

UNIVERSITÄT ROSTOCK

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK UND POLIKLINIK
AM KLINIKUM SÜDSTADT ROSTOCK
PROF. DR. MED. HABIL. BERND GERBER

Inauguraldissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin

Drohende Frühgeburt an der
Universitätsfrauenklinik Rostock

Erregerspektrum, Resistenz und Effektivität der
prophylaktischen Antibiotikatherapie

Evelyn Hegewald, geb. Neumann

Rostock, 2009

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. B. Gerber
*Direktor der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am
Klinikum Südstadt Rostock*
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. A. Podbielski
*Direktor des Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Virologie und Hygiene*
3. Gutachter: Prof. Dr. med E. Koepcke
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Südstadt
4. Gutachter: Prof. Dr. med. W. Solbach
Direktor des Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
5. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. hc. W. Jonat
Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Kiel

Tag der Einreichung: 28.09.2009

Tag der Verteidigung: 23.11.2010

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	6
2 Material und Methoden	8
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	8
2.2 Analytierte Parameter	8
2.3 Mikrobiologische Daten	10
2.4 Datenverarbeitung und Statistik	10
3 Ergebnisse	11
3.1 Patientinnencharakteristik	11
3.2 Schwangerschaftsverlauf	14
3.3 Kindliche Daten	17
3.4 Erregerspektrum	19
3.4.1 Einzel-und Mischinfektionen	19
3.4.2 Kontrollabstriche	21
3.5 Antimikrobielle Therapie	23
3.5.1 Resistenzlage der einzelnen Erreger	23
3.5.2 Therapiekosten	25
4 Diskussion	27
4.1 Mütterliche Risikofaktoren	28
4.2 Schwangerschaftsverlauf	29
4.3 Fetales Outcome	30
4.4 Erregerspektrum und Therapieempfehlungen	31
4.4.1 Auswertung der Einzel-und Mischinfektionen	40
4.4.2 Effektivität der Therapie	40
4.5 Antimikrobielle Therapie	43
4.5.1 Kontraindizierte Medikamente in der Schwangerschaft	43
4.5.2 Antibiotikaresistenz	43
4.5.3 Kalkulierte Antibiotikagabe	48
5 Zusammenfassung	51

Anhang	61
Auflistung der Mischinfektionen	61
Resistenztabellen	63

Abkürzungsverzeichnis

BE	Base Excess
BV	Bakterielle Vaginose
CI	Konfidenzintervall
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DFG	Drohende Frühgeburt
ELBW	extremely low birth weight, < 1000 g
ESBL	extended-spectrum β -Lactamasen
EU	Extrauterin gravidität
GBS	Streptokokken Serogr.B
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
H₂O₂	Wasserstoffperoxid
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
KBE	Kolonie bildende Einheiten, quantitative Erfassung von lebens-/vermehrungsfähigen Mikroorganismen
KOH	Kaliumhydroxid
LBW	low birth weight, < 2500 g
MRSA	methicillinresistenter Staphylococcus aureus
OR	Odds Ratio
ORSA	oxacillinresistenter Staphylococcus aureus
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
PROM	vorzeitiger Blasensprung = premature rupture of the membranes
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF-alpha	tumor necrosis factor ligand superfamily member 2
VLBW	very low birth weight, < 1500 g
VRE	vancomycinresistente Enterokokken

1 Einleitung

Als Frühgeburt wird die Beendigung der Schwangerschaft vor 37 vollendeten Schwangerschaftswochen p.m. bezeichnet. Sie ist in mehr als 60 % der Fälle die Hauptursache für perinatale Mortalität und Morbidität.⁷⁰

Laut Statistischem Bundesamt Wiesbaden betrug die Frühgeburtenrate im Jahr 2006 annähernd 7 %. Es ist bislang nicht gelungen, diese Rate zu reduzieren, vielmehr ist ein Anstieg zu verzeichnen, sowohl für Deutschland²³, *Abb. 1.1*, als auch weltweit.^{43,94}

Ursachen dafür liegen in der steigenden Bereitschaft für iatrogene Schwangerschaftsbeendigungen, wobei ein Drittel der Frühgeburten geburtshilflich eingeleitet sind⁸⁴, und in der Zunahme von Mehrlingsschwangerschaften, bedingt durch die assistierte Reproduktionsmedizin.⁸⁰

Daneben spielen Präeklampsie, Uterusanomalien, Plazentopathologien und vor allem Infektionen eine wichtige Rolle.^{8,80} Über eine aufsteigende Infektion erhöht die bakterielle Vaginose durch Aktivierung der Entzündungskaskade und daraus folgender Stimulation der Prostaglandinsynthese das Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung, vorzeitige Wehentätigkeit und eine Frühgeburt. Eine derartige mikrobiologische Dysbalance äußert sich in dünnflüssigem, homogenem Fluor mit Amingeruch, dem Nachweis von Clue cells im Nativpräparat und einem vaginalen pH-Wert > 4,5 durch Verdrängung der milchsäureproduzierenden Laktobazillen und liegt vor, wenn mindestens drei der oben genannten Befunde erhoben werden können.⁵⁴

Durch Bettruhe, Tokolyse, Hospitalisierung, Antibiotika oder eine Cerclage wird versucht, eine Frühgeburt abzuwenden.⁸⁰ Eine Frühgeburt bedeutet nicht nur für die Eltern eine starke psychische Belastung, sie stellt die Gesellschaft auch vor enorme ökonomische Herausforderungen: betragen die Krankenhauskosten nach Schätzung der Kaufmännischen Krankenkasse⁸⁵ für eine Entbindung am Termin ca. 1 500 EUR, erhöhen sie sich bei einer Frühgeburt auf 5 000 EUR und bei einem Frühgeborenen unter 1000 g auf 68 000 EUR.

Die Vermeidung der Frühgeburt kann nur durch Erkennung und, wenn möglich, gezielte Beseitigung der Risikofaktoren erreicht werden. Besonders im Bereich der Infektionen bieten sich Angriffspunkte für eine suffiziente Therapie.

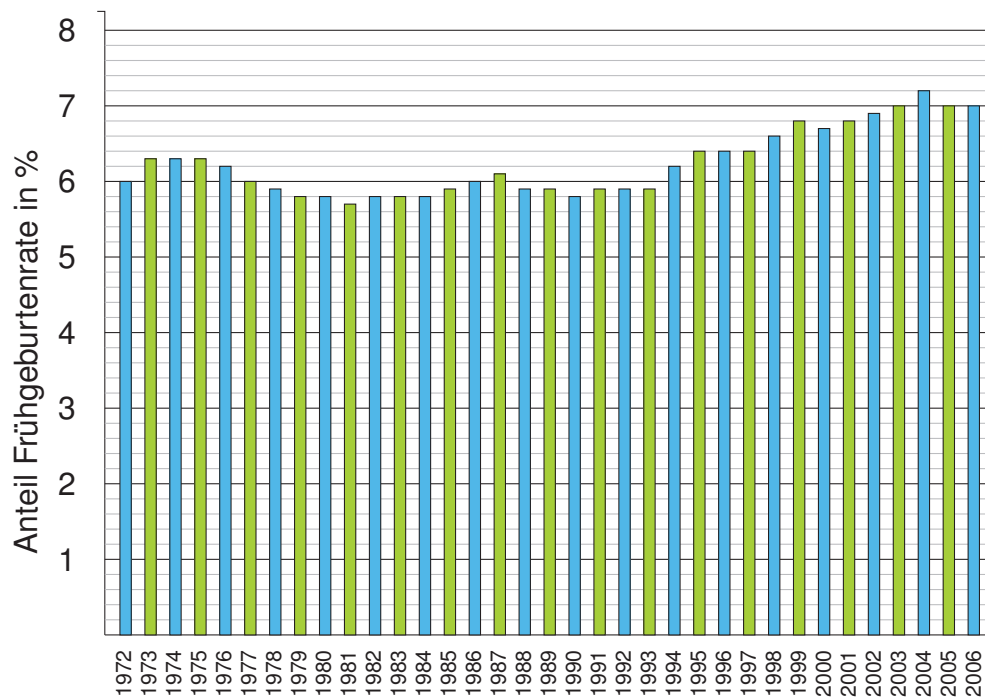


Abbildung 1.1: Statistisches Bundesamt, Frühgeburtenrate in der Bundesrepublik Deutschland 1972-2006¹

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, folgende Aspekte zu analysieren:

1. Wie häufig sind Infektionen als Ursache der drohenden Frühgeburt?
2. Welches Erregerspektrum liegt bei Patientinnen mit drohender Frühgeburt vor?
3. Welche Resistenzlage liegt gegenüber Antibiotika vor?
4. In welcher Weise haben sich Keimspektrum und Resistenzlage im Vergleich zu früheren Untersuchungen gewandelt?
5. Welche Effektivität hat die Antibiotikatherapie?
6. Was ergibt der Vergleich zwischen Patientinnen mit drohender Frühgeburt und Erregernachweis gegenüber denen ohne Erregernachweis bezüglich Patientinnencharakteristik, Schwangerschaftsverlauf und kindlichen Daten?

¹Die Angaben von 1972 - 1990 gelten für das frühere Bundesgebiet, ab 1991 für die Bundesrepublik Deutschland. Die Frühgeburt wurde über das Gewicht des Neugeborenen bestimmt, d. h. vom 1.7.79 bis 31.3.94 zählt als Frühgeburt jedes Lebend- und Totgeborene mit einem Geburtsgewicht von mindestens 1000g, ab 1.4.94 von mindestens 500g und maximal 2500g.

2 Material und Methoden

Es gelangten 1576 Frauen, die im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 31.12.2007 entbunden hatten und zuvor mit drohender Frühgeburt, definiert als Kontraktionen vor 37 vollendeten SSW, stationär behandelt wurden, unter Nutzung eines eigens dafür erstellten Thesaurus zur Auswertung.

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Patientinnen wurden nach folgenden Kriterien aus den Datenerfassungssystemen der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt (UFK) gefiltert:

- vorzeitige Wehen (Wehenbeginn vor 37 vollendeten SSW) ohne Entbindung, mit Entbindung und mit termingerechter Entbindung (ICD-10-Diagnoseschlüssel O60.0, O60.1, O60.2);
- vorzeitiger Blasensprung vor 37 vollendeten SSW, Wehenhemmung durch Therapie und nicht näher bezeichnet (ICD-10-Diagnoseschlüssel O42.0, O42.1, O42.2, O42.9);
- Betreuung der Mutter bei Zervixinsuffizienz (jeder Zustand mit vorzeitiger Zervixverkürzung oder -eröffnung in der Schwangerschaft, unabhängig von der Angabe von Wehen oder anderen Ursachen), Betreuung der Mutter bei vaginalsonographisch dokumentierter Zervixlänge unter 10 mm oder Trichterbildung, Betreuung der Mutter bei Fruchtblasenprolaps, Betreuung der Mutter bei sonstiger Zervixinsuffizienz und Betreuung der Mutter bei Zervixinsuffizienz, nicht näher bezeichnet (ICD-10-Diagnoseschlüssel O34.3, O34.30, O34.31, O34.38, O34.39);

2.2 Analyisierte Parameter

- geburtshilfliche Anamnese (Alter der Mutter, Zustand nach Frühgeburt, Geburt, Totgeburt, Abruptio, Abort, Extrauterin gravidität),
- Nikotinabusus,

- Dauer des präpartalen Aufenthalts,
- Tokolyse (oral und/ oder intravenös),
- Einlage eines Pessars,
- Legen einer Cerclage,
- Schwangerschaftswoche zum Geburtstermin,
- Geburtsmodus, *Tab. 2.1*,
- kindliches Geburtsdatum,
- kindliche Größe,
- kindliches Gewicht,
- arterieller Nabelschnur-pH-Wert,
- Basenexzeß,
- Apgar-Score.

Tabelle 2.1: Aufschlüsselung der Geburtsmodi

Gruppenbezeichnung	Beschreibung
spontan	Spontan Manuelle Extraktion bei BEL Manuelle Hilfe (nach Bracht) Spontan aus BEL, Veit-Smellie
Sectio	Primäre Sectio Sekundäre Sectio Sekundäre Notsectio Primäre Notsectio Primäre Re-Sectio Primäre Re-Sectio (Notsectio) Sekundäre Re-Sectio Sekundäre Re-Sectio (Notsectio) Primäre Sectio, Uteruslängsschnitt Sekundäre Sectio, Uteruslängsschnitt
vag.operativ	Vakuumextraktion von BB Forceps von BB Innere Wendung / Extr. Vakuumextraktion aus BM Forceps aus BM

2.3 Mikrobiologische Daten

Die Ergebnisse der zervikovaginalen Abstriche, die bei drohender Frühgeburt entnommen wurden, sind laboreigene mikrobiologische Daten des Medizinischen Labors Rostock, die durch das Hybase – Statistik- und Analysesystem verwaltet werden. Bei Risikokonstellationen (Fruchtblasenprolaps, vorzeitiger Blasensprung) erfolgte die Abstrichentnahme aus dem vorderen Scheidendrittel bzw. Vulvabereich.

Die Resistenztestungen erfolgten durch das Medizinische Labor Rostock nach CLSI-Standard (Clinical and Laboratory Standards Institute) unter Verwendung des VITEK[®]2 der Firma bioMérieux Deutschland GmbH.

2.4 Datenverarbeitung und Statistik

Die Daten wurden in Excel überführt und für die einzelnen Geburten fortlaufend in chronologischer Reihenfolge geordnet.

Aufgrund der verschiedenen Datenstrukturen der beiden Datenerfassungssysteme war es erforderlich, die Daten in einem auswertbaren Format zusammenzuführen. Durch die Verknüpfung der Abstrichergebnisse mit den Allgemeinangaben der Patientinnen aus dem Klinikinformationssystem konnte die statistische Bearbeitung erfolgen.

Durch die Aufnahme der Daten in ein Datenbanksystem konnten diese mit Hilfe einer Abfragesprache gezielt analysiert werden.

Die Datenauswertung für den Vergleich der beiden Patientinnenkollektive wurde mit SPSS durchgeführt.

Die Berechnung der Signifikanz erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test, da qualitative, unabhängige Zielgrößen erfasst wurden.

3 Ergebnisse

Die Gesamtgeburtenszahl der Jahre 2006 und 2007 an der UFK Rostock umfasst 4800 Geburten. Darunter waren 663 Frühgeburten (13,8%), auf das Jahr 2006 entfallen 337 Frühgeborene (14,3%; 7 missing values), auf 2007 326 Frühgeborene (13,4%, 6 missing values). Bei 89,9% der Patientinnen (1417 Frauen), die mit drohender Frühgeburt stationär aufgenommen wurden, konnte keine Infektion im Abstrich nachgewiesen werden, bei 10,1% der Patientinnen (159 Frauen) war der zervikovaginale Keimabstrich positiv.

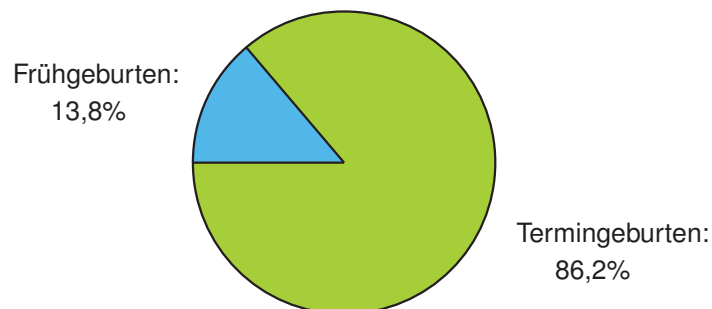


Abbildung 3.1: Aufteilung der Gesamtgeburten 2006 und 2007 an der UFK in Termin- und Frühgeburten

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Patientinnenkollektive hinsichtlich Schwangerschaftsverlauf und Risikofaktoren verglichen.

3.1 Patientinnencharakteristik

Hinsichtlich des *Alters* waren die Patientinnengruppen nicht signifikant verschieden. Erwartungsgemäß ist die Mehrheit der Schwangeren der Altersgruppe zwischen 18 und 35 Jahren zuzuordnen, (*Abb. 3.2a* und *Abb. 3.2b*).

Die Analyse der *Gravidität* ergab nur hinsichtlich der Multigravidität (≥ 3) einen signifikanten Unterschied (*Tab. 3.2*).

Die Analyse der *Risikofaktoren* zeigte einen signifikanten Unterschied bei Zustand nach Abruption, (*Tab. 3.4*), und Abort, (*Tab. 3.3*), auf.

Bezüglich des *Nikotinabusus* ergaben sich signifikante Unterschiede: es rauchten mehr Patientinnen mit Erregernachweis zwischen einer und 14 Zigarretten pro Tag, gleichfalls traten signifikant weniger Nichtraucherinnen auf.

