.

Men kan zich afvragen welke preventiestrategie nu de beste keuze is om neonatale GBS te bestrijden. Darling en Saurette (2010) hebben drie van de strategieën met elkaar vergeleken en de resultaten hiervan samengevat (tabel 3). Het dient volgens hen vermeld te worden dat geen van de hier benoemde preventiestrategieën 100% effectief zal zijn.

**Tabel 3: Samenvatting van drie preventiestrategieën**

| Preventiestrategie                    | Percentage van zwangere vrouwen die IAP toegediend kregen | Theoretische daling van vroeg neonatale GBS | Aantal zwangere vrouwen dat IAP dient te krijgen om 1 pasgeborene met vroeg neonatale GBS te voorkomen |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Universele screeningsstrategie</b> | <b>31%</b>                                                | <b>65-86%</b>                               | <b>1029</b>                                                                                            |
| <b>Risicofactorstrategie</b>          | <b>29%</b>                                                | <b>39-53%</b>                               | <b>1087</b>                                                                                            |
| <b>Combinatiestrategie</b>            | <b>3,4-6%</b>                                             | <b>51-75%</b>                               | <b>6</b>                                                                                               |

Darling, E. & Saurette, K. (2010). *Clinical practice guideline n11 – Group B streptococcus: prevention and management in labour*. Toronto: Association of Ontario Midwives.  
Opgehaald van [http://www.ontariomidwives.ca/images/uploads/guidelines/No11CPG\\_GBS\\_May\\_2012FINAL.pdf](http://www.ontariomidwives.ca/images/uploads/guidelines/No11CPG_GBS_May_2012FINAL.pdf)

Sommige zwangere vrouwen die drager zijn van GBS worden niet geïdentificeerd, ondanks dat men de vrouw hier wel voor heeft getest. Ongeveer 4% van de zwangere vrouwen die tussen de 35<sup>e</sup> en 37<sup>e</sup> zwangerschapsweek GBS-negatief testten hebben een fout-negatief resultaat. Gemiddeld 60% van alle pasgeborenen met vroeg neonatale GBS zijn hier een gevolg van (Baker, 2016). Dit wordt door Darling en Saurette (2010) bevestigd, maar zij poneren dat deze uitkomst waarschijnlijk niet enkel aan fout-negatieve screeningsresultaten ligt. Andere factoren die hier een rol in kunnen spelen zijn de transiënte aard van een GBS-kolonisatie, een screening die meer dan vijf weken voor de bevalling werd uitgevoerd, het niet correct afnemen van de vaginale en rectale cultuur en als laatste, het niet goed vastleggen of rapporteren van de resultaten van de GBS-screening.

Met betrekking tot de vraag voor welke preventiestrategie men nu moet kiezen, zijn de meningen verschillend. Iedere preventiestrategie kent zijn voor- en nadelen en zoals eerder vermeld, geen van de strategieën kan alle gevallen van vroeg neonatale GBS voorkomen. Baker (2016) raadt in haar review aan om gebruik te maken van de screeningsstrategie en niet van de risicofactorstrategie. Zij baseert zich hiervoor op de resultaten uit een onderzoek van Schrag et al. (2002). Sheehy, Davis en Homer (2013) zijn echter van mening dat er een groot gebrek is aan bewijs dat de effectiviteit van deze strategie bevestigt. Zij poneren dat er behoefte is aan een gerandomiseerd onderzoek met controlegroep om de resultaten van “gescreende” en “niet-gescreende” zwangere vrouwen met elkaar te vergelijken. Een Cochrane review geschreven door Ohlsson en Shah (2014) bevestigt het standpunt van Sheehy, Davis en Homer (2013). Ohlsson en Shah (2014) schrijven ter conclusie van hun onderzoek dat het opmerkelijk is dat

deze screeningsstrategie, die door heel Noord Amerika tot de dagelijkse praktijk behoort, zo beperkt is onderzocht.

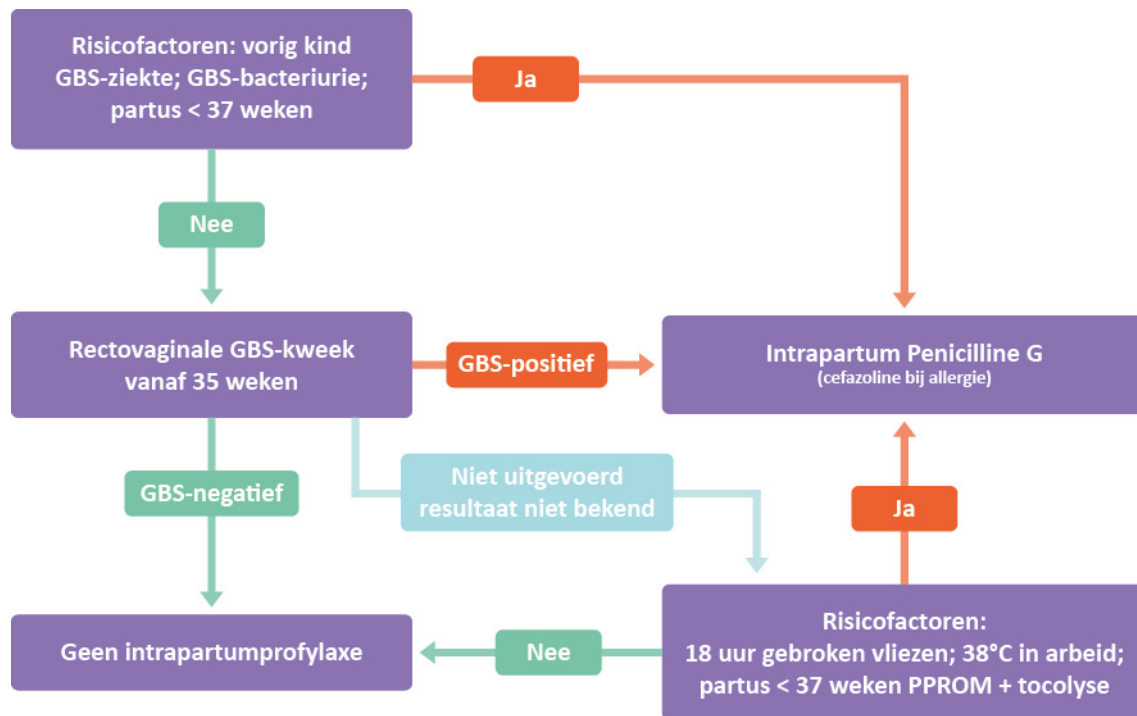
Sacheli en Melin (2012) schrijven in hun activiteitenrapport dat het een van de objectieven van het NRC is om in de komende jaren exhaustieve gegevens te verkrijgen voor welbepaalde populaties om de werkzaamheid van de preventiestrategieën te kunnen evalueren.

In 2007 publiceerde Rijnders et al. een kosteneffectiviteitsanalyse van de vier verschillende preventiestrategieën. Uit hun resultaten blijkt dat de risicofactorstrategie en de combinatiestrategie vergelijkbare resultaten hadden, maar bij de combinatiestrategie was het aantal moeders dat IAP toegediend zou krijgen lager dan bij de risicofactorstrategie (62 versus 101). De screeningstrategie was volgens Rijnders et al. (2007) het effectiefst maar de kosten ervan waren aanzienlijk en hoger dan die van de andere preventiestrategieën. De richtlijn van de NVOG en de NVK (van 1998) had een geringe effectiviteit en ging gepaard met relatief hoge kosten.

Ohlsson, Shah en Stade (2014) zijn van mening dat de kosten die met IAP gepaard gaan, ervoor zorgen dat IAP niet beschikbaar is voor zwangere vrouwen in de armere delen van de wereld. Bijvoorbeeld in India worden jaarlijks ongeveer 25.000.000 kinderen geboren (25.062.569 geboortes in 2014)(The World Bank, 2016). Omwille van logistieke redenen en kosten zou het moeilijk zijn om in India de universele screeningstrategie te implementeren. De hoge kosten die gepaard gaan met universele screening zouden voor India significante gevolgen hebben, ook al zou een daling in morbiditeit ten gevolge van neonatale GBS deze gevolgen enigszins compenseren. In India vindt 39% van de bevallingen plaats in een ziekenhuis of gezondheidszorginstelling. Voor deze groep zwangere vrouwen zou de risicofactorstrategie gebruikt kunnen worden om de incidentie van vroeg neonatale GBS in India te doen dalen (Narava, Rajaram, Ramadevi, Prakash & Mackenzie, 2014).

## **5.7 Het Belgische GBS-preventiebeleid**

Het is voor de Belgische vroedvrouwen van belang dat zij op de hoogte zijn van het GBS-preventiebeleid dat in hun eigen land gehanteerd wordt. Het KCE (2015) raadt aan om aan alle zwangere vrouwen voor te stellen om tussen de 35<sup>e</sup> en 37<sup>e</sup> week een vaginale en rectale cultuur af te nemen voor de opsporing van GBS, tenzij een vorig kind een invasieve neonatale GBS doormaakte als pasgeborene, een GBS bacteriurie werd opgespoord tijdens de huidige zwangerschap of de bevalling plaatsvindt voor 37 weken. In deze drie gevallen kan intrapartale toediening van antibiotica gestart worden onafhankelijk van het resultaat van de culturen. Dit komt overeen met de screeningsstrategie en de richtlijnen van het CDC (Verani, McGee & Schrag, 2010). Ter verduidelijking van het Belgische GBS-preventiebeleid wordt verwezen naar figuur 5 (p.47).



**Figuur 5: Belgisch GBS-preventiebeleid**

Jacquemyn, Y. (2012). *Procedureboek verloskunde* (4e ed.).(p.201). Leuven/Den Haag: Acco.

