



Professionele bachelor

Vroedkunde 3VV

Departement Gezondheidszorg

Academiejaar 2011-2012

Cursuscode GEZ/11-12/pBa-VV/3.lit

Literatuurstudie

Intrapartum antibioticaprofylaxis als
gouden standaard of zijn er alternatieven?
Het huidige GBS-beleid herbekeken

Naam: Anne-Catherine Redig

Promotor: Kim Van Hoof



Professionele bachelor

Vroedkunde 3VV

Departement Gezondheidszorg

Academiejaar 2011-2012

Cursuscode GEZ/11-12/pBa-VV/3.lit

Literatuurstudie

Intrapartum antibioticaprofylaxis als
gouden standaard of zijn er alternatieven?
Het huidige GBS-beleid herbekeken

Naam: Anne-Catherine Redig

Promotor: Kim Van Hoof

Inhoudsopgave

Abstract	5
Verklarende woordenlijst.....	6
1. Probleemstelling.....	7
2. Methodologie.....	11
Zoekboom.....	12
3. Bespreking.....	13
3.1 Intrapartum antibiotica profylaxis	13
3.1.1 Soorten antibiotica	13
3.1.2 Resistentie.....	13
3.1.3 Duurtijd	14
3.2 Alternatieven	15
3.2.1 Chloorhexidine	15
3.2.2 Allicinegel	17
3.2.3 Intramusculair penicilline.....	17
3.2.4 Vaccin.....	18
3.3 Beleid bij onbekende GBS-status	20
3.3.1 Sneltest.....	20
4. Discussie	21
5. Conclusie.....	24
6. Literatuurlijst	25
7. Bijlagen.....	28

Abstract

Objectief: Het huidige beleid voor preventie van vroegneonatale GBS-infecties bestaat uit het toedienen van intrapartum antibioticaprofylaxis (IAP) bij gekoloniseerde moeders. IAP heeft echter verschillende ongewenste effecten, waaronder overgevoeligheidsreacties, medicalisering van het geboorteprocess en toenemend antibioticagebruik met resistentievorming tot gevolg. Verder worden niet alle gevallen van maternale kolonisatie vastgesteld door de screeningsstrategie. Er wordt nagegaan of er mogelijke doeltreffende alternatieven zijn voor de huidige preventiestrategieën voor vroegneonatale GBS-infecties.

Methodologie: Er werd aan de hand van zoektermen gezocht naar relevante onderzoeksartikels. Geraadpleegde databases waren Pubmed Central, Science Direct, Medscape, Invert, VLOV, KdG Catalogus en Antilope. Er werd gebruik gemaakt van Nederlandse, Engelse en Franse onderzoeksartikels. Deze literatuurstudie is gebaseerd op 30 artikels: Evidence based Guidelines, Randomized Controlled Trials, Cohort-Studies, Case-Control Studies en vier reviews.

Resultaten: Penicilline is nog steeds het aangewezen antibioticum voor IAP, resistentie is hierbij nog niet opgetreden. Chloorhexidine vermindert het risico op verticale transmissie en neonatale sepsis niet. Allicinegel zou gebruikt kunnen worden in preventiestrategieën om het risico op EOD, PPROM en chorioamnionitis te verminderen. Routinematig toedienen van intramusculair penicilline aan pasgeborenen is niet doeltreffend bevonden. Maternale vaccinatie is de meest veelbelovende preventiestrategie, met preventie van zowel EOD als LOD en preterme geboortes. Real-time PCR-test is mogelijk een waardevolle screeningsmethode bij onbekende GBS-status.

Conclusie: Er bestaat momenteel geen ideale preventiestrategie van vroegneonatale GBS-infectie. Verder onderzoek en verbetering is noodzakelijk. Zolang er geen GBS-vaccin bestaat, blijft het huidige beleid met universele screening en intrapartum antibioticaprofylaxis aangewezen als primaire preventiestrategie.

Verklarende woordenlijst

CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, USA)
EOD	Vroegneonatale infectie (Early-Onset Disease)
GBS	Groep B streptokok
GBS EOD	Vroegneonatale groep B streptokokkeninfectie
IAP	Antibioticaprofylaxis tijdens de arbeid (Intrapartum Antibiotic Prophylaxis)
IV	Intraveneus
LOD	Laatneonatale infectie (Late-Onset Disease)
MBC	Minimum Bactericide Concentratie: de laagste concentratie van een antibioticum die in staat is 99.9% van de kiemen te doden
MIC	Minimum Inhibitieconcentratie: de laagste concentratie antimicrobiële activiteit waarbij de zichtbare groei van een micro-organisme wordt geremd
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
VVOG	Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

1. Probleemstelling

Groep B streptokok, of *Streptococcus agalactiae*, is een anaërobe, grampositieve bacterie die invasieve infecties veroorzaakt bij voornamelijk jonge kinderen. Een vroegneonatale infectie met GBS, of early-onset infectie (EOD), ontstaat binnen de eerste zeven levensdagen. Laatneonatale GBS-infectie, of late-onset infectie (LOD), ontstaat bij kinderen ouder dan één week (Centers for Disease Control and Prevention, 2010). Gezien de huidige preventiemogelijkheden en de ernstige gevolgen van EOD, is deze studie enkel toegespitst op deze vroege variant. GBS behoort tot de normale vaginale flora (Gilbert, Hewitt, Turner & Leeder, 2003) en vrouwen die drager zijn van GBS, zijn doorgaans asymptomatisch (Koenig & Keenan, 2009). Vroegneonatale infectie wordt veroorzaakt na verticale transmissie van groep-B-streptokokken vanuit de maternale vaginale flora (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 2008). Bijgevolg is maternale intrapartum GBS-kolonisatie de grootste risicofactor voor EOD. Vrouwen met prenatale kolonisatie hebben tot 25 keer meer kans dan vrouwen met negatieve GBS-status om besmette kinderen ter wereld te brengen. Besmettingsrisico via verticale transmissie tijdens de arbeid gaat van 30 tot 70% (Stillova et al., 2007). Gemiddeld 50% van de kinderen waarvan de moeder draagster is, raakt tijdens de geboorte gekoloniseerd (Woodgate, Flenady & Steer, 2004). De meeste van deze besmette pasgeborenen blijven asymptomatisch. In ongeveer 1 tot 4% van de gevallen zal zich een klinische infectie ontwikkelen en bij 5 tot 10% worden neurologische restverschijnselen gevonden (McNanley, Glantz, Hardy & Vicino, 2007). Vaak resulteert deze ziekte in sepsis (60%) en pneumonie (25%). Minder frequent komt ook meningitis voor (CDC, 2010; Heath & Schuchat, 2007). Een neonatale GBS-infectie verlengt de hospitalisatieduur en werd geassocieerd met ontwikkelingsachterstand, blindheid, doofheid en andere neurologische problemen (Koenig & Keenan, 2009). Bovendien liggen de gezondheids- en sociale zorgkosten van de overlevende neonaten dubbel zo hoog als deze van gezonde kinderen (Kaambwa et al., 2010). Intrapartum transmissie en dus EOD kan voorkomen worden door toediening van intraveneuze antibiotica tijdens de arbeid (Intrapartum Antibioticoprofylaxis of IAP) (Beal & Dancer, 2006; Berardi et al., 2011).

De prevalentie van vaginale GBS-kolonisatie bij zwangere vrouwen varieert in Europese landen ongeveer van 6,5% tot 36% (Helali, Nguyen, Ly, Giovangrandi & Trinquart, 2009). Kolonisatie is dynamisch en doorgaans asymptomatisch (Stillova et al., 2007). De kolonisiestatus kan dus veranderen gedurende de zwangerschap en transiënt, intermitterend of persistent zijn (CDC, 2010). De algemene incidentie van vroegneonatale GBS-ziekte varieert momenteel over de verschillende landen van 0,17 tot 4 gevallen per 1000 levendgeborenen (Stillova et al., 2007; Natarajan et al., 2006). Het incidentieratio

varieert geografisch gezien (Beal & Dancer, 2006). In de Verenigde Staten is EOD de meest frequente oorzaak van perinatale infectie, waar het ongeveer 80% van de neonatale GBS-gevallen vertegenwoordigt (Stillova et al., 2007). Incidentie van invasieve vroegneonatale GBS-ziekte daalde met ongeveer 80% sinds de jaren negentig. Invoering van de herziene richtlijnen van 2002 zorgde voor een verdere daling van 20%-40%. De hoeveelheid GBS-kolonisaties is echter onveranderd gebleven (CDC, 2009). Waar de mortaliteit van EOD in de jaren zeventig nog rond de 50% lag, is deze de laatste jaren continu afgenomen tot 4 à 10% (Natarajan et al., 2006; CDC, 2010), met een gemiddelde van 5 per 100 aangedane kinderen (NVOG, 2008; Castor et al., 2008). De mortaliteit van GBS-sepsis is hoger bij early-onset infecties (Beal & Dancer, 2006).