Tabelle 3.1: Patientinnencharakteristik

	Pat. ohne Err.-nachw. n=1417	Pat. mit Err.-nachw. n=159	p
Alter			
< 18 J.	21 (1,5 %)	3 (1,9 %)	ns
18 – 35 J.	1236 (87,2 %)	139 (87,4 %)	ns
> 35 J.	160 (11,3 %)	17 (10,7 %)	ns
Häufigk. Grav.			
Erstgravidae	722 (51 %)	68 (42,8 %)	ns
Zweitgravidae	379 (26,7 %)	43 (27 %)	ns
Multigravidae	316 (22,3 %)	48 (30,2 %)	0,029
Risikofaktoren			
Z. n. Frühgeburt	63 (4,4 %)	13 (8,2 %)	ns
Z. n. Totgeburt	7 (0,5 %)	0 (0 %)	ns
Z. n. Abort	220 (15,5 %)	35 (22 %)	0,041
Z. n. Abruptio	190 (13,4 %)	34 (21,4 %)	0,008
Z. n. EU	16 (1,1 %)	2 (1,3 %)	ns
Nikotinkonsum			
0 Zig./d	1221 (86,2 %)	119 (74,8 %)	<0,001
1 – 14 Zig./d	171 (12,1 %)	36 (22,6 %)	<0,001
≥ 15 Zig./d	25 (1,8 %)	4 (2,5 %)	ns

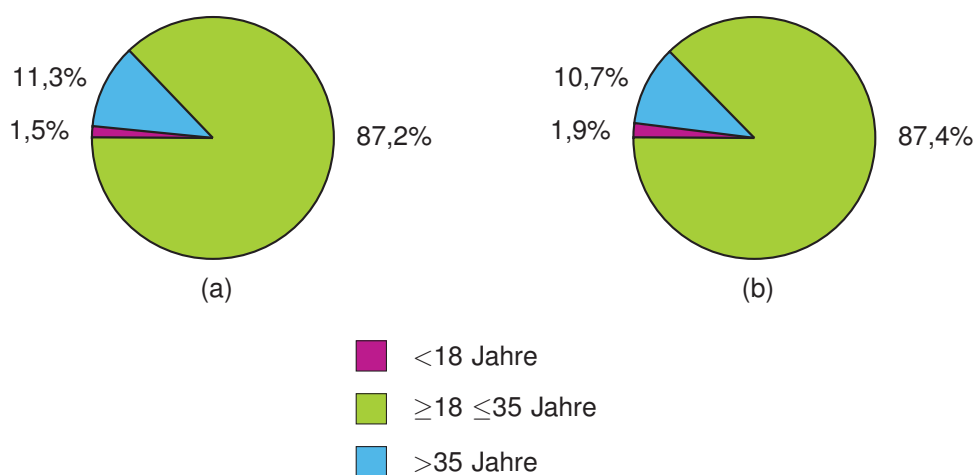


Abbildung 3.2: Häufigkeitsverteilung des mütterlichen Alters bei Patientinnen mit drohender Frühgeburt (a) ohne Erregernachweis; (b) mit Erregernachweis;

Tabelle 3.2: Verteilung der Häufigkeit der Gravidität

Gravidität	Pat. ohne Err.-nachw. n=1417	Pat. mit Err.-nachw. n=159
1	722 (51,0 %)	68 (42,8 %)
2	379 (26,7 %)	43 (27,0 %)
3	170 (12,0 %)	22 (13,8 %)
4	80 (5,6 %)	12 (7,5 %)
5	38 (2,7 %)	8 (5,0 %)
>/= 6	28 (2,0 %)	6 (3,8 %)

Tabelle 3.3: Aborthäufigkeitsverteilung

Anzahl Aborte	Pat. ohne Err.-nachw. n=1417	Pat. mit Err.-nachw. n=159
0	1197 (84,5 %)	124 (77,9 %)
1	179 (12,6 %)	26 (16,4 %)
2	34 (2,4 %)	7 (4,4 %)
>/= 3	7 (0,5 %)	2 (1,3 %)

Tabelle 3.4: Abruptionhäufigkeitsverteilung

Anzahl Abruptiones	Pat. ohne Err.-nachw. n=1417	Pat. mit Err.-nachw. n=159
0	1227 (86,6 %)	125 (78,6 %)
1	156 (11,1 %)	22 (13,8 %)
2	24 (1,7 %)	8 (5,0 %)
>/= 3	9 (0,6 %)	4 (2,5 %)
10	1 (0,1 %)	0 (0 %)

3.2 Schwangerschaftsverlauf

Ein signifikanter Unterschied lag in der *Dauer des präpartalen Aufenthalts* vor. Von allen Frauen, bei denen ein negativer Abstrich vorlag, wurden 57 % vor der Entbindung nicht stationär aufgenommen, dagegen hatten 60,4 % der Patientinnen mit Erregernachweis mindestens einen Tag im Krankenhaus verbracht.

Eine signifikant höhere Anzahl an Patientinnen mit Erregernachweis erhielt eine orale, intravenöse oder eine kombinierte *Tokolyse*.

Die Dauer der Therapie war bei den Patientinnen mit Erregernachweis ebenfalls signifikant länger.

Ein *Pessar* wurde bei keiner der Patientinnen eingesetzt, eine *Cerclage* wurde signifikant häufiger bei Patientinnen mit Erregernachweis durchgeführt.

Signifikant war der Unterschied bezüglich der Gestationsdauer bei Geburt. Die genaue Aufschlüsselung der Frühgeburten nach *Schwangerschaftswochen* ist der *Abb. 3.4* zu entnehmen.

Eine signifikant höhere Anzahl an Frauen mit Erregernachweis hat via *Sectio caesarea* entbunden, gleichsam kam es bei den Frauen ohne Erregernachweis zu einer signifikanten Mehrheit an spontanen Geburten, *Abb. 3.3*.

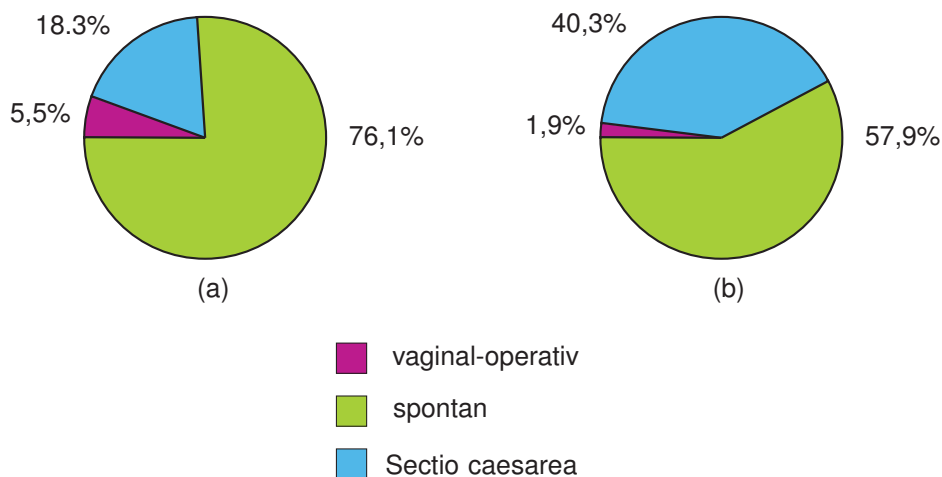


Abbildung 3.3: Häufigkeitsverteilung der Geburtsmodi der Mütter (a) ohne Erregernachweis; (b) mit Erregernachweis;

Tabelle 3.5: Schwangerschaftsverlauf

	Pat. ohne Err.-nachw. n=1417	Pat. mit Err.-nachw. n=159	p
Präpart. Aufenth.			
0 d	808 (57 %)	63 (39,6 %)	<0,001
1 d	375 (26,5 %)	26 (16,4 %)	0,005
2 – 6 d	180 (12,6 %)	30 (18,9 %)	0,036
7 – 28 d	39 (2,8 %)	22 (13,8 %)	<0,001
≥ 29 d	15 (1,1 %)	18 (11,3 %)	<0,001
Therapie			
intravenös	9 (0,6 %)	6 (3,8 %)	0,002
oral	134 (9,5 %)	49 (30,8 %)	<0,001
oral + intravenös	22 (1,6 %)	27 (17 %)	<0,001
keine	1252 (88,4 %)	77 (48,4 %)	<0,001
Dauer iv-Th.			
0 d	1386 (97,8 %)	126 (79,2 %)	<0,001
1 – 7 d	12 (0,8 %)	10 (6,3 %)	<0,001
8 – 14 d	10 (0,7 %)	4 (2,5 %)	0,045
15 – 84 d	9 (0,6 %)	19 (11,9 %)	<0,001
Cerclage			
Anzahl	5 (0,4 %)	5 (3,1 %)	0,002
Gestationsdauer			
< 37 SSW	273 (19,3 %)	96 (60,4 %)	<0,001
≥ 37 SSW	1141 (80,7 %)	63 (39,6 %)	<0,001
missing values	3	0	
Geburtsmodus			
spontan	1079 (76,1 %)	92 (57,9 %)	<0,001
Sectio caesarea	260 (18,3 %)	64 (40,3 %)	<0,001
vaginal-operativ	78 (5,5 %)	3 (1,9 %)	ns

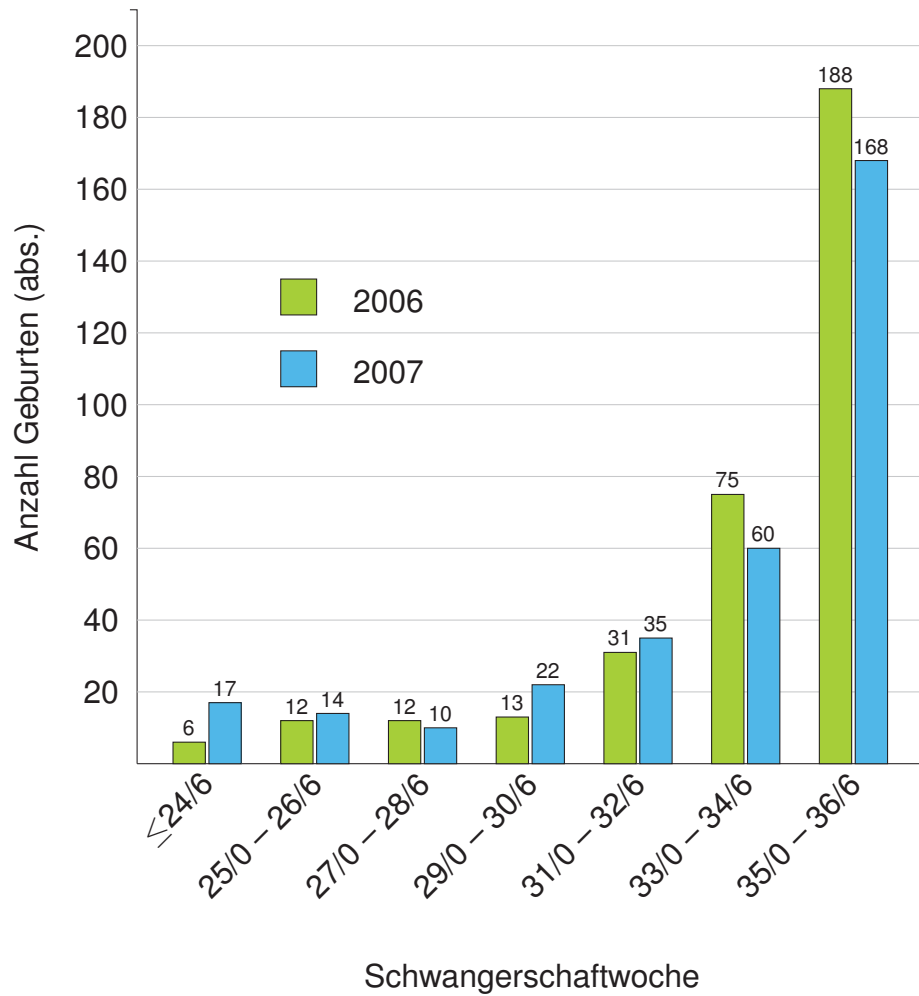


Abbildung 3.4: Anzahl der Frühgeburten 2006/07 an der UFK

3.3 Kindliche Daten

Es wurden 1458 Kinder von Patientinnen ohne Erregernachweis geboren. Die Anzahl an *Einlingen* ist bei Patientinnen ohne Erregernachweis signifikant höher. Demgegenüber wurden 181 Kinder von Patientinnen mit Erregernachweis geboren, davon signifikant mehr Zwillinge.

Das *Geburtsgewicht* ist unterteilt in Reifgeborene (RG) und Frühgeborene (FG). Der Wert „SSW“ wurde bei drei Patientinnen ohne Erregernachweis nicht erfasst, weshalb keine Zuordnung der kindlichen Gewichte zu Früh-/oder Reifgeborenen erfolgen konnte.

Ein signifikanter Unterschied wurde bei Frühgeborenen hinsichtlich des Geburtsgewichts von ≥ 1500 g – < 2500 g und von ≥ 2500 g – < 4500 g festgestellt.

Bezüglich des *Nabelarterien-pH-Werts* zeigte sich, dass eine signifikant höhere Anzahl von Neugeborenen von Patientinnen ohne Erregernachweis (31 missing values) eine leichte Azidose aufwies, während die Neugeborenen von Patientinnen mit Erregernachweis (6 missing values) signifikant häufiger einen normalen pH-Wert hatten.

Der *Basenexzeß* wurde im KIS nur ganzzahlig erfasst, der physiologische Bereich wird jedoch in der Regel zwischen -2,5 mmol/l und +2,5 mmol/l angegeben. Aus diesem Grund wurde der BE zwischen -3 mmol/l und +3 mmol/l eingeteilt (*Tab. 3.6*); desweiteren erfolgte die Einteilung zwischen -2 mmol/l und +2 mmol/l. Es lagen 557 Kinder der Patientinnen ohne Erregernachweis (39,4 %) im physiologischen Bereich, 821 (58 %) Kinder hatten eine Basenabweichung von unter -2 mmol/l, 37 Kinder (2,6 %) von über +2 mmol/l, 43 missing values. Bei den Kindern der Patientinnen mit Erregernachweis wurde analog verfahren. 85 Kinder (48,9 %) lagen im physiologischen Bereich, einen BE von unter -2 mmol/l hatten 70 Kinder (40,2 %) und über +2 mmol/l 19 Kinder (10,9 %), 7 missing values.

Median und 95 %-Konfidenzintervall des *Apgar-Wertes* sind in *Tab. 3.7* dargestellt. Um die Ergebnisse später besser vergleichen zu können, wurden in *Tab. 3.6* die Apgar-Werte von 0 - 3 (schwere Depression), 4 - 7 (leicht deprimiert) und 8 - 10 (gut angepasst) zusammengefasst und für eine, fünf und zehn Minuten nach der Geburt dargestellt.

Tabelle 3.6: Kindliche Daten

	Pat. ohne Err.-nachw.	Pat. mit Err.-nachw.	p
Einling/Mehrlinge	n=1417	n=159	
Einling	1377 (97,2%)	138 (86,8%)	<0,001
Zwillinge	39 (2,8%)	20 (12,6%)	<0,001
Drillinge	1 (0,1%)	1 (0,6%)	ns
Geburtsgewicht der FG, nach ⁶⁴	n=310	n=118	
< 1000 g (ELBW)	27 (8,7%)	16 (13,6%)	ns
≥ 1000 g – < 1500 g (VLBW)	18 (5,8%)	10 (8,5%)	ns
≥ 1500 g – < 2500 g (LBW)	112 (36,1%)	58 (49,2%)	0,015
≥ 2500 g – < 4500 g	153 (49,4%)	34 (28,8%)	<0,001
Geburtsgewicht der RG, nach ⁶⁴	n=1145	n=63	
≥ 1500 g – < 2500 g (LBW)	17 (1,5%)	3 (4,8%)	ns
≥ 2500 g – < 4500 g	1102 (96,2%)	60 (95,2%)	ns
≥ 4500 g	26 (2,3%)	0 (0%)	ns
pH-Wert Nabelarterienblut	n=1427	n=175	
≥ 7,3	644 (45,1%)	105 (60,0%)	<0,001
7,2 – < 7,3	699 (49%)	58 (33,1%)	<0,001
7,1 – < 7,2	71 (5,0%)	10 (5,7%)	ns
7,0 – < 7,1	11 (0,8%)	0 (0%)	ns
< 7,0	2 (0,1%)	2 (1,1%)	ns
Basenexzeß (mmol/l)	n=1415	n=174	
< -3	644 (45,5%)	53 (30,5%)	<0,001
-3 – +3	757 (53,5%)	115 (66,1%)	0,002
> +3	14 (1,0%)	6 (3,4%)	0,017
Apgar-Wert nach 1 Min.	n=1442	n=179	
8 – 10	1312 (91,0%)	130 (72,6%)	<0,001
4 – 7	115 (8,0%)	42 (23,5%)	<0,001
0 – 3	15 (1,0%)	7 (3,9%)	0,007
Apgar-Wert nach 5 Min.	n=1437	n=178	
8 – 10	1380 (96,0%)	159 (89,3%)	<0,001
4 – 7	51 (3,5%)	15 (8,4%)	0,004
0 – 3	6 (0,4%)	4 (2,2%)	0,018
Apgar-Wert nach 10 Min.	n=1434	n=178	
8 – 10	1412 (98,5%)	170 (95,5%)	0,013
4 – 7	20 (1,4%)	7 (3,9%)	0,023
0 – 3	2 (0,1%)	1 (0,6%)	ns

Tabelle 3.7: Konfidenzintervall und Median des Apgar-Wertes

Apgar-Wert	Pat. ohne Erregernachweis		Pat. mit Erregernachweis	
	Median	95 % CI	Median	95 % CI
1 Min.	9	8,46 - 8,57	8	7,48 - 8,02
5 Min.	9	9,22 - 9,32	9	8,57 - 8,97
10 Min.	10	9,56 - 9,64	9	9,04 - 9,35

3.4 Erregerspektrum

Bei 159 Patientinnen mit drohender Frühgeburt konnten 17 verschiedene Erreger gefunden werden. Die häufigsten Erreger waren Gardnerella vaginalis, Candida albicans und Streptokokken der Serogruppe B, Tab. 3.8. Die Auflistung erfolgte unabhängig davon, ob eine Einzel- oder Mischinfektion vorlag, Kontrollabstriche wurden nicht berücksichtigt.

Die Einteilung der Aerobier erfolgt nach der gängigen Lehrmeinung in grampositive Kokken (Staphylococcus spp, Streptokokken Serogr. A + B, Enterococcus spp) und grampositive Stäbchen (Gardnerella vaginalis) sowie gramnegative Stäbchen (Bacteroides spec., Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Citrobacter koseri).

Vertreter der atypischen Bakterien waren Chlamydia trachomatis, sowie die zur Klasse der Mollicutes zählenden Ureaplasma urealyticum und Mycoplasma hominis. Häufig waren diese Bakterien vergesellschaftet mit Hefepilzen, hauptsächlich mit Candida albicans, weniger häufig mit Candida glabrata und Saccharomyces cerevisiae.

Unter Bacteroides spec. wurden Bacteroides, Prevotella und Mobiluncus subsumiert. Sie gehören zu den Anaerobiern.

3.4.1 Einzel-und Mischinfektionen

Von 159 Patientinnen, bei denen im gynäkologischen Abstrich ein Erreger gefunden wurde, hatten 94 Patientinnen (59 %) eine Einzelinfektion, (Tab. 3.9), und 65 Patientinnen (41 %) eine Mischinfektion. Die Häufigkeitsverteilung der Keimanzahl zeigt Abb. 3.5.

Besonders oft waren dabei Bacteroides spec. mit Gardnerella vaginalis (18 % aller Zweifachinfektionen) sowie Bacteroides spec. mit Candida albicans und Gardnerella vaginalis (21 % aller Dreifachinfektionen) vergesellschaftet. Die detaillierte Aufstellung befindet sich im Anhang.