In 2014, verscheen er in het tijdschrift voor vroedvrouwen van de Vlaamse Organisatie voor Vroedvrouwen (VLOV, tegenwoordig VBOV), een artikel omtrent “informed consent”. Het kan voorkomen dat een zwangere vrouw de GBS-screening weigert. Wanneer het gaat om een wilsbekwame moeder, moet haar mening gerespecteerd worden. De VLOV (2014) raadt vroedvrouwen aan om een dergelijke weigering vast te leggen in een “informed consent”. Vroedvrouwen die zwangere vrouwen een “informed consent” laten ondertekenen, zijn beschermd tegen enige vorm van aansprakelijkheid wegens het schenden van de patiëntenrechten wet (2002). Het is de plicht van de vroedvrouw deze weigering in het patiëntendossier te bewaren. Dit is van belang wanneer andere zorgverleners de zorg voor deze zwangere vrouw overnemen (VLOV, 2014). In de bijlagen (bijlage 1, p.71) is een dergelijk “informed consent” document toegevoegd gebaseerd op de “informed consent” documenten die door het VLOV (2014) werden voorgesteld.

## **6 Een les over antibiotica en het gebruik van deze medicatie ter preventie van neonatale GBS**

### **6.1 Inleiding**

De ontdekking van antibiotica wordt in het algemeen toegeschreven aan Alexander Fleming die penicilline ontdekte. Penicilline werd in de medische wereld voor het eerst gebruikt in 1941. Voordat antibiotica werd geïntroduceerd, waren systemische infecties bijna altijd dodelijk (Perry & Hall, 2009).

De vier grootste groepen van bacteriën zijn de Gram-positieve-, Gram-negatieve-, anaerobe- en atypische bacteriën. Eerst moet het soort organisme worden geïdentificeerd zodat men vervolgens de juiste antibiotica kan toedienen. Antibiotica worden bijvoorbeeld gebruikt ter behandeling van tuberculose en pneumonie, maar ze worden ook gebruikt ter behandeling van schimmelinfecties en infecties veroorzaakt door protozoa (e.g. Malaria)(Aziz, 2013).

Volgens Perry en Hall (2009) zijn antibiotica bacteriostatisch of bactericide. Bacteriostatisch betekent dat het de reproductie en de groei van bacteriën voorkomt. Bactericide betekent dat het de bacterie doodt. Antibiotica werken op verschillende manieren; ze kunnen de vorming van de celmembraan tegenwerken (e.g. penicilline, cefalosporine en glycopeptide) en ze kunnen de doorlaatbaarheid van de celmembraan veranderen (e.g. cyclische peptiden). Antibiotica kunnen de synthese van eiwitten verstoren (e.g. tetracycline, aminoglycoside, macrolide, fusidinezuur en mupirocin) en daarbij kunnen ze ook de synthese van nucleïnezuur verstoren (e.g. sulfonamide, rifamin en nitrofurantoin) (Perry & Hall, 2009).

### **6.2 Het correcte antibioticum kiezen voor een behandeling**

Bij een behandeling hangt de keuze van het antibioticum af van de aard van de bacterie die de infectie veroorzaakt (vb. Gram-positief of Gram-negatief), de plek van de infectie en van patiëntgebonden factoren (vb. allergieën, zwangerschap, de graad van de infectie, ...) (Perry & Hall, 2009). Wanneer men een infectie vermoedt, maar het micro-organisme dat hiervan de oorzaak is nog niet geïdentificeerd heeft, wordt in het algemeen breedspectrum antibiotica voorgeschreven (een empirische antibioticabehandeling). Eenmaal het schadelijke micro-organisme bekend, wordt een gevoeligheidsbepaling (ook wel antibiogram) uitgevoerd en kan men vervolgens het voorschrift van het soort antibiotica bijstellen (definitieve behandeling) (Perry & Hall, 2009; Puopolo & Baker, 2015).

GBS zijn gevoelig voor antibiotica zoals penicilline G, ampicilline, cefalosporine en vancomycine. Men heeft echter aangetoond dat penicilline G het meest effectief is tegen GBS. Ongeveer 26% van alle GBS-stammen zijn resistent tegen erythromycine en ongeveer 24,5% is resistent tegen clindamycine, deze percentages lijken te stijgen (Sacheli & Melin, 2012; Baker, 2016). Omwille van deze reden wordt het gebruik van erythromycine als IAP niet langer aanbevolen. Clindamycine kan men eventueel gebruiken indien men eerst een gevoeligheidsbepaling uitvoert (Baker, 2016).



Aangezien een IV infuus de bewegingsvrijheid van een zwangere vrouw enigszins beperkt en dit het fysiologische proces van arbeid en bevalling niet ten goede komt, kan men zich afvragen of er een andere manier voor het toedienen van IAP mogelijk is. Bijvoorbeeld, daalt het aantal GBS even snel als men een GBS-positieve zwangere vrouw een orale antibioticabehandeling toedient als wanneer men een GBS-positieve zwangere vrouw intraveneus een antibioticabehandeling toedient? Baker (2016) schrijft in haar artikel als antwoord op deze vraag, dat orale antibioticatherapie bij GBS-positieve zwangere vrouwen ter preventie van neonatale GBS niet aangeraden wordt. Er is echter nog geen gerandomiseerd onderzoek gedaan om een orale en parenterale antibioticabehandeling ter preventie van neonatale GBS met elkaar te vergelijken. Baker (2016) poneert dat men er niet op kan vertrouwen dat antibiotica via de gastro-intestinale tractus goed opgenomen zullen worden door het zwangere lichaam gezien de vertraagde maag-darmlediging bij zwangere vrouwen en gezien vrouwen in arbeid soms moeten braken. Daarnaast geeft zij als verklaring dat de hoge dosis aan antibiotica, die nodig is om zo snel mogelijk het aantal micro-organismen te doen dalen in het vaginaal vocht en (indien nodig) in het vruchtwater teneinde neonatale GBS te voorkomen, oraal niet getolereerd wordt (Baker, 2016).

Soms krijgen GBS-positieve zwangere vrouwen geen adequate IAP omdat zij bijvoorbeeld heel snel bevallen of doordat de zorgverlener een fout maakt. Omwille van deze reden hebben Pinette, Thayer, wax, Blackstone en Cartin (2005) onderzocht of lang werkende penicilline intramusculair (IM) antenataal toegediend aan GBS-positieve zwangere vrouwen, zou resulteren in het volledig verdwijnen van GBS ten tijde van de bevalling. Uit hun resultaten blijkt dat deze behandeling een daling van het aantal GBS bij de zwangere vrouw tot gevolg had. Echter, 52% van de GBS-positieve zwangere vrouwen was nog steeds GBS-positief tijdens haar bevalling, ondanks de IM-toediening van penicilline (Darling & Saurette, 2010). Volgens Darling & Saurette (2010) zijn onderzoekers tot de conclusie gekomen dat antenatale IM penicilline onvoldoende is om als enige therapie een GBS-kolonisatie te verwijderen.

Het is van belang dat vroedvrouwen bij het afnemen van een volledige medische anamnese tijdens een prenatale consultatie, aan iedere zwangere vrouw vragen of er sprake is van een antibiotica-allergie. Indien de medische geschiedenis van een zwangere vrouw een "laag risico" op anafylaxie (e.g. enkel maculopapuleus exantheem zonder urticaria of pruritus) weergeeft, kan men in plaats van penicilline, cefazoline toedienen (oplaaddosis: 2g, onderhoudsdosis: 1g/8uur tot de bevalling) tijdens de bevalling ter preventie van neonatale GBS (Baker, 2016; Jacquemyn, 2012). Wanneer uit de medische geschiedenis van de zwangere vrouw blijkt dat er sprake is van een "hoog risico" op anafylaxie (e.g. anafylaxie, angio-oedeem, ademnood, urticaria, vooral wanneer deze symptomen opkomen binnen 30 min na inname van de medicatie), raadt Baker (2016) aan om door een laboratorium een gevoeligheidsbepaling uit te laten voeren om te controleren of de aanwezige GBS-stam gevoelig is voor clindamycine. Is de GBS-stam gevoelig voor clindamycine dan kan men dit antibioticum gebruiken als IAP (900mg/8 uur)(Jacquemyn, 2012). Wanneer de aanwezige GBS-stam niet gevoelig is voor clindamycine kan men gebruik maken van vancomycine (1g/12uur)(Baker, 2016 & Jacquemyn, 2012). Het dient

vermeld te worden dat Mahieu et al. (2014) beweren dat clindamycine en vancomycine geen van beide bewezen efficiënt zijn wanneer ze gebruikt worden als IAP. Vanuit pediatrisch perspectief worden deze antibiotica als onvoldoende beschouwd om een kind te beschermen tegen GBS-infecties (Mahieu et al., 2014).

### **6.3 Voor- en nadelen van een antibioticabehandeling ter preventie van GBS**

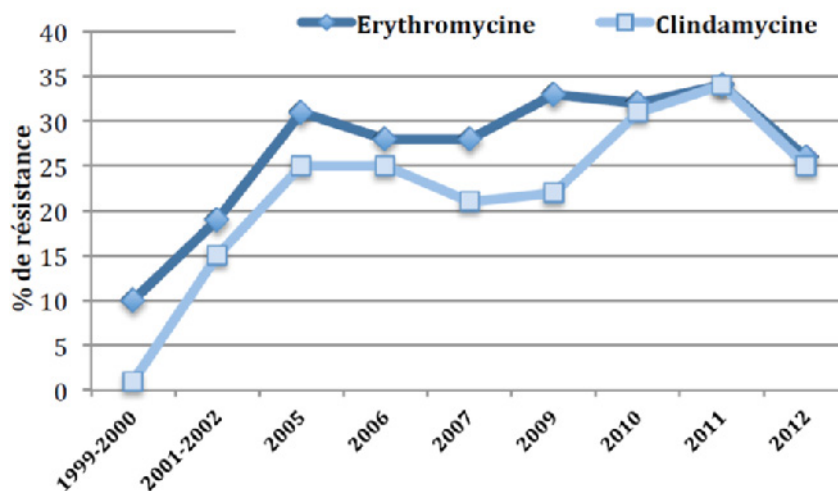
Het grote voordeel van antibiotica in de strijd tegen GBS is goed te zien in figuur 2 (p.23). Sinds men in 1996 met het toedienen van IAP bij zwangere vrouwen is gestart, is het incidentiecijfer van vroeg neonatale GBS van 1,8 naar 0,27 op de 1.000 pasgeborenen gedaald (CDC, 2014). Het wijdverspreide antibioticagebruik ter preventie van neonatale GBS brengt echter ook enkele nadelen met zich mee. Hieronder volgt een uitleg omtrent enkele nadelen van IAP zoals antibioticaresistentie, anafylaxie en schimmelinfecties.