In 1996 bracht het American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) en het Centers for Disease Control and prevention (CDC) voor het eerst richtlijnen uit om deze ziekte te voorkomen. In 2002 werden deze richtlijnen heruitgebracht, waarbij men enkel de screeningsstrategie adviseerde. Deze houdt in dat IAP wordt toegediend aan vrouwen die op een zwangerschapsduur van 35-37 weken positief testen op de afgenomen GBS- kweek (CDC, 2010). Ook de richtlijnen van 2002 werden herzien na onderzoek. Dit resulteerde in de meest recente uitgave van CDC, daterend van 2010 (tabel 1). In Nederland past men een verschillend beleid toe (figuur 1). Tabel 2 en figuur 2 tonen het Belgische beleid aan. De universele GBS-screeningstrategie en de stijgende toepassing van IAP resulteerde in belangrijke afname van het aantal neonatale GBS-kolonisaties en de algemene incidentie van vroegneonatale GBS-ziekte (Castor et al., 2008; McNanley et al., 2007; Trijebels-Smeulders et al., 2007). Deze strategieën zullen echter niet alle gevallen van EOD voorkomen. De effectiviteit van IAP varieert tussen 86% en 89% (CDC, 2010).

Hoewel het afnemen van GBS-culturen tegenwoordig de gouden standaard blijft voor de detectie van GBS-kolonisatie, is er volgens Gilbert et al. (2003) slechts weinig kwaliteitsvol bewijs dat de toepassing van de IAP-strategie ondersteunt. De brede indicatiestelling voor antibioticatoediening in het huidige beleid doet de incidentie van deze ziekte afnemen, maar brengt onbedoelde consequenties met zich mee (Cutler et al., 2009; NVOG, 2008).

Bovendien kan de algemeen voorgeschreven duurtijd van antibiotica volgens Barber, Zhao, Buhimschi, & Illuzzi (2008) aanzienlijk verkort worden zonder aan efficiëntie te verliezen. Een bijkomend nadeel is dat het 18-72 uur duurt vooraleer er resultaten omtrent de GBS-status bekend zijn. Bijgevolg kan deze vorm van screening niet intrapartum toegepast worden. Dit brengt verschillende limitaties met zich mee, bijvoorbeeld in geval van onbekende GBS-status bij aanvang van de arbeid (Helali et al., 2009). Aangezien de GBS-kolonisatie veranderlijk kan zijn doorheen de zwangerschap, stellen Helali et al. (2009) en

Valkenburg-van den Berg et al. (2006) dat er eveneens weinig correlatie is tussen de antenatale screeningsresultaten en de intrapartale resultaten. Indien GBS-kweken afgenomen worden minder dan vijf weken voor de partus, bedraagt de sensitiviteit 89% (NVOG, 2008). De negatieve predictieve waarde (Negative Predictive Value, NPV) bedraagt dan 95%-98% (CDC, 2010). Van de 50 vrouwen met antenataal positieve GBS-kweken die onderzocht werden in een studie in 2007, waren er slechts 35 (70%) die intrapartum ook positief waren (McNanley et al., 2007). In een ander onderzoek, door Helali et al. gevoerd in 2009, had 49,2% van de vrouwen die positief testten bij de intrapartale screening, een negatieve GBS-status op 35-37 zwangerschapsweken. Verder wordt aangehaald dat bij een groot aantal van de gevallen van vroegneonatale GBS-ziekte, de moeders negatieve screeningsresultaten hadden op 35-37 weken zwangerschap. Hierdoor worden verschillende vrouwen niet gepast behandeld voor de GBS-kolonisatie of onnodig behandeld met antibiotica. De screeningsmethode zal mogelijk niet alle werkelijke gevallen van intrapartum GBS-kolonisatie detecteren (van den Akker-van Marle et al., 2005). Deze relatief nadelige getallen op het gebied van wachttijd en predictieve waarde geeft de noodzaak voor snelle identificatietechnieken bij risicogeveallen aan (Koenig & Keenan, 2009).

De huidige screeningsaanpak met IAP zorgt eveneens voor een hoog intrapartum antibioticagebruik (Cutler et al., 2009). Ongeveer 1/3 (39%) vrouwen komen in aanmerking voor IAP (Gilbert et al., 2003). Het aantal moeders dat IV antibiotica kreeg, steeg van 26,8% in 1998 tot 40,6% in 2002 ($p < 0,0001$) (Glasgow et al., 2007). Het wijdverspreide antibioticagebruik door invoering van IAP draagt daarbovenop bij aan de opkomst van resistente organismen (Koenig & Keenan, 2009). Er ontstaat resistentievorming bij niet-GBS-bacteriën (CDC, 2010) en een toename van resistente gramnegatieve bacteriën die EOD veroorzaken, voornamelijk *E.coli* (Cutler et al., 2009). Er ontstaat steeds meer bewijs dat het toenemende gebruik van IAP binnen het GBS-beleid het profiel van de micro-organismen die EOD veroorzaken, veranderd heeft (Koenig & Keenan, 2009). Blootstelling aan antibiotica in de perinatale periode is bijgevolg een belangrijk gezondheidsprobleem geworden (Cutler et al., 2009). Door het frequent gebruik van antibiotica is men bezorgd dat penicillineresistentie zal optreden bij GBS, zoals dit reeds gebeurde bij andere grampositieve bacteriën genetisch gerelateerd aan GBS, waaronder *Enterococcus* en *Streptococcus pneumoniae*. Het gestegen gebruik van ampicilline heeft reeds geresulteerd in een toename met 50% in aantal antibioticaresistente organismen binnen de ampicillinegroep in vergelijking tot de penicillinegroep (Beal & Dancer, 2006). Optreden van penicillineresistentie zal een grote impact hebben op de haalbaarheid van IAP.

Ernstige penicillineallergie met anafylactische reactie is eveneens mogelijk door IAP (NVOG, 2008). Hoewel slechts weinig voorkomend (1-5/10.000), kan dit fataal zijn voor zowel moeder

als kind (1/100.000) (Heath & Schuchat, 2007). Minder ernstige allergische reacties treden frequent (5-10%) op (Gilbert et al., 2003). In het Verenigd Koninkrijk heeft het toedienen van IAP bij 30% van de vrouwen geresulteerd in twee doden per jaar (Beal & Dancer, 2006).

Verder toonde een studie van Glasgow et al. (2007) aan dat kinderen waarvan de moeder antibiotica kreeg, significant meer behandeld werden voor sepsis. Het gemiddelde neonataal verblijf was in geval van IAP-toediening 55,8 uur in vergelijking met 41,6 uur ($p < 0,0001$). Deze bevindingen werden bevestigd door Koenig & Keenan (2009). Kosten voor behandeling van deze neonaten lagen ook hoger: \$740 versus \$638 ($p < 0,001$) (Glasgow et al., 2007). Uit een studie van Gilbert et al. (2003) bleek tevens dat kinderen waarvan de moeder IAP toegediend kreeg, significant meer empirisch behandeld werden met antibiotica dan andere kinderen ($p < 0,001$). Ook het scheiden van moeders en verder gezonde kinderen en medicalisering van zwangerschap, waarbij thuisbevalling onwaarschijnlijk wordt, zijn nadelen van het huidige beleid (Heath & Schuchat, 2007).