Tabelle 3.8: Häufigkeitsverteilung der Erreger bei drohender Frühgeburt

Erreger	Anzahl
Gardnerella vaginalis	52 (20,6 %)
Candida albicans	47 (18,6 %)
Streptokokken Serogruppe B	36 (14,3 %)
Bacteroides spec.	34 (13,5 %)
Enterococcus faecalis	29 (11,5 %)
Escherichia coli	15 (6,0 %)
Chlamydia trachomatis	11 (4,4 %)
Candida glabrata	8 (3,2 %)
Ureaplasma urealyticum (< 10 000 KBE)	7 (2,8 %)
Staphylococcus aureus	4 (1,6 %)
Klebsiella pneumoniae	2 (0,8 %)
Mycoplasma hominis (> 10 000 KBE)	2 (0,8 %)
Enterococ. gallinarium (Gr. D)	1 (0,4 %)
Citrobacter koseri	1 (0,4 %)
Saccharomyces cerevisiae	1 (0,4 %)
Staphylococcus haemolyticus	1 (0,4 %)
Streptokokken Serogr. A	1 (0,4 %)
	Σ 252

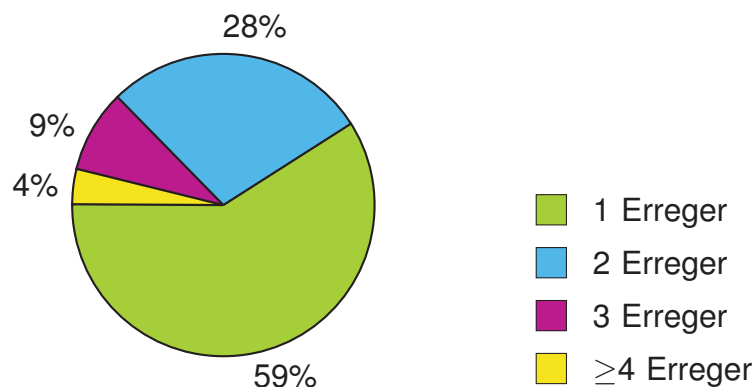


Abbildung 3.5: Häufigkeit der Erregeranzahl

Tabelle 3.9: Häufigkeitsverteilung der Erreger bei Einzelinfektion

Erreger	Anzahl
Candida albicans	22 (23 %)
Gardnerella vaginalis	20 (21 %)
Streptokokken Serogruppe B	17 (18 %)
Enterococcus faecalis	11 (12 %)
Candida glabrata	5 (5 %)
Chlamydia trachomatis	5 (5 %)
Ureaplasma urealyticum (< 10 000 KBE)	5 (5 %)
Escherichia coli	4 (4 %)
Bacteroides spec.	3 (3 %)
Staphylococcus aureus	1 (1 %)
Staphylococcus haemolyticus	1 (1 %)
	Σ 94

3.4.2 Kontrollabstriche

Im Kontrollabstrich (n=35) waren Gardnerella vaginalis, Bacteroides spec. und Enterococcus faecalis die häufigsten Keime, (Tab. 3.10). Die Erregeranzahl ist unabhängig davon angegeben, ob eine Einzel- (n=22, 63 %) oder eine Mischinfektion (n=13, 37 %) vorlag. Die Kontrollen, die im ambulanten Bereich nach Entlassung der Patientinnen durchgeführt wurden, waren nicht verfügbar und blieben daher unberücksichtigt.

Bei 14 Patientinnen wurde im zweiten Kontrollabstrich erneut eine Infektion nachgewiesen. Eine Einzelinfektion lag in 64 % der Fälle (n=9), eine Mischinfektion in 36 % der Fälle (n=5) vor.

Tabelle 3.10: Erreger der Kontrollabstriche

Erreger	erster Kontrollabstrich		zweiter Kontrollabstrich	
	Anzahl	pos. Kontrolle ¹	Anzahl	pos. Kontrolle ³
<i>Gardnerella vaginalis</i>	9 (17%)	8	4 (20%)	2
<i>Bacteroides spec.</i>	8 (15%)	2	2 (10%)	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	7 (13%)	1	1 (5%)	1
Streptokokken Serogruppe B	6 (12%)	4	0	0
<i>Candida glabrata</i>	5 (10%)	1	5 (25%)	3
<i>Candida albicans</i>	5 (10%)	3	4 (20%)	1
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (4%)	0	1 (5%)	0
<i>Escherichia coli</i>	2 (4%)	0	0	0
<i>Mycoplasma hominis</i> (> 10 000 KBE)	2 (4%)	0	0	0
<i>Ureaplasma urealyticum</i> (< 10 000 KBE)	2 (4%)	0	1 (5%)	0
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 (2%)	0	0	0
<i>Enterococcus hirae</i>	1 (2%)	0	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (2%)	0	1 (5%)	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (2%)	0	0	0
<i>Enterococcus hirae</i>	0	0	1 (5%)	1

¹Infektion immer noch nachweisbar

²erstmalige Infektion, Nachweis im Kontrollabstrich

³Infektion immer noch nachweisbar, d. h. entweder 1. Abstrich positiv und 1. Kontrolle positiv oder 1. Abstrich negativ, aber 1. Kontrolle positiv

⁴erstmalige Infektion, d. h. Nachweis im 2. Kontrollabstrich, entweder nachdem 1. Abstrich und 1. Kontrolle negativ oder 1. Abstrich positiv, aber 1. Kontrolle negativ

3.5 Antimikrobielle Therapie

In den Antibiotogrammen des Medizinischen Labors Rostock wurden folgende Antibiotika routinemäßig untersucht:

- ▶ Amoxicillin, Mezlocillin, Oxacillin, Penicillin G, Ampicillin/Sulbactam (= Unacid[®]), Piperacillin, Piperacillin/Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam (= Tazobac[®])
- ▶ Cefazolin, Cefuroxim, Cefotiam, Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim, Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil
- ▶ Imipenem, Meropenem, Ertapenem
- ▶ Erythromycin, Roxithromycin
- ▶ Clindamycin
- ▶ Vancomycin, Teicoplanin
- ▶ Linezolid
- ▶ Gentamicin, High-level-Gentamicin, Tobramycin, Amikacin
- ▶ Ciprofloxacin, Moxifloxacin
- ▶ Tetrazyklin
- ▶ Fosfomycin, Fusidinsäure, Cotrimoxazol

3.5.1 Resistenzlage der einzelnen Erreger

Für die Ergebnisse der Resistenztestungen wurden alle nachgewiesenen Erreger (Einzel- und Mischinfektionen sowie alle (bis zu vier) Kontrollabstriche) analysiert und für die jeweiligen Antibiotika die Kriterien „sensibel“, „resistent“ und „intermediär“ erfasst. In *Tab. 3.11* wurde ausschließlich die Sensibilität berücksichtigt, im Anhang finden sich die vollständigen Tabellen.

Bei der Analyse der Resistenzlage ist zu beachten, dass nicht für alle Erregerspezies eine vollständige Resistenztestung erfolgte, d. h. die relativen Häufigkeiten beziehen sich nur auf die resistenzüberprüften Keime.

Die Resistenzlage von *Escherichia coli* (n=18) und Streptokokken der Sero-Gruppe B (n=43) zeigt eine breite Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika. Für *Enterococcus faecalis* (n=39) lassen sich jedoch zahlreiche Resistenzen ausmachen. *Staphylococcus aureus* (n=6) weist eine 100%ige Sensibilität für 87% aller getesteten Antibiotika auf.

Tabelle 3.11: Antibiotikaempfindlichkeit der Erreger

Antibiotikum	% sensible Erreger					
	E. faecalis	E. faecium	E. coli	K. pneum.	S. aureus	GBS
Penicillin G	59	0	-	-	33	100
Piperacillin	100	20	61	40	33	100
Piperacillin/ Sulbactam	100	20	78	80	100	100
Tazobac®	100	20	72	80	100	100
Amoxicillin	100	20	61	0	33	100
Ampicillin/ Sulbactam	100	20	61	60	100	100
Oxacillin	-	-	-	-	100	100
Mezlocillin	97	20	62	50	50	100
Cefuroxim	-	-	100	100	100	100
Cefotaxim	-	-	100	100	100	100
Ceftriaxon	-	-	100	100	100	100
Ceftazidim	-	-	100	100	100	100
Cefotiam	-	-	100	100	100	100
Cefazolin	-	-	72	80	100	100
Cefpodoxim - Proxetil	-	-	100	100	100	100
Imipenem	100	20	100	100	-	100
Meropenem	61	0	100	100	-	100
Ertapenem	-	-	100	100	100	100
Levofloxacin	-	100	-	-	-	-
Norfloxacin	-	100	-	-	-	-
Moxifloxacin	100	80	100	100	100	100
Ciprofloxacin	100	60	100	100	100	100
Rifampicin	59	20	22	67	100	100
Linezolid	95	100	-	-	100	100
Vancomycin	100	100	-	-	100	100
Teicoplanin	100	100	-	-	100	100
Erythromycin	33	0	-	-	100	87,5
Clindamycin	0	0	-	-	100	86
Fosfomycin	85	50	100	67	100	82
Tetrazyklin	21	20	56	40	100	28
Cotrimoxazol	3	0	78	100	100	2
Amikacin	0	0	100	100	100	0
Gentamicin	-	-	94	100	100	0
High-level- Gentamicin	92	100	-	-	-	-
Tobramycin	0	0	89	100	100	0
Fusidinsäure	-	-	-	-	100	-

Trotz der geringen absoluten Häufigkeiten und der damit fehlenden Verallgemeinerung wurden auch *Enterococcus faecium* (n=5) und *Klebsiella pneumoniae* (n=5) berücksichtigt, da es sich um „Problemkeime“ handelt, die mit Frühgeburtlichkeit assoziiert sein können und einer Therapie erschwert zugänglich sind.

Für *Chlamydia trachomatis*, *Bacteroides spec.*, die Candidaarten, *Ureaplasma urealyticum* und *Gardnerella vaginalis* wurden keine Antibiotogramme erstellt, da die Testungen entweder keine therapeutische Konsequenz haben oder in keinem Kosten-Nutzen-Verhältnis stehen, *Kap. 4.4.*

3.5.2 Therapiekosten

Die Gesamtkosten der Antibiotikagaben an der UFK im Untersuchungszeitraum betragen rund 52 000 EUR. Diese setzen sich zusammen aus der gezielten Therapie, das heißt mindestens 6 070 bis maximal 8 338 EUR, *Tab. 3.12*, berechnet aus der in dieser Arbeit gefundenen Erregeranzahl (aus Einzel- und Mischinfektionen, Kontrollabstriche wurden nicht berücksichtigt) und den Therapiekosten pro Erreger, sowie der kalkulierten Therapie, das heißt 44 680 EUR für 3x2 g Baypen[®] (=Mezlocillin) über 3 Tage für 1576 Patientinnen mit drohender Frühgeburt.

Es wurde nur in 10% der Fälle eine Infektion nachgewiesen, d. h. es entstanden durch die kalkulierte Antibiose unnötige Ausgaben von 40 500 EUR. Weiterhin waren nicht alle Erreger auf Baypen[®] empfindlich, *Tab. 3.11*, was das Kosten-Nutzen-Verhältnis zusätzlich verschlechtert.

Tabelle 3.12: Erregerspezifische Therapie an der UFK und Kostenaufstellung (Preise sind inklusive Mehrwertsteuer)

Erreger	Err.-anzahl 2006/07	Standard- therapie	Therapie- kosten (EUR)
Bacteroides spec.	34	3x2 g Baypen [®] i. v. / 7 Tage	66,15
Candida albicans/glabrata	55	Antifungol [®] abends 1 Vaginaltbl. / 3 Tage	2,46
Chlamydia trachomatis	11	2x1 Tbl. Rulid [®] / 10 Tage	7,20
Enterokokken	30	3x2 g Bapyen [®] i. v. / 7 Tage	66,15
Escherichia coli	15	3x2 g Baypen [®] i. v. / 7 Tage	66,15
Gardnerella vaginalis	52	Vagimid [®] Vaginal-Tbl. 1x1 zur Nacht / 6 Tage	1,62
GBS	36	3x2 g Baypen [®] i. v. / 7 Tage o. 3x1 g Amoxypen [®] / 7 Tage	66,15 bzw. 6,30
Klebsiella pneumoniae	2	nach Resistogramm	-
Mycoplasma hominis	2	Clinda-saar [®] 2x300 mg p. o. / 7 Tage	3,64
Staphylococcus aureus	4	3x2 g Baypen [®] i. v. / 7-10 Tage	66,15 - 94,50
Ureaplasma urealyticum	7	2x1 Tbl. Rulid [®] / 10 Tage	7,20

4 Diskussion

Genitale Infektionen der Mutter sind die häufigsten Risikofaktoren für eine Frühgeburt.³⁵ Die Pathogenese wird über die Infizierung des Fetus über Zervix, Uterus, die fetalen Gefäße bzw. die Amnionhöhle erklärt.⁷⁵ Bakterielle Toxine stimulieren über die Freisetzung von Phospholipasen und Zytokinen (TNF-alpha, IL-1, IL-6, IL-8, G-CSF) und anschließende Ausschüttung proteolytischer Enzyme die Prostaglandinsynthese. Dies führt zur Auslösung von Wehentätigkeit, frühem vorzeitigem Blasensprung (PROM) und Zervixinsuffizienz²⁶. Diese Vorgänge begünstigen die weitere Keimaszension, die in einer Frühgeburtlichkeit mit fetalen und maternalen Infektionen (Chorioamnionitis, Amnioninfektionssyndrom, Neugeborenenensepsis) resultieren kann.

Die aktuellen AWMF-Leitlinien (Nr. 015/025) empfehlen die kurzfristige Tokolyse über 48 Stunden (Betasympathikomimetika, Atosiban, Nifedipin, Indomethacin) und die Verabreichung der Lungenreifeinduktion mit Betamethason (2x12 mg) bei vorzeitiger Wehentätigkeit und nach Ausschluss der Kontraindikationen im Zeitraum zwischen 24 und 34 vollendeten SSW. Es sollten eine engmaschige fetale Überwachung mit Kardiotokographie und Ultraschall (Biometrie und Dopplersonographie) und die In-utero-Verlegung in ein Perinatalzentrum erfolgen.

Die Prävention genitaler Infektionen gestaltet sich aufgrund mannigfaltiger sozialer, organischer und individueller Risikofaktoren, die bei mehr als 50 % der Frühgeburten eruiert werden können⁷³, schwierig. Unter anderem werden Infektionen, Mehrlingsschwangerschaft und Nikotinabusus⁸⁴ sowie eine belastete Anamnese (Frühgeburt(en), Abruption(es), Abort(e) und Totgeburten), junges mütterliches Alter und Nulliparität⁴⁴, (*Tab. 4.1*), als Risikofaktoren genannt. Sie sind ebenso bedeutsame Prädiktoren für das Auftreten einer drohenden Frühgeburt wie die klinischen Prädiktoren (pH-Wert, Cervixveränderungen, uterine Kontraktionen, vaginale Blutungen).

In dieser Arbeit wurden sozioökonomische Risikofaktoren signifikant häufiger bei Patientinnen mit drohender Frühgeburt und Erregernachweis gegenüber denen ohne Erregernachweis gefunden. Es wurde untersucht, ob die Ursache dafür in den Unterschieden in der medizinischen Anamnese und in den sozialen Lebensbedingungen der Patientinnen lag.

Tabelle 4.1: Risikofaktoren der Frühgeburt vor 32, vor 34 bzw. vor 37 vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW), modifiziert nach Bergmann und Dudenhausen¹⁰

Risikofaktor	<37 SSW		<34 SSW		<32 SSW	
	OR	95 %-CI	OR	95 %-CI	OR	95 %-CI
Mehrlingsgravidität	16,31	15,33-17,36	9,73	8,91-10,63	6,04	5,35-6,81
Z. n. Frühgeburt	3,57	3,2-3,93	3,25	2,79-3,78	2,85	2,34-3,48
Anamn. mind. 2 Aborte	1,46	1,38-1,53	1,63	1,49-1,80	1,81	1,63-2,02
Erstpara	1,34	1,28-1,39	1,25	1,16-1,34	1,18	1,07-1,29
Raucherin >10 Zig., Drogen	1,23	1,16-1,31	1,04	0,94-1,16	0,96	0,84-1,11
Anamn. totes, geschädigtes Kind	1,15	1,02-1,30	1,12	0,92-1,37	1,03	0,79-1,34
> 35 Jahre	1,22	1,15-1,29	1,28	1,17-1,40	1,29	1,15-1,45
< 18 Jahre	1,18	1,01-1,39	0,80	0,30-2,13	0,90	0,59-1,14
Vielgebärende	1,10	0,96-1,27	1,23	1,06-1,44	1,31	1,08-1,60

4.1 Mütterliche Risikofaktoren

Das *Alter* (über 35 Jahre) gilt als wesentlicher Risikofaktor für eine Frühgeburt, insbesondere bei sehr frühen Frühgeburten (unter 32 vollendeten SSW).² Mit steigendem Alter erhöht sich die Anzahl der Geschlechtspartner, einem wesentlichen Risikofaktor für genitale Infektionen²². Zusätzlich kommt es zu einem Anstieg von anamnestischen Risikofaktoren durch die längere gynäkologische Anamnese. In dieser Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters zwischen Patientinnen mit drohender Frühgeburt und Erregernachweis gegenüber denen ohne Erregernachweis aufgezeigt werden.

Für Paare mit dem *anamnestischen Risikofaktor* Frühgeburtslichkeit verdreifacht sich das Risiko für eine weitere Frühgeburt.⁶ Basso et al. geben eine Wiederholungsrate von 17 % für die gleiche Partnerschaft an. Diese sank ab, wenn der weibliche, nicht jedoch wenn der männliche Partner wechselte⁷. Ursache dafür sind prädisponierende genetische Faktoren, die eine Überempfindlichkeit gegenüber antenatalen Infektionen mit inadäquater Inflammationsreaktion vermitteln.⁹³ In dieser Arbeit wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit Erregernachweis gegenüber denen ohne Erregernachweis gefunden.

Bei Z. n. Abort jedoch konnte eine Signifikanz nachgewiesen werden. Wahrscheinlich führten bei Frauen mit oben genannter Prädisposition die rekurrenden Infektionen schon in der Vergangenheit zu frühen Frühgeburten oder Aborten. Zu dem Ergebnis, dass eine belastete Anamnese mit Früh- und/oder

Fehlgeburten und deren Kombination mit Abruptiones die nachfolgende Schwangerschaft deutlich verkürzt, kam auch Semlow, die das Patientengut mit drohender Frühgeburt an der UFK im Hinblick auf den Einfluss oral verabreichter Lactobazillen und Bifidobakterien untersuchte.⁸³

Auch für den Zustand nach Abruption wurde eine Signifikanz nachgewiesen. Ein häufiger Partnerwechsel begünstigt Infektionen²². Frauen, die nicht in einer festen Partnerschaft leben, entscheiden sich häufiger gegen das Fortführen einer Schwangerschaft.

Patientinnen mit Erregernachweis *rauchten* signifikant mehr und häufiger. Nikotinabusus ist durch Plazentainsuffizienz, Wachstumsrestriktion, dezidualer Blutung und vorzeitiger Lösung ein Risikofaktor für die Induktion einer Frühgeburt.⁶⁶ Die relativ niedrigen Odds Ratios in *Tab. 4.1* sind vermutlich den häufig untertriebenen Angaben seitens der Patientinnen geschuldet.

Lumley beschreibt eine ursächliche Verkettung zwischen sozialen Faktoren, Nikotinabusus, mütterlichem Alter unter 20 Jahren, mütterlichem Gewicht und der Abwesenheit eines Partners.⁴⁸ Hypothetisch gibt es einen Zusammenhang zwischen sozial schlechter Gestellten, dem Zigarettenrauchen und der Promiskuität, die wiederum vermehrte Infektionen bedingt.