#### **6.3.1 Antibioticaresistentie**

De bacteriën die zich weten aan te passen aan de druk die een antibioticum op hen uitoefent, ondergaan veranderingen, mutaties. Dit kan ertoe leiden dat bacteriën resistent worden tegen dit antibioticum (Oliphant en Eroschenko, 2015). Volgens Oliphant en Eroschenko (2015) gaat een populatie van bacteriën die zich weet aan te passen aan een antibioticum doorgroeien en is deze in staat om zijn resistente genen door te geven aan nieuwe generaties (nakomelingen) of aan andere soorten bacteriën.

Volgens Oliphant en Eroschenko (2015) is antibioticagebruik de drijfveer van resistentie. Uitgebreid en onverantwoord gebruik van antibiotica leidt tot verminderde efficiëntie van deze medicatie. Onder andere het onverantwoord voorschrijven van antibiotica aan patiënten met virale infecties en het frequente gebruik van breedspectrum antibiotica hebben tot antibioticaresistentie geleid. Meer dan de helft van de voorgeschreven antibiotica zouden onnodig zijn of verkeerd worden gedoseerd. Oliphant en Eroschenko beweren dat wij, door deze manier van werken, een omgeving gecreëerd hebben waarin de ooit makkelijk te behandelen bacteriën nu bijna onbehandelbaar zijn.

Zoals hierboven eerder vermeld is, worden GBS langzaam resistent tegen een aantal antibiotica zoals erythromycine en clindamycine. Ondanks dat men in vergelijking met de vorige jaren een daling in de resistentie tegen deze antibiotica constateerde, blijft het resistentiepercentage hoog en hoger dan voor het jaar 2000 (figuur 6, p.??). De incidentie tetracycline-resistentie was in 2012 zeer hoog; 87,7% van de GBS-stammen is resistent tegen tetracyclines (Sacheli & Melin, 2012).



**Figuur 6: Evolutie van de incidentie van resistentie van GBS tegen erythromycine en clindamycine van 1999 tot 2012**

Sacheli, R., & Melin, P. (2012). *Activiteitenrapport 2012*. Luik: Nationaal Referentiecentrum Streptococci Agalactiae. Opgehaald van [https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref\\_centra\\_lab/streptococcus\\_agalactiae/Rapporten/Streptococcus%20agalactiae.pdf](https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/streptococcus_agalactiae/Rapporten/Streptococcus%20agalactiae.pdf)

Volgens Darling en Saurette (2010) maakt men zich zorgen dat het uitgebreide gebruik van IAP verantwoordelijk zou zijn voor een stijging in vroeg neonatale infecties die niet gerelateerd zijn aan GBS. Blootstelling aan breed spectrum IAP wordt geassocieerd met een verhoogd risico op invasieve laat neonatale infecties en met infecties die door resistente micro-organismen worden veroorzaakt (Baker, 2016). Volgens Baker (2016) ondersteunt dit de aanbeveling om penicilline G als eerste keus te behouden voor IAP en niet breed spectrum antibiotica zoals ampicilline.

### 6.3.2 Anafylaxie

Verani, McGee en Schrag (2010) melden dat maternale anafylaxie ten gevolge van IAP bij GBS-positieve zwangere vrouwen soms voorkomt, maar dat het dermate zeldzaam is dat het risico op anafylaxie gecompenseerd wordt door het feit dat vroeg neonatale GBS aanzienlijk is gedaald dankzij het gebruik van IAP. Men komt allergische reacties tegen in ongeveer 0,7 à 4% van de mensen die behandeld worden met penicilline. Het meest voorkomende symptoom is maculopapuleus exantheem (Verani, McGee & Schrag, 2010). Er wordt geschat dat een door penicilline veroorzaakte anafylaxie bij 4 à 40 mensen op de 100.000 voorkomt (Darling & Saurette, 2010). Volgens Verani, McGee en Schrag (2010) is sterfte gerelateerd aan een anafylactische reactie op IAP een zeldzaam fenomeen. Dit wordt door hun verklaard door het feit dat zwangere vrouwen IAP toegediend krijgen in een ziekenhuisomgeving waar men snel kan ingrijpen in dergelijke situaties.

Aangezien het onwaarschijnlijk is dat een pasgeborene eerder is blootgesteld aan antibiotica en maternale IgE-antistoffen niet via de placenta overgedragen kunnen worden aan de foetus, is er geen risico op een door IAP veroorzaakte anafylaxie bij de foetus of de pasgeborene (Verani, McGee & Schrag, 2010).

### 6.3.3 Schimmelinfecties

Wanneer men op zoek gaat naar een relatie tussen schimmelinfecties en IAP kan men via PubMed een artikel vinden (zoektermen: candidiasis, candida, yeast, intrapartum antibiotic profylaxis, neonatal thrush) dat werd geschreven door Dinsmoor, Vilorio, Lief en Elder (2005). Zij voerden een kleinschalig onderzoek uit naar de relatie tussen zwangere vrouwen die IAP toegediend kregen en het aantal neonatale en maternale schimmelinfecties tijdens de eerste maand postpartum. Uit de resultaten van dit onderzoek blijkt dat moeders die IAP toegediend kregen meer kans hebben op een schimmelinfectie ter hoogte van hun borsten dan zwangere vrouwen die geen IAP toegediend kregen. De resultaten omtrent neonatale schimmelinfecties waren statistisch minder significant. Uit dit onderzoek blijkt echter wel dat wanneer men de moeders die IAP toegediend kregen en hun pasgeborenen als koppel vergelijkt met de moeders die geen IAP toegediend kregen(en hun pasgeborenen), de kans dat moeder of kind een schimmelinfectie zal ontwikkelen significant groter is voor de zwangere vrouwen die wel IAP toegediend kregen (Darling & Saurette, 2010). Zoals eerder vermeld ging het hier om een kleinschalig onderzoek. Dinsmoor, Vilorio, Lief en Elder (2005) zijn zelf van mening dat er meer en uitgebreider onderzoek nodig is omtrent dit onderwerp. Neonatale schimmelinfecties en maternale schimmelinfecties ter hoogte van de borst zijn een veel voorkomende complicatie tijdens de vroege postnatale periode (Dinsmoor, Vilorio, Lief en Elder, 2005). Aangezien dergelijke schimmelinfecties het goede verloop van borstvoeding kunnen verstoren, zijn Darling en Saurette (2010) van mening dat nieuwe onderzoeken een meerwaarde zouden zijn.

### 6.4 De taak van de vroedvrouw

Zoals eerder vermeld, heeft de vroedvrouw als taak om situaties te evalueren en mogelijke risico's te diagnosticeren op vlak van verloskunde (FRVV, 2015). Vroedvrouwen dienen tijdens prenatale consultaties na te vragen of er sprake is van een antibiotica-allergie. Mocht dit het geval zijn dan is het van belang dat een vroedvrouw dit correct vermeldt in het patiëntendossier zodat zorgverleners die de zorg voor deze zwangere vrouw overnemen hiervan op de hoogte worden gesteld. Op deze manier kan men bijtijds de correcte keuze maken met betrekking tot het soort antibioticum.

In de wet patiëntenrechten (22 augustus, 2002) staat dat een patiënt het recht heeft "om geïnformeerd, voorafgaandelijk en vrij toe te stemmen in iedere tussenkomst van een beroepsbeoefenaar" (Artikel 8, §1). Bij het woord "tussenkomst" dient onder andere te worden gedacht aan een onderzoek of een behandeling (Decock et al., 2013). Een antibioticabehandeling die aan GBS-positieve zwangere vrouwen wordt toegediend valt ook onder deze wet. De zwangere vrouw heeft het recht om goed geïnformeerd te worden over IAP, voordat zij instemt met deze behandeling. Het is de taak van de vroedvrouw om zwangere vrouwen informatie te vertrekken (FRVV, 2015).

Wet patiëntenrechten, 22 augustus 2002: "De inlichtingen die aan de patiënt verstrekt worden, met het oog op het verlenen van diens toestemming bedoeld in §1, hebben betrekking op het

doel, de aard, de graad van urgentie, de duur, de frequentie, de voor de patiënt relevante tegenaanwijzingen, nevenwerkingen en risico's verbonden aan de tussenkomst, de nazorg, de mogelijke alternatieven en de financiële gevolgen. Ze betreffen bovendien de mogelijke gevolgen ingeval van weigering of intrekking van de toestemming, en andere door de patiënt of de beroepsbeoefenaar relevant geachte verduidelijkingen, desgevallend met inbegrip van de wettelijke bepalingen die met betrekking tot een tussenkomst dienen te worden nageleefd" (VLOV, 2014).

Het kan voorkomen dat een zwangere vrouw IAP weigert. Hier geldt hetzelfde als bij het weigeren van de GBS-screening; het is belangrijk dat vroedvrouwen een dergelijke weigering vastleggen in een "informed consent" (VLOV, 2014). In de bijlagen (bijlage 2, p72) is een dergelijk "informed consent" document toegevoegd gebaseerd op de "informed consent" documenten die door het VLOV (2014) werden voorgesteld.

