



Inhoud

Doel.....	1
Doelgroep.....	1
Algemene aandachtspunten	1
Epidemiologische gegevens	1
Werkwijze	2
ANAMNESE & LICHAMELIJK ONDERZOEK	2
KIND.....	2
Aanvullende diagnostiek	4
Laboratoriumonderzoek.....	5
Kweken:	5
Bloedonderzoek:	5
MOEDER.....	5
BEHANDELING	5
Farmacotherapie	5
Keuze antibioticum:	5
Dosisschema Antibiotische behandeling bij infectie/sepsis:	6
Dosisschema Antibiotische behandeling bij meningitis:	6
Duur van de behandeling:	7
FOLLOW UP.....	9
Observatie:.....	9
VERANTWOORDING	9
Literatuur:	9

Doel

Deze richtlijn is bedoeld als handleiding voor het te bepalen beleid bij asymptomatische neonaten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van en symptomatische neonaten verdacht van een early-onset sepsis. De door de afdeling neonatologie RadboudUMC aangepaste NVK/NVOG richtlijn werd hiervoor als basis gebruikt.

Doelgroep

Kinderarts.

Algemene aandachtspunten

Epidemiologische gegevens

Bacteriële infecties bij neonaten komen regelmatig voor en zijn een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit. Het gaat hierbij veelal om een bacteriëmie of sepsis/meningitis. Arbitrair wordt er een onderverdeling gemaakt in een early- en een late-onset sepsis. De early-onset sepsis treedt op gedurende de eerste 72 uren postpartum, de late-onset sepsis hierna tot 4 weken postpartum. Meer dan 90% van de pasgeborenen met een neonatale early onset infectie presenteren zich binnen 24 uur na de geboorte.

De incidentie van bewezen en waarschijnlijke early-onset neonatale infectie in Nederland bedraagt ongeveer 2 per 1000 levendgeborenen. Het aantal verdenkingen op een infectie wordt geschat op 10-25 x hoger hetgeen overeenkomt met ten minste 4000 jonge zuigelingen per jaar in Nederland. Er zijn maternale risicofactoren die de kans op deze infecties vergroten zoals dreigende vroeggeboorte, voortijdig en lang gebroken vliezen en koorts durante partu. Er zijn ook klinische symptomen bij de neonat die de waarschijnlijkheid op een daadwerkelijke infectie vergroten zoals respiratoire problemen postpartum.



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

De verwekkers van de early-onset sepsis worden overgedragen via het baringskanaal, de zogenoemde verticale transmissie. De verwekkers van een late-onset sepsis kunnen zowel via verticale als horizontale transmissie worden overgedragen. Zelden worden ook andere enterobacteriaceae dan E.coli of andere verwekkers zoals Listeria monocytogenes geïsoleerd.

Werkwijze

ANAMNESE & LICAMELIJK ONDERZOEK

KIND

De anamnese en lichamelijk onderzoek vormen de basis voor het beleid bij alle kinderen, hierbij hoort ook de maternale anamnese.

Volg voor de beslissing wel of niet behandelen onderstaande-stroomdiagram op basis van tabel 2b en [3b](#).

Tabel 2b: Maternale risicofactoren voor early-onset neonatale infectie

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

a, b. Deze risicofactoren ("non-red flags") blijven ook bestaan na GBS-profylaxe, maar maken zonder bijkomende risicofactor geen antibiotische behandeling van de pasgeborene nodig.

Meestal voorkomt deze profylaxe GBS-kolonisatie van pasgeborenen. Desalniettemin is deze profylaxe geen toereikende behandeling voor een reeds aanwezige infectie. Onder invasief wordt verstaan: met noodzaak tot kunstmatige beademing en/of circulatoire ondersteuning