Diese sozialen Faktoren sind weitaus weniger relevant als die medizinischen Risikofaktoren, aber aufgrund der Häufigkeit und der Interventionsmöglichkeiten sehr bedeutsam für die Prävention der drohenden Frühgeburt.

4.2 Schwangerschaftsverlauf

Signifikante Unterschiede zeigten sich in der *Dauer des präpartaler Aufenthalts*. In erster Linie waren Patientinnen mit Erregernachweis vor der Entbindung stationär aufgenommen, damit sind sie für den Großteil der stationären Kosten bei der Diagnose „Drohende Frühgeburt“ verantwortlich.

Ein signifikanter Unterschied ließ sich auch für die *Therapie* und die *Dauer der iv-Therapie* feststellen. 88,4 % der Patientinnen ohne Erregernachweis bekamen weder eine perorale noch eine intravenöse Tokolyse, während die Zahl bei Keimnachweis auf 48,4 % absank. Gleichmaßen stieg die reine orale Tokolysegabe bei Patientinnen mit Erregernachweis um 21,3 %, die Kombination beider um 15,4 %. Damit wird auch der Großteil der Tokolysekosten durch die Patientinnen mit Erregernachweis verursacht.

Die *Cerclage*, deren Frequenz auf 1-2 % zurückgegangen ist²⁰, wurde signifikant häufiger bei Patientinnen mit Erregernachweis durchgeführt. Nach Renner-Lützkendorf und Schmidt⁷⁹ sollte bei einem positiven bakteriologischen Ab-

strich begleitend eine prä- und postoperative Antibiotikatherapie erfolgen. Auch bei Frauen mit anamnestischen Risikofaktoren, d. h. Z. n. Frühgeburt oder Zervixoperation, konnte laut den Autoren gezeigt werden, dass die Gruppe mit Durchführung einer Cerclage seltener eine Geburt vor der 33. SSW hatte, jedoch kam es zu einer erhöhten Rate an medikamentösen Interventionen und einem erhöhten Risiko für Puerperalfieber.⁶⁰

Signifikante Unterschiede wurden hinsichtlich der *Schwangerschaftswoche zum Geburtstermin* nachgewiesen. Es zeigte sich, dass 19,3 % der Patientinnen ohne Erregernachweis eine Frühgeburt hatten, verglichen mit 60,4 % Frühgeburtlichkeit bei Patientinnen mit Erregernachweis. Es konnte somit bestätigt werden, dass die Infektion des mütterlichen Genitaltraktes eine der Hauptursachen für Frühgeburtlichkeit ist. Diese Tatsache steht im Zusammenhang mit dem *Geburtsmodus*. Die Sectio caesarea wird bei einer Schwangerschaftsdauer unter 37 vollendeten Wochen aufgrund ungünstiger geburtshilflicher Befunde, zum Beispiel geburtsunreifer Zervixbefund oder fehlendes Zeitfenster, häufiger als die *Via naturalis* vorgenommen.

Die *Mehrlingsgravidität* ist in *Tab. 4.1* der einflussreichste Risikofaktor für eine Frühgeburt unter 37 SSW. Pathophysiologisch kommt es aufgrund der Dehnung durch die Mehrlingsschwangerschaft zu geburtsbeschleunigenden Veränderungen der Zervix, des Myometriums und der Eihäute.⁴⁶ Zwillinge haben ein um den Faktor 5,4 erhöhtes relatives Risiko gegenüber Einlingen, höhergradige Mehrlinge sogar eine nahezu 100 %ige Frühgeburtsrate.⁸ 14,4 % aller Frühgeburten werden durch Mehrlingsschwangerschaften bedingt⁸¹, die Tendenz steigt durch die assistierte Reproduktionsmedizin.⁸⁰ Bei den Patientinnen mit positivem Keimabstrich konnte eine signifikant höhere Anzahl an Zwillingen festgestellt werden. Am wahrscheinlichsten ist das dadurch zu erklären, dass beide Faktoren für sich allein schon zu den häufigsten Ursachen einer Frühgeburt zählen, das gleichzeitige Auftreten potenziert das Risiko für eine drohende Frühgeburt.

4.3 Fetales Outcome

Die geringen *Geburtsgewichte* fanden sich erwartungsgemäß in beiden Patientinnenkollektiven bei den Frühgeborenen, da diese entsprechend der Tragzeit eine Unreife und Untergewichtigkeit aufweisen.¹² Ein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit drohender Frühgeburt und Erregernachweis gegenüber denen ohne Erregernachweis zeigte sich nur bei den Frühgeborenen in den Gewichtsklassen ≥ 1500 g – < 2500 g und ≥ 2500 g – < 4500 g. Tendenti-

ell wurden aber bei den Frühgeborenen aller Gewichtsklassen leichtere Kinder von Müttern mit positivem Erregernachweis geboren. Durch inadäquate Nährstoffversorgung und Nikotinabusus kommt es während der Schwangerschaft zu einer intrauterinen Wachstumsretardierung. Der sozialökonomische Status sowie häufige Partnerwechsel und damit verbundene Infektionen könnten damit in Zusammenhang stehen.

Bezüglich des *Nabelarterien-pH-Werts* und des *Basenexzeß* zeigte sich, dass signifikant häufiger Werte im physiologischen Bereich bei Neugeborenen von Patientinnen mit Erregernachweis auftraten. Der Nabelschnur-pH-Wert lässt Rückschlüsse auf eine durchgemachte Hypoxie oder Asphyxie zu. Es fiel weiterhin auf, dass bei Patientinnen mit Erregernachweis eine signifikant höhere Sectorate gefunden wurde. Die genauen Gründe waren nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Signifikant war der Unterschied im Hinblick auf den *Apgar-Wert*, Kinder von Patientinnen ohne Erregernachweis wiesen einen besseren Punktwert auf. Die Unterschiede zwischen den Gruppen verringerten sich, je weiter die Geburt zurücklag. Der Apgar-Score gilt als ein eher unspezifischer Parameter. Die kindliche Depression kann dabei unter anderem durch eine intrauterine Infektion oder Frühgeburt bedingt sein.¹²

4.4 Erregerspektrum und Therapieempfehlungen

Zur Abklärung der Diagnose „Drohende Frühgeburt“ gehören an der UFK der Cervixabstrich und die pH-Messung. Weitere Untersuchungen (wie die mikroskopische Untersuchung des Vaginalsekrets im Nativpräparat und nach Gram-Färbung⁸⁰, der Amintest und das Anlegen einer Kultur) können als Ergänzung dienen, gehören aber nicht zum Standard der UFK.

Die Häufigkeiten der einzelnen Erreger dieser Untersuchung sind mit den Ergebnissen früherer Publikationen vergleichbar. Abweichungen können neben regionalen Unterschieden und einem Wandel des Erregerspektrums über die Zeit auch durch Differenzen in der Diagnostik bedingt sein.

Grundsätzlich ist die Qualität der mikrobiologischen Diagnostik abhängig von der Eignung des Materials, der Qualität der Materialgewinnung, Lagerung und Transport sowie der Einhaltung der vorgeschriebenen Bedingungen zur kulturellen Anzucht und Resistenztestung von Erregern im Labor.

Unstimmigkeiten in der Präanalytik sind durch hohe allgemeine Qualitätsstandards und regelmäßige Kontrollen sehr unwahrscheinlich. Abweichungen sind eher bedingt durch die Verbesserung der Qualität mikrobiologischer Methoden

innerhalb der letzten Jahre und daraus folgend einer höheren Sensitivität bezüglich des Nachweises bestimmter Erreger. Eine bedeutende Rolle spielt weiterhin die veränderte Fokussierung bei der Suche nach bestimmten Keimen. Bei der Vorstellung der häufigsten Erreger, die in den initialen Abstrichen der Patientinnen mit drohender Frühgeburt gefunden wurden, liegt der Fokus der Darstellung auf dem Frühgeburtsrisiko und der spezifischen Therapie.

Gardnerella vaginalis

Das gramnegative bis gramlabile, fakultativ anaerobe Stäbchen ist bei bis zu 25 % aller asymptomatischen Frauen kulturell positiv, an der UFK trat es in 20,6 % der Fälle im Initialabstrich auf.

Durch synergistische Förderung des Stoffwechsels gramnegativer, obligater Anaerobier lassen sich Gardnerellen bei über 80 % der Patientinnen mit bakterieller Vaginose nachweisen. Die bakterielle Vaginose wiederum ist assoziiert mit Frühgeburtlichkeit¹¹ sowie Chorioamnionitis, intraamniarer Infektion, postpartaler Endometritis und Wundinfektion nach Schnittentbindung.³² Aus der perinatalen Infektion des Kindes mit *Gardnerella vaginalis* können lokale Infektionen der Konjunktiven oder verletzter Haut resultieren.²²

Klinisch ist von einer gardnerellenbedingten Dysbiose auszugehen, wenn Fluor vaginalis mit einem $\text{pH} > 4,5$ vorliegt und ein fischiger Geruch festgestellt werden kann, der sich unter 10 % KOH verstärkt.²² Die pH-Wert-Erhöhung entsteht durch Abnahme H_2O_2 -bildender Laktobazillen, wodurch sich *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*-, *Porphyromonas*-, *Peptostreptococcus*- und *Mobiluncus*-arten sowie Mykoplasmen vermehren und die Bildung von clue cells induzieren.⁵⁷

Es erfolgt keine standardisierte Resistenztestung. Therapeutisch werden Metronidazol oder Clindamycin in Form einer 2%igen Vaginalcreme gegeben; auch kann nach dem ersten Trimenon lokal oder oral verabreichtes Metronidazol, 2x500 mg/d über 7 d, alternativ oral gegebenes Clindamycin, 3x300 mg/d über 7 d verordnet werden.²² Aufgrund der weitgehenden Unbedenklichkeit in der Schwangerschaft empfiehlt Stille jedoch Amoxicillin oral (3-mal/d 0,5 g für 7 Tage)⁸⁹ trotz schlechter klinischer Responsedaten.²²

An der UFK wird mit Metronidazol lokal 1x100 mg/d über 6 d therapiert. In Relation zu der oben genannten Dosierung von Friese ist dieses Therapieschema unterdosiert, außerdem wird Metronidazol als potentiell embryotoxisch bzw. teratogen eingestuft, (*Kap. 4.5.1*).

Candida albicans und Candida glabrata

Es handelt sich um potentiell pathogene Hefepilze, bei denen rekurrende Infektionen immer wieder möglich sind, entweder von außen, endogen oder durch erneute Exazerbation bei unvollständiger Elimination.²²

Von den 252 Erregern, die im Initialabstrich nachgewiesen wurden, kamen *Candida albicans* in 18,6 % der Fälle und *Candida glabrata* in 3,2 % der Fälle vor, die Ergebnisse bezüglich *Candida albicans* decken sich mit vergleichbaren weltweiten Fallstudien. Es wird davon ausgegangen, dass zur Geburt mindestens 30 % aller unbehandelten Frauen betroffen sind.⁶³ Durch die Schwangerschaft wird das Wachstum von Hefepilzen, insbesondere *Candida albicans*, in der Scheide begünstigt, da durch die hormonelle Situation eine erhöhte Anfälligkeit der Frau besteht. Der hohe Gestagenspiegel fördert die Zytolyse und Glykogenspaltung durch die Laktobazillen, dadurch wird den Hefen vermehrt Glukose als Substrat zur Verfügung gestellt.⁵⁷

Im Hinblick auf *Candida glabrata* lässt sich ein starker Anstieg der Häufigkeit verzeichnen, während der Anteil von *Candida albicans* relativ gleichbleibend zwischen 78 % und 94 % schwankt, (Tab. 4.2).

Die Symptome einer Vulvovaginalkandidose reichen von asymptomatisch über Juckreiz bis zu verstärktem Fluor vaginalis. Bei Neugeborenen kommt es in 90 % der Fälle, insbesondere zwischen der 2. – 4. Lebenswoche, zu einem Mundsoor oder einer Windeldermatitis.²² Pilze sind als ausschließliche Infektion in der Regel nicht relevant für die Auslösung einer Frühgeburt.⁵⁵ Eine generelle Testung auf Antimykotikaempfindlichkeit ist nicht nötig, da Resistenztestungen zum Teil nicht standardisiert sind und nahezu alle Isolate gegen Polyene (intravaginal Amphotericin B und Nystatin) empfindlich sind. Diese Substanzen sind auch in der Schwangerschaft unbedenklich, da sie kaum resorbiert werden. Zur lokalen Therapie werden auch Azole wie Clotrimazol häufig

Tabelle 4.2: Kolonisation der Scheide schwangerer Frauen mit *Candida* spp., modifiziert nach Mendling et al.⁵⁷

	1972 ⁸²	1983 ⁵⁷	1993 ⁵⁷	2003/4 ⁶³	eigene Ergebnisse
Untersuchte Frauen	1.487	1.292	192	71	159
Pilznachweis	27,6 %	29,9 %	20,8 %	31,3 %	(56) 35,2 %
Anteil <i>C. albicans</i>	91,0 %	78,5 %	77,5 %	94,4 %	(47) 83,9 %
Anteil <i>C. glabrata</i>	5,9 %	7,4 %	7,5 %	2,8 %	(8) 14,3 %
Anteil <i>C. krusei</i>	0,9 %	2,7 %	0,25 %	0,6 %	0 %

eingesetzt. Die Wirkstoffspiegel im Blut sind wegen der raschen Metabolisierung in der Leber nach vaginaler Resorption so minimal, dass ebenfalls keine fetale Gefährdung besteht⁵⁷, es kann bei beharrlichen Mykosen sogar noch eine Dosiserhöhung bis auf 800 mg/d erfolgen. Diese Maßnahme findet oft bei *C. glabrata* Anwendung.

An der UFK werden standardmäßig Vaginaltabletten mit dem Wirkstoff Clotrimazol (200 mg über 3 Tage) eingesetzt.

Bei schwerer oder rezidivierender Vaginalmykose kann bei zwingender Indikationsstellung 1x400 mg Fluconazol p.o. eingesetzt werden²², allerdings liegen einzelne Fallberichte kindlicher Fehlbildungen vor.⁷⁸

Streptokokken der Serogruppe B

Streptococcus agalactiae gehört serologisch zur Gruppe B (GBS). Es handelt sich um β -hämolisierende, grampositive Kokken, deren Besiedlungsrate in Deutschland laut Literatur 16 %¹³ und an der UFK 14,3 % beträgt.

Es besteht keine eindeutige Beziehung zwischen vaginaler Besiedelung mit GBS und Frühgeburtlichkeit oder vorzeitigem Blasensprung. Einige Untersuchungen sprechen zwar dafür, gesichert ist jedoch nur das erhöhte Risiko der Mutter, Fieber unter der Geburt oder im Wochenbett zu entwickeln.⁵³

Das Risiko für eine perinatale Infektion ist allerdings hoch (Übertragungsrate nach vaginaler Geburt 50-60 %). Das Erkrankungsrisiko für ein Reifgeborenes liegt bei 0,5 %, für ein Frühgeborenes < 28. SSW bei bis zu 100 %²², was auch aus ökonomischer Sicht als bedeutsam anzusehen ist.

Die Early-onset-Infektion (0-7 Tage nach Geburt) äußert sich in Pneumonie und Sepsis, die Late-onset-Infektion (eine Woche bis drei Monate nach Geburt) bedingt eine Meningitis, hierbei beträgt die Letalität mindestens 25 %. Die Übertragung der GBS erfolgt in 60 % über die Mutter, in 40 % über das Pflegepersonal oder andere kolonisierte Neugeborene.²²

Zur Vermeidung der Infektion unter der Geburt erfolgt bei vaginaler und rektaler Besiedelung eine peripartale Antibiotikaprophylaxe mit Penicillin G oder Ampicillin. Bei Penicillinallergie sollte Cefazolin¹⁸ verwendet werden, wegen der möglichen Kreuzallergie können alternativ auch Erythromycin oder Clindamycin eingesetzt werden. Hierfür sollten allerdings Resistenztestungen angefordert werden.

Andere Autoren sind der Auffassung, dass das Risiko einer kindlichen GBS-Infektion zu gering ist, um eine Antibiotikaprophylaxe durch intrapartale Applikation zu rechtfertigen, erst bei Risikosteigerung (vorzeitiger Blasensprung, Frühgeburtlichkeit, vorzeitigem Wehen, Entzündungszeichen der Mutter, Fieber

unter der Geburt) soll 3x2g Ampicillin oder Amoxicillin verabreicht werden.²² Eine Resistenztestung ist bei GBS nicht zwingend notwendig, da sie auf alle β -Laktam-Antibiotika empfindlich sind²² und Resistenzen gegenüber Penicillin G⁴, Ampicillin und Cefazolin⁵⁹ bisher nicht nachgewiesen wurden. Ein Antibiogramm kann jedoch sehr hilfreich sein, wenn es darum geht, einen eventuell stattfindenden Wandel in der Resistenzsituation zu beurteilen.

Die Therapie während der Schwangerschaft ist Gegenstand der Diskussion. Bis zu 70 % der Patientinnen sind nach Therapie zum Zeitpunkt der Geburt wieder mit GBS infiziert¹⁸, wegen des nicht vorhersehbaren zeitlichen Abstands bis zur Geburt gilt die Therapie deshalb als nicht indiziert.¹¹ Wenn allerdings eine drohende Frühgeburt vor 37+0 SSW vorliegt, sollte auch ohne GBS-Nachweis eine antibiotische Prophylaxe erfolgen. An der UFK erfolgt dies durch 3x2g Mezlocillin iv / 7 Tage oder 3x1g Amoxicillin / 7 Tage.

Bacteroides spec.

Unter den obligat anaeroben Stäbchen, nachgewiesen in 13,5% der Fälle, wurden die gramnegativen Bacteroides und Prevotella sowie der grampositive, kommaförmige Mobiluncus erfasst.

Anaerobier sind ein Teil der physiologischen Standardflora des Darms und des weiblichen Genitaltrakts. Wie die Ergebnisse dieser Arbeit belegen, finden sich häufig Mischinfektion mit fakultativen Anaerobieren, wie Gardnerellen (Kap. 3.4.1).

Bacteroides spec. ist in Verbindung mit einer bakteriellen Vaginose mit einem erhöhtem Frühgeburtsrisiko assoziiert.⁵¹

Gegen die Erreger liegen typische Resistenzen vor, primär gegen Penicillin. Ebenso ist die Wirkung von Penicillinderivaten (z.B. Ampicillin, Mezlocillin und Piperacillin) durch erworbene β -Lactamaseproduktion (in 60 % der Fälle) herabgesetzt, weshalb sie mit β -Lactamase-Inhibitoren kombiniert werden sollten. Auch die ohnehin kontraindizierten Aminoglykoside und Chinolone sind kaum wirksam. Wegen der potentiell mutagenen und eventuell sogar kanzerogenen Wirkung, die sich insbesondere auf die Zeit vor der 12. SSW (Kap. 4.5.1) bezieht, sollte wenn möglich auf Metronidazol verzichtet werden, obwohl keine Resistenzen existieren. Therapeutisch empfehlen sich Carbapeneme (Imipenem)²², Cefoxitin (Cephalosporin der Gruppe 5 nach PEG) sowie Clindamycin⁵¹ (gehört allerdings zur Risikogruppe 4 + 5, Kap. 4.5.1). An der UFK wird für gewöhnlich 3x2g Mezlocillin i.v. eingesetzt. Diese Therapie muss unter Beachtung der oben stehenden Ausführungen als bedingt effektiv angesehen werden.