## **7 Alternatieve strategieën om GBS-kolonisatie te detecteren en te behandelen**

### **7.1 Een alternatieve test om GBS-kolonisatie bij zwangere vrouw vast te stellen**

Vandaag de dag is een prenatale GBS-screening door middel van een vaginale en rectale cultuur de gouden standaard. Het zou echter ideaal zijn, mocht er een betrouwbare “snelle screeningtest” op de markt komen waarmee men tijdens de arbeid kan testen of een zwangere vrouw drager van GBS is of niet. Een dergelijke test zou kunnen voorkomen dat zwangere vrouwen die tussen de 35<sup>e</sup> en 37<sup>e</sup> zwangerschapsweek positief testten maar dit niet meer zijn bij de bevalling, onnodig behandeld worden met IAP (Darling & Saurette, 2010). Een snelle screeningtest zou ook een meerwaarde zijn in risicovolle situaties zoals preterm arbeid wanneer de GBS-status van de zwangere vrouw vaak nog niet bekend is (Mueller et al., 2014).

Baker (2016) spreekt in haar review over de “nucleïnezuur-amplificatie test”(NAAT). Deze techniek vergroot het aantal DNA- of RNA-sequenties door gebruik te maken van een “Polymerase chain reaction” (PCR, polymerase kettingreactie). PCR is een methode om in vitro een stuk DNA te vermenigvuldigen (Jochems & Joosten, 2012). NAAT's om GBS mee te detecteren zijn commercieel al verkrijgbaar. Vanaf het moment dat een laboratorium de staal binnen krijgt duurt het gemiddeld twee uur voordat de resultaten beschikbaar zijn. Deze test wordt nog niet universeel gebruikt omwille van verschillende redenen zoals de kosten, het onvermogen een gevoeligheidsbepaling uit te voeren (in geval van allergie) en de lagere sensitiviteit van de test in vergelijking tot de standaard GBS-cultuur. De test is door de lage sensitiviteit en de benodigde tijdsduur niet goed bruikbaar voor besluitvorming voor IAP (Baker, 2016). Tijdsduur wordt genoemd omdat men nooit van te voren kan inschatten wanneer een zwangere vrouw precies gaat bevallen. Men kan dus niet van te voren weten of er tijd is om (twee uur) op de test resultaten te wachten en of er genoeg tijd is (vier uur) om adequaat IAP toe te dienen wanneer de vrouw GBS-positief blijkt te zijn.

Uit het rapport van het CDC omtrent de richtlijnen voor preventie van vroeg neonatale GBS kan men opmaken dat Verani, McGee en Schrag (2010) van mening zijn dat er nog te weinig data beschikbaar zijn die een eventuele vervanging van de standaard GBS-cultuur door de NAAT ondersteunen, Baker (2016) bevestigt dit.

### **7.2 Alternatieve preventiestrategieën van neonatale GBS**

#### **7.2.1 GBS-vaccin**

Het kapsel van de GBS bacteriën is de grootste virulentie-factor die GBS helpt om de verdedigingsmechanismen van de gastheer te omzeilen. Dit doet het kapsel door het proces van fagocytose te verstoren. Het is bekend dat alle tien de soorten serotypen van GBS-infecties kunnen veroorzaken. Echter, vijf van deze serotypen (Ia, Ib, II, III en V) zijn verantwoordelijk voor het grootste deel van de GBS-gerelateerde ziektes bij pasgeborenen en volwassenen (Nuccitelli, Rinaudo & Maione, 2015).

Rebecca Lancefield was de eerste wetenschapper die de beschermende natuur van kapselpolysacchariden (KPS) antistoffen aantoonde (reeds in 1930). In 1976 leverden Baker en Kasper bewijs voor het idee dat een maternaal vaccin een goede en effectieve strategie zou zijn om GBS-infecties bij pasgeborenen te voorkomen. Zij steunden de redenering dat men een vaccin kon creëren tegen GBS door gebruik te maken van KPS als antigen. Het onderzoek van Baker en Kasper toonde aan dat een laag gehalte aan maternale antistoffen tegen KPS type III sterk correleerde met een verhoogde gevoeligheid van pasgeborenen voor neonatale GBS. Maternale KPS-specifieke immunoglobulines (IgG), transplacentair overgedragen van moeder op foetus, zijn in staat om pasgeborenen te beschermen tegen GBS-infecties (Nuccitelli, Rinaudo & Maione, 2015).

Gedurende de afgelopen 20 jaar is de eerste generatie GBS-vaccins die gericht zijn op bepaalde serotypen KPS uitgebreid onderzocht. De eerste en tweede onderzoeksfasen die uitgevoerd werden bij gezonde volwassenen tonen dat de vaccins tegen GBS-serotypen Ia, Ib, II, III en V veilig zijn. Vandaag de dag zijn vaccins op basis van KPS al in een vergevorderd stadium van ontwikkeling maar nog niet gelicentieerd (Melin & Efstratiou, 2013).

De immunogeniciteit van polysacchariden als humaan vaccin wordt versterkt door conjugatie van deze polysacchariden aan een proteïne. Om de immunogeniciteit van vaccins gebaseerd op KPS te verbeteren, werd de tweede generatie van GBS-vaccins gebaseerd op het vormen van glycoconjugaten. Door het conjugeren van een zeer immunogeen proteïne met een KPS-antigen creëert men potentieel een sterke en langdurige immuunreactie tegen dat KPS (Nuccitelli, Rinaudo & Maione, 2015).

Ondertussen wordt de aandacht gericht op het identificeren van zeer protectieve proteïne-antigenen. Een nieuwe generatie vaccins die zich richten op de proteïnen op het oppervlak van GBS worden nu als een goede kandidaat beschouwd om GBS-infecties te voorkomen. Antistoffen die gericht zijn op deze “oppervlak proteïnen” kunnen de virulentie factoren van streptokokken verstoren (Melin & Efstratiou, 2013).

Men heeft aangetoond dat de tweede generatie GBS-vaccins, de “glycoconjugaat-generatie”, in staat zijn om GBS-ziekten te voorkomen. Op dit moment is het moeilijk om voor dit GBS-vaccin een licentie te krijgen. Dit komt doordat men moeite heeft om grootschalig onderzoek te verrichten naar het positieve effect van het vaccin bij mensen gezien het zeldzame voorkomen van neonatale GBS (Nuccitelli, Rinaudo & Maione, 2015). Om een GBS-vaccin te kunnen implementeren is er een grote behoefte aan pre- en post vaccin observationeel onderzoek in verschillende landen (Melin & Efstratiou, 2013).

Ter informatie: Voor de research van deze bachelorproef is contact opgenomen met het Centrum voor Vaccinologie (CEVAC, Universitair Ziekenhuis Gent). Het CEVAC doet momenteel onderzoek naar een vaccin ter preventie van GBS-infecties, gesponsord door GlaxoSmithKline. In januari 2015 voerde het CEVAC een niet-gerandomiseerde, gecontroleerde, openlabelstudie uit bij gezonde, niet-zwangere vrouwen. Het CEVAC kon geen informatie bieden omtrent deze of volgende onderzoeken aangezien het om een nog lopend onderzoek gaat.

### 7.2.2 Chloorhexidine

In 2008 schrijft de NVOG in haar rapport omtrent de preventie van neonatale GBS dat vaginale desinfectie met chloorhexidine-gel is geopperd als een eenvoudig, goedkoop en veilig alternatief voor IAP. Volgens hen is het effect van deze interventie op de incidentie van vroeg neonatale GBS daarentegen nog onvoldoende onderzocht.

Er zijn verschillende manieren om de chloorhexidine vaginaal toe te dienen. Chloorhexidine kan toegediend worden in de vorm van een vaginale douche, een gel of een crème. De chloorhexidine-gel zou men rond de portio en op de fornices moeten aanbrengen. Men kan de crème aanbrengen door gebruik te maken van handschoenen die ingesmeerd zijn met de chloorhexidine-crème. Chloorhexidine wordt omschreven als een krachtig ontsmettingsmiddel van de slijmvliezen wat de onderdrukking van GBS tot gevolg kan hebben. (Ohlsson, Shah, Stade, 2014).

Uit onderzoek blijkt dat het vaginaal aanbrengen van chloorhexidine (met een minimum concentratie van 0,5mg/L) binnen een uur resulteert in een honderdvoudige afname van GBS in de urogenitale tractus. Na het aanbrengen van de chloorhexidine zou deze daling in GBS een aantal uren aanhouden (Ohlsson, Shah, Stade, 2014). Volgens Ohlsson, Shah en Stade (2014) heeft chloorhexidine geen invloed op antibioticaresistentie, is het simpel in gebruik en is het relatief goedkoop. Chloorhexidine is volgens hen een product dat ook gebruikt zou kunnen worden in slecht uitgeruste gezondheidszorginstellingen waar bevallingen worden begeleid.

Ohlsson, Shah en Stade (2014) voerden namens "The Cochrane Collaboration" een review uit. Het doel van deze review was om meerdere onderzoeken, die het nut van een vaginale chloorhexidine ontsmetting ter preventie van vroeg neonatale GBS-morbiditeit hebben geprobeerd aan te tonen, met elkaar te vergelijken. Uiteindelijk hebben ze voor de review gebruik gemaakt van vier verschillende onderzoeken die uitgevoerd werden in Nederland, België, Zweden en Noorwegen. De kwaliteit van de resultaten van de vier onderzoeken werd door Ohlsson, Shah en Stade (2014) geclassificeerd als "zeer laag". Het gebruik van chloorhexidine resulteerde mogelijk in een daling van het aantal pasgeborenen met GBS-kolonisatie, maar er werd door geen van de studies een significante relatie tussen het gebruik van chloorhexidine en een daling in neonatale GBS (sepsis en/of meningitis) aangetoond. Het gebruik van chloorhexidine werd echter wel geassocieerd met een verhoogd risico op (milde) maternale nevenwerkingen. De review van Ohlsson, Shah en Stade (2014) kan het gebruik van vaginale-chloorhexidine tijdens een bevalling ter preventie van vroeg neonatale GBS morbiditeit bij preterme en atermen pasgeborenen niet ondersteunen. De resultaten van deze review suggereren echter wel dat er behoefte is aan verder onderzoek omtrent dit onderwerp. Een onderzoek met een grote steekproef is nodig om de effectiviteit van chloorhexidine tijdens een bevalling ter preventie van vroeg neonatale GBS te kunnen bewijzen, dit is echter niet gemakkelijk aangezien vroeg neonatale GBS niet vaak voorkomt.