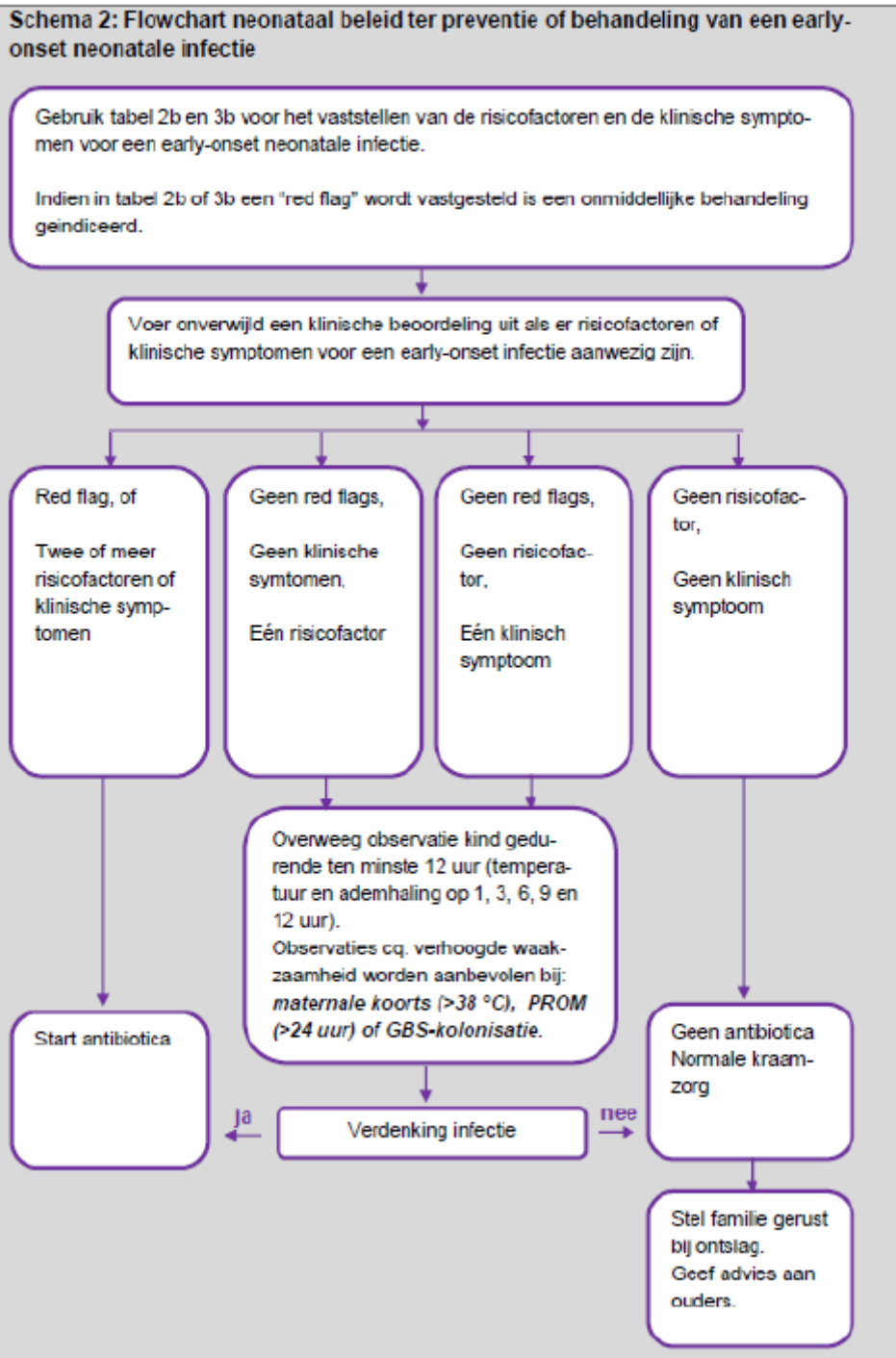
c. Het beleid rondom een vroeggeboorte en het voortijdig breken van de vliezen (ongeacht duur) en een onbekende GBS-status is niet eenduidig. De aanbeveling is derhalve om dan GBS-profylaxe te overwegen.



Tabel 3b: Klinische symptomen bij een mogelijke early-onset neonatale infectie

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

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



Aanvullende diagnostiek

- Bij kinderen waarbij op basis van het stroomdiagram antibiotica gestart worden, of kinderen die tekenen van een infectie hebben, wordt de diagnostiek uitgebreid door kweken af te nemen en bloedonderzoek te verrichten.