Enterococcus faecalis, E. gallinarium und E. faecium

Die grampositiven Kokken sind physiologisch im Intestinaltrakt anzutreffen.⁷² Sie traten in 11,5 % der Fälle (*Enterococcus faecalis*) und in 0,4 % der Fälle (*Enterococcus gallinarium*) im Initialabstrich auf.

Bei massiver Besiedelung kann im Synergismus mit anderen Bakterien eine Frühgeburtlichkeit ausgelöst werden.

Enterokokken zeichnen sich durch das Tragen zahlreicher Plasmid- und chromosomal kodierter Resistenzgene aus.⁷² Häufig zeigen sie sich aufgrund der Zellwand aus Peptidoglykan resistent gegenüber Penicillin, d. h. sie werden durch mittlere Dosen von Penicillin G nicht gehemmt und bei breiter Kombinationstherapie oft selektiert.⁸⁹

Klassische Primärresistenzen liegen gegen Clindamycin und Aminoglykoside vor. Letztere können einzeln verabreicht die Zellwand nicht passieren, Kombinationen mit einem β -Lactam-Antibiotikum wirken synergistisch. Auch Cephalosporine weisen eine „Enterokokkenlücke“ auf.²²

Wirksam ist Ampicillin, Amoxicillin, Mezlocillin, Piperacillin und Imipenem, aber alle zeigen nur eine schwache Bakterizidie (sog. Toleranz gegen Ampicillin). Bei *E. faecium* muss neben der Resistenz gegen Ampicillin (87,6 % nach PEG-Studie 2007) mit einer geringeren Wirksamkeit von Piperacillin und Meropenem gerechnet werden.²⁹ Alternativ kann Vancomycin, wenn keine VRE vorliegen, eingesetzt werden.²² Bei *E. faecium* finden sich allerdings bereits erhöhte Raten (10,8 % nach PEG-Studie 2007) an Vancomycinresistenzen, bei *E. faecalis* sind Ampicillin- und Vancomycin-Resistenzen eher selten (<1 %).²⁴ Im Falle der Unwirksamkeit würde man zu Linezolid greifen, welches in der Schwangerschaft nur bei vitaler Gefährdung gegeben werden darf.⁸⁹

An der UFK wird standardmäßig 3x2g Mezlocillin i.v. eingesetzt. Dabei handelt es sich um die Initialtherapie bei DFG, die in diesem Fall häufig fortgeführt wird.

Enterobakterien: Escherichia coli und Klebsiella pneumoniae

Die anspruchslosen, gramnegativen, fakultativ anaeroben Stäbchen zählen zur physiologischen Darmflora.⁷²

Escherichia coli, in 6 % der Fälle nachgewiesen, erhöht bei perinataler Infektion das Risiko der Sepsis und Meningitis bei Neugeborenen, bei Schwangeren führt der Keim, ebenso wie *Klebsiella pneumoniae* (in 0,8 % nachgewiesen), häufig zu Harnwegsinfektionen.

Enterobacteriaceae können durch β -Lactamaseproduktion eine Resistenz ge-

genüber Penicillinen aufweisen, Isolate von *Klebsiella pneumoniae* gelten beispielsweise von Natur aus als resistent gegen Penicillin G und Aminopenicilline. Dazu kommen erworbene Resistenzen, weshalb eine sinnvolle Therapie von Klebsielleninfektionen erst nach Isolierung des Erregers und Erstellung eines Antibiogramms möglich ist. Auch bei *Escherichia coli* ist eine Resistenztestung sinnvoll. Wirksamer als Aminopenicilline (Ampicillinresistenz in 54,9 % der Fälle nach PEG-Studie 2007) sind meist Cephalosporine (Resistenzen <15 % nach PEG-Studie 2007), Cotrimoxazol, welches allerdings nicht in der Schwangerschaft eingesetzt wird, da Trimethoprim als Folsäureantagonist die Proliferation von Wirtszellen beeinflussen könnte, und Chinolone, die ebenso wegen ihrer mutagenen Potenz keine Anwendung finden.²²

An der UFK wird gegen *Escherichia coli* 3x2g Mezlocillin i.v., gegen Klebsiellen eine Antibiose nach Resistogramm eingesetzt.

Chlamydia trachomatis

Chlamydia trachomatis (Serovare D-K) wurde in 4,4 % der Fälle gefunden, dieses Ergebnis deckt sich mit der von Hoyme et al. zwischen 1982 und 1985 unter unausgewählten unauffälligen Schwangeren gefundenen Häufigkeit von 3,8 %.³³

Bei unbehandelten Patientinnen beträgt das perinatale Infektionsrisiko für Neugeborene 36-60 %. Die Neugeboreneninfektion, die sich in Inklusionskonjunktivitis oder Pneumonie, sowie als Folge in einer isolierten reaktiven Arthritis oder dem Reiter-Syndrom⁵² äußert, soll durch eine Therapie in der Schwangerschaft verhindert werden. Das Screening auf *C. trachomatis* gehört zu den Vorsorgeuntersuchungen, da asymptomatische Verläufe häufig sind.

Kontrovers diskutiert wird die Assoziation zu Spontanaborten und Frühgeburt sowie zu vorzeitigem Blasensprung, da Schwangere mit *C. trachomatis*-Infektion eine fast doppelt so hohe Prävalenz einer bakteriellen Vaginose haben, die ihrerseits mit Frühgeburtlichkeit einher geht. Bei Erregernachweis in der 24. SSW wird ein mindestens doppelt so hohes Risiko für eine Frühgeburt angegeben.²²

Eine standardisierte Resistenzprüfung ist für den obligat intrazellulären Erreger nicht verfügbar, wegen der Vermehrung der Erreger in den hochzylindrischen Schleimhautzellen sollte die Therapie systemisch erfolgen.²² Aufgrund der Zellwandstruktur bestehen Resistenzen gegen β -Lactam-Antibiotika.

Therapeutisch scheiden die kontraindizierten Tetracykline und Chinolone aus. Bei Makroliden, speziell Azithromycin, ist eine Gabe von 1x1g ausreichend, da eine starke Anreicherung intrazellulär und eine nachhaltige Freigabe des Wirk-

stoffs verzeichnet werden kann.²²

An der UFK wird Roxithromycin 150mg 2x1 Tbl. / 10 Tage eingesetzt, aus oben genannten Gründen wäre eine Umstellung der Therapie auf Azithromycin zu diskutieren.

Ureaplasma urealyticum und Mycoplasma hominis

Diese Erreger gehören zur Klasse der Mollicutes, d. h. sie besitzen keine typische prokaryote Zellwand, sind demnach nicht nach Gram anfärbbar und unempfindlich gegenüber β -Lactam-Antibiotika.¹¹ Sie wurden in 2,8 % der Fälle (*Ureaplasma urealyticum* (< 10 000 KBE)) bzw. in 0,8 % der Fälle (*Mycoplasma hominis* (> 10 000 KBE)) nachgewiesen.

Routinemäßige Resistenztestungen sind wegen der besonderen Anzuchtbedingungen nicht üblich.

Eine perinatale Übertragung von Ureaplasmen unter der Geburt ist möglich und kann respiratorische Infekte bedingen sowie die bronchopulmonale Dysplasie bei Frühgeborenen begünstigen. Ureaplasma-Infektionen werden auch im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit und Untergewicht des Neugeborenen gesehen.⁹⁶

Da in der Schwangerschaft auf die Anwendung von Tetracyclinen und Chinolonen verzichtet werden muss, sind Clindamycin und Makrolide Mittel der Wahl. An der UFK werden Ureaplasmen mit Roxithromycin 150mg 2x1 Tbl. / 10 Tage therapiert.

Mycoplasma hominis ist resistent gegen Erythromycin, aber sensibel auf Clindamycin.¹¹ Dieses kann als 2%ige Vaginalcreme (5 g /d über 7 Tage) oder oral (2 x 300 mg / d über 7 Tage) eingesetzt werden. Es gehört allerdings zur Risikogruppe 4 + 5, Kap. 4.5.1, da eine bedrohliche pseudomembranöse Kolitis (nach mehrwöchiger Behandlung bei 2-10 % der Patientinnen) auftreten kann.⁹² Nach dem ersten Trimenon kann es nach Risiko-Nutzen-Abwägung laut aktueller AWMF-Leitlinien (Nr. 015/028) oral verordnet werden, die Anwendung der Vaginalcreme gilt als unbedenklich in der Gravidität.

Staphylococcus aureus und Staphylococcus haemolyticus

Die grampositiven Haufenkokken sind fakultativ pathogene Mikroorganismen, die in 1,6 % der Fälle (*Staphylococcus aureus*) bzw. in 0,4 % der Fälle (*Staphylococcus haemolyticus*) vorkamen.

Verschiedene Virulenzfaktoren der Bakterien können, bei reichlicher vaginaler

Kolonisation, zu einer entzündlichen Reaktion beitragen, die zu einer Frühgeburt führt. Bei Neugeborenen kann es zu Toxin-vermittelten Infekten kommen, z.B. zum „scalded skin syndrome“²².

Zur Behandlung kommen das β -lactamasestabile Oxacillin und Cephalosporine der 1. Generation in Betracht. Im Falle einer Oxacillinresistenz (ORSA, gleichbedeutend auch als MRSA bezeichnet), muss auf Reserveantibiotika zurückgegriffen werden. Vancomycin und Teicoplanin gehören allerdings zur Risikogruppe 4 + 5, (Kap. 4.5.1), und Linezolid sollte in der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation gegeben werden.⁸⁹

An der UFK wird standardmäßig bei Penicillinempfindlichkeit mit 3x2 g Mezlocillin / 7-10 Tage therapiert, bei β -lactamaseproduzierenden Staphylokokken wird Oxacillin angewandt.

Seltene Erreger

Saccharomyces cerevisiae, Bäcker- oder auch Bierhefe, wurden an der UFK in 0,4 % und von Mendling et al. prospektiv in 0,7 % der Fälle (2/283) bei hefe-positiven Schwangeren identifiziert. Sie gilt allgemein als apathogen. Es sind Einzelfälle mit Infektionen und Sepsisfällen beschrieben.^{5,62} Eine Kurztherapie unter 7 Tagen Dauer ist erfolglos, die Lokalbehandlung mit Clotrimazol sollte 12 Tage umfassen.⁵⁷

Streptococcus pyogenes gehört serologisch zur Gruppe A (GAS) und wurde in 0,4 % der Fälle nachgewiesen. Die β -hämolysierenden grampositiven Kettenkokken sind fakultativ-anaerob. Sie verursachen eine Vielzahl von teils harmlosen, teils lebensbedrohlichen Erkrankungen.⁵¹ Die klinischen Zeichen der seltenen, aber mit einer Letalität von 20-30 % behafteten Puerperalsepsis sind schweres Krankheitsgefühl, aber nur leichtes bzw. kein Fieber. Bei AT-III-Konzentrationen < 70 % beträgt die Letalität 90 %.⁴¹ Nur bei frühzeitiger Gabe von Penicillin G ist die Therapie wirksam.²² Bei Penicillinallergie stehen alternativ auch Cephalosporine⁵¹ oder Erythromycin zur Verfügung. Für Letzteres wurde in den letzten Jahren allerdings eine Zunahme der Resistenz beschrieben.⁴¹

Citrobacter koseri, ein gramnegatives Stäbchen, nachgewiesen in 0,4 % der Fälle, hat eine untergeordnete klinische Bedeutung in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Es handelt sich gemeinhin um einen Erreger des Intestinaltrakts, der Durchfallerkrankungen bedingt.⁵¹

4.4.1 Auswertung der Einzel-und Mischinfektionen

Hinsichtlich der häufigsten bakteriellen, mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko einhergehenden Erreger werden von Schneider et al. Gardnerellen als Verursacher der bakteriellen Vaginose, *Ureaplasma urealyticum* und Streptokokken Serogruppe B angegeben.⁸⁰ Auch andere Autoren nennen Gardnerellen³¹, Gruppe-B-Streptokokken⁷⁴, *Chlamydia trachomatis*³, *Ureaplasma urealyticum*²¹ und *Trichomonas vaginalis*¹⁶ als häufigste Erreger bei Frühgeburtsbestrebungen. Die Daten korrelieren mit dem Erregerspektrum dieser Arbeit.

Die Ergebnisse bezüglich *Candida albicans* decken sich mit denen zahlreicher, methodisch vergleichbarer, weltweiter Fallstudien, die postulieren, dass zur Geburt mindestens 30 % aller unbehandelten Frauen betroffen sind.⁶³

Von Pereira et al. wurden in Untersuchungen zu Mischinfektionen die mikrobiellen Profile von 1756 schwangeren Frauen ausgewertet. Dabei wurde, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Arbeit, festgestellt, dass die Kombinationen *Gardnerella vaginalis* mit *Prevotella/Bacteroides* (57,7 %) und *Gardnerella vaginalis* mit *Prevotella/Bacteroides* und *Mobiluncus* (39,7 %) die häufigsten waren.⁶⁸

Der Umstand, dass *Candida albicans* der häufigste Keim bei Einzelinfektionen war, aber *Bacteroides spec.* in Kombination mit Gardnerellen am häufigsten bei Mischinfektionen vorkam, ist einerseits der Tatsache geschuldet, dass Gardnerellen den Stoffwechsel gramnegativer, obligater Anaerobier begünstigen¹¹ und umgekehrt Hefepilze bei gleichzeitiger bakterieller Vaginose gehemmt werden. Nach Mardh et al. schließt eine bakterielle Vaginose eine Candidabesiedlung praktisch aus.⁵⁰ Ursache dafür sind die von Anaerobiern gebildeten fungizid wirkenden Amine.²⁸ Außerdem ernähren sich Hefepilze bevorzugt von der Glukose in der Scheide. Diese wird den Hefen durch die Laktobazillen, die während der Schwangerschaft durch erhöhte Gestagenspiegel vermehrt Zytolyse und Glykogenspaltung durchführen, zur Verfügung gestellt.⁵⁷ Da es bei der bakteriellen Vaginose zu einer Verminderung der Laktobazillen kommt, liegt für die Hefen keine Glukose mehr als Substrat vor.

4.4.2 Effektivität der Therapie

Das Ergebnis des Kontrollabstrichs wurde differenziert in das Wiederauftreten des Keims in den Kontrollabstrichen und das Auftreten einer Neuinfektion, die im Rahmen des Kontrollabstrichs festgestellt wurde.

Auswertung der Kontrollabstriche

Gardnerella vaginalis wurde in 15 % der Kontrollen wieder nachgewiesen, dieses Ergebnis zeigt eine weitestgehende Übereinstimmung mit den Resultaten von Friese et al.²², wonach die Elimination mit topisch oder systemisch gegebenem Metronidazol in über 90 % der Fälle gelingt.

Candida albicans wurde in 6 % der Kontrollen erneut ermittelt. Rekurrende Infektionen sind nicht durch die Resistenzentwicklung bedingt⁸⁹, denn es besteht eine nahezu 100 %ige Empfindlichkeit gegen Nystatin und Clotrimazol (topische Therapie), sondern durch erneute exo- oder endogene Kontamination. Deshalb muss auf die Prävention, insbesondere auf die Prädispositionsprophylaxe (z.B. luftdurchlässige Kleidung²², Zurücknahme der Intimhygiene mit Wasser und Waschlotion³⁴) besonderes Augenmerk gerichtet werden.

GBS wurden in 11 % der Kontrollen wieder bestimmt, obwohl sie auf alle β -Laktam-Antibiotika empfindlich sind. Die in dieser Arbeit ermittelte Resistenzsituation bestätigt dies, *Tab. 5.6*, sie ist demnach nicht der vorrangige Grund für die hohe Rate an positiven Kontrollbefunden. Diese erklärt sich vor allem durch die schnelle Rekolonisation, dadurch ist die unmittelbare Effektivität der Therapie nicht nachweisbar. Ein weiterer möglicher Grund ist die Verordnung von Erythromycin bei Penicillinallergie, wobei Resistenzen von 10 – 15 % vorliegen²⁴. Der Anteil an Penicillinallergikern beträgt jedoch lediglich 0,5 – 1 %.⁸⁹

Bacteroides spec. wurde in 6 % der Kontrollen nachgewiesen, überwiegend handelte es sich jedoch um eine Neuinfektion. An der UFK wird mit Mezlocillin therapiert, obwohl Penicilline und Penicillinderivate oft eine eingeschränkte Wirksamkeit durch erworbene β -Lactamaseproduktion zeigen.

Verglichen mit der Studie von Petricevic et al., in der Frauen mit BV mit Clindamycin (2x300 mg p.o. über 7 d) therapiert und vier Wochen später zu einem Kontrollabstrich wiederbestellt wurden, zeigen sich Parallelen in Bezug zur Häufigkeit der erneut nachgewiesenen Erreger. Es konnte in 5 % eine rekurrende bakterielle Vaginose, in 55 % eine gestörte vaginale Flora ohne klinische Symptome (als „intermediäre Flora“ bezeichnet) und in 35 % eine normale Flora diagnostiziert werden.⁶⁹

Im zweiten Kontrollabstrich konnten die Hefepilze (45 %) sowie *Gardnerella vaginalis* (20 %) von insgesamt 20 Erregern besonders häufig nachgewiesen werden (*Tab. 3.10*). Bezüglich *Candida spp.* handelte es sich in 40 % (*Candida glabrata*) bis zu 75 % (*Candida albicans*) um eine Neuinfektion. Diese Ergebnisse werden von Mendling⁵⁷ bestätigt. *Candida albicans* ist, auch bei rezidivierender Infektion, in der Regel auf Imidazole oder Polyene sensibel. An der UFK wird routinemäßig mit Clotrimazol therapiert. *Candida glabrata* ist bezüglich

der Häufigkeit im zweiten Kontrollabstrichs führend. Er ist wenig empfindlich gegenüber topischen Azolderivaten wie Clotrimazol²⁵, da er zur sekundären Resistenzentstehung gegenüber Azolen, bedingt durch häufige oder anhaltende Unterdosierung, fähig ist.¹⁷

Neuinfektionen

Besonders häufig traten *Bacteroides spec.* (6 von 8; 75 %), *Enterococcus faecalis* (6 von 7; 86 %), *Candida albicans* (2 von 5; 40 %) und *Candida glabrata* (4 von 5; 80 %) erneut auf. Um reine Neuinfektionen bzw. -kolonisationen handelte es sich bei *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Mycoplasma hominis* und *Ureaplasma urealyticum*.