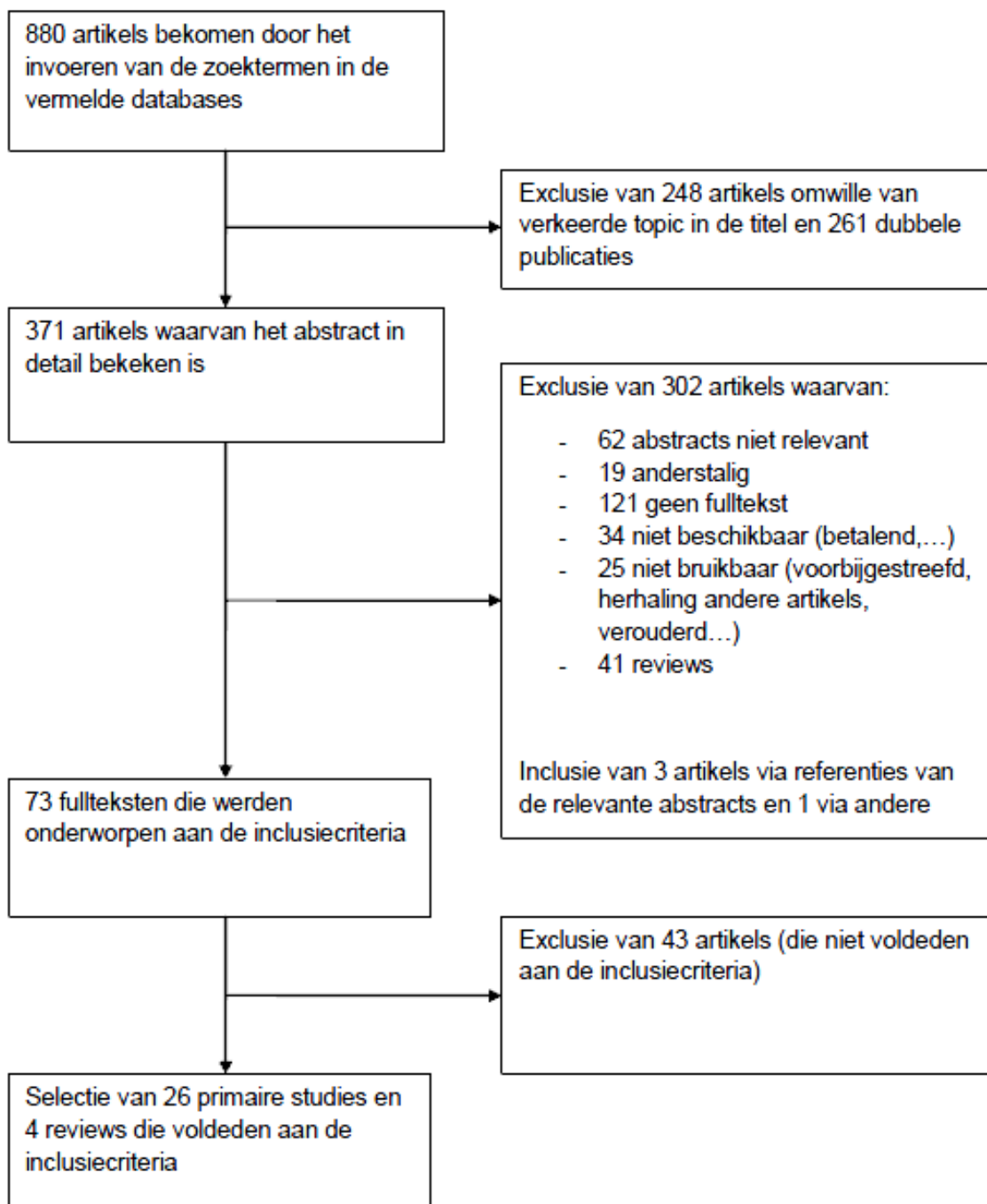
Ondanks inspanningen en significante vooruitgang in de preventie van GBS-ziekte sinds de jaren negentig, blijft GBS de belangrijkste oorzaak van vroegneonatale sepsis (CDC, 2010). Het gebruik van IAP is succesvol maar moet afgewogen worden tegen kosten, medicalisering, allergierisico, resistentie en andere ongewenste consequenties. Het is niet duidelijk of de voordelen van universele screening opwegen tegen de risico's (Beal & Dancer, 2006). Het is tevens onwaarschijnlijk dat de problematiek van vroegneonatale GBS-ziekte zal opgelost geraken door IAP en bijgevolg zijn alternatieve preventiestrategieën noodzakelijk (Cutler et al., 2009; Sinha, Lieu, Paoletti, Weinstein & Platt, 2005).

Uit deze verschillende overwegingen wordt volgende onderzoeksvraag gesteld: Bestaan er geschikte alternatieven voor het huidige antibioticabeleid ter preventie van vroegtijdige neonatale GBS-ziekte?

2. Methodologie

De eerste stap in het onderzoek die ondernomen werd, was het bepalen van relevante zoektermen in verband met deze literatuurstudie. Deze zoektermen omvatten onder andere: GBS, Prophylaxis, Prevention/Preventie, Neonatal Early-onset Infection, Intrapartum prophylaxis, Antibiotica, Neonatale GBS infectie, Neonatal Infection en GBS infection. In een volgende fase werd gebruik gemaakt van verschillende databases, waaronder Pubmed Central, Science Direct, Medscape, Invert, VLOV, KdG Catalogus en Antilope. Aangezien deze studie handelt omtrent mogelijke alternatieven voor IAP, moest er gebruik gemaakt worden van de recentste ontwikkelingen die er zijn op dit gebied. Bijgevolg werd er tijdens deze tweede fase gebruik gemaakt van welbepaalde inclusiecriteria, zijnde: artikels met publicatiedatum van maximum tien jaar oud, beschikbaarheid van de volledige tekst en algemene relevantie. Er werd zowel in het Nederlands, Engels en Frans gezocht. Artikels die gedateerd waren, waarvan geen fulltekst beschikbaar was of met een niet-relevant abstract, werden geëxcludeerd van het onderzoek. Ten slotte werd er gebruik gemaakt van de sneeuwbalmethode om een zo volledig mogelijke literatuurselectie te bekomen. Deze bronnen werden individueel beoordeeld op specifieke bruikbaarheid. Verdere selectie op de gevonden artikels werd uiteindelijk doorgevoerd op het onderzoekstype. Verschillende Evidence based Guidelines, Randomized Controlled Trials, Cohort-Studies en Case-Control Studies verstrekken voldoende wetenschappelijke informatie met betrekking tot deze studie. Een maximum van vier reviews werd eveneens weerhouden. Het totaal aantal artikels dat in rekening werd gebracht na deze selecties, bedraagt 30. Het gehele zoekproces wordt op de volgende bladzijde in kaart gebracht in de zoekboom.

Zoekboom



3. Bespreking

3.1 Intrapartum antibiotica profylaxis

3.1.1 Soorten antibiotica

Risico's van wijdverspreid antibioticagebruik zijn niet gering. Potentieel nadelige effecten zijn allergische reacties, resistentie en verschuiving naar ernstige infecties veroorzaakt door andere, meer resistente pathogenen (Gilbert et al., 2002). Weloverwogen keuze van antibiotica is hierbij essentieel.

In de preventie van GBS door middel van intrapartum antibioticaprofylaxis, zijn zowel penicilline als ampicilline efficiënt (CDC, 2010). Glasgow et al. (2007) geeft aan dat gebruik van ampicilline voor IAP potentieel negatieve consequenties heeft. Ampicilline wordt gekoppeld aan een verhoogd risico voor serieuze bacteriële infecties gedurende de eerste drie levensmaanden, dit door toename van de prevalentie van ampicillineresistente organismen. Ampicilline is volgens CDC-aanbevelingen (2010) wel een aanvaardbaar alternatief. Penicilline heeft een nauwer spectrum van antimicrobiële activiteit waardoor het ontstaan van resistente organismen minder waarschijnlijk is (CDC, 2010). Door toenemende resistentie voor erytromycine (zie verder) is dit geen aanvaardbaar alternatief meer voor IAP in geval van penicillineallergie (CDC, 2010).

CDC-, NVOG- en VVOG-richtlijnen geven de voorkeur aan penicilline G voor antibioticaprofylaxis vanwege het specifieke spectrum tegen GBS en de bijgevolg lagere risico op het ontstaan van resistente bacteriën. VVOG (2003) raadt clindamycine of cefazoline aan bij overgevoeligheid voor penicilline, NVOG opteert in dat geval voor clindamycine of erytromycine. Vrouwen met penicillineallergie zonder voorgeschiedenis van anafylaxis na toediening van penicilline of cefazoline moeten volgens de laatste CDC-richtlijnen (2010) cefazoline krijgen. Bij hoog risico op anafylaxis zou clindamycine moeten gegeven worden, in de tweede plaats vancomycine. Gezien de waarschijnlijkheid dat erytromycineresistente GBS-organismen ook resistent worden voor clindamycine, raadt Chen et al. (2005) aan om behandeling met clindamycine niet langer toe te passen en in de plaats vancomycine te gebruiken.

3.1.2 Resistentie

Antibioticatherapie in utero of gedurende de eerste levensdagen kan de opbouw van de darmflora bij de neonat in het gedrang brengen alsook de algemene prevalentie van antibioticaresistentie van de normale flora, waaronder GBS, doen toenemen (Gilbert et al.,

2003). Penicilline wordt eveneens zowel voor maternale profylaxis als voor de eerstelijnsbehandeling van neonatale sepsis gebruikt (Cutler et al., 2009). Hoewel er nog geen resistentie is waargenomen voor penicilline, ampicilline, cefazoline en vancomycine (CDC, 2010; Chen et al., 2008), blijkt uit onderzoek van Castor et al. (2008) dat er een stijging is van GBS-resistentievorming voor erythromycine en clindamycine. 12,7% van de deelnemers was resistent voor clindamycine en 25,6% voor erythromycine, beiden voornamelijk geassocieerd met serotype V ($p < 0,001$). Clindamycineresistentie steeg van 10,5% naar 15,0% ($p < 0,001$). Erythromycineresistentie nam toe van 15,8% tot 32,8% ($p < 0,001$). Verder werd een significante associatie gevonden tussen clindamycine- en erythromycineresistentie en zowel EOD ($p < 0,001$) als LOD ($p < 0,001$). Chen et al. concludeerden in 2005 al dat erythromycineresistentie en clindamycineresistentie zorgden voor een toenemend aantal van de overblijvende gevallen van EOD (respectievelijk van 7,0% tot 23,8%, $p = 0,07$ en van 7,0% tot 23,8%, $p = 0,07$). Deze antibiotica zouden bijgevolg enkel gebruikt mogen worden indien er een contra-indicatie is voor penicilline (Castor et al., 2008; Chen et al., 2005). CDC (2010) rapporteerde eveneens toegenomen MIC-waarden voor penicilline en ampicilline. In de Verenigde Staten (2006-2009) varieerde prevalentie van resistentie van 25 tot 32% voor erythromycine en van 13 tot 20% voor clindamycine. Resistentie voor erythromycine wordt, zoals voorheen vermeld, frequent geassocieerd met resistentie voor clindamycine. De incidentie van antibioticaresistentie bij vroegneonatale sepsis bleef echter stabiel (CDC, 2010).