Laboratoriumonderzoek

Kweken:

- Bloedkweek Afgenomen via een nieuw ingebracht infuus, arteriële lijn of venepunctie.
Minimaal 1 ml bloed afnemen

- Liquorpunctie Een diagnostische LP wordt geadviseerd als:
 - Er een sterke verdenking is op een infectie, of;
 - Er symptomen of tekenen zijn die op meningitis kunnen wijzen zoals nekstijfheid, prikkelbaarheid, bomberende fontanel, verminderd bewustzijn en convulsies, of;
 - Er een positieve bloedkweek voor een pathogeen is.Overweeg een LP bij onvoldoende respons op behandeling met antibiotica.

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

- urinekweek Een urinekweek is niet zinvol gebleken in de eerste 48 uur na de geboorte. Echter bij bekende aangeboren afwijkingen van het urogenitaal stelsel moet een kweek worden overwogen.

Bloedonderzoek:

- Hemocytometrie
- Een CRP-bepaling direct post partum is niet predictief voor het bestaan of ontwikkelen van een neonatale sepsis. Seriële CRP bepalingen kunnen echter wel van waarde zijn. Indien het CRP gehalte op 12 en 24 uur post partum niet > 10 mg/l blijkt en de neonat geen klinische symptomen ontwikkelt is de kans op een bacteriële infectie zeer klein (>95% negatieve predictive value).

MOEDER

- Introïtusweek.

BEHANDELING

Farmacotherapie

Keuze antibioticum:

Primaire keuze indien empirische behandeling gestart wordt (onafhankelijk van de maternale voorbehandeling):

- Sepsis IV benzylpenicilline en gentamicine
- Meningitis IV amoxicilline en cefotaxim



Dosisschema Antibiotische behandeling bij infectie/sepsis:

Benzylpenicilline plus gentamicine

Dosisschema benzylpenicilline (i.v.)

- **< 1 week en geboortegewicht < 2000 gr**
 - 50.000 IE/kg/dag in 2 doses
- **< 1 week en geboortegewicht ≥ 2000 gr**
 - 75.000 IE/kg/dag in 3 doses
- **1 week tot 4 weken en geboortegewicht < 2000 gr**
 - 75.000 IE/kg/dag in 3 doses
- **1 week tot 4 weken en geboortegewicht ≥ 2000 gr**
 - 100.000 IE/kg/dag in 4 doses

Dosisschema gentamicine (i.v.)

- **Prematuren 0 dagen tot 7 dagen**
 - **Zwangerschapsduur <32 weken:** 5 mg/kg/48 uur
 - **Zwangerschapsduur 32-37 weken:** 5 mg/kg/36 uur
- **Prematuren 1 week tot 4 weken**
 - 4 mg/kg/dag in 1 dosis
- **a terme neonaat**
 - 4 mg/kg/dag in 1 dosis

Toediening in 15 – 30 minuten

Dosisschema Antibiotische behandeling bij meningitis:

Amoxicilline plus cefotaxim

Dosisschema amoxicilline (i.v.)

- **< 1 week en geboortegewicht < 2000 gr**
 - 100 mg/kg/dag in 2 doses
- **< 1 week en geboortegewicht ≥ 2000 gr**
 - 150 mg/kg/dag in 3 doses
- **1 week tot 4 weken en geboortegewicht < 2000 gr**
 - 150 mg/kg/dag in 3 doses
- **1 week tot 4 weken en geboortegewicht ≥ 2000 gr**
 - 200 mg/kg/dag in 4 doses

Dosisschema cefotaxim (i.v.)

- **< 1 week**
 - 100 mg/kg/dag in 2 doses, max: 200mg/kg/dag
Maximale dosering in 3-4 doses toedienen
- **1 week tot 4 weken**
 - 150 mg/kg/dag in 3 doses, max: 200mg/kg/dag
Maximale dosering in 3-4 doses toedienen.