Durch die erhöhte Anfälligkeit während der Schwangerschaft gegenüber *Candida spp.* kommt es besonders häufig zu rekurrierenden exogen oder endogen erworbenen Infektionen.²² Folgender Einzelfall unterstreicht diese Problematik nochmals beispielhaft: im primären Abstrich wurde bei einer Patientin *Candida albicans* nachgewiesen. Es wurden alle zwei Wochen insgesamt vier Kontrollabstriche durchgeführt, wobei trotz korrekter Therapie mit Clotrimazol jedesmal erneut *Candida albicans* nachgewiesen wurde.

Bei Enterokokken sollte zwischen der Infektion und der Kolonisation diskriminiert werden, denn diese Erreger haben eine geringe Virulenz. Infektionen entwickeln sich nur nach vorangegangener Schädigung der Schleimhäute, wodurch der Erreger in den Wirt gelangt.⁷²

Bacteroides spec. und *Escherichia coli* sind ebenso wie Enterokokken Teil der physiologischen Darmflora; *Ureaplasma urealyticum* und *Mycoplasma hominis* finden sich als Kommensalen auf den Schleimhäuten des Urogenitaltraktes. Durch Beeinflussung des Scheidenmilieus durch die Eradikation eines anderen Keims nach Antibiotikagabe konnten sich diese Erreger ausbreiten und eine endogene Infektion auslösen. Die Therapie hatte demnach insgesamt eine eingeschränkte Effektivität mit Hinblick auf die Prävention der Frühgeburt. Beispielhaft sind hier folgende Fälle, in denen jeweils eine erregerorientierte Therapie erfolgte, zur Veranschaulichung aufgeführt: im primären Abstrich wurde bei einer Patientin *Candida albicans* nachgewiesen, in den darauf folgenden drei Kontrollabstrichen jeweils *Enterococcus faecalis*, im dritten und vierten Abstrich kombiniert mit *Bacteroides spec.* In einem anderen Fall wurde primär *Chlamydia trachomatis* nachgewiesen, bei jedem weiteren der insgesamt vier Kontrollabstriche wurde *Candida glabrata* nachgewiesen, jeweils gepaart mit *Enterococcus faecium* und *Klebsiella pneumoniae*.

Diese Beispiele verdeutlichen, wie schwierig es bei einigen Patientinnen ist,

die normale Vaginalflora wiederherzustellen, besonders wenn eine Mischinfektion vorliegt. Mendling unterstellt sogar, dass die bakterielle Vaginose ein Dauerzustand sein kann⁵⁷, da es Patientinnen gibt, bei denen trotz Therapie eine Normalflora praktisch nicht erreicht wird. Sobel et al.⁸⁶ publizierten eine Spontanremission der bakteriellen Vaginose bei Schwangeren von 28 % nach 4 Wochen und von 43 % nach 8 Wochen, das heißt der überwiegende Anteil der Patientinnen erfährt keine spontane Normalisierung der vaginalen Flora.

4.5 Antimikrobielle Therapie

4.5.1 Kontraindizierte Medikamente in der Schwangerschaft

Bei der Therapie bestimmter Erreger, wie *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* und *Mycoplasma hominis*, werden unter anderem Medikamente empfohlen, die in der Schwangerschaft kontraindiziert sind (*Tab. 4.3*, Spalte 4).

Bei drohender Frühgeburt bzw. eine Woche vor Entbindungstermin sind außerdem Sulfonamide und Cotrimoxazol wegen der Gefahr der Hyperbilirubinämie des Neugeborenen und möglicher Bilirubin-Enzephalopathie zu vermeiden.⁸⁹

Zu den Antibiotika der ersten Wahl in der Schwangerschaft zählen Penicilline, Cephalosporine (von Manka et al. wird insbesondere Cefuroxim empfohlen⁴⁹), Erythromycin (da es relativ schlecht plazentagängig ist⁸⁹) sowie die antimykotischen Mittel Nystatin und Clotrimazol.

Informationen liefert auch die Online Datenbank zur Arzneimitteltherapiesicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit, zur Verfügung gestellt vom Bundesministerium für Gesundheit.³⁶

4.5.2 Antibiotikaresistenz

Für Bakterien existieren neben chromosomal kodierten Primärresistenzen erworbene Resistenzen. Für deren Ausbildung sind Chromosomenmutationen oder Plasmide verantwortlich.⁸⁹

Gatermann definiert Resistenz als „die klinische Unwirksamkeit der Antibiotikatherapie“²⁴. Abhängig ist die In-Vivo-Empfindlichkeit besonders von den Wirkstoffkonzentrationen am Infektionsort. Die Komplexität der In-Vivo-Beziehungen beinhaltet die Schwierigkeit der Vorhersage der Wirksamkeit nach In-Vitro-Resistenzbestimmungen.

Tabelle 4.3: Risiko von Antibiotika in der Schwangerschaft, modifiziert nach Stille⁸⁹

Weitgehend unbedenklich (Gruppe 1,2) ¹	Sicherheit nicht erwiesen (Gruppe 4,5) ²	Pot. teratogen, embryotoxisch (Gruppe 6,7) ³	Potentiell fetotoxisch (Gruppe 8) ⁴
Penicillin G, V	Amphotericin B	Aminoglykoside	Aminoglykoside
Amoxicillin	Azithromycin	Choramphenicol	Chinolone
Mezlocillin	Aztreonam	Clarithromycin	Tetrazykline
Cephalosporine	Clavulansäure	Cotrimoxazol	
Erythromycin	Clindamycin	Flucytosin	
Fusidinsäure	Fluconazol	Griseofulvin	
	Fosfomycin	Itraconazol	
	Sulbactam	Ketoconazol	
	Tazobactam	Metronidazol	
	Piperacillin	Nitroimidazole	
	Roxithromycin	Nitrofurantoin	
	Imipenem	Rifampicin	
	Meropenem	Sulfonamide	
	Ertapenem	Trimethoprim	
	Teicoplanin		
	Vancomycin		

¹Kein Verdacht auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.

²Ausreichende Erfahrungen beim Menschen liegen nicht vor.

Im Tierversuch nicht embryotoxisch oder teratogen.

³Der Tierversuch ergab entsprechende Hinweise.

Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen.

⁴Es besteht ein fetotoxisches Risiko beim Menschen.

Die Resistenztestungen des Medizinischen Labors Rostock beinhalten routinemäßig die in *Kap. 3.5* genannten Antibiotika. Die Ergebnisse gelten gleichzeitig auch für andere Antibiotika der gleichen Familie. Diese Ableitungen sind in Abhängigkeit des Keims unterschiedlich.

Einen vergleichenden Überblick über die Resistenzsituation gibt *Tab. 4.4* nach Theuretzbacher et al.⁹⁰ Darin werden die Ergebnisse der Antibiogramme der Krankenhäuser in Berlin von 1997 (n=3871), erstellt durch das Institut für medizinische Diagnostik (IMD Berlin), mit den Ergebnissen dieser Arbeit verglichen (UFK 2006/2007, n=116).

Tabelle 4.4: Vergleich der Resistenzepidemiologien Berlin 1997 und Rostock 2006/07

Antibiotikum	Escherichia coli		Enterok./E. faecalis		S. aureus		β -hämolyt. Str./GBS	
	Berlin 1997 (n=1957)	UFK 2006/07 (n=18)	Berlin 1997 (n=914)	UFK 2006/07 (n=39)	Berlin 1997 (n=853)	UFK 2006/07 (n=6)	Berlin 1997 (n=264)	UFK 2006/07 (n=43)
Penicillin G	-	-	0	59	26	33	100	100
Oxacillin	-	-	0	-	98	100	99	100
Clindamycin	-	-	0	0	93	100	99	86
Ampicillin/Amoxicillin	57	61	99	100	26	33	100	100
Unacid®	87	61	99	100	98	100	100	100
Mezlocillin	67	62	99	97	26	33	100	100
Piperacillin	67	61	99	100	26	33	100	100
Tazobac®	99	72	99	100	98	100	100	100
Cefazolin	94	72	0	-	98	100	100	100
Cefotiam/ Cefuroxim	97	100	0	-	98	100	100	100
Ceftriaxon/ Cefotaxim	100	100	0	-	98	100	100	100
Ceftazidim	100	100	0	-	83	100	100	100
Gentamicin	94	94	2	-	87	100	1	2
Tobramycin	94	89	-	5	-	100	-	2
Imipenem	100	100	97	100	98	-	100	100
Meropenem	100	100	93	61	98	-	100	100
Vancomycin	-	-	100	100	100	100	100	100
Teicoplanin	-	-	100	100	100	100	100	100

Enterobakterien: Escherichia coli und Klebsiella pneumoniae

Enterobacteriaceae zeichnen sich durch eine schnelle Resistenzentwicklung aus, bedingt durch die Vielzahl von Spezies, deren verschiedene Habitate und Fähigkeiten zum Genaustausch.²⁴ Insbesondere betrifft das die β -Lactamaseproduktion, demnach können Enterobakterien zum Teil Resistenzen gegenüber Breitbandpenicillinen^{22,51} aufweisen. So werden z.B. Piperacillin, aber auch Cephalosporine der ersten Generation, inaktiviert.⁶⁵

Typische Vertreter sind die ampicillinresistenten Escherichia coli und Klebsiella pneumoniae, bei erhaltener Sensibilität gegenüber der Kombination mit β -Lactamase-Inhibitoren. Es kommen allerdings Stämme mit verminderter Empfindlichkeit gegen Inhibitorcombinationen und ältere Cephalosporine vor.^{45,87}

Sensibel sind Enterobakterien in der Regel unter anderem auf Cephalosporine, Cotrimoxazol und Chinolone.^{22,51} Wenn es sich jedoch um extended-spectrum β -Lactamasen (ESBL) handelt, wobei die überlicherweise betroffenen Spezies Escherichia coli und Klebsiella pneumoniae sind, werden zusätzlich zu Penicillinen auch Drittgenerationscephalosporine und Aztreonam gespalten. ESBL sind durch β -Lactamase-Inhibitoren inhibierbar.²⁴

Es ergab sich analog zu Gatermann²⁴ und Friese et al.²² eine 100 %ige Sensibilität auf Cephalosporine (außer Cefazolin - Cephalosporin der 1. Generation: zu 6 % resistent), Carbapeneme und Chinolone, (Tab. 5.3).

Bei den Aminoglykosiden war Amikacin zu 100 %, Gentamicin zu 94 % und Tobramycin zu 89 % sensibel. Cotrimoxazol zeigte, entgegen der Auffassung von Friese et al.²², bereits in 22 % der Fälle eine Resistenz, β -Lactam-Antibiotika und Kombinationen mit β -Lactamase-Inhibitoren waren nur in $\frac{2}{3}$ bis $\frac{3}{4}$ der Fälle wirksam.

In 78 % der Fälle lag eine Resistenz gegen Rifampicin und in 39 % der Fälle gegen Tetrazyklin vor.

Enterococcus faecalis

Häufig zeigen sich Enterokokken resistent gegenüber Penicillin.⁸⁹ Auch in dieser Untersuchung war Penicillin G nur in $\frac{2}{3}$ der Fälle wirksam, (Tab. 5.1).

Meropenem und Rifampicin waren ebenfalls in $\frac{2}{3}$ der Fälle wirksam, Erythromycin in $\frac{1}{3}$ der Fälle und Cotrimoxazol nur in 3 % der Fälle.

Natürliche Resistenzen liegen gegen Aminoglykoside, Clindamycin und Cephalosporine vor. In der Kontrolle konnte die in Tab. 4.4 vorliegende Resistenz gegen Tobramycin von 5 % nicht bestätigt werden. Wirksam ist Ampicillin und Piperacillin, sowie Imipenem.^{22,89} Das Ergebnis für Ampicillin ist mit großer

Wahrscheinlichkeit auch für Mezlocillin gültig⁹⁷, obwohl auch Kenntnisse über Resistenzen bei Sensibilität gegen Ampicillin existieren.⁵⁸

Auch in dieser Arbeit reagierte der Keim absolut sensibel auf Glykopeptide, Chinolone, Amoxicillin und Piperacillin einzeln und in Kombination mit β -Lactamase-Hemmern und Imipenem; annähernd 100 % sensibel auf Mezlocillin und Linezolid.

Bei *E. faecalis* finden sich Ampicillin- und Vancomycin-Resistenzen eher selten (<1 %).²⁴ Falls ein VRE vorliegt, sollte Linezolid gegeben werden.⁷²

Staphylococcus aureus

Im Gegensatz zu den Ausführungen von Friese et al.²² zur Resistenzsituation von *S. aureus*-Stämmen in Europa, (Tab. 4.5), zeigte sich eine 100 %ige Sensibilität für 87 % aller getesteten Antibiotika, z.B. auf Cephalosporine, β -Lactam-Antibiotika, Oxacillin (da β -lactamasestabil), Carbapeneme, Tetracycline, Linezolid, Clindamycin, Makrolide, Cotrimoxazol und Rifampicin.

Penicillin G war nur in $\frac{1}{3}$ der Fälle wirksam, entsprechend der Parallelresistenz gilt gleiches auch für Ampicillin, Mezlocillin und Piperacillin, (Tab. 5.5). Diese Resistenzen beruhen auf β -Lactamasen, von denen *S. aureus* vier verschiedene besitzt.²⁴

Die in Tab. 4.5 angegebene Resistenz gegen Erythromycin und Clindamycin wird durch RNA-Methylasen verursacht²⁴, diese Methylierung spielt offensichtlich an der UFK (noch) keine Rolle, wie die 100 %ige Sensibilität zeigt.

Oxacillin-Resistenzen von *S. aureus* beruhen auf der Bildung eines zusätzlichen penicillinbindenden Proteins, das Ergebnis des Antibiogramms kann auf alle verfügbaren β -Lactamantibiotika und β -Lactam/ β -Lactamase-Inhibitor-Kombinationen übertragen werden. Tobramycin und z.T. Amikacin sind bei nachgewiesener Gentamicinresistenz aufgrund eines bifunktionellen Enzyms, das diese Antibiotika inaktiviert, ebenfalls unwirksam.²⁴

Resistenzen gegen Glykopeptide werden beschrieben, sind allerdings insgesamt noch sehr selten, häufiger tritt eine verminderte Empfindlichkeit auf. Sie ist bedingt durch eine erhöhte Produktion von Peptidoglykanbausteinen, so wird Antibiotikum gebunden, ohne das es die Zellwandsynthese blockieren kann.²⁴

Streptokokken Serogruppe B

Eine peripartale Antibiotikaphylaxe erfolgt mit Penicillin oder Ampicillin, da GBS auf alle β -Laktam-Antibiotika empfindlich sind. Es bestätigte sich die

Tabelle 4.5: Resistenzen bei *S. aureus*, modifiziert nach Friese et al.²²

Antibiotikum	Anteil resistenter Stämme (%)	
	nach Friese et al.	eigene Ergebnisse
Penicillin	80	67
Oxacillin	20	0
Erythromycin	20	0
Clindamycin	10	0
Ciprofloxacin	15	0
Gentamicin	10	0
Amikacin	8	0
Fosfomycin	10	0
Rifampicin	10	0
Vancomycin	0	0
Mupirocin (lokal)	1	-
Linezolid	0	0

100 %ige Sensibilität gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen, Carbapenemen, Fluorchinolonen, Glykopeptiden, Rifampicin und Linezolid, (Tab. 5.6).

Bei Penicillinallergie ist Erythromycin¹¹ zu verwenden, allerdings weisen sowohl Gruppe-A- als auch B-Streptokokken eine 10 – 15 %ige Resistenz auf.²⁴ In dieser Arbeit lag sie für Erythromycin bei 12,5 % und für Clindamycin bei 14 %. Diese Häufigkeiten liegen leicht über den von Lütke Volksbeck gemachten Beobachtungen von 4,9 % gegen Clindamycin und 8,2 % gegen Erythromycin (n=390; 2006).⁴⁷

Gegen Tetrazyklin sind GBS in 70 % der Fälle resistent, gegen Cotrimoxazol zu annähernd 100 %. Gegen Aminoglykoside (als Einzelsubstanz) liegt eine natürliche Resistenz vor. Die vorliegende Resistenz gegen Gentamicin und Tobramycin von jeweils 2 %, Tab. 4.4, konnte in der Kontrolle nicht bestätigt werden.

4.5.3 Kalkulierte Antibiotikagabe

Die tokolytische Therapie kann die Schwangerschaft durchschnittlich nur um 2-7 Tage verlängern⁹. Daher nimmt die Therapie der mütterlichen Infektion als Hauptursache der Frühgeburt einen hohen Stellenwert ein.

Die ökonomische Bedeutung dieses Aspekts ist nicht zu vernachlässigen. Die kurz- und langfristige Morbidität der Frühgeborenen verursacht verglichen mit Reifgeborenen 10-mal so hohe Kosten im stationären Bereich.^{10,95} Das betrifft

Tabelle 4.6: ELBW und VLBW: Mortalität und Morbidität

Geburtsgewicht (g)	Mortalität (%) ¹⁴	Überleben ohne Behinderung (%) ⁷¹
< 500	82	fehlende Datenlage
500 - 599	62	67
600 - 699	41	61
700 - 799	29	54
800 - 899	14	62
900 - 999	14	63
1000 - 1499	7	89 - 94 ⁷⁶

besonderes die Frühgeburten <33 SSW (Geburtsgewicht <2000g) mit sehr hoher Morbidität und Mortalität, (Tab. 4.6). Die Kosten der neonatologischen Versorgung steigen, je niedriger die SSW, sprunghaft an⁴² und potenzieren sich bei Frühgeborenen <1000g⁸⁸.

Nur etwa 40 % der Kinder <26 SSW zeigen keine groben morphologischen Defekte im Schädelsonogramm.¹⁵ Ab 27 SSW (Geburtsgewicht >1000g) überlebt ein hoher Anteil der Frühgeborenen ohne wesentliche Beeinträchtigung.¹

Um das Risiko für eine Frühgeburt zu senken, wird an der UFK bei jeder Patientin mit drohender Frühgeburt eine kalkulierte Antibiotikatherapie, d. h. ex juvantibus, mit 3x2 g Baypen[®] über 3 Tage durchgeführt.

Diese routinemäßige Antibiotikagabe wird allerdings kontrovers diskutiert, die aktuellen AWMF-Leitlinien (Nr. 015/025) empfehlen sie bei vorzeitiger Wehentätigkeit und intakter Fruchtblase aus dem alleinigen Grund der Prävention der Frühgeburt nicht.

Die ORACLE II-Studie³⁸ untermauert diese Auffassung, eine standardmäßige Gabe von Antibiotika bei vorzeitiger Wehentätigkeit ohne vorzeitigem Blasensprung oder Zeichen einer klinischen Infektion wird von den Autoren nicht empfohlen. Gonçalves et al.²⁷ publizierten 2002 ebenfalls, dass für die Standardantibiotikagabe bei drohender Frühgeburt und intakter Fruchtblase kein Benefit bezüglich der Schwangerschaftsdauer, der Rate an Chorioamnionitis und an neonataler Sepsis gezeigt werden konnte, wohl aber bei Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung.