### 7.2.3 Probiotica

Inmiddels zijn we beland bij de originele onderzoeksvraag van deze bachelorproef: Hebben zwangere vrouwen die tijdens hun volledige zwangerschap orale probiotica innemen meer kans op een GBS-negatieve status ten tijde van de bevalling dan zwangere vrouwen die geen orale probiotica innemen gedurende hun volledige zwangerschap? Ter verduidelijking, probiotica zijn voedingssupplementen in de vorm van levende micro-organismen die mogelijk een gunstige invloed hebben op de darmflora (Jochems & Joosten, 2012).

Volgens Darling en Saurette (2010) wordt er gesuggereerd dat probiotica gebruikt kunnen worden ter preventie van een maternale GBS-kolonisatie. Men heeft in vitro aangetoond dat probiotica de groei en adhesie van streptokokken kunnen verhinderen. Omwille van deze reden vermoedt men dat probiotica een grote rol kunnen spelen in de aanwezigheid van GBS-kolonisatie in de vagina (Darling & Saurette, 2010). Uit een review van Vande Vusse, Hanson en Safdar (2013) blijkt dat probiotica geen negatieve bijwerkingen of gevolgen heeft voor de zwangere vrouw en haar kind. Volgens Darling en Saurette (2010) is er echter geen grootschalig onderzoek te vinden dat het gebruik van probiotica ter preventie van maternale GBS-kolonisatie aanbeveelt of afraadt.

Voor de research omtrent dit onderwerp werd gebruik gemaakt van PubMed (zoektermen: probiotics, oral, colonization, GBS, maternal, prenatal, perinatal en lactobacillus). Enkel het onderzoek van Hanson, Vande Vusse, Duster, Warrack en Sadfar (2014) kwam hieruit naar voren. Hanson, Vande Vusse, Duster, Warrack en Sadfar (2014) poneren dat hun onderzoek naar prenatale probiotica het eerste gepubliceerde onderzoek is omtrent dit onderwerp in de VS. De research die gedaan werd met behulp van PubMed lijkt dit te bevestigen. Hanson, Vande Vusse, Duster, Warrack en Sadfar (2014) schrijven dat uit de resultaten van hun studie blijkt dat prenatale probiotica de potentie hebben om GBS-kolonisatie te verminderen. Hun onderzoek toont echter een aantal grote beperkingen. Zo zijn bijvoorbeeld de resultaten van het onderzoek niet te generaliseren naar de populatie gezien het formaat van de steekproef (n=20). Daarnaast kon men door middel van culturen en moleculaire technieken niet controleren of de zwangere vrouwen wel of geen probiotica in hadden genomen. Hanson, Vande Vusse, Duster, Warrack en Sadfar (2014) concluderen dat hun onderzoek de aanzet kan zijn voor verder onderzoek. Volgens hen toont hun onderzoek aan dat het mogelijk is om een gerandomiseerd onderzoek met controlegroep uit te voeren in een vroedvrouwenpraktijk waar men een diverse populatie ziet.

## 8 Discussie

De hoofdonderzoeksvraag van deze bachelorproef was of zwangere vrouwen die tijdens hun volledige zwangerschap orale probiotica innemen meer kans hebben op een GBS-negatieve status ten tijde van de bevalling dan zwangere vrouwen die geen orale antibiotica innemen gedurende hun volledige zwangerschap. Zoals men eerder heeft kunnen lezen heeft de research omtrent deze onderzoeksvraag minder resultaat opgeleverd dan gehoopt. Wel zijn we te weten gekomen dat probiotica in ieder geval geen negatieve bijwerkingen of gevolgen hebben voor de zwangere vrouw en haar ongeboren kind. Uit de research kwam een kleinschalig onderzoek van Hanson, Vande Vusse, Duster, Warrack en Sadfar (2014) naar voren dat aantoonde dat orale probiotica de potentie hebben om GBS-kolonisatie bij zwangere vrouwen te verminderen. Dit onderzoek is echter te klein om de onderzoeksvraag daadwerkelijk mee te bevestigen. Er is geen grootschalig onderzoek te vinden dat het gebruik van probiotica ter preventie van maternale GBS-kolonisatie aan- of afraadt.

Op de onderzoeksvraag of zwangere vrouwen die drager zijn van GBS meer kans hebben op infecties dan zwangere vrouwen die geen drager zijn van GBS is het antwoord “ja”. GBS bij zwangere vrouwen zijn in sommige gevallen verantwoordelijk voor cystitis, pyelonefritis, chorioamnionitis en postpartum endometritis. Het dient vermeld te worden dat (asymptomatische) bacteriurie in 7 tot 30% van de gevallen door GBS veroorzaakt wordt (Puopolo, Madoff & Baker, 2014). Omwille van deze reden is het van belang dat vroedvrouwen de urine van een zwangere vrouw ook op GBS laten testen wanneer een vrouw spreekt over dysurie. Volgens Devlieger, Jacquemyn, Laubach en Roelens (2015) vermindert de incidentie van pyelonefritis met 80% wanneer men bacteriurie met een antibioticakuur behandelt. GBS bevindt zich vaak in de vagina en kan via de cervix opstijgen naar de uterus, op deze manier kan GBS chorioamnionitis veroorzaken (Tita, 2016). Volgens Puopolo, Madoff en Baker (2014) is er een significant grotere kans op de ontwikkeling van postpartum endometritis wanneer de pas bevallen vrouw drager is van GBS. GBS zijn verantwoordelijk voor 7 tot 14% van de vrouwen die postpartum endometritis ontwikkelen. Heel zelden is GBS verantwoordelijk voor andere soorten infecties zoals meningitis.

Aangezien zwangere vrouwen die drager zijn van GBS een verhoogde kans hebben op infecties zoals chorioamnionitis, kan men zich afvragen of GBS-positieve zwangere vrouwen ook meer kans hebben dat hun baby in utero sterft dan zwangere vrouwen die GBS-negatief zijn. Er werd een artikel gevonden met betrekking tot deze onderzoeksvraag. Nan et al. (2015) hebben geprobeerd de incidentie van doodgeboorte gerelateerd aan GBS vast te leggen door middel van een literatuurstudie. Zij zijn echter van mening dat er te weinig epidemiologische data beschikbaar zijn om hier een uitspraak over te doen. Volgens hen is er wel enige consensus over het gegeven dat GBS een van de meest gevonden micro-organismen is bij doodgeboortes gerelateerd aan infectie.

Een van de subvragen die aan het begin van dit werk naar voren werd gebracht was de vraag hoeveel zwangere vrouwen IAP toegediend krijgen omdat zij tussen hun 35<sup>e</sup> en 37<sup>e</sup> zwangerschapsweek GBS-positief bleken te zijn. Als men ervan uit gaat dat 15-40% van de

zwangere vrouwen GBS drager is (Puopolo & Baker, 2015), dan kan men uitrekenen dat bijvoorbeeld 150 tot 400 zwangere vrouwen op de 1.000 antibiotica toegediend zullen krijgen tijdens hun bevalling. Volgens Darling en Saurette (2010) komt het erop neer dat men 1.029 vrouwen met IAP dient te behandelen om één pasgeborene met vroeg neonatale sepsis te voorkomen.

Dat brengt ons op de volgende subvraag van deze bachelorproef: bestaan er andere preventiestrategieën dan de screeningsstrategie om neonatale GBS-infecties te voorkomen? Uit de resultaten van de research omtrent dit onderwerp kan men de conclusie trekken dat er momenteel vier verschillende preventiestrategieën zijn: de universele screeningsstrategie, de risicofactorstrategie, de combinatiestrategie en de gemodificeerde risicofactorstrategie. Welke van de vier nu de beste keuze is staat open voor discussie. Men kan verschillende artikelen vinden die de screeningsstrategie ondersteunen (Baker, 2016; Verani, McGee en Schrag, 2010). Echter, men vindt net zo makkelijk artikelen die eerder de risicofactorstrategie ondersteunen (Sheehy, Davis & Homer, 2013; Ohlsson en Shah, 2014). In de VS en België raadt men de screeningsstrategie aan en in Engeland en Nieuw Zeeland raadt men de risicofactorstrategie aan. Niet een van de genoemde preventiestrategieën kan effectief alle gevallen van neonatale GBS voorkomen (Darling & Saurette, 2010). Als men uit gaat van de kosten dan lijken de risicofactorstrategie en de combinatiestrategie het meest kosteneffectief (Rijnders et al., 2007). Wanneer men de keuze zou baseren op de mate van antibioticagebruik kan men aan de analyse van Darling en Saurette zien dat antibioticagebruik het minste is wanneer men de combinatiestrategie hanteert (6% van de zwangere vrouwen) en ongeveer gelijk voor de screeningsstrategie (31%) en de risicofactorstrategie (29%). De gemodificeerde risicofactorstrategie werd niet in deze analyse vermeld. Om door middel van de risicofactorstrategie één pasgeborene met vroeg neonatale GBS te voorkomen zou men aan 1.087 vrouwen IAP moeten toedienen. Wanneer men gebruik maakt van de combinatiestrategie zou men zes vrouwen met IAP moeten behandelen om één pasgeborene met neonatale GBS te voorkomen (Darling & Saurette, 2010). Het dient vermeld te worden dat een nadeel van de IAP is dat zij moeilijk implementeerbaar zijn in ontwikkelingslanden gezien de kosten die hiermee gepaard gaan (Ohlsson, Shah & Stade, 2014).

Men kan concluderen dat er behoefte is aan onderzoek omtrent GBS. Behoeftes aan onderzoek naar probiotica die de potentie hebben om een maternale GBS-kolonisatie te verminderen, aan onderzoek naar GBS-gerelateerde doodgeboorte en vooral aan onderzoek naar de effectiviteit van de verschillende preventiestrategieën.