Duur van de behandeling:

- Overweeg bij neonaten die antibiotica krijgen vanwege risicofactoren of klinische symptomen na 36-48 uur antibiotica te stoppen als:
 - De bloedkweek negatief is (incubatietijd ten minste 36 uur), en;
 - De initiële verdenking op infectie niet sterk was, en;
 - De conditie van de neonaat (geen klinische symptomen van een mogelijke infectie) en het beloop van het CRP geruststellend zijn (geen CRP > 10 mg/l na 12 en 24 uur post partum).
- De behandelingsduur met antibiotica bij neonaten (zonder meningitis) met een positieve bloedkweek en bij neonaten met een sterke verdenking sepsis maar een negatieve bloedkweek is ten minste 7 dagen. Overweeg de behandeling met antibiotica na 7 dagen voort te zetten als:
 - De neonaat nog niet volledig is hersteld of;
 - Dit op grond van de ziekteverwekker noodzakelijk is (zie onderstaande tabel).
- Bij een verhoogd risico op een infectie/verdenking infectie maar een negatieve bloedkweek is het nadrukkelijk het streven om na 36-48 uur te besluiten tot het staken of continueren van de antibiotische behandeling (veelal 7 dagen). Hierbij wordt rekening gehouden met:
 - De mate van verdenking op een infectie ten tijde van presentatie, en;
 - De klinische vooruitgang en huidige toestand van de neonaat, en;
 - Het beloop van het CRP.

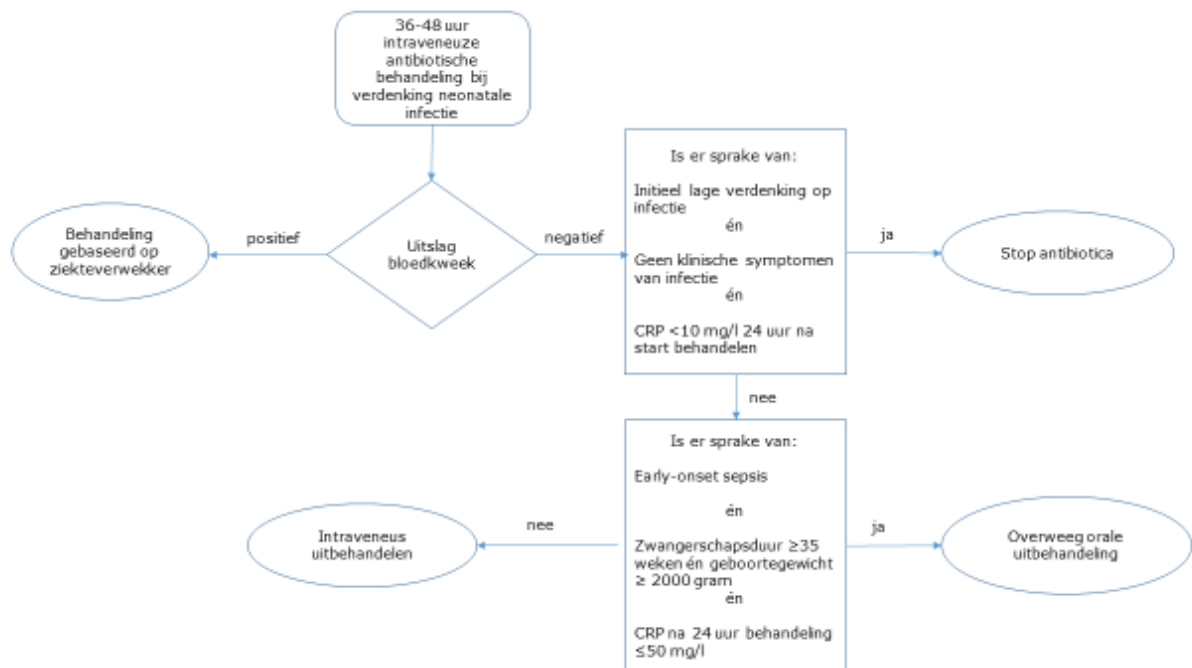
In uitzonderingsgevallen kan op een later moment (tussen 48 uur – 7 dagen) tot het staken van de antibiotica worden besloten.

Indien de behandeling toch na 36-48 uur wordt voortgezet, kan het aminoglycoside worden gestaakt. Daarbij moet de behandelaar zich bewust zijn van het feit dat er geen Gram-negatieve dekking meer is.