Hoewel GBS vatbaar blijft voor bèta-lactam-antibiotica, is resistentie voor alternatieve agentia zoals erythromycine en clindamycine een toenemende zorg die opgevolgd dient te worden.

3.1.3 Duurtijd

Volgens de CDC-richtlijnen moet antibioticaprofylaxis minimum vier uur voor de partus toegediend worden om effectief te zijn (CIII) (CDC, 2010). Zowel de Vlaamse als de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie volgen deze aanbeveling (NVOG, 2008; VVOG, 2003). De kans op neonatale GBS-kolonisatie is afhankelijk van de tijdsduur tussen toediening en geboorte. 30% kans na één tot twee uur, 3% kans na twee tot vier uur en 1% kans na vier uur (NVOG, 2008). Door verschillende omstandigheden haalt ongeveer 50% van de vrouwen deze tijdsduur niet en wordt bijgevolg onvoldoende beschermd tegen de overdracht van GBS op hun kind. De kinderen van deze vrouwen worden daarbovenop routinematig onderworpen aan invasieve onderzoeken en tests om infecties op te sporen. Verder zijn er momenteel nog geen significante studies die de minimum duurtijd voor IAP

onderzocht hebben (Berardi et al., 2011). In een onderzoek van Barber, Zhao, Buhimschi & Illuzzi uit 2008 werd kortdurende toediening, minder dan vier uur, van penicilline tijdens de arbeid bestudeerd. Serumspiegels lagen significant boven ($p < 0,002$) de minimale inhibitieconcentratie voor GBS. Foetussen die minder dan vier uur aan profylaxis waren blootgesteld hadden hogere penicilline G-waarden dan zij die langer dan vier uur blootgesteld waren ($p = 0,03$). Bij minder dan één uur antibioticaprofylaxis waren de penicilline G-waarden zelfs significant hoger ($p < 0,05$) dan deze bij de groepen waar meer dan twee uur IAP werd gegeven. Hogere waarden werden dus gevonden in de eerste twee uren na toediening. Bijgevolg zou intrapartale blootstelling aan penicilline ook na minder dan vier uur al gunstige effecten veroorzaken. De veronderstelling dat deze kinderen een hoger risico lopen op GBS-sepsis, zou farmacokinetisch gezien inaccuraat kunnen zijn. Deze bevindingen werden bevestigd in een studie van Berardi et al. (2011) over de efficiëntie van ampicilline. Hierbij kwam GBS-kolonisatie significant frequenter ($p < 0,001$) voor bij kinderen van onbehandelde moeders dan bij kinderen van moeders die inadequate profylaxis kregen (minder dan twee of vier uur). Verticale kolonisatie werd onderbroken, zelfs als profylaxis minder dan twee uur voor de partus gegeven werd.

Hieruit kan besloten worden dat de duurtijd voor intrapartum antibioticaprofylaxis opnieuw onderzocht dient te worden. Mogelijk zou een kortere duur van IAP al adequaat kunnen zijn, waardoor verminderde blootstelling aan antibiotica gerealiseerd zou kunnen worden.

3.2 Alternatieven

Verschillende preventiestrategieën worden besproken die de incidentie van vroegneonatale GBS-ziekte mogelijk kunnen verminderen en zo een potentieel alternatief kunnen bieden voor het huidige beleid.

3.2.1 Chloorhexidine

Een van de mogelijke alternatieven voor IAP is chloorhexidineprofylaxe. Vaginale desinfectie met chloorhexidine is eenvoudig, goedkoop en mogelijk een veilig alternatief voor antibioticaprofylaxe (NVOG, 2008; Cutland et al., 2009). Chloorhexidine is actief tegen een breed spectrum van grampositieve en in mindere mate gramnegatieve bacteriën. Het is tevens gemakkelijk verkrijgbaar (Cutland et al., 2009). Verticale transmissie van GBS zou hierdoor tot ongeveer 17% kunnen gereduceerd worden. Het effect van deze interventie op de incidentie van neonatale GBS-sepsis is echter nog onvoldoende onderzocht (NVOG, 2008).

In een onderzoek van Facchinetti, Piccinini, Mordini & Volpe (2002) werd de efficiëntie van chloorhexidine binnen dit onderwerp wel bewezen. 244 vrouwen gekoloniseerd met GBS op 36-38 weken zwangerschap, werden onderverdeeld in twee groepen. De ene groep kreeg chloorhexidine 0,2% door middel van vaginale spoelingen (n=109) elke zes uur toegediend tijdens de arbeid. De andere groep kreeg twee gram ampicilline intraveneus (n=108) elke zes uur. Het aantal gevallen van neonatale GBS-kolonisatie was in beide groepen vrijwel gelijk (chloorhexidine 15,6%, ampicilline 12%). E.coli daarentegen was significant meer aanwezig in de ampicillinegroep (p<0,05). Hieruit concludeerden de onderzoekers dat vaginale spoelingen met chloorhexidine tijdens de arbeid even doeltreffend zijn als ampicilline ter preventie van verticale transmissie van GBS bij gekoloniseerde moeders. Chloorhexidine verminderde significant het aantal gevallen van neonatale kolonisatie met E.coli.

Saleem et al. kwam in 2010 tot een tegengestelde conclusie. Zij zagen geen gunstig effect in het gebruik van chloorhexidine. Bij 5.008 vrouwen in arbeid en hun baby's nadien werden doekjes met chloorhexidine 0,6% (n=2.505) ofwel doekjes met een placebo bestaande uit een zoutoplossing (n=2.503) gebruikt. Het aantal gevallen van EOD was gelijklopend in beide groepen (respectievelijk 3,1% en 3,4%, p=0,85 met een relatief risico van 0,91, 95% CI 0,67-1,24). Het algehele voorkomen van neonatale sepsis en perinatale mortaliteit tot 28 dagen, was eveneens overeenkomstig in beide groepen (3,8% versus 3,9%, relatief risico 0,96, 95% CI 0,73-1,27). In de chloorhexidinegroep lag het aantal neonatale huidinfecties wel lager (3,3% in vergelijking met 8,2%, p<0,001) en was de hospitalisatietijd korter (0,6% tegenover 1,1%, p=0,03). Verder waren geen significante verschillen in maternele outcome tussen beide groepen. Hieruit concluderen Saleem et al. dat het gebruik van maternele en neonatale chloorhexidinedoekjes de incidentie van neonatale sepsis, maternele en perinatale mortaliteit niet reduceert.

Deze bevindingen worden gesteund door een studie van Cutland et al. (2009). Hierbij werd in Zuid-Afrika het effect onderzocht van vaginaal en neonataal wassen met chloorhexidine 0,5%. In de onderzoeksgroep werd tijdens de arbeid cervix, vaginawanden en vulva met chloorhexidine bestreken en werden de neonaten na de geboorte volledig gewassen met chloorhexidinedoekjes. De controlegroep werd tijdens de arbeid enkel ter hoogte van de vulva gewassen met chloorhexidine en bij de neonaten werd slechts de voeten ontsmet. Gebruik van doekjes zonder ontsmetting in de controlegroep werd als te risicovol beschouwd. Uit het onderzoek bleek dat het aantal gevallen van neonatale sepsis en GBS-kolonisatie bij neonaten niet verschilde tussen de chloorhexidinegroep (34,6 per 1000 geboortes) en de controlegroep (36,5 per 1000 geboortes, p=0,4289). Sterftcijfers lagen wel lager in de chloorhexidinegroep (8,3 per 1000 geboortes) dan in de controlegroep (12,8 per

1000 geboorten, $p=0,0490$) maar oorzaak lag hier in de meeste gevallen bij het optreden van asfyxie. Intravaginale toediening van chloorhexidine en het gebruik van neonatale doekjes voorkwamen het optreden van verticale transmissie en neonatale sepsis in deze studie dus niet.

3.2.2 Allicinegel

Knoflook werd traditioneel gebruikt voor de behandeling van vaginale infecties. Allicine is de belangrijkste antibacteriële stof die uit look geëxtraheerd wordt. Het is een gestabiliseerd knoflookextract dat een remmende werking heeft op ziekteverwekkende bacteriën en een virus- en schimmeldodend effect heeft (Cutler et al., 2009).

In een onderzoek van Cutler et al. (2009) werd bij 76 met GBS gekoloniseerde vrouwen de in vitro activiteit van allicine nagegaan. Hierbij werd een oplossing van 5000 mg/L AEAlicine gemaakt, gemengd met een traditionele gel bestaande uit water, glycerine en enkele andere basisbestanddelen. De MIC-waarden (Minimum Bactericide Concentratie) en MBC-waarden (Minimum Inhibitieconcentratie) van allicine werden onderzocht. MIC-waarden varieerden van 35 tot 95 mg/L, met als meest voorkomende resultaat 80 mg/L. MBC-waarden werden berekend op 16 van de 76 onderzochte stalen met verschillende MIC-waarden. De MBC-waarden lagen één tot vijf keer hoger dan de MIC-waarden, variërend tussen 75 en 315 mg/L. Na acht uur was er een reductie in bacteriële lading van meer dan logaritme zes. Er was eveneens geen detecteerbare bacteriegroei na acht tot vierentwintig uur behandeling. Tot slot bedroeg de werkzame zone van de allicinegel 23 op 6 millimeter, wat iets hoger lag dan bij allicine opgelost in water (21 op 6 millimeter). Uit deze waarden kan besloten worden dat allicine een antibacteriële werking heeft op GBS en zijn activiteit bewaart in een gelformule. Allicine blijkt snel doorheen membranen te penetreren en is actief over een breed spectrum. Bijgevolg zou deze gel gebruikt kunnen worden in preventiestrategieën om het risico op vroegneonatale GBS-ziekte alsook PPROM en chorioamnionitis te verminderen. De onderzoekers geven wel aan dat er controlegebrek is bij het bepalen van de juiste dosis en dat de potentiële irritatie van de mucosa veroorzaakt door afbraakproducten van knoflook, een probleem kan vormen.

