

# Ernstige neonatale groep-B-streptokokkeninfecties

L.J. GERARDS, A.H. ADRIAANSE

*Ernstige neonatale groep-B-streptokokken (GBS-)infecties vormen nog steeds een belangrijk gezondheidsprobleem. Het percentage GBS-draagsters onder de zwangeren in Nederland bedraagt 15 tot 20 procent. Transmissie van moeder naar kind geschiedt in circa 50 procent van de gevallen. De incidentie van de 'early onset'-GBS-infectie ligt tussen 0,1 en 3,7 per 1.000 levendgeborenen en die van de 'late onset'-GBS-infectie minder dan 0,3 tot 1,7 per 1.000 levendgeborenen. De mortaliteit van de 'early onset'-infectie bedraagt momenteel minder dan tien procent, en die van 'late onset'-infectie ongeveer vijf procent. 'Early onset'-GBS-infecties zijn het gevolg van verticale transmissie en meer dan tweederde van de aangedane kinderen heeft reeds bij de geboorte symptomen.*

*Behandeling met antibiotica blijft de belangrijkste therapeutische maatregel samen met ondersteuning van ademhaling en circulatie. Immunomodulerende therapie behoort op dit moment nog niet tot de standaardbehandeling van neonatale sepsis.*

Bij pasgeborenen zijn bacteriële infecties niet zeldzaam. Er kunnen zowel lokale infecties optreden (van huid, slijmvliezen en urinewegen) als gegeneraliseerde infecties. Men spreekt van neonatale sepsis als de pasgeborene tijdens de eerste vier levensweken een bacteriëmie heeft en er klinische symptomen van een gegeneraliseerde infectie bestaan. De incidentie van neonatale sepsis varieert van 1 tot 8 per 1.000 levendgeborenen, en de mortaliteit is ondanks intensieve behandeling hoog: 20 tot 25 procent.<sup>1</sup> De pasgeborene kan reeds in de baarmoeder worden geïnfecteerd, maar contaminatie met micro-organismen treedt vooral op tijdens de partus. We spreken dan van verticale transmissie met de moeder als besmettingsbron.

Na de geboorte kan het kind besmet worden door iedereen met wie het in aanraking komt; we spreken dan van horizontale transmissie. In tabel 1 zijn de belangrijkste verwekkers van neonatale 'early onset'- en 'late onset'-sepsis weergegeven bij kinderen opgenomen op de neonatale intensive-care-unit (NICU) van het Wilhelmina Kinderziekenhuis (WKZ) tussen 1978 en 1997. We zien dat het aantal infecties met stafylokokken en met name met *Staphylococcus epidermidis* enorm is toegenomen. Dit zijn vooral infecties verkregen via horizontale transmissie, ziekenhuisinfecties die vooral op NICU's voorkomen. Het aantal gevallen van *E. coli*-sepsis is de laatste

jaren sterk afgenomen. De infecties met groep B streptokokken (GBS) blijven daarentegen onverminderd aanwezig. GBS zijn al sinds het einde van de vorige eeuw bekend als verwekkers van mastitis bij het rund. Tot het begin van de jaren zestig werden echter slechts sporadisch gevallen van ernstige neonatale GBS-infecties bij de mens beschreven. In 1964 werd aangetoond dat GBS belangrijke verwekkers zijn van neonatale infecties<sup>2</sup> en sinds het begin van de jaren zeventig vormen zij de belangrijkste verwekkers van de vroeg optredende ('early onset') sepsis.<sup>3</sup> In de periode 1978 tot 1997 werd bij de kinderen opgenomen op de NICU van het WKZ 106 maal de diagnose GBS-sepsis gesteld, en in de tabel is duidelijk te zien dat GBS de belangrijkste verwekkers zijn van 'early onset'-sepsis. De incidentie van neonatale GBS-infecties in Nederland is nog niet bekend.