Bestätigt wird diese Ansicht durch die ORACLE I-Studie³⁷. Für Erythromycin konnte nachgewiesen werden, dass dessen Anwendung bei Frauen mit frühem vorzeitigem Blasensprung mit einer Verlängerung der Schwangerschaft, einer verringerten Surfactant-Behandlung beim Neugeborenen, einer verringerten Sauerstoffpflichtigkeit im Alter von 28 Tagen und mehr, weniger schweren so-

nografisch festgestellten zerebralen Auffälligkeiten und weniger positiven Blutkulturen assoziiert war. Eine Verlängerung der Schwangerschaftsdauer wurde auch bei Co-Amoxiclav (250mg Amoxicillin + 125mg Clavulansäure) und Co-Amoxiclav plus Erythromycin festgestellt, jedoch wird es wegen der assoziierten signifikant höheren Rate an nekrotisierenden Enterokolitiden der Neugeborenen nicht routinemäßig empfohlen.

Die generelle Antibiotikagabe birgt zudem die Gefahr der Veränderung der Resistenzlage. In Großbritannien kam es zu einem Anstieg der Erythromycin-Resistenzen von GBS von 6,6 % (2002) auf 11,2 % (2006)^{30,67}, allerdings ist eine Verbindung zwischen erhöhtem Einsatz von Erythromycin in der Geburtshilfe und dieser Tatsache rein spekulativ.

Weiterhin nehmen die Risiken für das Auftreten schwererer Komplikationen, wie der Zerebralparese bei den Neugeborenen, zu. Dieser Fakt wurde in der ORACLE Children Study II³⁹ aufgedeckt; Kinder von Frauen mit drohender Frühgeburt ohne vorzeitigem Blasensprung, die eine standardmäßige Antibiotikagabe erhalten hatten, wiesen häufiger eine Zerebralparese auf als Kinder von Müttern ohne Antibiotikagabe.

In der ORACLE Children Study I⁴⁰ konnte kein Vorteil in Entwicklung und Verhalten bei Kindern von Müttern mit drohender Frühgeburt und vorzeitigem Blasensprung, die Antibiotika (Erythromycin oder Co-Amoxiclav) statt Placebo erhalten hatten, festgestellt werden.

Außerdem wurde in dieser Arbeit nur bei 10 % der Patientinnen, die mit drohender Frühgeburt aufgenommen wurden, tatsächlich eine Infektion nachgewiesen. Somit wurden 90 % der Frauen durch die kalkulierte Antibiotikagabe unnötig behandelt und 40 500 EUR unnötig ausgegeben. Zusätzlich ist zu bedenken, dass weniger als die Hälfte der Erreger sensibel auf Baypen[®] reagiert, was das Kosten-Nutzen-Verhältnis weiter verschlechtert. Dem gegenüber stehen die Kosten von 5 000 - 68 000 EUR⁸⁵ für eine einzige Frühgeburt.

Antibiotika müssen zukünftig gezielter und auf die individuelle Situation angepasst verordnet werden, um die Nachteile des übermäßigen Gebrauchs so gering wie möglich zu halten. Die Erkenntnis des – wenn auch geringen – Benefits von Erythromycin bei der Therapie der drohenden Frühgeburt mit vorzeitigem Blasensprung führte zu einem unkritischem Einsatz von Antibiotika. Unter Beachtung der Nichtempfehlung durch die aktuelle Studienlage, möglicher Nachteile des Neugeborenen, der Resistenzentwicklung wegen zu kurzer Therapiedauer und nicht zuletzt den enormen Antibiotikakosten sind deshalb in Zukunft weitere Fragen bezüglich der Therapie der drohenden Frühgeburt in Verbindung mit dem routinemäßigen Einsatz von Antibiotika zu diskutieren.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit gelangten 1576 Frauen, die 2006/2007 an der UFK Rostock entbunden hatten und zuvor mit drohender Frühgeburt stationär behandelt wurden, zur Auswertung. Die Ergebnisse der zervikovaginalen Abstriche und der Resistenztestungen wurden analysiert. Patientinnen mit drohender Frühgeburt und Erregernachweis wurden gegenüber denen ohne Erregernachweis bezüglich Patientinnencharakteristik, Schwangerschaftsverlauf und kindlichen Daten verglichen. Es erfolgte eine Kosten-Nutzen-Analyse der Antibiotikatherapie.

Frühgeburlichkeit Bei einer Gesamtgeburtenszahl von 4800 betrug die Frühgeburtenrate an der UFK Rostock, einem Perinatalzentrum LEVEL 1, 13,8 % (n=663).

Hauptursache der Frühgeburlichkeit ist mit 40 % eine intrauterine Infektion der Mutter. Eine Vermeidung ist kaum möglich, deshalb müssen Früherkennung, z.B. durch vaginale pH-Selbstmessungen, und Behandlung Hauptziele der Betreuung der Schwangeren sein. Die kalkulierte Gabe von Antibiotika bei drohender Frühgeburt ohne vorzeitigem Blasensprung und ohne klinische Zeichen einer Infektion ist aus ökonomischer Sicht und wegen der gravierenden Nachteile (Resistenzentwicklung und das Auftreten schwerer Komplikationen wie der Zerebralparese oder der nekrotisierenden Enterokolitis beim Kind) stark in Frage zu stellen. Sie scheint bei ausreichendem Zeitfenster bis zum Eingang der Antibiogrammergebnisse (pH < 4,5, ausreichende Zervixlänge, höhere SSW) nicht indiziert.

Risikofaktoren Die Untersuchung der Risikofaktoren in Assoziation zum sozioökonomischen Status erbrachte für Patientinnen mit drohender Frühgeburt und Erregernachweis gegenüber denen ohne Erregernachweis einen signifikanten Unterschied in der geburtshilflichen Anamnese, d. h. im Nikotinkonsum, bei Multigravidität sowie bei Zustand nach Abruptio und Abort. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Schwangerschaftsverlauf (Dauer des präpartalen Aufenthalts, Art und Dauer der Therapie, Gestationsdauer, Geburtsmodus) und hinsichtlich der kindlichen Daten (Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften, Geburtsgewicht der Frühgeborenen, pH-Wert des Nabelarterienbluts, Basenexzeß, Apgar-Wert).

Gründe für diese signifikanten Unterschiede werden im sozialökonomischen Status des Patientinnenguts und im gleichzeitigen Vorliegen mehrerer Risikofaktoren, die eine drohende Frühgeburt bedingen, gesehen, z.B. ist eine Infektion häufig Folge gesundheitsschädigenden Verhaltens (Nikotinabusus, ungeschützte Sexualkontakte).

Keimspektrum Bei 10,1 % der Patientinnen (159 Frauen), die mit drohender Frühgeburt stationär aufgenommen wurden, war der zervikovaginale Keimabstrich positiv. Es wurde in 23 % der Fälle *Candida albicans*, in 21 % *Gardnerella vaginalis*, in 18 % Streptokokken Serogr.B und in 12 % *Enterococcus faecalis* nachgewiesen. Bei den Mischinfektionen fanden sich besonders häufig *Bacteroides spec.* mit *Gardnerella vaginalis* (18 % der Zweifachinfektionen) sowie *Bacteroides spec.* mit *Candida albicans* und *Gardnerella vaginalis* (21 % der Dreifachinfektionen).

Antibiotikaempfindlichkeit Nach den Ergebnissen dieser Arbeit haben sich Erregerspektrum und Resistenzlage gegenüber früheren Publikationen nicht wesentlich verändert. Die Wirksamkeit der Antibiotika ist in den meisten Fällen gegeben, einige Erreger zeigen eine schnelle Rekolonisation. Der Anstieg der Frühgeburtenrate ist vorrangig durch andere Gründe, wie die Zunahme von prämaturnen Mehrlingsgeburten durch die Reproduktionsmedizin, zu erklären. Bei nachgewiesener Infektion kann durch Antibiotika ein Benefit bezüglich des Schwangerschaftsverlaufs erreicht werden, deshalb ist das Ergebnis des Antibiogramms von besonderer Bedeutung für den Therapieerfolg.

Streptokokken Serogr.B waren u. a. zu 100 % empfindlich gegenüber Penicillinen, β -Lactamase-Inhibitoren, Cephalosporinen und Carbapenemen.

Enterococcus faecalis reagierte u. a. sensibel auf Amoxicillin und Piperacillin einzeln und in Kombination mit β -Lactamase-Inhibitoren sowie Imipenem und Mezlocillin. Penicillin G und Meropenem waren in $\frac{2}{3}$ der Fälle wirksam.

Staphylococcus aureus wies eine 100 %ige Sensibilität für 87 % aller getesteten Antibiotika auf, z.B. auf Cephalosporine, β -Lactamase-Inhibitoren und Oxacillin. Mezlocillin war in 50 % der Fälle wirksam.

Für Enterobakterien ergab sich eine 100 %ige Sensibilität auf Cephalosporine und Carbapeneme.

Therapie Obwohl Frühgeburtslichkeit für 50 % der perinatalen Morbidität und für 70 % der perinatalen Mortalität verantwortlich ist, ist die kausale Therapie nicht zufriedenstellend geklärt.

Die Gesamtkosten der Antibiotikagaben an der UFK für 2006/2007 betragen rund 52 000 EUR, davon entfielen 86 % auf die kalkulierte Therapie.

Literaturverzeichnis

- [1] Ahner R, Kohlhauser Chr, Bikas D, Rabl M, Langer M, Pollak A, Husslein P. Grenzen der fetalen Lebensfähigkeit und Konsequenzen für das geburtshilfliche Management. *Geburtsh Frauenheilk* 2000. 60: 20-25
- [2] Ancel PY, Bréart G. Epidemiologie und Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit. 2000. *Gynäkologie* 106: 1162-1170
- [3] Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A, Das A, VanDorsten JP, Caritis St, Thurnau G, Miodovnik M, Roberts J, McNellis D. The preterm prediction study: Association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 183: 662-668
- [4] Andrews JI, Diekema DJ, Hunter SK, Rhomberg PR, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV. Group B streptococci causing neonatal bloodstream infection: Antimicrobial susceptibility and serotyping results from SENTRY centers in the western hemisphere. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 859-862
- [5] Aucott JN, Fayen J, Grossnicklas H, Morrisey A, Lederman MM, Salato RA. Invasive infection with *Saccharomyces cerevisiae*. Report of three cases and review. *Rev Infect Dis* 1990. 12: 406-411
- [6] Bakketeig LS, Hoffman HJ, Harley EE. The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive births. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 1086-1103
- [7] Basso O, Olsen J, Christensen K. Low birthweight and prematurity in relation to paternal factors: a study of recurrence. 1999. *Int J Epidemiol* 28: 695-700
- [8] Beinder E. Drohende Frühgeburt. *Z Gynäkologie* 2006; 39: 299-310
- [9] Beinder E, Vetter K. Tokolyse bei vorzeitiger Wehentätigkeit. *Gynäkologie* 2007. 40: 279-289
- [10] Bergmann RL, Dudenhausen JW. Prädiktion und Prävention der Frühgeburt. *Gynäkologie* 2003. 36: 391-402
- [11] Bolz M, Friese K, Kühn J, Mylonas I, Spallenberg B. B13 Weibliche Geschlechtsorgane. In: Marre R, Mertens T, Trautmann M (Hrsg.). *Klinische Infektiologie*, Elsevier GmbH, Urban & Fischer, 2. Auflage, 2008. 559-577

- [12] Breckwoldt M. Mutter und Kind nach der Geburt. In: Pfeleiderer A, Breckwoldt M, Martius G (Hrsg.). Gynäkologie und Geburtshilfe. Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York, 4. Auflage, 2001. 448
- [13] Brimil N, Barthell E, Heindricks U, Kuhn M, Lütticken R, Spellerberg B (2006): Epidemiology of Streptococcus agalactiae colonization in Germany. Int J Med Microbiol 296: 39-44
- [14] Committee of Newborn Infants, Jap. Ped. Assoc-Ross-Conference Washington 1994
- [15] Cooke RWI. Improved outcome for infants at the limits of viability. 1996. Eur J Pediatr 155: 665-667
- [16] Cotch MF, Pastorek JG 2nd, Nugent RP, Hillier SL, Gibbs RS, Martin DH, Eschenbach DA, Edelman R, Carey JC, Regan JA, Krohn MA, Klebanoff MA, Rao AV, Rhoads GG. Trichomonas vaginalis associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. 1997. Sex Transm Dis 24: 353-360
- [17] Czaika V, Tietz HJ, Schmalreck A, Sterry W, Schultze D. Resistenzbestimmungen bei Erregern chronisch rezidivierender Vaginalkandidosen als Voraussetzung für eine effektive Therapie. Mycoses 2000; 43 (Suppl. 2): 45-50
- [18] Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen. Stand August 2008. 3 Pränatal- und Geburtsmedizin, 3.2 Infektionen in Schwangerschaft und Geburtshilfe, 3.2.4 Prophylaxe der Neugeborenenensepsis - frühe Form - durch Streptokokken der Gruppe B. AWMF 024/020 (S1)
- [19] Elsner P, Martius J. (Hrsg.). Bacterial vaginosis. Vulvovaginitis. New York, 1993; Marcel Dekker, 345-364
- [20] Eppel W. Die isthmozervikale Insuffizienz. Gynäkologe 1995; 28: 175-180
- [21] Eschenbach DA. Ureaplasma urealyticum and premature birth. 1993. Clin Infect Dis 17 Suppl 1: S100-106
- [22] Friese K, Schäfer A, Hof H. Infektionskrankheiten in Gynäkologie und Geburtshilfe. Berlin, Heidelberg: Springer, 2003
- [23] Friese K, Dudenhausen JW, Kirschner W, Schäfer A, Elkeles T. Risikofaktoren der Frühgeburt und ihre Bedeutung für Prävention und Gesundheitsförderung - Eine Analyse auf der Grundlage des BabyCare-Programms. Gesundheitswesen 2003. 65: 477-85
- [24] Gattermann S. Erkennung von bakteriellen Resistenzmechanismen in der täglichen Diagnostik. Z Mikrobiologie 17. Jg. 2007

- [25] Ghannoum MA, Rice LB. Antifungal agents: Mode of action, mechanism of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 501-517
- [26] Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. 2000. *N Engl J Med* 342: 1500-1507
- [27] Gonçalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002. 8(1):3-13
- [28] Gonzalez-Rodriguez A, Vaz CP, Tavares CB, Costa de Oliveira S, Silva S, Mardh PA, Martinez de Oliveira J. Antifungal activity of vaginal diamines on *Candida* species. *Mycoses* 2001. 44 (Suppl. 1): 35
- [29] Hällgren A, Abednazari H, Ekdahl, Hanberger H, Nilsson M, Samuelsson A, Svensson E, Nilsson LE. Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci in intensive care units in Sweden evaluated by different MIC breakpoint systems. *J Antimicrob Chemother* 2001. 48 (1): 53-62
- [30] Health Protection Agency. Health protection report. Nov 16, 2007; 1: 9. <http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2007/hpr4607.pdf> (accessed Sept 10, 2008)
- [31] Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, Cotch MF, Edelman R, Pastorek JG 2nd, Rao AV, Carey C, Klebanoff M. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. 1995. *N Engl J Med* 333: 1737-1742
- [32] Hoyme UB. Rationale und rationelle Therapie der Bakteriellen Vaginose. *Geburtsh Frauenheilk* 2007. 67: 290-292
- [33] Hoyme UB, Bäumlner AC, Donath EM. Nachweis von *Chlamydia trachomatis* bei Schwangeren und Neugeborenen. *Archives of Gynecology and Obstetrics* Volume 242, Numbers 1-4, März 1987.
- [34] Hoyme U: Rationelle Therapie genitaler Infektionen. *Geburtsh Frauenheilk* 2003. 63: R93-R112
- [35] Hoyme UB, Schwalbe N, Saling E. Die Effizienz der Thüringer Frühgeburtenvermeidungsaktion 2000 wird durch die Perinatalstatistik der Jahre 2001 - 2003 bestätigt. 2005. *Geburtsh Frauenheilk* 65: 284-288
- [36] <http://www.arzneimittel-in-der-schwangerschaft.de>
- [37] Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, for the ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. 2001. *Lancet* 357: 979-988

- [38] Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, for the ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. 2001. *Lancet* 357: 989-94
- [39] Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, Taylor DJ. Childhood outcomes following the prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7 years follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008; published online Sept 18. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61203-9
- [40] Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, Taylor DJ. Childhood outcomes following the prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7 years follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008; published online Sept 18. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61202-7
- [41] Kiechle M (Hrsg.). *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Urban & Fischer, München 2006; 28.4 Entzündungen des inneren Genitales, 491
- [42] Kiss H, Petricevic L, Husslein P, Breitenecker G. Infection Screening and Preterm Delivery: The Effects of a Pathologic Vaginal Flora on the Course of Pregnancy. Interim Report. *Geburtsh Frauenheilk* 2002. 62: 762-767
- [43] Kramer MS, Platt R, Yang H, Joseph KS, Wu Wen S, Morin L, Usher RH. Secular trends in preterm birth: a hospital-based cohort study. *JAMA* 1998. 28021: 1849-1854
- [44] Lang JM, Lieberman E, Cohe A. A comparison of risk factors for preterm labour and term small-for-gestational-age birth. 1996. *Epidemiology* 7: 769-776
- [45] Livermore DM. beta-Lactamases: quantity and resistance. *Clin Microbiol Infect* 1997. 3 (4): 10-19
- [46] Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. 1999. *J Perinat Med* 27: 5-12
- [47] Lütke Volksbeck U. Antibiotikaresistenz von *S. agalactiae* Molekulargenetische Grundlagen, Sero- und Genotypisierung. 2007. Dissertation. Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Med. Fakultät. URN: urn:nbn:de:bsz:25-opus-28569
- [48] Lumley J. How important is social class a factor in preterm birth? 1997. *Lancet* 349: 1040-1041
- [49] Manka W, Solowiow R, Okrzeja D. Assessment of infant development during an 18-month follow-up after treatment of infections in pregnant women with cefuroxime axetil. *Drug Safety* 2000. 22: 83-88
- [50] Mardh PH, Nervikova N, Dykes AC, Herbst A. Prevalence of *Candida* in relation to vaginal flora changes during the latter part of pregnancy. *Mycoses* 2002. 45 (Suppl. 2): 38
- [51] Marre R, Mertens T, Trautmann M (Hrsg.). *Klinische Infektiologie*, Elsevier GmbH, Urban & Fischer, 2. Auflage, 2008. 301-302, 437, 524, 1135-1136