3.2.3 Intramusculair penicilline

Vroegere onderzoeken toonden de effectiviteit van intramusculair penicilline aan in het reduceren van het aantal gevallen van vroegneonatale GBS-ziekte (Woodgate, Flenady & Steer, 2004).

In 2004 hervalueerden Woodgate et al. een randomised controlled trial waarbij intramusculair penicilline toegediend werd ter preventie van vroegneonatale GBS-infectie bij pasgeborenen. Toediening bestond uit 100.000 units penicilline G per kilogram, binnen de zestig tot negentig minuten na de geboorte, herhaald gedurende 72 uur. Dit werd vergeleken met het niet behandelen van de neonaten. In de onderzoeksresultaten werden tussen beide groepen geen significante verschillen gevonden in het ontstaan van GBS EOD (RR 0,73; 95% CI 0,32-1,62) en het voorkomen van neonatale mortaliteit (RR 0,78; 95% CI 0,55-1,11). Het lager aantal gevallen van EOD in de penicillinegroep was statistisch niet significant (17,0 per 1000 levendgeborenen versus 23,5 per 1000 in de controlegroep). Kolonisatiecijfers waren gelijkaardig in beide groepen, namelijk 67 per 1000 levendgeborenen in de penicillinegroep versus 65 per 1000 in de controlegroep. Bijgevolg wordt het routinematig toedienen van penicilline intramusculair ter preventie van EOGBS bij pasgeborenen niet aanbevolen bij gebrek aan significant bewijs. Dit in tegenstelling tot vaststellingen in andere grotere, niet-gerandomiseerde studies. Stillova et al. onderzocht in 2007 opnieuw het postnataal toedienen van penicilline, intramusculair, als profylaxis voor vroegneonatale GBS-infectie bij à terme neonaten. Er werd hiervoor gebruik gemaakt van een protocol waarbij neonaten waarvan moeders gekoloniseerd waren met GBS, behandeld werden met postnatale antibioticaprofylaxis (PAP). Indicaties voor administratie van PAP waren afwijkende cytologie of de aanwezigheid van meer dan één obstetrische risicofactor tijdens de arbeid. Aan 39 van de 250 geselecteerde neonaten werd PAP toegediend. Dit bestond uit een dagelijkse dosis van 80.000 units per kilogram, met toediening elke twaalf uur. Een significant lagere incidentie van vroegneonatale GBS-infectie werd waargenomen in de penicillinegroep. Men stelde geen enkel geval van klinische infectie of sepsis vast en er traden overigens geen overgevoelighedsreacties op. Stillova et al. (2007) besloten dat toediening van postnatale antibioticaprofylaxis een effectieve en veilige methode zou kunnen zijn om de morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van streptokokkeninfecties te doen afnemen. Een combinatie van IAP en selectieve PAP wordt aangeraden.

3.2.4 Vaccin

Toediening van profylactische vaccins wordt vermeld als de meest veelbelovende aanpak in de preventie van neonatale GBS-ziekte. Gilbert et al. (2003) stellen dat GBS-vaccins nodig zijn om antibioticagebruik te vervangen gezien de geassocieerde nadelen.

Het risico op GBS-infectie voor de neonaat hangt af van de maternale GBS-status en hoeveelheid GBS-specifieke IgG tijdens zwangerschap en arbeid. Meer dan 95% van neonatale en maternale GBS-ziekte wordt veroorzaakt door slechts vijf capsulaire polysaccharide types: Ia, II, III en V (Baker, Rench & McInnes, 2003). Geconjugeerde vaccins opgebouwd met capsulaire polysaccharides van deze vijf belangrijkste serotypes, werden

preklinisch onderzocht in fase één en twee klinische proeven bij gezonde volwassenen (Sinha et al., 2005).

Het GBS III-TT geconjugerd vaccin werd getest in een dubbelblind onderzoek door Baker et al. in 2003. De vaccins werden goed verdragen bij de vrouwen die geïmmuniseerd werden op 30-32 zwangerschapsweken. Vaccinatie bleek veilig, doeltreffend en zorgde voor actieve antistoffen bij zowel moeder als kind. Ernstige bijwerkingen traden niet op en symptomen ter hoogte van de injectieplaats waren mild tot afwezig. Na vaccinatie was er significant hoger III-CPS-specifiek IgG aanwezig in het serum ($p < 0,001$) en TT-specifieke IgG werden efficiënt via de placenta naar de foetus getransporteerd. Het vaccin verviervoudigde III-specifiek IgG bij bijna alle vrouwen vier weken na immunisatie. Deze toename persisteerde tot aan de bevalling en twee maanden postpartum. Ook bij de neonat was tot de leeftijd van twee maanden een serumconcentratie van het vaccin rond 30%. Dit toont een goede functionaliteit en efficiëntie van het vaccin aan.

De huidige praktijk met cultuurgebaseerde chemoprophylaxis voorkomt ongeveer 55% van de vroegneonatale en laatneonatale GBS-infecties. Maternele vaccinatiestrategieën werden in een onderzoek van Sinha et al. (2005) superieur bevonden aan de huidige praktijk, met preventie van 68-69% van alle GBS-infecties en 4% van premature geboortes (< 32 weken). In deze studie werden twaalf mogelijke preventiestrategieën onderzocht. Drie hiervan waren primaire vaccinatiestrategieën, namelijk adolescentenvaccinatie (12 tot 15 jaar), maternele vaccinatie tijdens het tweede zwangerschapstrimester en postpartum vaccinatie. Elke strategie werd zowel afzonderlijk als in combinatie met chemoprophylaxis bekeken. De huidige screeningsmethode met IAP voorkwam 68% van EOD en 54% van GBS-ziekte in het algemeen. Maternele vaccinatiestrategieën waren allen effectiever dan deze methode met preventie tussen 61% en 67% van EOD, 70% en 72% van LOD en tussen 63% en 68% van alle GBS-infecties. Vaccinatie bij adolescenten was enkel effectief in combinatie met de huidige beleidsmethode, waarbij 76% van de vroegneonatale, 27% van de laatneonatale en 66% van alle GBS-ziektes voorkomen werd. Adolescentenvaccinatie met booster en postpartum vaccinaties waren even effectief als de huidige praktijk. Uit dit onderzoek wordt besloten dat maternele vaccinatie de GBS-incidentie met 11 tot 14% zou kunnen verminderen in vergelijking tot de huidige praktijk, alsook 4% van de zeer premature geboortes. Duurzaamheid en effectiviteit van de vaccinaties moeten nog onderzocht worden.

Maternele immunisatie met een geconjugerd vaccin in het begin van het derde trimester zou de meerderheid van maternele, neonatale (zowel EOD als LOD) en zuigelingen- GBS-ziekte kunnen voorkomen (Baker et al., 2003). Vaccinatie heeft met andere woorden het

potentieel om doeltreffender te zijn dan de huidige praktijk door het eveneens reduceren van het aantal gevallen van laatneonatale GBS-ziekte en zeer preterme geboortes. Het is echter nog onduidelijk hoe snel zwangere vrouwen en hun gezondheidswerkers deze nieuwe vaccinatiestrategieën zullen opnemen (Sinha et al., 2005).

3.3 Beleid bij onbekende GBS-status

Een belangrijk nadeel van antenatale kweken is dat het 18-72 uur duurt voordat resultaten bekend zijn. Gebruik ervan tijdens de baring is dus niet mogelijk (Helali et al., 2009).

In geval van onbekende GBS-status op het moment van de arbeid, raden de CDC-richtlijnen aan om deze vrouwen volgens de risicostrategie te behandelen met IAP. De VVOG-richtlijnen bevelen in deze situatie aan om IAP toe te dienen, ongeacht de aanwezigheid van risicofactoren (VVOG, 2003).