## GBS-dragerschap en kolonisatie

Kolonisatie van het kind met GBS via verticale transmissie vindt vooral plaats tijdens de bevalling, maar kan ook tijdens de zwangerschap plaatsvinden; in een klein aantal gevallen leidt dat tot intra-uteriene vruchtdood. Kolonisatie van het kind via horizontale transmissie kan plaatsvinden door elke GBS drager. De tractus genitalis van de moeder is de belangrijkste besmettingsbron, en de darm is bij haar het reservoir van waaruit voortdurend rekolonisatie van de tractus genitalis

Tabel 1. Verwekkers neonatale sepsis 1978 - 1997 (WKZ)

ISOLAAT	1978 - 1987		1988 - 1997	
	AANTAL		AANTAL	
	EO	LO	EO	LO
<i>S. epidermidis</i>	0	172	2	282
<i>S. aureus</i>	6	31	1	64
Groep-B-streptokokken	51	6	43	6
<i>E. coli</i>	21	32	16	15

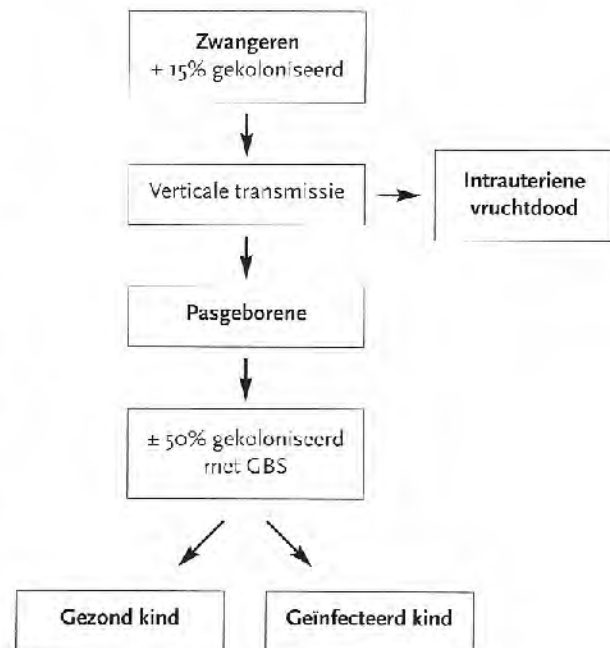
EO = early onset  
LO = late onset

plaatsvindt. Uit de resultaten van uitgebreide epidemiologische studies blijkt dat het percentage tussen verschillende populaties sterk kan variëren. In ons land is het percentage draagsters 15 tot 20 procent.<sup>4,5</sup>

GBS zijn Gram-positieve kokken waarvan we op basis van de opbouw van de polysaccharide-structuur van het kapsel en de in of op de celwand tot expressie gebrachte eiwitten acht serotypes onderscheiden, waarvan de types Ia, II, III en V voor de kliniek de belangrijkste zijn.<sup>6</sup> Analyse van de serotypes bij GBS-positieve moeders en hun gekoloniseerde kinderen laat zien dat in nagenoeg 100 procent van de gevallen de serotypes overeenstemmen en dat de transmissiefrequentie ongeveer 50 procent bedraagt (figuur 1). Van de met GBS gekoloniseerde pasgeborenen ontwikkelt slechts één tot twee procent een ernstige infectie. Belangrijke factoren die de transmissie bevorderen zijn persistent dragerschap en de mate van kolonisatie van de moeder.<sup>3,4</sup>