- [52] Marre R. Chlamydia trachomatis. In: Marre R, Mertens T, Trautmann M (Hrsg.). Klinische Infektiologie, Elsevier GmbH, Urban & Fischer, 2. Auflage, 2008. 552/553
- [53] Martius J. Hämolysierende Streptokokken der Gruppe B in der Geburtshilfe. 1994. Der Frauenarzt 35: 268-270
- [54] Martius J, Hoyme UB. Bakterielle Vaginose in Gynäkologie und Geburtshilfe. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.; 2006
- [55] Martius J. Infektionen. In: Martius G, Rath W: Praxis der Frauenheilkunde, Band 3: Geburtshilfe und Perinatalogie. 1998. Thieme: Stuttgart, New York, 304-339
- [56] Mattison DR, Damus K, Fiore E, Petrinie J, Alter C. Preterm delivery: a public health perspective. 2001. Paediatr Perinat Epidemiol 15 Suppl. 2: 7-16
- [57] Mendling W. Vaginose, Vaginitis, Zervizitis und Salpingitis. Berlin, Heidelberg: Springer, 2. Auflage, 2006; 4 Bakterielle Infektionen, 21-52; 8 Vulvovaginalkan-didose, 69-143
- [58] Metzidie E, Manolis EN, Pournaras S, Sofianou D, Tsakris A. Spread of an unusual penicillin- and imipenem-resistant but ampicillin-susceptible phenotype among Enterococcus faecalis clinical isolates. J Antimicrob Chemother 2006. 57: 158-160
- [59] Mitchel TF, Pearlman MD, Chapman RL, Bhatt-Mehta V, Faix RG. Maternal and transplacental pharmacokinetics of cefazolin. Obstet Gynecol 2001; 98: 1075-1079
- [60] MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Multicen-tre Randomized Trial of Cervical Cerclage. Br J Obstet Gynaecol. 1993. 100: 516-523
- [61] Für die intensivere Auseinandersetzung mit dieser Anfragesprache wird auf die weiterführende Literatur verwiesen (z.B. „MySQL 5: Einführung, Program-mierung, Referenz“ von Michael Kofler, Addison-Wesley-Verlag, München; 1. Auflage, 2007).
- [62] Nielsen H, Stenderup J, Brunn B. Fungemia with Saccaromyceae. Report of four cases and review of the literature. Scand J Infect Dis 1990. 22: 581-584
- [63] Niemann D. Die vaginale Kolonisation mit Candidaarten unter besonderer Be-rücksichtigung von Candida dubliniensis. Eine prospektive Studie. Dissertation, Charite Berlin 2005
- [64] Obladen M. Das untergewichtige Neugeborene. In: Obladen M, Maier RF (Hrsg.). Neugeborenenintensivmedizin Evidenz und Erfahrung. Berlin, Heidel-berg: Springer, 7. Auflage, 2006. 1-20

- [65] Panwalker AP, Trager GM, Porembski PE. Klebsiella species: antimicrobial susceptibilities, bactericidal kinetics, and in vitro inactivation of beta-lactam agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1980. 18: 877-81
- [66] Peacock JL, Bland JM, Anderson R. Preterm delivery: effect of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. 1995. *BMJ* 311: 531-535
- [67] Pearson A. Pyogenic and non-pyogenic streptococcal bacteraemias, England, Wales, and Northern Ireland: 2004. *CDR Weekly* 2004; 15: 4
- [68] Pereira L, Culhane J, McColum K, Agnew K, Nyirjesy P. Variation in microbiologic profiles among pregnant women with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005. 193: 746-751
- [69] Petricevic L, Witt A. The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. Accepted 10 July 2008. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.01882.x
- [70] Pfleiderer A nach Vorgaben von Martius G. 26 Regelwidrige und pathologische Geburt. In: Pfleiderer A, Breckwoldt M, Martius G (Hrsg.). *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York, 4. Auflage, 2001. 400-435
- [71] Piecuch RE, Leonard CH, Cooper BA, Sehring SA. Outcome of extremely low birth weight infants (500 to 999 grams) over a 12-year period. 1997. *Pediatrics* 100: 633-639
- [72] Podbielski A. Enterokokken. In: Marre R, Mertens T, Trautmann M (Hrsg.). *Klinische Infektiologie*, Elsevier GmbH, Urban & Fischer, 2. Auflage, 2008. 526-528
- [73] Raio L. Screeninguntersuchungen auf eine drohende Frühgeburt. *Z Gynäkologie* 2002. 35: 661-664; DOI 10.1007/s00129-002-1212-6
- [74] Regan JA, Chao S, James SL (1981) Premature rupture of membranes, preterm delivery, and group B streptococcal colonisation of mothers. *Am J Obstet Gynecol* 141: 184-186
- [75] Romero R, Gomez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labour and delivery. 2001. *Paediatr Perinat Epidemiol* 15 (Suppl): 41-56
- [76] Robertson NRC *Textbook of Neonatology*. 3rd edition Churchill Livingstone, 1998. 467
- [77] Saling E, Schreiber M. Laktobazillen-Schutzsystem bei Schwangeren - effiziente Vermeidung von Frühgeburten durch Früherkennung von Störungen. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2005. 209: 128-134
- [78] Schäfer C, Spielmann H, Vetter K. *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*. Stuttgart: Urban & Fischer Verlag, 6. Auflage, 2001

- [79] Schmidt M, Renner-Lützkendorf H. Operativer Behandlungsansatz zur Vermeidung von Spätaborten und frühen Frühgeburten. *Die Hebamme* 2004. 17: 51-54
- [80] Schneider H, Spätling L. 25 Frühgeburt: pränatale und intrapartale Aspekte. In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM (Hrsg.). *Die Geburtshilfe*. 3. Auflage. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2006: 461-495
- [81] Schneider H, Naiem A, Malek A, Hanggi W. Etiologic classification of premature labor and its importance for prevention. 1994. *Geburtsh Frauenheilkd* 54: 12-19
- [82] Schnell JD. Soor bei Schwangeren und Neugeborenen. In: Hartung J, Lubach D (Hrsg.) *Mykosen*. Thieme, Stuttgart 1975, 59-66
- [83] Semlow K. Eine prospektiv-randomisierte, placebokontrollierte Doppel-Blind-Studie und retrospektiver Vergleich zur Untersuchung des Einflusses oral verabreichter Lactobazillen und Bifidobakterien auf die drohende Frühgeburt. 2008. Dissertation. Universität Rostock, Med. Fakultät
- [84] Shellhaas CS, Iams JD. Ambulatory management of preterm labor. 1998. *Clin Obstet Gynecol* 41: 491-502
- [85] Siegmund-Schulze E. für die Kaufmännische Krankenkasse: Modellvorhaben zur Reduktion der Frühgeburtslichkeit durch pH-Selbstmessung der Frau. Vortrag bei einer Pressekonferenz in Berlin am 27.11.2003. In: Saling E, Schreiber M. *Laktobazillen-Schutzsystem bei Schwangeren - effiziente Vermeidung von Frühgeburten durch Früherkennung von Störungen*. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2005. 209: 128-134
- [86] Sobel JD, Schmidt C, Meriwether C. Long-term follow-up of patients with bacterial vaginosis treated with oral metronidazole and topical clindamycin. *J Infect Dis* 1993; 167: 783-784
- [87] Soriano F, C Ponte, Santamaria M, Jimenez-Arriero M. Relevance of the inoculum effect of antibiotics in the outcome of experimental infections caused by *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 1990. 25: 621-627
- [88] St. John EB, Nelson KG, Cliver SP, Bishnio RR, Goldenberg RL. Cost of neonatal care according to gestational age at birth and survival status. *Am J Obstet Gynecol* 2000. 182: 170-175
- [89] Stille W, Brodt HR, Groll AH, Just-Nübling G. *Antibiotika-Therapie, Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung*. Schattauer Verlag, 11. Auflage, 2005
- [90] Theuretzbacher U, Seewald, M (Hrsg.): *Mikrobiologie im klinischen Alltag. Erreger, Diagnostik, Therapie*. Stuttgart: Kohlhammer, 1999. Anhang, 450-451
- [91] Thieme C. Geburtshilfe in Bayern - Frühgeburt. Ergebnisse der BPE. *Der Frauenarzt* 1992. 33: 877-882

-
- [92] Trexler MF, Fraser TG, Jones MP. Fulminant pseudomembranous colitis caused by clindamycin phosphate vaginal cream. *Am J Gastroenterol* 1997. 92: 2112-2113
- [93] Varner MW, Esplin MS. Current understanding of genetic factors in preterm birth. *BJOG* 2005. 112: 28-31
- [94] Ventura SJ, Martin JA, Curtin SC, Menacker F, Hamilton BE. Births: final data for 1999. 2001. *Nat Vital Stat Rep* 49: 1-100
- [95] von Loewenich V. Grenzen der Behandlung Frühgeborener. Ökonomische Aspekte. 1996. *Kinderarzt* 27: 135-143
- [96] Waites KB, Katz B, Schelonka, RL. Mycoplasmas and Ureaplasmas as neonatal pathogens. 2005. *Clin Microbiol Rev* 18: 757-789
- [97] Weinstein MP, Mirrett S, Kannangara S, Monahan J, Harrell LJ, Wilson AC, Reller LB. Multicenter evaluation of use of penicillin and ampicillin as surrogates for in vitro testing susceptibility of enterococci to imipenem. *J Clin Microbiol* 2004. 42: 3747-51

Anhang

Auflistung der Mischinfektionen

- Zweifachinfektion:
 - 2 x Bacteroides spec. und Candida albicans;
 - 4 x Bacteroides spec. und Enterococcus faecalis;
 - 8 x Bacteroides spec. und Gardnerella vaginalis;
 - 3 x Bacteroides spec. und Streptokokken Serogr. B;
 - 2 x Candida albicans und Escherichia coli;
 - 2 x Candida albicans und Enterococcus faecalis;
 - 1 x Candida albicans und Candida glabrata;
 - 7 x Candida albicans und Gardnerella vaginalis;
 - 1 x Candida albicans und Streptokokken Serogr. B;
 - 1 x Candida glabrata und Gardnerella vaginalis;
 - 1 x Candida glabrata und Streptokokken Serogr. B;
 - 3 x Chlamydia trachomatis und Gardnerella vaginalis;
 - 2 x Escherichia coli und Enterococcus faecalis;
 - 2 x Escherichia coli und Streptokokken Serogr. B;
 - 1 x Enterococcus faecalis und Klebsiella pneumoniae;
 - 3 x Enterococcus faecalis und Streptokokken Serogr. B;
 - 1 x Gardnerella vaginalis und Mycoplasma hominis (> 10 000 KBE);
 - 1 x Saccharomyces cerevisiae und Streptokokken Serogr. B;
- Dreifachinfektion:
 - 3 x Bacteroides spec., Candida albicans und Gardnerella vaginalis;
 - 1 x Bacteroides spec., Candida albicans und Enterococcus faecalis;
 - 1 x Bacteroides spec., Escherichia coli und Gardnerella vaginalis;
 - 1 x Bacteroides spec., Enterococcus faecalis und Streptokokken Serogr. B;
 - 1 x Bacteroides spec., Gardnerella vaginalis und Staphylococcus aureus;
 - 1 x Bacteroides spec., Gardnerella vaginalis und Streptokokken Serogr. B;
 - 1 x Candida albicans, Chlamydia trachomatis und Gardnerella vaginalis;
 - 1 x Candida albicans, Klebsiella pneumoniae und Enterococcus faecalis;
 - 1 x Candida albicans, Streptokokken Serogr. A und Streptokokken Serogr. B;
 - 1 x Citrobacter koseri, Escherichia coli und Enterococcus faecalis;
 - 1 x Escherichia coli, Enterococ. gallinarium (Gr. D) und Ureaplasma urealyticum

(< 10 000 KBE);

1 x *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis* und Streptokokken Serogr. B;

- Vierfachinfektion:

1 x *Bacteroides spec.*, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* und Streptokokken Serogruppe B;

1 x *Bacteroides spec.*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis* und *Staphylococcus aureus*;

1 x *Bacteroides spec.*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis* und Streptokokken Serogruppe B;

1 x *Bacteroides spec.*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* (< 10 000 KBE) und *Mycoplasma hominis* (> 10 000 KBE);

- Fünffachinfektion:

1 x *Bacteroides spec.*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* und Streptokokken Serogruppe B.;

1 x *Bacteroides spec.*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* und Streptokokken Serogruppe B

Resistenztabellen

Tabelle 5.1: Resistenzlage Enterococcus faecalis

Enterococcus faecalis			
Antibiotikum	sensibel	resistent	intermediär
Teicoplanin	100 %		
Vancomycin	100 %		
Ciprofloxacin	100 %		
Moxifloxacin	100 %		
Piperacillin/Tazobactam	100 %		
Ampicillin/ Sulbactam	100 %		
Amoxicillin	100 %		
Piperacillin	100 %		
Imipenem	100 %		
Piperacillin/ Sulbactam	97 %		3 %
Mezlocillin	97 %	3 %	
Linezolid	95 %		5 %
High-level-Gentamicin	92 %	8 %	
Fosfomycin	85 %	11 %	4 %
Meropenem	61 %	26 %	13 %
Rifampicin	59 %	28 %	13 %
Penicillin G	59 %	41 %	
Erythromycin	33 %	28 %	38 %
Tetrazyklin	21 %	80 %	
Cotrimoxazol	3 %	97 %	
Clindamycin		100 %	
Amikacin		100 %	
Tobramycin		100 %	

Tabelle 5.2: Resistenzlage Enterococcus faecium

Enterococcus faecium			
Antibiotikum	sensibel	resistent	intermediär
High-level-Gentamicin	100 %		
Linezolid	100 %		
Vancomycin	100 %		
Teicoplanin	100 %		
Levofloxacin	100 %		
Norfloxacin	100 %		
Moxifloxacin	80 %		20 %
Ciprofloxacin	60 %		40 %
Fosfomycin	50 %		50 %
Ampicillin/ Sulbactam	20 %	60 %	20 %
Amoxicillin	20 %	80 %	
Mezlocillin	20 %	80 %	
Piperacillin/Tazobactam	20 %	60 %	20 %
Piperacillin	20 %	80 %	
Piperacillin/ Sulbactam	20 %	80 %	
Erythromycin		20 %	80 %
Tetrazyklin	20 %	80 %	
Rifampicin	20 %	80 %	
Imipenem	20 %	80 %	
Meropenem		80 %	20 %
Cotrimoxazol		100 %	
Clindamycin		100 %	
Amikacin		100 %	
Tobramycin		100 %	
Penicillin G		100 %	

Tabelle 5.3: Resistenzlage Escherichia coli

Escherichia coli			
Antibiotikum	sensibel	resistent	intermediär
Cefotiam	100 %		
Cefotaxim	100 %		
Ceftazidim	100 %		
Cefpodoxim - Proxetil	100 %		
Ceftriaxon	100 %		
Cefuroxim	100 %		
Imipenem	100 %		
Meropenem	100 %		
Ertapenem	100 %		
Ciprofloxacin	100 %		
Moxifloxacin	100 %		
Amikacin	100 %		
Fosfomycin	100 %		
Gentamicin	94 %		6 %
Tobramycin	89 %	6 %	6 %
Cotrimoxazol	78 %	22 %	
Piperacillin/ Sulbactam	78 %	6 %	17 %
Piperacillin/Tazobactam	72 %		28 %
Cefazolin	72 %	6 %	22 %
Mezlocillin	62 %	23 %	15 %
Amoxicillin	61 %	39 %	
Ampicillin/ Sulbactam	61 %	39 %	
Piperacillin	61 %	28 %	11 %
Tetrazyklin	56 %	39 %	6 %
Rifampicin	22 %	78 %	

Tabelle 5.4: Resistenzlage *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae			
Antibiotikum	sensibel	resistent	intermediär
Cefuroxim	100 %		
Cefotiam	100 %		
Cefotaxim	100 %		
Ceftriaxon	100 %		
Ceftazidim	100 %		
Cefpodoxim - Proxetil	100 %		
Imipenem	100 %		
Meropenem	100 %		
Ertapenem	100 %		
Gentamicin	100 %		
Amikacin	100 %		
Tobramycin	100 %		
Ciprofloxacin	100 %		
Moxifloxacin	100 %		
Cotrimoxazol	100 %		
Cefazolin	80 %		20 %
Piperacillin/ Sulbactam	80 %		20 %
Piperacillin/Tazobactam	80 %		20 %
Fosfomycin	67 %	33 %	
Rifampicin	67 %	33 %	
Ampicillin/ Sulbactam	60 %	40 %	
Mezlocillin	50 %	25 %	25 %
Piperacillin	40 %		60 %
Tetrazyklin	40 %	20 %	40 %
Amoxicillin		100 %	

Tabelle 5.5: Resistenzlage Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus			
Antibiotikum	sensibel	resistent	intermediär
Cefuroxim	100 %		
Cefotaxim	100 %		
Ceftriaxon	100 %		
Cefazolin	100 %		
Cefotiam	100 %		
Ceftazidim	100 %		
Cefpodoxim - Proxetil	100 %		
Oxacillin	100 %		
Ampicillin/ Sulbactam	100 %		
Piperacillin/ Sulbactam	100 %		
Piperacillin/Tazobactam	100 %		
Ertapenem	100 %		
Gentamicin	100 %		
Amikacin	100 %		
Tobramycin	100 %		
Ciprofloxacin	100 %		
Moxifloxacin	100 %		
Vancomycin	100 %		
Teicoplanin	100 %		
Linezolid	100 %		
Clindamycin	100 %		
Erythromycin	100 %		
Tetrazyklin	100 %		
Cotrimoxazol	100 %		
Rifampicin	100 %		
Fusidinsäure	100 %		
Fosfomycin	100 %		
Mezlocillin	50 %	50 %	
Penicillin G	33 %	67 %	
Amoxicillin	33 %	67 %	
Piperacillin	33 %	67 %	

Tabelle 5.6: Resistenzlage Streptokokken Serogruppe B

Streptokokken Serogruppe B			
Antibiotikum	sensibel	resistent	intermediär
Penicillin G	100 %		
Piperacillin	100 %		
Piperacillin/ Sulbactam	100 %		
Piperacillin/Tazobactam	100 %		
Amoxicillin	100 %		
Ampicillin/ Sulbactam	100 %		
Oxacillin	100 %		
Mezlocillin	100 %		
Cefuroxim	100 %		
Cefotaxim	100 %		
Ceftriaxon	100 %		
Ceftazidim	100 %		
Cefotiam	100 %		
Cefazolin	100 %		
Cefpodoxim - Proxetil	100 %		
Imipenem	100 %		
Meropenem	100 %		
Ertapenem	100 %		
Moxifloxacin	100 %		
Ciprofloxacin	100 %		
Rifampicin	100 %		
Linezolid	100 %		
Vancomycin	100 %		
Teicoplanin	100 %		
Erythromycin	87,5 %	12,5 %	
Clindamycin	86 %	14 %	
Fosfomycin	82 %	18 %	
Tetrazyklin	28 %	70 %	2 %
Cotrimoxazol	2 %	98 %	
Amikacin		100 %	
Gentamicin		100 %	
Tobramycin		100 %	