3.3.1 Sneltest

Ongeacht wanneer in de zwangerschap de GBS-culturen worden afgenomen, blijven zij een zwakke voorspeller van maternale GBS-kolonisatie tijdens de arbeid (Helali et al., 2009). Real-time polymerase chain reaction (PCR) kan hierbij een mogelijke oplossing bieden. De PCR-test werd recent op de markt gebracht waardoor intrapartum screening mogelijk is. Deze zou resultaten bezorgen binnen de 30 tot 45 minuten (Natarajan et al., 2006). In vergelijking met de antenatale screening, bleek de real-time PCR-test in een onderzoek van Helali et al. (2009) zeer accuraat voor de detectie van intrapartum GBS-dragers. Sensitiviteit was 98,5%, specificiteit 99,6%, met een positieve predictieve waarde van 97,8% en een negatieve predictieve waarde van 99,7%. Deze techniek zou de exacte identificatie van kandidates voor IAP kunnen verbeteren. Het praktisch gebruik van zulke tests is echter beperkt gezien de noodzaak aan DNA-extractie, gespecialiseerd personeel en materiaal. Natarajan, Johnson, Zhang, Chen & Worsham (2006) rapporteerden lagere waarden met betrekking tot de werking van PCR-test. Positieve predictieve waarde was slechts 28%. Sensitiviteit bedroeg 90% en specificiteit 80,3%. De PCR-test resulteerde wel in een drie maal hogere detectiegraad van GBS-kolonisatie met een zeer goede negatieve predictieve waarde (98,9%). Zij gaven aan dat dit ook een hulpmiddel zou kunnen zijn binnen het management van neonaten met een potentieel risico op GBS-infectie, voornamelijk bij kinderen waarvan de moeder GBS-onbekend was in arbeid. Een snelle detectiemethode om postnataal GBS-kolonisatie op te sporen bij neonaten, zou immers kunnen zorgen voor een meer accurate en correcte identificatie van risicogeveallen. Daniels et al. (2009) besluit echter dat sneltests algemeen nog onvoldoende accuraat zijn om ze aan te bevelen voor routinematig gebruik in de praktijk. Verder onderzoek is aanbevolen.

4. Discussie

Vrijwel alle onderzoeksartikels benadrukten de noodzaak voor de ontwikkeling van een GBS-vaccin. Deze methode heeft het potentieel de meest effectieve preventiestrategie te worden gezien het voorkomen van zowel EOD als LOD en preterme geboortes (Baker et al., 2003; Gilbert et al., 2003; Sinha et al., 2005).

Tegenstrijdigheden bestonden voornamelijk op vlak van de besproken alternatieven voor het huidige beleid. Wat betreft intramusculaire penicillinetoediening, zijn onderzoekers het oneens. Woodgate et al. (2004) concludeerden na herevaluatie dat deze methode niet doeltreffend is, in tegenstelling tot Stillova et al. (2007) die wel mogelijke efficiëntie ondervonden. In dit laatste onderzoek werd echter slechts een beperkte onderzoekspopulatie geïnccludeerd en waren geen p-waarden beschikbaar om significantie na te gaan, waardoor de bewijskracht in twijfel kan getrokken worden. Gebruik van chloorhexidine resulteerde eveneens in tegengestelde resultaten. Facchinetti et al. (2002) vonden bewijs dat chloorhexidine doeltreffend was als preventiemethode, Saleem et al. (2010) echter, concludeerden dat het geen gunstig effect had. Deze laatste bewering werd gesteund door Cutland et al. (2009). Bij de resultaten van Facchinetti et al. (2002) moet echter opgemerkt worden dat er geen echte controlegroep werd gebruikt. Enerzijds werd men behandeld met antibiotica, anderzijds met chloorhexidine. Mogelijk was gebruik van beide middelen niet even efficiënt maar eerder even inefficiënt. Dit doordat de doeltreffendheid van de methodes apart niet vergeleken kon worden met een controlegroep waarbij geen enkele behandeling toegepast werd. Bijgevolg zegt dit mogelijk niets over de efficiëntie van chloorhexidine op zich. In het onderzoek van Cutland et al. (2009) was ook geen echte controlegroep aanwezig aangezien in beide groepen, in verschillende mate, chloorhexidine werd gebruikt. Hierdoor werd de efficiëntie van chloorhexidine mogelijk onderschat. Over het gebruik van allicinegel was slechts één onderzoeksartikel beschikbaar waardoor nog geen definitieve conclusies konden getrokken worden.

Hoewel er momenteel nog geen associatie gevonden werd tussen resistentie en penicilline (Chen et al., 2008), kan dit wel verwacht worden gezien de waargenomen trend van stijgende incidentie van zowel erytromycine- als clindamycineresistentie (Castor et al., 2008). Hieruit blijkt het belang van onderzoek naar alternatieve preventiestrategieën, waaronder voornamelijk de ontwikkeling en commercialisering van een GBS-vaccin. Zowel kosteneffectiviteit als economische aspecten en nevenwerkingen hieromtrent moeten echter in rekening gebracht worden. Het valt eveneens af te wachten hoe vrouwen en zorgverleners op deze vaccinaties zullen reageren en of zij deze zullen willen toepassen.

Een opvallende bevinding was het gebrek aan sluitend bewijs voor de aanbevelingen van de duurtijd van IAP. CDC-richtlijnen (CDC, 2010) geven een duurtijd van minimum vier uur voor de partus aan als ideaal, maar bewijskracht hiervan was slechts aangeduid met CIII. Dit wil zeggen dat er onvolledige bewijslast bestaat voor de gestelde efficiënte, of dat de efficiëntie niet opweegt tegen de mogelijke ongewenste consequenties. Zoals zowel Barber et al. (2008) als Berardi et al. (2011) stellen, is de duurtijd van antibioticaprofylaxis mogelijk korter en moet dit verder onderzocht worden.

Voor het schrijven van deze literatuurstudie zijn talrijke bronnen geraadpleegd. Op deze manier is een goed en volledig overzicht verkregen van de beschikbare wetenschappelijke literatuur omtrent dit onderwerp. Verschillende Randomised Controlled Trials en Evidence Based Guidelines zorgen voor inclusie van kwaliteitsvolle onderzoeksresultaten. De kwaliteit van sommige artikels werd echter nadelig beïnvloed door bepaalde factoren. Vooreerst ontbraken er bij enkele studies p-waarden, waardoor de werkelijke significantie van de onderzoeksresultaten niet kon worden nagegaan. Voorbeelden hiervan zijn de artikels van Stillova et al. (2007), Cutler et al. (2009) en Woodgate et al. (2004). Een bijkomend nadeel zijn de kleinere steekproeven die in sommige studies gebruikt werden. Hierdoor kan men wel bepaalde fenomenen vaststellen, maar moet de representativiteit van de gegevens deels gerelativeerd worden waardoor veralgemening van de resultaten niet mogelijk is. Dit was ondermeer het geval bij het onderzoek naar de efficiënte van allicinegel (Cutler et al., 2009) en bij de proefstudie omtrent GBS-vaccinatie (Baker et al., 2003). Verder onderzoek naar beide alternatieve preventiestrategieën is aangewezen. Het gebruik van hypothetische cohorts kent eveneens beperkingen. Sinha et al. (2005) gaat bijvoorbeeld uit van een "perfect world"-scenario, waarbij geen rekening kan gehouden worden met de werkelijke toepassing van het protocol in de praktijk en waaruit de efficiëntie van vaccinatie slechts geschat kon worden.

Een ondervonden beperking binnen het literatuuronderzoek, was het niet beschikbaar zijn van verschillende relevante onderzoeksartikels door verplichte betaling. Hierdoor werd het literatuuraanbod deels beperkter. Verder verliep de contactname met het werkveld zelf moeizaam. De gecontacteerde autoriteiten op dit gebied waren niet beschikbaar voor vernieuwende inzichten of informatie. Een recente proefstudie omtrent maternelle vaccinatie kon hierdoor eveneens niet verkregen worden.

De gevonden resultaten bezorgen een antwoord op de gestelde onderzoeksvraag door de overeenkomstige overtuiging in de wetenschappelijke literatuur dat IAP momenteel nog de beste strategie is, maar tonen ook de nood aan verder onderzoek aan. De belangrijkste

aanbevelingen hiervoor zijn het nagaan van de exacte doeltreffende duurtijd voor IAP, bijkomende studies om de efficiëntie van allicine als preventiemiddel na te gaan en voornamelijk het ontwikkelen en testen van het GBS-vaccin. De kosteneffectiviteit van PCR-tests verbeteren is eveneens aangewezen, gezien de mogelijke voordelen ervan in zowel het intrapartum als neonataal management.

Deze literatuurstudie toont aan dat de huidige antibioticaprofylaxis en de ongewenste consequenties hiervan, niet te onderschatten zijn. IAP is een onderdeel van de dagdagelijkse verloskundige praktijk en implicaties van deze strategie, zoals opkomende resistentie en overgevoeligheid, moeten gekend zijn en ingeschat kunnen worden door elke vroedvrouw en gynaecoloog. Zolang er geen efficiënte alternatieve preventiemethoden bestaan, is correcte toepassing van het huidige beleid aangewezen. Verder kan aangeraden worden om, zelfs bij een verwachte arbeidsduur van minder dan vier uur, sowieso antibioticaprofylaxis te starten en niet uit te gaan van het feit dat kortdurende toediening van IAP zinloos is. Actief beleid bij neonaten waarvan moeders minder dan vier uur IAP kregen, is mogelijk onnodig en zou met voorzichtigheid aangewend moeten worden.

5. Conclusie

Uit deze literatuurstudie kan geconcludeerd worden dat er momenteel geen ideale preventiestrategie bestaat voor vroegneonatale GBS-ziekte.