### Kliniek

De door GBS veroorzaakte infecties worden onderscheiden in een vroege ('early onset') en een late ('late onset') vorm (zie tabel 2). Bij 'early onset'-infectie vindt besmetting plaats via verticale transmissie, met een opstijgende infectie vanuit het baringkanaal of tijdens passage door het geboortekanaal. Ook kan er kolonisatie via de placenta plaatsvinden. De belangrijkste symptomen zijn apneu-aanvallen, cyanose, temperatuurinstabiliteit en shock. In een groot aantal gevallen bestaat er tevens een pneumonie; de afwijkingen op de thoraxfoto vertonen dan grote overeenkomst met die bij het 'idiopathic respiratory distress syndrome'. Het merendeel van de kinderen met een 'early onset'-GBS-infectie heeft symptomen vanaf de geboorte en meer dan 90 procent van de gevallen wordt op de eerste levensdag gediagnosticeerd. In 30 procent van de gevallen wordt een 'early onset'-infectie gecompliceerd door meningitis. De mortaliteit was voorheen hoog, ongeveer 25 tot 50 procent. Momenteel is ze gedaald tot minder dan tien procent. De incidentie van 'early onset'-GBS-infectie varieert van 0,7 tot 3,7 per 1.000 levendgeborenen. Bij 'late onset'-infectie vindt besmetting plaats met GBS via verticale of horizontale transmissie. De kinderen zijn, net als bij 'early onset'-infectie, ernstig ziek. De mortaliteit is lager dan bij 'early onset'-infectie (ongeveer 5 procent). In circa 75 procent van de gevallen wordt 'late onset'-infectie gecompliceerd door meningitis, meestal veroorzaakt door GBS type III. De



Figuur 1 Perinatale GBS-transmissie

incidentie varieert van minder dan 0,3 tot 1,7 per 1.000 levendgeborenen.<sup>3,7</sup>

Uit de weinige vervolgstudies die zijn gedaan blijkt dat ongeveer 30 procent van de kinderen met meningitis neurologische restverschijnselen heeft.<sup>3</sup>

De belangrijkste risicofactoren voor het krijgen van 'early onset'-infectie zijn prematuriteit, meer dan achttien uur gebroken vliezen en koorts van de moeder tijdens de partus. Alhoewel prematuriteit een risicofactor is, dient men te beseffen dat 75 procent van de kinderen met een 'early onset'-infectie à terme werd geboren. In een uitgebreide epidemiologische studie bedroeg de incidentie 7,6 per 1.000 levendgeborenen bij moeders met en 0,6 bij moeders zonder risicofactoren.<sup>8</sup> In een andere studie van dezelfde onderzoekers onder 5.292 zwangeren bedroegen deze cijfers respectievelijk 8,4 en 1,3.<sup>9</sup>

### Therapie

Behandeling met antibiotica blijft bij pasgeborenen met een ernstige GBS-infectie de belangrijkste therapeutische maatregel waaraan in de toekomst mogelijk immunotherapie

Tabel II. Belangrijke kenmerken van 'early onset'- en 'late onset'-GBS-infectie

'EARLY ONSET'-INFECTIE	'LATE ONSET'-INFECTIE
Begin van de ziekte: binnen 48 uur na de geboorte.	Begin van de ziekte: 7 dagen - 3 maanden na de geboorte.
Besmetting treedt op voor of tijdens de partus, via tractus urogenitalis van de moeder (verticale transmissie).	Besmetting treedt op tijdens de partus, via tractus urogenitalis van de moeder, of het kind wordt besmet door GBS-bron uit de omgeving (verticale of horizontale transmissie).
Klinisch: - ernstig ziek kind - sepsis - meningitis (30%) - pneumonie (RDS) - mortaliteit < 10%	Klinisch: - ernstig ziek kind - sepsis - meningitis (+ 75%) - mortaliteit (± 5%)
Incidentie: 1 - 3,7 per 1.000 levendgeborenen	Incidentie: < 0,3 - 1,7 per 1.000 levendgeborenen

zal worden toegevoegd, gezien het tekortschieten van de afweer van vooral de onrijpe pasgeborene.<sup>10</sup>

Over het algemeen wordt gestart met een combinatie van penicilline of amoxicilline met een aminoglycoside, zoals gentamicine, omdat deze combinatie synergistisch werkt ondanks de ongevoeligheid van de meeste GBS voor aminoglycosiden. Daarentegen is de gevoeligheid voor penicilline zeer hoog.<sup>10,12</sup> Deze combinatie wordt meestal gedurende drie dagen gegeven; de aminoglycosiden worden gestaakt als de diagnose GBS-infectie wordt bevestigd.