Bij het schrijven van dit werk en het doen van de research is het mij opgevallen dat er geen recente cijfers beschikbaar zijn met betrekking tot de incidentie van neonatale GBS in België. In de VS lijken ze een beter beeld te hebben van het voorkomen van neonatale GBS doordat zij op initiatief van het CDC een speciaal surveillance systeem hebben (CDC, 2014). Volgens Sacheli en Melin (2012) is het voor het NRC *Streptococcus Agalactiae* moeilijk om precieze informatie te geven over de incidentie van neonatale GBS in België omdat de aangifte van invasieve neonatale GBS-infecties niet verplicht is. Om de effectiviteit van het GBS-beleid te kunnen beoordelen zijn

deze gegevens nodig. Het lijkt mij dan ook een goed idee om in België en in de rest van Europa eventueel een zelfde soort surveillancesysteem in te stellen als men in de VS gebruikt.

Zoals aan het begin van deze bachelorproef is vermeld, werden voor dit werk meer dan 85 bronnen gebruikt. Ik heb geprobeerd al deze bronnen met een “objectieve bril” te lezen en mij niet te laten beïnvloeden door de meningen van verschillende auteurs. Ik heb er vertrouwen in dat dit werk een objectieve weergave is van de “GBS-problematiek” maar sluit een menselijke fout niet uit.

## 9 Conclusie

Groep B streptokokken (GBS) zijn bacteriën die deel uitmaken van de transiënte flora van de mens. Van alle zwangere vrouwen zal 15 à 40% deze bacterie met zich meedragen in haar gastro-intestinale tractus vanwaar het zich in sommige gevallen naar de urogenitale tractus verspreidt. In de meeste gevallen is GBS-dragerschap asymptomatisch. In sommige gevallen zorgen GBS echter voor (asymptomatische) bacteriurie. GBS kan bij zwangere vrouwen tot verschillende soorten infecties leiden zoals cystitis, pyelonefritis, chorioamnionitis en endometritis. Het is vooralsnog niet duidelijk hoe vaak deze infecties tot doodgeboorte leiden.

Wanneer een zwangere vrouw GBS positief is kan zij de bacterie overdragen aan haar kind. Dit gebeurt soms in utero, maar het kind wordt vooral blootgesteld aan de bacterie op het moment dat de vliezen gebroken zijn en hij/zij door het vaginale geboortekanaal passeert. Deze blootstelling aan GBS kan soms leiden tot een vroeg neonatale infectie (dag 0 t/m 6 na de geboorte). Echter, sommige pasgeborenen worden op een andere manier blootgesteld aan GBS bijvoorbeeld door contact met andere gekoloniseerde familieleden of soms zelfs nosocomiaal. Deze pasgeborenen ontwikkelen meestal een laat neonatale infectie (dag 7 t/m 89 na de geboorte).

Van de 1000 zwangere vrouwen zullen er ongeveer 150 à 400 GBS-positief zijn. Gemiddeld 50% van deze vrouwen zal de bacterie overdragen op haar pasgeboren kind. Van de 75 à 200 GBS-positieve pasgeborenen zal 0.75 à 4 pasgeborenen een GBS-infectie ontwikkelen.

Sommige situaties leiden er toe dat een foetus meer risico loopt op een GBS-infectie. Risicofactoren voor een neonatale GBS-infectie zijn GBS-bacteriurie tijdens de huidige zwangerschap, chorioamnionitis, langdurig gebroken vliezen, prematuriteit, koorts tijdens de bevalling en een zwangere vrouw die al eerder is bevallen van een kind dat een GBS-infectie doormaakte. Het is van belang dat vroedvrouwen deze risico's kennen. Vroeg neonatale GBS manifesteert zich in de meeste gevallen binnen 24 uur na de geboorte en uit zich doorgaans in de vorm van sepsis, pneumonie en soms in meningitis. Laat neonatale GBS manifesteert zich doorgaans rond de vierde of vijfde week na de bevalling en uit zich in de vorm van sepsis en (vaker dan bij vroeg neonatale GBS) meningitis.

Om neonatale GBS te voorkomen, wordt er gebruik gemaakt van verschillende preventiestrategieën. Het verschilt per land welke strategie er gehanteerd wordt. Men spreekt van de universele screeningsstrategie, de risicofactorstrategie, de combinatiestrategie en de gemodificeerde risicofactorstrategie. Alle vier de strategieën maken gebruik van intrapartum antibiotica profylaxe (IAP), de ene meer dan de ander. Men is er nog niet over uit welke preventiestrategie het effectiefst is om neonatale GBS te voorkomen. Het zou goed zijn als hier meer onderzoek naar zou worden gedaan. Het nadeel van de strategieën die gebaseerd zijn op het gebruik van IAP is de hoge kosten die daaraan verbonden zijn waardoor men deze strategieën in ontwikkelingslanden niet makkelijk kan implementeren. In België raadt het KCE (2015) aan om gebruik te maken van de screeningsstrategie. Dit houdt in dat alle zwangere

vrouwen tussen hun 35<sup>e</sup> en 37<sup>e</sup> zwangerschapsweek getest worden op de aanwezigheid van GBS. Indien een zwangere vrouw GBS-positief is, krijgt zij IAP toegediend.

Dankzij IAP is het aantal gevallen van vroeg neonatale GBS aanzienlijk gedaald. Echter, het implementeren van preventiestrategieën die gebruik maken van IAP heeft geen effect gehad op het aantal gevallen van laat neonatale GBS. Er zijn ook enkele nadelen verbonden aan het wijdverspreide gebruik van antibiotica ter preventie van neonatale GBS, immers hoe meer antibiotica men gebruikt, hoe sneller de bacteriën hier resistent tegen worden. Over het algemeen gebruikt men Penicilline G als IAP. Het is van belang dat een vroedvrouw bij het nemen van een medische anamnese ook naar antibiotica-allergieën vraagt. Er wordt geschat dat een door penicilline veroorzaakte anafylaxie bij 4 à 40 mensen op de 100.000 voorkomt.

Omwille van deze nadelen die aan IAP zijn verbonden, is men vandaag de dag druk bezig met onderzoek naar alternatieven. Er wordt gesproken over nieuwe “snelle screeningstesten” waarmee men vrouwen op de aanwezigheid van GBS zou kunnen testen op het moment van de bevalling. Deze testen bestaan al maar er zijn nog een aantal nadelen aan verbonden waardoor deze nog niet worden gebruikt op de verlosafdeling. Een ontwikkeling die veel potentie heeft is die van een GBS-vaccin. Men heeft van een vaccin al aangetoond dat het in staat is om neonatale GBS te voorkomen. Een dergelijk vaccin kan echter pas gebruikt worden als het gelicentieerd is.

Overige alternatieven die geopperd zijn ter preventie van neonatale GBS zijn bijvoorbeeld het vaginaal toedienen van een chloorhexidine-gel/crème/douche. Deze optie heeft potentie maar is nog onvoldoende onderzocht om deze daadwerkelijk te kunnen implementeren. Een ander alternatief is het nemen van orale probiotica tijdens de zwangerschap om een maternale GBS-kolonisatie te verminderen. Er is helaas te weinig onderzoek naar dit onderwerp gedaan om een uitspraak te kunnen doen over het nut van probiotica.

## 10 Praktijkdeel

Met deze bachelorproef hoop ik vroedvrouwen iets wijzer te maken omtrent Groep B streptokokken. Aangezien ik niet verwacht dat er veel studenten zijn die dit boekwerk “even snel” zullen doorlezen, leek het mij een goed idee om dit eindwerk om te zetten in een les over GBS voor vroedvrouwen. Het is van belang dat vroedvrouwen bekend zijn met de problematiek en dat zij ouders adequaat kunnen informeren en adviseren. Deze les is te vinden op de onderstaande website.

(Toekomstige) ouders hebben het recht om correct geïnformeerd een keuze te kunnen maken. Het toedienen van antibiotica aan een GBS-positieve zwangere vrouw in arbeid behoort tot de dagelijkse praktijk. Uit ervaring heb ik gemerkt dat antibiotica zeer routinematig worden toegediend op verlosafdelingen zonder dat daar altijd een goede uitleg bij wordt geven.

Om ervoor te zorgen dat alle (toekomstige) ouders goed op de hoogte zijn van het Belgische preventiebeleid heb ik een deel van de website aan de ouders gewijd. Een duidelijke website met informatie voor ouders omtrent dit beleid bestaat naar mijn weten nog niet in België. Ouders kunnen veel informatie vinden op Nederlandse websites maar hier wordt enkel gesproken over het Nederlandse GBS-beleid.

Via deze weg hoop ik de interesse bij vroedvrouwen te wekken om goed geïnformeerd te zijn en te blijven over de voor- en nadelen van het huidige GBS-beleid.