Maternale en neonatale chloorhexidinedoekjes verminderen het risico op verticale transmissie en neonatale sepsis niet. Allicinegel vermindert het risico op EOD, PPRM en chorioamnionitis en biedt preventiemogelijkheden indien bevestigd door verder onderzoek. Intramusculaire penicillinetoediening aan pasgeborenen wordt niet aangeraden. Maternale vaccinatie is potentieel effectiever dan de huidige beleidsmethoden, met preventie van zowel EOD als LOD en preterme geboortes. Gezien verminderd gebruik van chemoprofylaxis hierdoor, biedt vaccinatie een oplossing binnen de groeiende problematiek van antibioticaresistentie. In geval van een onbekende GBS-status, kan PCR-testing een waardevolle screeningstechniek zijn voor zowel intrapartum als neonataal management. Tot slot is de voorgeschreven duurtijd van IAP mogelijk korter zonder efficiëntieverlies.

Blijvende inspanningen zijn nodig om de preventie van GBS-ziekte te verbeteren. Zolang er geen GBS-vaccin bestaat, blijft het huidige beleid met universele screening en intrapartum antibioticaprofylaxis aangewezen als primaire preventiestrategie.

6. Literatuurlijst

- Baker, C., Rench, M. & McInnes, P. (2003). Immunization of pregnant women with group B streptococcal type 3 capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Vaccine*, 21, 3468-3472.
- Barber, E., Zhao, G., Buhimschi, I. & Illuzzi, J. (2008). Duration of intrapartum prophylaxis and concentration of penicillin G in fetal serum at delivery. *Obstetrics & Gynecology*, 112, 265-270.
- Beal, S. & Dancer, S. (2006). Antenatal prevention of neonatal group B streptococcal infection. *Gynecology and Perinatal Practice*, 6, 218-225.
- Berardi, A., Rossi, C., Biasini, A., Minniti, S., Venturelli, C., Ferrari, F. & Facchinetti, F. (2011). Efficacy of intrapartum chemoprophylaxis less than 4 hours duration. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 24, 619-625.
- Castor, M., Whitney, C., Como-Sabetti, K., Facklam, R., Ferrieri, P., Bartkus, J., Juni, B., Cieslak, P., Farley, M., Dumas, N., Schrag, S. & Lynfield, R. (2008). Antibiotic resistance patterns in invasive group B streptococcal isolates. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2008, 1-5.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2009, 13 februari). *Trends in perinatal group B streptococcal disease: United States, 2000-2006*. Opgehaald van <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5805a2.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Prevention of perinatal group B streptococcal disease. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 59, 1-34.
- Chen, K., Puopolo, K., Eichenwald, E., Onderdonk, A. & Lieberman, E. (2005). No increase in rates of early-onset neonatal sepsis by antibiotic-resistant group B streptococcus in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192, 1167-1171.
- Cutland, C., Madhi, S., Zell, E., Kuwanda, L., Laque, M., Groome, M., Gorwitz, R., Thigpen, M., Patel, R., Velaphi, S., Adrian, P., Klugman, K., Schuchat, A. & Schrag, S. (2009). Chlorhexidine maternal-vaginal and neonate body wipes in sepsis and vertical transmission of pathogenic bacteria in South Africa: a randomised, controlled trial. *The Lancet*, 374, 1909-1916.
- Cutler, R., Odent, M., Hajj-Ahmad, H., Maharjan, S., Bennett, N., Josling, P., Ball, V., Hatton, P. & Dall'Antonia, M. (2009). In vitro activity of an aqueous allicin extract and a novel allicin topical gel formulation against Lancefield group B streptococci. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63, 151-154.

- Daniels, J., Gray, J., Pattinson, H., Roberts, T., Edwards, E., Milner, P., Spicer, L., King, E., Hills, R., Gray, R., Buckley, L., Magill, L., Elliman, N., Kaambwa, B., Bryan, S., Howard, R., Thompson, P. & Khan, K. (2009). Rapid testing for group B streptococcus during labour: a test accuracy study with evaluation of acceptability and cost-effectiveness. *Health Technology Assessment*, 13, 1-154.
- Facchinetti, F., Piccinini, F., Mordini, B. & Volpe, A. (2002). Chlorhexidine vaginal flushings versus systemic ampicillin in the prevention of vertical transmission of neonatal group B streptococcus, at term. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 11, 84-88.
- Gilbert, G., Hewitt, M., Turner, C. & Leeder, S. (2002). Epidemiology and predictive values or risk factors for neonatal group B streptococcal sepsis. *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 42, 497-503.
- Gilbert, G., Hewitt, M., Turner, C. & Leeder, S. (2003). Compliance with protocols for prevention of neonatal group B streptococcal sepsis: practicalities and limitations. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 11, 1-9.
- Glasgow, T., Speakman, M., Firth, S., James, B., Byington, C. & Young, P. (2007). Clinical and economic outcomes for term infants associated with increasing administration of antibiotics to their mothers. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 21, 338-346.
- Heath, P. & Schuchat, A. (2007). Perinatal group B streptococcal disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 21, 411-424.
- Helali, N., Nguyen, J.-C., Ly, A., Giovannardi, Y. & Trinquart, L. (2009). Diagnostic accuracy of a rapid real-time polymerase chain reaction assay for universal intrapartum group B streptococcus screening. *Clinical Infectious Diseases*, 49, 417-423.
- Kaambwa, B., Bryan, S., Gray, J., Milner, P., Daniels, J., Khan, K. & Roberts, T. (2010). Cost-effectiveness of rapid tests and other existing strategies for screening and management of early-onset group B streptococcus during labour. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 117, 1616-1627.
- Koenig, J. & Keenan, W. (2009). Group B streptococcus and early-onset sepsis in the era of maternal prophylaxis. *Pediatric Clinics of North America*, 56, 689-711.
- McNanley, A., Glantz, C., Hardy, D. & Vicino, D. (2007). The effect of intrapartum penicillin on vaginal group B streptococcus colony counts. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 197, 583.e1-583.e4.
- Natarajan, G., Johnson, Y., Zhang, F., Chen, K. M. & Worsham, M. (2006). Real-time polymerase chain reaction for the rapid detection of group B streptococcal colonization in neonates. *Pediatrics*, 118, 14-22.
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. (2008, 17 september). *Preventie van neonatale groep-B-streptokokkenziekte (GBS-ziekte)*. Opgehaald van <http://nvog->

documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/pagina.php&fSelectTG_62=75&fSelectedSub=62&fSelectedParent=75

- Saleem, S., Rouse, D., McClure, E., Zaidi, A., Reza, T., Yahya, Y., Memon, I., Khan, N., Memon, G., Soomro, N., Pasha, O., Wright, L., Moore, J. & Goldenberg, R. (2010). Chlorhexidine vaginal and infant wipes to reduce perinatal mortality and morbidity. *American College of Obstetricians and Gynecologists*, 115, 1225-1232.
- Sinha, A., Lieu, T., Paoletti, L., Weinstein, M. & Platt, R. (2005). The projected health benefits of maternal group B streptococcal vaccination in the era of chemoprophylaxis. *Vaccine*, 23, 3187-3195.
- Stillova, L., Strechova, Z., Matasova, K., Kolarovszka, H., Bodova, K., Stilla, J. & Zibolen, M. (2007). Postnatal penicillin prophylaxis of early-onset group B streptococcal infection in term newborns: a preliminary study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 151, 79-83.
- Trijbels-Smeulders, M., de Jonge, G., Pasker-de Jong, P., Gerards, L., Adriaanse, A., van Lingen, R. & Kollée, L. (2007). Epidemiology of neonatal group B streptococcal disease in the Netherlands before and after introduction of guidelines for prevention. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*, 92, 271-276.
- Valkenburg-van den Berg, A., Sprij, A., Oostvogel, P., Mutsaers, J., Renes, W., Rosendaal, F. & Dörr, J. (2006). Prevalence of colonisation with group B streptococci in pregnant women of a multi-ethnic population in The Netherlands. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 124, 178-183.
- van den Akker-van Marle, M., Rijnders, M., van Dommelen, P., Fekkes, M., van Wouwe, J., Amelink-Verbrug, M. & Verkerk, P. (2005). Cost-effectiveness of different treatment strategies with intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent early-onset group B streptococcal disease. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 112, 820-826.
- Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. (2003). Preventie van perinatale groep B streptococceninfecties: Richtlijnen van de Belgische Gezondheidsraad. *Tijdschrift voor Vroedvrouwen*, 9, 240-246.
- Woodgate, P., Flenady, V. & Steer, P. (2004). Intramuscular penicillin for the prevention of early onset group B streptococcal infection in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, 1-11.