De behandeling met penicilline wordt bij GBS sepsis gedurende veertien dagen gecontinueerd en bij GBS-meningitis gedurende minstens twee weken na het steriel worden van de liquor. Behalve voor penicilline (-derivaten) zijn GBS goed gevoelig voor cefalosporines, carbapenems en vancomycine.<sup>12</sup> Klinische ervaring met deze antibiotica ontbreekt, evenals onderzoek naar de klinische effectiviteit.

De resultaten van tot nu toe uitgevoerd onderzoek naar het effect van het toedienen van vers plasma, immuunglobulines, granulocyten, maternale vaccinatie en behandeling met wisseltransfusies en GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) hebben niet geleid tot toevoeging van deze therapieën aan de standaardbehandeling van neonatale sepsis.<sup>13,14</sup> Naast de specifieke therapie met antibiotica zijn de ondersteuning van de ademhaling en circulatie van groot belang bij de behandeling van deze ernstig zieke kinderen.

## Summary

Serious neonatal group B streptococcal disease remains an important health problem. Of pregnant women, 15 to 20 percent is GBS carrier and 50 percent of their offspring is colonized with GBS. The incidence of 'early onset' GBS disease and 'late onset' GBS disease ranges from 0.7 to 3.7 and from less than 0.3 to 1.7 per thousand live births, respectively. The current mortality rate is less than 10 percent. 'Early onset' GBS disease results from vertical transmission and more than two-thirds of the affected infants are symptomatic at birth. Currently antibiotic therapy remains a cornerstone of the therapeutic armamentarium, although in the future immunomodulatory therapeutic strategies may well become part of the management of neonatal GBS disease. At the present time therapeutic regimes which may improve the immunological status of the newborn have not found a place in standard therapy.

*Dr. I.J. Gerards, neonatoloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht, afd. Neonatologie, Postbus 83090, 3508 AB Utrecht*

*Dr. A.H. Adriaanse, gynaecoloog, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam*

## Literatuur

1. Cordes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1991;18:361-81.
2. Eickhoff TC, Klein JO, Daly AK, et al. Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci. *N Engl J Med* 1954;271:1221-8.
3. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections. In: Remington JS, Klein JO. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1995:980-1054.
4. Hoogkamp-Korstanje JAA, Gerards LJ, Cats BP. Maternal carriage and neonatal acquisition of group B streptococci. *J Infect Dis* 1982;145:800-3.
5. Adriaanse AH, Kollée LAA, Muijters HJ, et al. Randomized study of vaginal chlorhexidine disinfection during labor to prevent vertical transmission of group B streptococci. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1995;67:135-41.
6. Hickman MW, Rech MA, Ferrieri P, Baker CJ. Changing Epidemiology of Group B Streptococcal Colonization. *Pediatrics* 1999;104:203-9.
7. Schuchat A. Group B streptococcus. *Lancet* 1999;353:51-6.
8. Boyer KM, Gadzala CA, Burd L, et al. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal Group B streptococcal early onset disease I. Epidemiologic rationale. *J Infect Dis* 1983;148:795-801.
9. Boyer KM, Goroff SP. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early onset infections. *Antimicrob Chemother* 1985;35:767-80.
10. Gerards LJ, Fleer A. Perinatal group B streptococcal infections. In: De Louvois J, Harvey D. *Infection in the newborn*. John Wiley and Sons, Chichester 1990:67-79.
11. Schauf VA, Develakis A, Riff L, Serot A. Antibiotic killing kinetics of group B streptococci. *Pediatrics* 1976;89:194-8.
12. Krediet TG. Nosocomial infections in neonatal intensive care. Thesis Utrecht, 13 juni 1999.
13. Krediet TG, Beurskens FJM, Van Dijk H, Gerards LJ, Fleer A. Antibody responses and opsonic activity in sera of preterm neonates with coagulase negative staphylococcal septicemia: the effect of the administration of fresh frozen plasma. *Pediatr Res* 1998;43:645-51.
14. Perez EM, Weisman I.E. Novel approaches to the prevention and therapy of neonatal bacterial sepsis. *Clinics in perinatology* 1997;24:13-29.