<http://www.zwangermetgbs.be>



## 11 Literatuurlijst

- Arya, A., Cyran, B., O'Sullivan, K., Greene, R. A., & Higgins, J. R. (2008). Self-collected versus health professional-collected genital swabs to identify the prevalence of group b streptococcus: a comparison of preference and efficacy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 43-45.
- Aziz, A. M. (2013, september). The role of healthcare strategies in controlling antibiotic resistance. *British Journal of Nursing*(vol.22, no.18), 1066-1073.
- Baker, C. J. (2013). The spectrum of perinatal group b streptococcal disease. *Vaccine*, D3-D6.
- Baker, C. J. (2016, februari 10). *Neonatal group b streptococcal disease: prevention* . Opgehaald van Up to date: <https://www.uptodate.com>
- Bank, T. W. (2016). *Birth rate, crude (per 1,000 people)*. Opgeroepen op januari 4, 2017, van World Health Bank: <http://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.CBRT.IN>
- Baron Barshak, M., & Madoff, L. C. (2016, mei 11). *Group b streptococcal infections in nonpregnant adults*. Opgehaald van Up to date: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Boyer, K. M., & Gotoff, S. P. (1986). Prevention of early-onset neonatal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med.*, 1665-1669.
- Cape, A., Tuomala, R. E., Taylor, C., & Puopolo, K. M. (2013, april). Peripartum bacteremia in the era of group b streptococcus prophylaxis. *American College of Obstetricians and Gynecologists*, 812-818.
- CDC. (2014). *Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report, Emerging Infections Program Network, Group B Streptococcus, 2014*. Opgeroepen op november 2016, van Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gbs14.pdf>
- Chen, K. T. (2016, september 9). *Postpartum endometritis*. Opgehaald van Up to date: <https://www.uptodate.com>
- Darling, E., & Saurette, K. (2010). *Clinical practice guideline n11 - group b streptococcus: prevention and management in labour*. Toronto: Association of Ontario Midwives. Opgehaald van [http://www.ontariomidwives.ca/images/uploads/guidelines/No11CPG\\_GBS\\_May\\_2012FINAL.pdf](http://www.ontariomidwives.ca/images/uploads/guidelines/No11CPG_GBS_May_2012FINAL.pdf)
- Darlow, B., Campell, N., Austin, N., Chin, A., Grigg, C., Skidmore, C., . . . Werno, A. (2015, november 20). The prevention of early-onset neonatal group b streptococcus infection: new zealand consensus guidelines 2014. *New Zealand Medical Journal*, 69-76. Opgehaald van [https://researchspace.auckland.ac.nz/bitstream/handle/2292/27929/Darlow-1931FINAL1425\\_NZMJ.pdf?sequence=6](https://researchspace.auckland.ac.nz/bitstream/handle/2292/27929/Darlow-1931FINAL1425_NZMJ.pdf?sequence=6)
- Davies, H. D., Raj, S., Adair, C., Robinson, J., & McGeer, A. (2001). Population-based active surveillance for neonatal group b streptococcal infections in alberta, canada: implications for vaccine formulation. *Pediatr Infect Dis J*, 879-894.
- Decock, G., D'Hanis, H., Janssens, V., Nys, H., Peeters, E., Timmerman, K., & Vande Moortel, J. (2013). *Recht voor verpleegkundigen en vroedvrouwen* (11e ed.). Mechelen: Kluwer.



- Deutscher, M., Lewis, M., Zell, E. R., Taylor Jr, T. H., Van Beneden, C., & Schrag, S. (2011). Incidence and severity of invasive streptococcus pneumoniae, group a streptococcus, and group b streptococcus infections among pregnant and postpartum women. *Clinical Infectious Diseases*, 114-123.
- Devlieger, R., Jacquemyn, Y., Laubach, M., & Roelens, K. (2015). *Handboek verloskunde*. Leuven/Den Haag: Acco.
- Dinsmoor, V., Vilorio, R., Lief, L., & Elder, S. (2005, juli). Use of intrapartum antibiotics and the incidence of postnatal maternal and neonatal yeast infections. *Obstetrics & Gynecology*, 19-22.
- Edwards, M. S., & Baker, C. J. (2016, januari 18). *Bacterial meningitis in the neonate: clinical features and diagnosis*. Opgehaald van Up to date: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Edwards, M. S., & Baker, C. J. (2016, januari 18). *Bacterial meningitis in the neonate: treatment and outcome*. Opgehaald van Up to date: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- El Aila, N. A. (2011, January). Study of the vaginal and rectal microflora in pregnant women, with emphasis on group b streptococci.
- Folkerlinga-de Wijs, M., & Dekker, J. (2012). Streptokokken uit groep b bij zwangeren. *Huisarts & Wetenschap*, 412-416.
- FRVV. (2015). *Het beroeps- en competentieprofiel van de belgische vroedvrouw*. Brussel: Federale Raad Van Vroedvrouwen - Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, veiligheid van de voedselketen en leefmilieu.
- Gayford, K., McCarthy, A., & Hague, W. M. (2012). A case of group b streptococcal meningitis. *Obstetric Medicine*, 95-96.
- Ghani, N. A., Jaafar, R., Ishak, S., Zainuddin, A. A., Mukari, S. A., & Mahdy, Z. A. (2007). Mother with post-partum group b Streptococcus meningitis and cerebellar abscess. *Japan Society of Obstetrics and Gynecology*, 195-198.
- Hanson, L., Vande Vusse, L., Duster, M., Warrack, S., & Sadfar, N. (2014). Feasibility of oral prenatal probiotics against maternal group b streptococcus vaginal and rectal colonisation. *JOGNN*(43), 294-304.
- HAS. (2001). *Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce: recommandations pour la pratique clinique*. Haute Autorité de Santé-Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Opgehaald van [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272118/prevention-antenatale-du-risque-infectieux-bacterien-neonatal-precoce](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272118/prevention-antenatale-du-risque-infectieux-bacterien-neonatal-precoce)
- Heilman, E., & Sushereba, E. (2015). Amniotic membrane sweeping. *Seminars in perinatology*, 466-470.
- HGR. (2003). *Preventie van perinatale groep B streptokokkeninfecties, aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad*. Brussel: Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu.
- Hill, J. B., Sheffield, J. S., McIntire, D. D., & Wendel, G. D. (2005). Acute pyelonephritis in pregnancy . *The American College of Obstetrics and Gynecologists*, 18-23.

- Hooton, T. M., & Gupta, K. (2016, april 29). *Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy*. Opgehaald van Up to date: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Hutto, C. (2006, Januari). Group b streptococcus. *Infectious Disease: Congenital and Perinatal Infections: A Concise Guide to Diagnosis*.
- Jacquemyn, Y. (2012). *Procedureboek verloskunde* (4e ed.). Leuven/Den Haag: Acco.
- Jochems, A. A., & Joosten, F. W. (2012). *Coëlho zakwoordenboek der geneeskunde* (30e ed.). Amsterdam: Reed Business Education.
- Kabiri, D., Hants, Y., Yarkoni, T. R., Shaulof, E., Friedman, S. E., Paltiel, O., . . . Ezra, Y. (2015). Antepartum membrane stripping in gbs carriers, Is it safe? (the strip-g study). *PLOS ONE*.
- KCE. (2015). *Welke onderzoeken zijn aanbevolgen bij een zwangerschap?* Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Opgehaald van [www.kce.fgov.be](http://www.kce.fgov.be)
- Kleweis, S. M., Cahill, A. G., Odibo, A. O., & Tuuli, M. G. (2015). Maternal Obesity and Rectovaginal Group B Streptococcus Colonization at Term. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*.
- Kumar, S., Dave, A., Wolf, B., & Lerma, E. V. (2015). Urinary tract infections. *Disease a month*, 45-59.
- Landwehr, S., & Henneke, P. (2014, october 29). Interaction of streptococcus agalactiae and cellular innate immunity in colonization and disease. *Frontiers in immunology, Volume 5*.
- Le Doare, K. (2016, Mei 25). Global maternal group B streptococcus colonisation. *The Lancet: Infectious Diseases*.
- Le Doare, K., & Health, P. T. (2013). An overview of global gbs epidemiology. *Vaccine*, D7-D12.
- Leclair, C., Hart, A., Goetsch, M., Carpentier, H., & Jensen, J. (2010). *Group b streptococcus: prevalence in a nonobstetric population*. National Insititutes of Health.
- Levinson, W. (2014). Gram-positive cocci. In *Review of Medical Microbiology & Immunology* (13e ed.). New York: McGraw Hill Professional.
- Levinson, W. (2014). Structure of bacterial cells. In *Review of Medical Microbiology & Immunology* (13e ed.). New York: McGraw Hill Professional.
- Libster, R., Edwards, K. M., Levent, F., Edwards, M. S., Rench, M. A., Castagnini, L. A., . . . Shah, P. E. (2012). Long-term outcomes of group b streptococcal meningitis. *American Academy of Pediatrics*.
- Madoff, L. C. (2015, juli 6). *Group b streptococcus: virulence factors and pathogenic mechanisms*. Opgehaald van Up to date: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Mahieu, L., Langhendries, J.-P., Cossey, V., De Praeter, C., Lepage, P., & Melin, P. (2014). Management of the neonate at risk for early-onset group b streptococcal disease (gbs eod): new paediatric guidelines in belgium. *Acta Clinica Belgica*, 313-319.
- Martin, R. (2016, augustus 18). *Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of respiratory distress syndrome in the newborn*. Opgehaald van Up to date: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

- Melin, P. (2011). Neonatal group b streptococcal disease: from pathogenesis to preventive strategies. *Clinical Microbiology and Infection*(17), 1294-1303.
- Melin, P., & Efstratiou, A. (2013). Group b streptococcal epidemiology and vaccine needs in developed countries. *Vaccine*(31S), 31-42.
- Mueller, M., Henle, A., Droz, S., Kind, A. B., Rohner, S., Baumann, M., & Surbek, D. (2014). Intrapartum detection of group b streptococci colonization by rapid pcr-test on labor ward. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*(176), 134-141.
- Muller, A. E., Oostvogel, P. M., Steegers, E. A., & Dörr, J. P. (2006). Morbidity related to maternal group b streptococcal infections. *Acta Obstetrica et Gynecologica*, 1027-1037.
- Nan, C., Dangor, Z., Cutland, C. L., Edwards, M. S., Madhi, S. A., & Cunningham, M. C. (2015). Maternal group b streptococcus-related stillbirth: a systematic review. *BJOG*, 1437-1445.
- Narava, S., Rajaram, G., Ramadevi, A., Prakash, G., & Mackenzie, S. (2014). Prevention of perinatal group b streptococcal infections: a review with an Indian perspective. *Indian Journal of Medical Microbiology*(vol.32, issue 1), 6-12.
- Nuccitelli, A., Rinaudo, D., & Maione, D. (2015). group b streptococcus vaccine: state of tge art. *Therapeutic Advances in Vaccines*(vol. 3), 76-90.
- NVOG. (2008). *Preventie van neonatale groep b streptokokkenziekte (gbs-ziekte) versie 2.0*. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie.
- Ohlsson, A., & Shah, V. S. (2014, maart 11). Intrapartum antibiotics for known maternal group b streptococcal colonization. *Cochrane database of Systematic Reviews*(issue 6).
- Ohlsson, A., Shah, V. S., & Stade, B. (2014). Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(issue 12).
- Oliphant, C. M., & Eroschenko, K. (2015). Antibiotic resistance, part 1: gram-positive pathogens. *The Journal for Nurse Practitioners*(Vol.11, Issue 1), 70-78.
- Perry, C., & Hall, C. (2009). Antibiotic resistance: how it arises, the current position and strategies for the future. *Nursing Times*(vol.105), 20-23.
- Phares, C. R., Lynfield, R., Farley, M. M., Mohle-Boetani, J., Harrison, L. H., Petit, S., . . . Schrag, S. J. (2008, 7 mei). Epidemiology of invasive group b streptococcal disease in the united states, 1999-2005. *JAMA*, 2056-2065.
- Pinette, M. G., Thayer, K., Wax, J. R., Blackstone, J., & Cartin, A. (2005). Efficacy of intramuscular penicillin in the eradication of group b streptococcal colonization at delivery. *The journal of maternal- fetal & neonatal medicine*(17), 333-335.
- Puopolo, K. M., & Baker, C. J. (2015, Augustus 10). *Group b streptococcal infection in neonates and young infants*. Opgeroepen op 2016, van Up to date: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Puopolo, K. M., Madoff, L. C., & Baker, C. J. (2014, september 22). *Group b streptococcal infection in pregnant women*. Opgehaald van Up to date: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Rajagopal, L. (2009). *Understanding the regulation of group b streptococcal virulence factors*. National Institutes of Health .