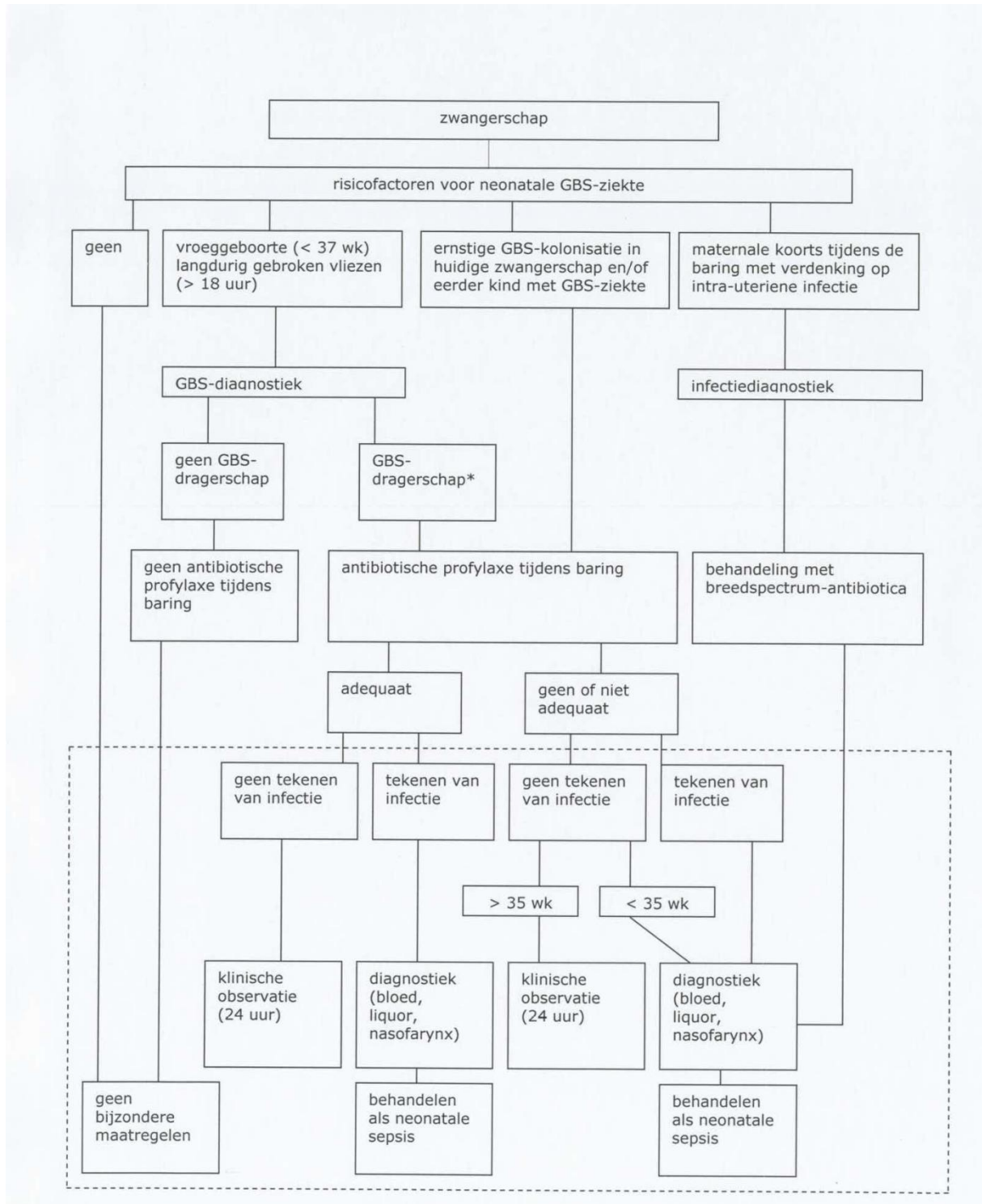
7. Bijlagen

WEL intrapartum GBS profylaxis	GEEN intrapartum GBS profylaxis
Vorig kind met invasieve GBS-ziekte	GBS-kolonisatie gedurende een vorige zwangerschap
GBS bacteriurie in de huidige zwangerschap	GBS bacteriurie gedurende een vorige zwangerschap
Positieve GBS-status na vaginorectale cultuurscreening in de huidige zwangerschap	Negatieve GBS-status na vaginorectale cultuurscreening in de huidige zwangerschap, ongeacht intrapartale risicofactoren
Indien onbekende GBS-status: <ul style="list-style-type: none"> – Partus < 37 zwangerschapsweken – Gebroken vliezen ≥ 18 uur – Intrapartum temperatuur ≥ 38,0°C – Intrapartumtest (NAAT) positief op GBS 	Verlossing via sectio caesarea voor aanvang van de arbeid bij vrouwen met intacte vliezen, ongeacht GBS-kolonisatie status of zwangerschapsduur

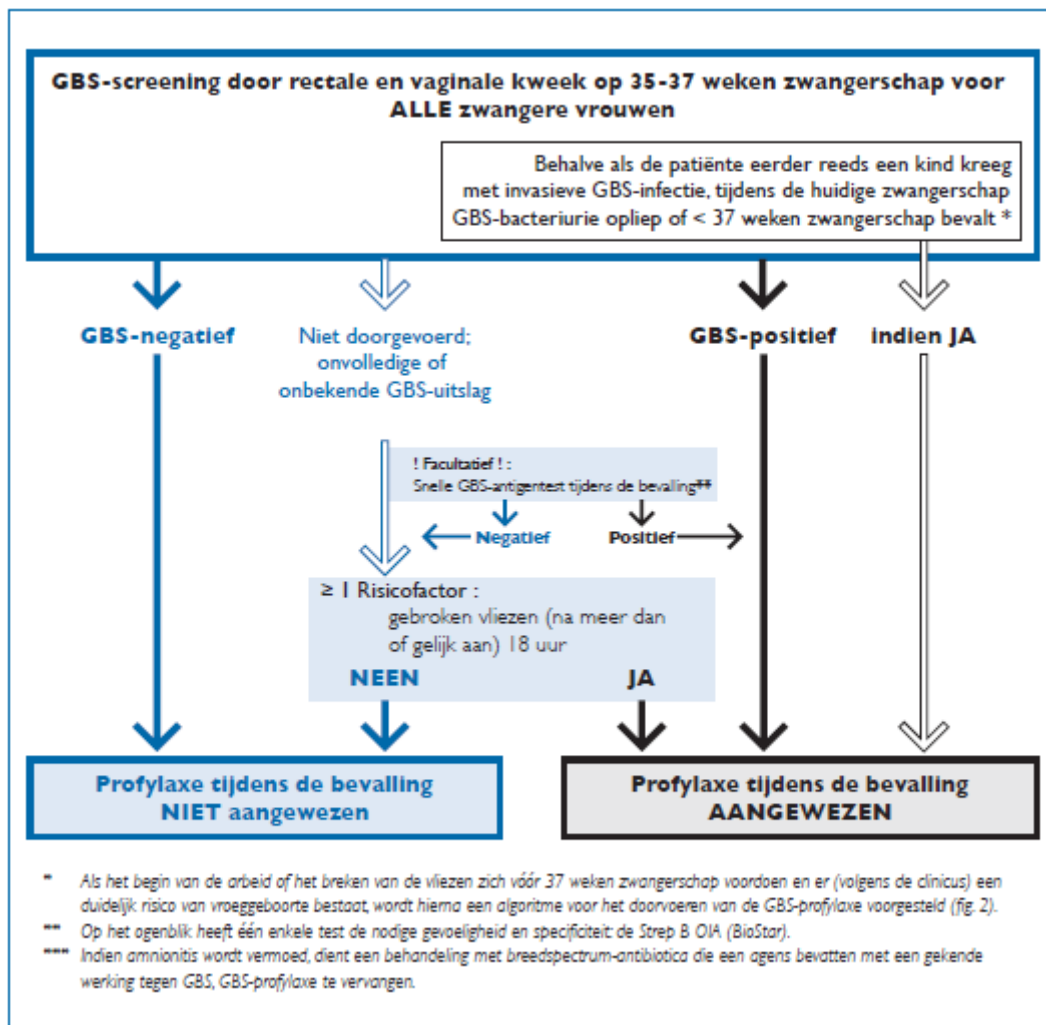
Tabel 1: Aanbevelingen CDC (Centers for Disease Control and Prevention, 2010)

WEL intrapartum GBS profylaxis	GEEN intrapartum GBS profylaxis
Vorig kind met invasieve GBS-ziekte	Vorige zwangerschap met positieve GBS screening cultuur (tenzij de cultuur ook positief was tijdens de huidige zwangerschap)
GBS bacteriurie tijdens de huidige zwangerschap	Geplande sectio zonder arbeid of gebroken vliezen (ongeacht de maternale GBS cultuur status)
Positieve GBS screening cultuur tijdens de huidige zwangerschap (tenzij bij geplande sectio, bij afwezigheid van arbeid of breken van de vliezen)	Negatieve vaginale en rectale GBS screening cultuur op het einde van de huidige zwangerschap, ongeacht intrapartum risicofactoren
Positieve GBS snelscreening antigenic test, indien uitgevoerd, op het tijdstip van de arbeid (tenzij bij geplande sectio, bij afwezigheid van arbeid of breken van de vliezen)	
Ongekende GBS-status (geen cultuur, onvolledige of ongekende resultaten of negatieve snelscreening antigenic test uitgevoerd op het tijdstip van de arbeid)	
EN bij: <ul style="list-style-type: none"> – Bevalling op < 37 weken zwangerschap – Gebroken vliezen ≥ 18 uren – Intrapartum temperatuur ≥ 38,0°C 	

Tabel 2: Aanbevelingen VVOG (Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 2003)



Figuur 1: Beslisboom bij preventie en behandeling van neonatale GBS-ziekte (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 2008)



Figuur 2: Strategie voor de preventie van perinatale GBS-infectie (Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 2003)