Overweeg antibiotisch oraal uit te behandelen bij een verhoogd risico op een infectie/verdenking infectie, maar een negatieve bloedkweek en wanneer er sprake is van:

- Early-onset infectie, en;
- Zwangerschapsduur ≥ 35 weken, en;
- Een geboortegewicht ≥ 2000 gr, en;
- CRP 24 uur na starten therapie ≤ 50 mg/l
- Klinisch opgeknapt

Bovenstaande is samengevat in onderstaand stroomschema.



Na 48 uur intraveneuze behandeling kan, bij voldoen aan bovenstaande criteria, overgegaan worden op augmentin oraal. (Amoxicilline-clavulaanzuur 75/18,75 mg/kg/dg (4:1) in 3 doses, totale duur antibiotische behandeling (inclusief intraveneuze periode) is 7 dagen).

Ontslag kan plaatsvinden indien de eerste gift orale antibiotica succesvol is ingenomen. In bepaalde gevallen kan een (korte) observatie periode na de switch worden (bijv tijdstip van ontslag).

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

Verwekker	Beeld	Behandeling (duur)
GBS	Sepsis	Benzylpenicilline* (10 dagen)
	Meningitis	Benzylpenicilline (14-21 dagen) + Aminoglycoside ** (3 dagen)
E.coli	Sepsis	Cefotaxim *** (14 dagen)
	Meningitis	Cefotaxim *** (minimaal 21 dagen) + Aminoglycoside ** (3 dagen)
L. monocytogenes	Sepsis	Amoxilline (14 dagen) + Aminoglycoside ** (tot klinische verbetering)
	Meningitis	Amoxilline (minimaal 21 dagen) + Aminoglycoside ** (tot klinische verbetering)

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

**In dit huis wordt gekozen voor gentamycine

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



FOLLOW UP

Observatie:

Bij klinisch asymptomatische pasgeborenen die niet behandeld worden met antibiotica, maar waarbij wel risicofactoren aanwezig zijn, wordt zoals uit bovenstaande stroomdiagram is terug te vinden, observatie geadviseerd. Hierbij dienen controles à 3 uur uitgevoerd te worden. Opname met observatie is voor tenminste 12-24 uur.

Bij klinisch asymptomatische pasgeborenen waarbij op basis van het stroomdiagram gestart is met antibiotica worden de vitale functies gedurende de eerste 48 uur minimaal a 3 uur gecontroleerd. Bij een septisch zieke neonaat moeten monitorbewaking en bloeddruk controles worden verricht.

Bij het starten van antibiotica moeten ouders uitleg krijgen over de redenen voor het starten van antibiotica. Tevens dient met ouders besproken te worden welke diagnostiek ons beleid bepaalt en onder welke voorwaarden de antibiotica wordt gestaakt.

Bij ontslag moeten ouders adviezen krijgen over het zoeken van medische hulp als er sprake is van:

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

Bij (verdenking op) een GBS sepsis dienen zowel moeder als verloskundige of gynaecoloog (schriftelijk) op de hoogte gebracht te worden vanwege noodzaak tot GBS screening in een eventuele volgende zwangerschap.

VERANTWOORDING

Literatuur:

- NVK en NVOG. Richtlijn preventie van perinatale groep B-streptokokkenziekte. [17-9-2008](#)
- [NVK](#). Richtlijn preventie en behandeling van early-onset neonatale infecties (adaptatie van de NICE-richtlijn)
- Richtlijn Preventie en behandeling van early-onset Neonatale infecties afdeling Neonatologie RadboudUMC 2018 (adaptatie NVK-richtlijn)
- Keij FM, Kornelisse RF, et. al Efficacy and safety of switching from intravenous to oral antibiotics (amoxicillin-clavulanic acid) versus a full course of intravenous antibiotics in neonates with probable bacterial infection (RAIN): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Nov;6(11):799-809. doi:10.1016/S2352-4642(22)00245-0. Epub 2022 Sep 9.
- MMWR. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Revised Guidelines from CDC, [2007/ 56; 701 -705](#)
- Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B, An Update on the Use of C-Reactive Protein in Early-Onset Neonatal Sepsis: Current Insights and New Tasks. *Neonatology* [2012;102:25-36](#)
- Philip AG, Mills PC: Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well-baby nursery. *Pediatrics* [2000;106:E4](#)
- Hengst JM: The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonatal Care* [2003;3:3-13](#).
- Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P: Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* [1998;102:E41](#).