- RCOG. (2012). *The prevention of early-onset neonatal group b streptococcal disease: green-top guideline no.36*. Londen: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Opgehaald van [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\\_36.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_36.pdf)
- Rijnders, M., van den Akker-van Marle, M., van Dommelen, P., Amelink-Verburg, M., van Wouwe, J., & Verkerk, P. (2007). Kosteneffectiviteitsanalyse van verschillende strategieën ter preventie van neonatale infectie met groep b-streptokokken (gbs). *Nederlands tijdschrift voor Geneeskunde*, 189-193.
- Rivera, L., Sáez-Llorens, X., Feris-Iglesias, J., Ip, M., Saha, S., Adrian, P. V., . . . Slobod, K. S. (2015). Incidence and serotype distribution of invasive group B streptococcal disease in young infants: a multi-country observational study. *BMC Pediatrics*, 143.
- Sacheli, R., & Melin, P. (2012). *Activiteitenrapport 2012*. Luik: Nationaal Referentiecentrum Streptococci Agalactiae. Opgehaald van [https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref\\_centra\\_labo/streptococcus\\_agalactiae/Rapporten/Streptococcus%20agalactiae.pdf](https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_labo/streptococcus_agalactiae/Rapporten/Streptococcus%20agalactiae.pdf)
- Savini, V., Marollo, R., D'Antonio, M., D'Amario, C., Claudio, F., & D'Antonio, D. (2013). *Case report streptococcus agalactiae vaginitis: nonhemolytic variant on the liofilchem chromatic streptob*. *Int J Clin Exp Pathol*.
- Schrag, S., Phil, D., Zell, E. R., Stat, M., Lynfield, R., Roome, A., . . . Schuchat, A. (2002). A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group b streptococcal disease in neonates. *The New England Journal of Medicine*, 233-239.
- Sheehy, A., Davis, D., & Homer, C. S. (2013). Assisting women to make informed choices about screening for group b streptococcus in pregnancy: A critical review of the evidence. *Woman and Birth*, 152-157.
- Simonsen, K. A., Anderson-Berry, A. L., Delair, S. F., & Dale Davies, H. (2014). Early-onset neonatal sepsis. *Clinical Microbiology Reviews*(vol.7 n.1), 21-47.
- Slome Cohain, J. (2008). Long term symptomatic group B streptococcal vulvovaginitis; eight cases resolves with freshly cut garlic. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 108-112.
- Stapleton, R. D., Kahn, J. M., Evans, L. E., Critchlow, C. W., & Gardella, C. M. (2005). Risk factors for group b streptococcal genitourinary tract colonization in pregnant women. *Obstetrics & Gynecology*, 1246-1252.
- Steer, P., & Plumb, J. (2011). Myth: group b Streptococcal infection in pregnancy: comprehended an conquered. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 254-258.
- Tausch, W. H., Ballard, R. A., Gleason, C. A., & Avery, M. E. (2005). *Avery's diseases of the newborn* (8e ed.). Elsevier Health Sciences.
- Tita, A. T. (2016, november 9). *Intra-amniotic infection (clinical chorioamnionitis or triple I)*. Opgehaald van Up to date: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Tita, A. T., & Andrews, W. W. (2010). Diagnosis and management of Clinical Chorioamnionitis. *Clin Perinatol*, 339-354.
- Trijbels-Smeulders, M., de Jonge, G. A., Pasker-de Jong, P. C., Gerards, L. J., Adriaanse, A. H., & Kollée, L. A. (2007). Epidemiology of neonatal group b streptococcal disease in the

- netherlands before and after introduction of guidelines for prevention. *Arch Dis Child*, 271-276.
- Valkenburg-van den Berg, A. W., Sprij, A. J., Dekker, F. W., Dörr, P. J., & Kanhai, H. H. (2009). Association between colonization with group b streptococcus and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 958-967.
- van Herk, W., Stocker, M., & van Rossum, A. M. (2016). Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. *Journal of Infection*, 77-82.
- Vande Vusse, L., Hanson, L., & Safdar, N. (2013). Perinatal outcomes of prenatal probiotic and prebiotic administration. *The journal of perinatal and neonatal nursing*(vol.27 n.4), 288-301.
- VBOV. (2016). *Goede praktijkvoering voor de postnatale zorg: aanbevelingen voor vroedvrouwen*. Antwerpen: Vlaamse Beroepsorganisatie van Vroedvrouwen .
- Verani, J. R., & Schrag, S. J. (2010). Group b streptococcal disease in infants: progress in prevention and continued challenges. *Clin Perinatol*, 375-392.
- Verani, J. R., McGee, L., & Schrag, S. J. (2010). *Prevention of perinatal group b streptococcal disease: revised guidelines from cdc, 2010*. National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Bacterial Diseases. United States: Centers for Disease Control and Prevention.
- VLOV. (2014). Informed consent. *Tijdschrift voor vroedvrouwen*, 95-97.
- Weiss, S. L., & Pomerantz, W. J. (2016, mei 26). *Septic shock: rapid recognition and initial resuscitation in children*. Opgehaald van Up to date: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Wilson, C. B., Nizet, V., Maldonado, Y., Klein, J. O., & Remington, J. S. (2015). *Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn infant* (8 ed.). Elsevier Health Sciences.
- World-Bank. (2016). *World Development Indicators*. Opgeroepen op januari 4, 2017, van World Health Bank:  
<http://databank.worldbank.org/data/reports.aspx?source=2&country=IND>

## **12      Bijlagenlijst**

Bijlage 1: Informed consent GBS-screening

Bijlage 2: Informed consent GBS-profylaxe

Betreft: Informed consent betreffende Group B streptokokken screening

Ondergetekende,.....(Naam en voornaam), is op de hoogte van de medische indicatie tot opsporing van Groep B Streptokokken (GBS) die uitgevoerd wordt tussen 35 en 37 zwangerschapsweken, door een wissel van de vagina en het rectum te nemen.

Moeders die drager zijn van GBS merken hier doorgaans niets van. Echter, bij sommige moeders kunnen GBS een infectie veroorzaken. GBS kunnen aan de baby overgedragen worden wanneer de baby nog in de baarmoeder zit, maar dit gebeurt voornamelijk wanneer het kind door het vaginale geboortekanaal passeert. Bij sommige baby's kunnen de GBS een algemene infectie, een longontsteking of een hersenvliesontsteking veroorzaken, met risico op overlijden. Dit kan direct na de bevalling optreden tot drie maanden post partum.

Wanneer GBS tijdig wordt opgespoord, kunnen de schadelijke effecten voor moeder en kind sterk gereduceerd worden door het toedienen van antibiotica tijdens de arbeid.

Voor meer informatie met betrekking tot dit onderwerp kan men de volgende website raadplegen: <http://www.zwangermetgbs.be>

Bovengenoemde verklaart volledig te zijn geïnformeerd over de negatieve gevolgen die een weigering tot GBS-screening met zich meebrengen.

Naam: .....

Datum:.....

Handtekening (vergezeld van een handgeschreven "gelezen en goedgekeurd"):

Naam zorgverlener:.....

Handtekening en datum:

Betreft: Informed consent betreffende Group B streptokokken profylaxe

Ondergetekende,.....(Naam en voornaam), is op de hoogte van haar positieve GBS status en de profylaxe (antibiotica) die tijdens arbeid ter reductie van de kans van een GBS infectie gegeven wordt.

Moeders die drager zijn van GBS merken hier doorgaans niets van. Echter, bij sommige moeders kunnen GBS een infectie veroorzaken. GBS kunnen aan de baby overgedragen worden wanneer de baby nog in de baarmoeder zit, maar dit gebeurt voornamelijk wanneer het kind door het vaginale geboortekanaal passeert. Bij sommige baby's kunnen de GBS een algemene infectie, een longontsteking of een hersenvliesontsteking veroorzaken, met het risico op overlijden. Dit kan direct na de bevalling optreden tot drie maanden post partum.

Wanneer de GBS tijdens de bevalling behandeld kan worden, kunnen de gevolgen voor moeder en kind vermeden grotendeels vermeden worden.

Voor meer informatie met betrekking tot dit onderwerp kan men de volgende website raadplegen: <http://www.zwangermetgbs.be>

Bovengenoemde verklaart volledig te zijn geïnformeerd over de negatieve gevolgen die een weigering van GBS profylaxe (met name antibiotica-toediening) met zich meebrengt.

Naam: .....

Datum:.....

Handtekening (vergezeld van een handgeschreven "gelezen en goedgekeurd"):

Naam zorgverlener:.....

Handtekening en datum: