

Aus der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock  
Direktor: Prof. Dr. med. habil. Bernd Gerber

**Neonatale early onset Infektion bei maternaler  
B-Streptokokken-Besiedlung in der Schwangerschaft:  
Analyse geburtshilflicher Risikofaktoren zur Vermeidung der EOD**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von  
Franziska Lilli Schöpa

Rostock, Juni 2010

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

1. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Bernd Gerber  
Universitäts-Frauenklinik Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Christian Plath  
Universitäts-Kinder- und Jugendklinik Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Roland Sudik  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Neubrandenburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 29.03.2011

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>4</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1 B-Streptokokken und Schwangerschaft	5
1.2 Neonatale Infektion	6
1.3 Epidemiologie und Risikofaktoren	8
1.4 Intrapartale Antibiotikaprohylaxe	9
1.5 Zielsetzung	10
<b>2 Patientengut und Methodik</b>	<b>11</b>
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>17</b>
3.1 Maternale Anamnese	19
3.2 Schwangerschaftsverlauf	21
3.3 Entbindung	24
3.4 Neonatale Daten	31
3.5 Zusammenfassung geburtshilflicher Risikofaktoren	37
<b>4 Diskussion</b>	<b>38</b>
4.1 Methodenkritik	38
4.2 Maternale GBS-Kolonisation	38
4.3 Early onset Infektion	39
4.4 Anamnestische Risikofaktoren	41
4.5 Schwangerschaftsverlauf	42
4.6 Vorzeitige Entbindung	44
4.7 Peripartale Risikofaktoren	46
4.8 Intrapartale Antibiose	48
4.9 Neonatales Outcome	51
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>53</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	<b>55</b>
<b>7 Anhang</b>	<b>67</b>
<b>Thesen</b>	<b>74</b>
<b>Danksagung</b>	<b>76</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>77</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>78</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiose
BV	bakterielle Vaginose
CRP	C-reaktives Protein
E. coli	Escherichia coli
ED	Erstdiagnose
EOD	early onset Erkrankung
FG	Frühgeburt/Frühgeborenes
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
GBS	Gruppe B Streptokokken
IL	Interleukin
KI	Konfidenzintervall
KNS	koagulasenegative Staphylokokken
LOD	late onset Erkrankung
MW	arithmetischer Mittelwert
nk	nicht bekannt
ns	nicht signifikant
OIA	Optischer Immunoassay
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PPROM	prolongierter früher vorzeitiger Blasensprung
PPROM	früher vorzeitiger Blasensprung
PROM	vorzeitiger Blasensprung
RG	Reifgeburt/Reifgeborenes
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
sp.	Spezies
SSW	Schwangerschaftswoche/-n post menstruationem
Tbl.	Tablette
U1	Neugeborenen-Erstuntersuchung
U2	Neugeborenen-Basisuntersuchung 3.-10. Lebenstag
VT	Vaginaltablette

# 1 Einleitung

*Streptococcus agalactiae*, aufgrund der Antigenmerkmale den Streptokokken der serologischen Gruppe B nach Lancefield (GBS) zuzuordnen, ist morphologisch ein grampositiver, runder, kettenbildender Aerobier. Es existieren 9 verschiedene Serotypen. Bei Anzucht auf Schafsblutagar zeigt sich eine klare Hämolysezone um jede Kolonie ( $\beta$ -hämolisierende Streptokokken), welche zumeist schwächer ausgeprägt ist als die der Serogruppe A (*Beers 2007*).

## 1.1 B-Streptokokken und Schwangerschaft

B-Streptokokken kolonisieren den unteren Gastrointestinaltrakt mit konsekutiver Ausbreitung im Urogenitaltrakt, wobei bei Schwangeren Besiedlungsraten von 10-30 % nachgewiesen wurden (*Regan et al. 1991*). Die GBS-Kolonisierung verläuft unabhängig von einer antibiotischen Behandlung transient, chronisch oder intermittierend. Sie kann neben einer in 2-4 % auftretenden Infektion der ableitenden Harnwege selten auch Chorioamnionitis, Endometritis und Sepsis verursachen, bleibt zumeist aber klinisch inapparent (*Yancey et al. 1994*). Diskutiert wird ein erhöhtes Risiko für vorzeitige Wehentätigkeit; die B-Streptokokken-Besiedlung gilt aber nicht als direkte Frühgeburtsursache (*Valkenburg-van den Berg et al. 2009*).

Die Bedeutung der GBS-Kolonisation Schwangerer erkannte man in den 70er Jahren, als Infektionen durch B-Streptokokken mit bis zu 50 %igem fatalen Ausgang als Hauptursache neonataler Morbidität und Mortalität identifiziert werden konnten (*Franciosi et al. 1973*).

Die vertikale Übertragung kann nach Aszension bereits intrauterin erfolgen. B-Streptokokken zeigen eine hohe Adhärenz zum Chorionepithel (*Winram et al. 1998*). Nach Penetration der Eihäute oder vorzeitigem Blasensprung führt die Aspiration infizierten Fruchtwassers beim Feten zu intrauterinem Fruchttod, konnataler Pneumonie oder Sepsis. Weiterhin verursacht die Exposition des Kindes während der Passage des Geburtskanals neben einer Infektion häufiger eine asymptomatische neonatale Kolonisation von Haut und Schleimhäuten.

## 1.2 Neonatale Infektion

Zu unterscheiden ist eine frühe Form (early onset) von einer Spätform (late onset) der neonatalen Infektion.

Die early onset Erkrankung (EOD) des Neugeborenen ist zwar selten, aber häufig dramatisch verlaufend und vital bedrohlich. Die Definition der EOD ist nicht einheitlich. Während von einigen Autoren der Erkrankungsbeginn innerhalb der ersten 72 Lebensstunden festgelegt wird (*Cohen-Wolkowicz et al. 2009; Dutta et al. 2010; Friedman et al. 2000; Malek et al. 2005; Puopolo et al. 2005; Sankar et al. 2008; Stoll et Hansen 2003; Velaphi et al. 2003*), ist in anderen Quellen die Manifestation der EOD bis zum 6. Lebenstag definiert (*Adair et al. 2003; Berardi et al. 2007; Bromberger et al. 2000; Colbourn et al. 2007; Fluegge et al. 2006; Heath et al. 2009; Hyde et al. 2002; Moore et al. 2003; Oddie et Embleton 2002; Phares et al. 2008; Pinto et al. 2003; Rentz et al. 2004; Schrag et al. 2002a; Schrag et al. 2006*). Die Transmission der Erreger erfolgt ascendierend intrauterin oder subpartal. Klinisch zeigen die Kinder zumeist innerhalb einiger Stunden post partum unspezifische Symptome einer systemischen Infektion (*AWMF 2006c*):

- Veränderungen des Hautkolorits und Temperaturinstabilität,
- Störungen der Atmung (Apnoe, Dyspnoe, Tachypnoe, thorakale Einziehungen, Stöhnen),
- Störungen des Kreislaufs (verlängerte Rekapillarierungszeit, arterielle Hypotonie, Tachykardie),
- neurologische Symptome (Hypotonie, Lethargie oder Hyperexzitabilität, Berührungsempfindlichkeit, Krampfanfälle),
- intestinale Störungen (Trinkunlust, geblähtes Abdomen, Erbrechen),
- Stoffwechselveränderungen (Hyper- oder Hypoglykämien, metabolische bzw. respiratorische Azidose, Laktatanstieg).

Häufig entwickelt sich das Vollbild einer Pneumonie oder Sepsis, seltener tritt die Infektion als Meningitis, Arthritis oder Osteomyelitis in Erscheinung. Infolge der EOD können neurologische Langzeitschäden resultieren. Bei häufig fulminant verlaufendem Geschehen kann der Tod des Kindes eintreten (*Fluegge et al. 2006*).

Die seltenere late onset Infektion (LOD) manifestiert sich nach ein bis vier Lebenswochen, bei GBS-Erkrankung bis zum 3. Lebensmonat (*Berardi et al. 2007; Cohen-Wolkowicz et al. 2009; Colbourn et al. 2007; Fluegge et al. 2006; Friedman et al. 2000; Glasgow et al. 2005; Heath et al. 2009; Phares et al. 2008; Schrag et al.*

2000). Sie zeigt einen eher prolongierten Verlauf und wird durch eine postnatale Übertragung der Erreger des maternalen anogenitalen Spektrums verursacht.

Hiervon abzugrenzen ist die nosokomiale Infektion, von der besonders Frühgeborene <32+0 SSW bzw. Kinder mit einem Geburtsgewicht <1500 g betroffen sind. Die Erkrankung beginnt nach 72 Stunden und wird begünstigt durch intensivmedizinische invasive Maßnahmen (*Craft et Finer 2001; Stoll et Hansen 2003*). Einige Autoren gebrauchen die Begriffe LOD und nosokomiale Infektion synonym (*Stoll et al. 2005*).

Die Bestätigung des Infektionsverdachtes erfolgt durch Laboruntersuchungen (CRP, Interleukine, Differentialblutbild) und den Versuch des direkten Erregernachweises, je nach Klinik mittels Ohr-, Nasen-, Augen- oder Rachenabstriches, in der Blut- oder Urinkultur, im Tracheal- oder Magensekret bzw. im Liquorpunktat.

Unter den laborchemischen Parametern haben Interleukine (IL-6, IL-8) die höchste Sensitivität in der Initialphase einer bakteriellen Infektion. Das CRP steigt erst nach 12-24 Stunden an und hat bei Infektionsbeginn nur eine geringe Sensitivität bei hoher Spezifität. Wegen seiner niedrigen Spezifität hat das Differentialblutbild eine geringe diagnostische Wertigkeit, die Bestimmung von Procalcitonin ergibt keine verlässlicheren Informationen als das CRP. Die höchste Sensitivität bei gleichzeitig hoher Spezifität im gesamten Verlauf einer Infektion hat zurzeit die Kombination von IL-6 oder IL-8 mit CRP (*AWMF 2006c*).

Bei erstem klinischen Verdacht ist frühzeitig eine kalkulierte intravenöse antibiotische Therapie indiziert. Streptokokken der Serogruppe B dominieren vor *E. coli* als Erreger der early onset Sepsis, seltener sind *Staphylococcus aureus*, Listerien und Anaerobier als Verursacher zu identifizieren. Nach vorausgegangener antibiotischer Behandlung der Mutter und bei Frühgeborenen ist mit *Enterobacter sp.*, Klebsiellen, *Pseudomonas sp.* oder ampicillinresistenten *E. coli* zu rechnen. Die kalkulierte Therapie sollte also unter Beachtung der nosokomialen Keime mit den klinikspezifischen Resistenzen diese Erreger erfassen, daher existiert keine einheitliche und verbindliche Empfehlung für eine bestimmte Antibiotikakombination. B-Streptokokken sind generell ampicillinsensitiv, dagegen zeigen *E. coli*-Stämme zunehmend Resistenzen gegen Penicillin und seine Derivate, teilweise auch gegenüber Aminoglykosiden (*Friedmann et al. 2000*). Listerien und Enterokokken werden von Cephalosporinen nicht erfasst.

Die Dauer der Therapie des Neonaten variiert entsprechend der Empfehlung der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (*AWMF 2006c*):

- bei initial klinischem Verdacht ohne Bestätigung der Infektion maximal 2 Tage,
- bei klinisch blandem Verlauf ohne Erregernachweis über 5-7 Tage,
- bei Sepsis mit positiver Blutkultur bis hin zu 10 Tagen.
- Eine Meningitis wird je nach Klinik 2-3 Wochen behandelt.

### 1.3 Epidemiologie und Risikofaktoren

Die Inzidenz der neonatalen GBS-Erkrankung betrug in den USA vor Einführung einer intrapartalen Antibiotikaprophylaxe in den 90er Jahren 1,8 Fälle pro 1000 Lebendgeborene mit einem Verhältnis der frühen Form zur late onset Erkrankung von 80:20 (1,5 versus 0,35 Fälle auf 1000 Geburten). Die kindliche Mortalität wird mit bis zu 6 % angegeben (*Zangwill et al. 1992*). Nachdem 1996 die Konsensusleitlinien der amerikanischen Fachgesellschaften eine generelle Empfehlung zur risiko- oder screeningbasierten Antibiotikagabe sub partu gaben, konnte ein Rückgang des Auftretens der EOD um 65-80 % verzeichnet werden: von 1,7 (1993) auf 0,6/1000 Lebendgeborene (1998) (*Schrag et al. 2000*), im Jahr 2003 sogar auf 0,31. Das Auftreten der Spätform der Infektion bleibt allerdings unbeeinflusst, so dass sich das Verhältnis mittlerweile auf 50:50 verschoben hat (*CDC 2009*).

In Deutschland liegt die kalkulierte Inzidenz der GBS-Sepsis gesamt bei 0,47/1000 Lebendgeborene mit einem Verhältnis EOD/LOD von 60:40, die Letalität bei 4 %. Reifgeborene Kinder sind mit 80 % von der early onset Sepsis am häufigsten betroffen (*Fluegge et al. 2006*). Allerdings liegt die Rate der klinischen GBS-Infektion bei Neugeborenen um den Faktor 5-10 höher, da nur etwa in 10-20 % eine positive Blutkultur nachweisbar ist (*AWMF 2008*). Bei B-Streptokokkennachweis dominiert in Nordamerika und Europa Serotyp III (*Bürckstümmer 2006*).

Als risikoe erhöhend für das Auftreten der Frühform der GBS-Infektion Neugeborener wurden folgende Faktoren etabliert (*Schuchat et al. 1996*):

- Entbindung vor vollendeter 37. SSW,
- Fieber sub partu  $\geq 38$  °C,
- Blasensprung  $\geq 18$  Stunden,
- Nachweis von GBS im Ano-Genitalbereich zum Zeitpunkt der Entbindung,
- GBS-Bakteriurie in aktueller Schwangerschaft,
- vorausgegangene Geburt eines GBS-infizierten Kindes.



## 1.4 Intrapartale Antibiotikaprofylaxe

Beim selektiven risikobezogenen Vorgehen zur Vermeidung der EOD erfolgt eine peripartale Antibiotikagabe beim Vorliegen einer oder mehrerer der angeführten Faktoren. Demgegenüber steht das generelle Screening mittels eines kombinierten Abstriches von Introitus vaginae und Anorektum und anschließender bakteriologischer Kultur zwischen 35+0 und 37+0 SSW. Zu diesem Zeitpunkt kann bereits eine Aussage zum GBS-Kolonisierungsstatus am errechneten Termin gemacht werden (*Boyer et al. 1983*).

Nachdem in Nordamerika aufgrund einer 50 %igen Effektivitätserhöhung bei der Vermeidung der Frühform der GBS-Sepsis das generelle Screening (*Money et Dobson 2004; Schrag et al. 2002a*) eingeführt wurde, wird seither auch in Deutschland die Durchführung dieser Maßnahme empfohlen (*AWMF 2008*). Der flächendeckenden Einführung steht allerdings entgegen, dass dieses Screening bis dato nicht Gegenstand der Mutterschaftsrichtlinien ist und daher nicht von den gesetzlichen Krankenkassen finanziert wird (*G-BA 2009*).

Entsprechend der aktuellen Leitlinie (*AWMF 2008*) sollte eine intrapartale Antibiotikaprofylaxe bei positivem GBS-Screening zwischen 35+0 und 37+0 SSW sowie bei unbekanntem GBS-Status und dem Vorliegen mindestens einem der angeführten Risikofaktoren (Frühgeburt <37+0 SSW, Blasensprung  $\geq 18$  Stunden bzw. mütterlichem Fieber  $\geq 38$  °C sub partu) erfolgen. Bei Vorliegen eines negativen Kulturergebnisses innerhalb von 5 Wochen vor der Geburt kann unabhängig von den 3 Risikofaktoren auf die Prophylaxe verzichtet werden, ebenso bei primärer Schnittentbindung (ohne Wehentätigkeit oder vorzeitigen Blasensprung) und positivem Kulturergebnis. Patientinnen mit einer GBS-Bakteriurie während der Schwangerschaft und nach Geburt eines Kindes mit GBS-Infektion erhalten in jedem Fall eine Antibiotikagabe unter der Geburt, so dass in diesen Fällen auf das Screening verzichtet werden kann. Bei symptomlosen Schwangeren ohne Wehentätigkeit sollte zum Zeitpunkt des GBS-Nachweises keine antibiotische Behandlung durchgeführt werden, da die Rekolonisierungsrate bei Geburt bis zu 70 % beträgt (*Schrag et al. 2000*).

Die peripartale Antibiotikaprofylaxe erfolgt bei bisher fehlender Resistenzentwicklung mit Penicillin intravenös von Beginn der Wehentätigkeit oder dem Zeitpunkt des Blasensprunges an bis zur Entbindung:

- Penicillin G (Mittel der 1. Wahl) einmalig 5 Mio E, dann 4stündlich 2,5 Mio E,
- alternativ Ampicillin einmalig 2 g, dann 4stündlich 1 g,
- alternativ Cefazolin einmalig 2 g, dann 8stündlich 1 g (oder äquivalentes Cephalosporin),
- alternativ Clindamycin 900 mg 8stündlich (möglichst nur bei Cephalosporinunverträglichkeit).

Die größte Effektivität zur Vermeidung der neonatalen GBS-Infektion besteht bei Beginn der Gabe des Antibiotikums mindestens 4 Stunden vor der Geburt (*Cueto et al. 1998*).

## 1.5 Zielsetzung

Das primäre Studienziel der vorliegenden Untersuchung an der Universitätsfrauenklinik Rostock war, die Bedeutung einer GBS-Kolonisation in der aktuellen Schwangerschaft für das maternale und neonatale Outcome zu bestimmen.

Sekundäre Studienziele waren folgende Aspekte:

- Wie hoch ist der Anteil der ohne Screening detektierten Patientinnen mit GBS-Kolonisation in der aktuellen Schwangerschaft an der Gesamtgeburtenszahl?
- Wie häufig ist die neonatale EOD mit und ohne B-Streptokokkennachweis in diesem Risikokollektiv?
- Welche Einflüsse haben anamnestische maternale Faktoren und der Schwangerschaftsverlauf auf eine Infektion des Neugeborenen?
- Wie ist der Geburtsverlauf bei perinataler Infektion im Vergleich zu Neugeborenen ohne EOD charakterisiert?
- Welche Bedeutung hat die Anwendung und die Dauer der antibiotischen Prophylaxe im untersuchten Kollektiv?

Tertiäre Studienziele waren die Analyse des geburtshilflichen Managements einschließlich dessen kritischer Beurteilung sowie die vergleichende Charakterisierung des neonatalen Outcomes.

## 2 Patientengut und Methodik

Anhand der klinikinternen Datenerfassungssysteme konnten aus sämtlichen Geburten der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2007 die Patientinnen mit der Diagnose bzw. dem Risikofaktor „B-Streptokokkeninfektion in der Schwangerschaft“ (ICD-10-Diagnoseschlüssel O23.5 + B95.1!)\* ermittelt werden.

Eingeschlossen wurden alle Patientinnen, bei denen in der aktuellen Gravidität bis unmittelbar peripartal (+/- 7 Tage) mittels zervikovaginalen Abstriches und bakteriologischer Kultur oder in der Urinkultur der Nachweis von B-Streptokokken erfolgte. Die Diagnostik war entweder durch den betreuenden Gynäkologen durchgeführt und entsprechend im Mutterpass dokumentiert worden oder im Rahmen eines stationären Aufenthaltes in der UFK Rostock erfolgt.

Laut der in diesem Zeitraum gültigen Dienstanweisung sollten alle Frauen mit nachgewiesener GBS-Kolonisation in der aktuellen Schwangerschaft unabhängig vom Zeitpunkt der Diagnose eine peripartale Antibiotikaprophylaxe erhalten, da in Ermangelung eines generellen Screenings zum geburtsnahen Besiedlungsstatus meist keine Aussage gemacht werden konnte. Des Weiteren kam die risikobasierte Strategie zur Vermeidung der neonatalen GBS-Sepsis zur Anwendung.

Die neonatale EOD war definiert als Erkrankung des Neugeborenen mit einem Beginn innerhalb der ersten 72 Stunden (bzw. 6 Lebenstage für die GBS-EOD) und mindestens einer der folgenden Diagnosen:

- perinatale Infektion (nicht näher bezeichnet),
- Sepsis,
- Pneumonie,
- Meningitis.

Bei Vorhandensein klinischer Symptome einer systemischen Infektion erfolgte die Bestätigung durch Laborveränderungen und/oder bildgebender Diagnostik bzw. den Nachweis pathogener Keime. Die Diagnose wurde durch einen Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunktbezeichnung Neonatologie gestellt.

Bei einer Sepsis handelt es sich streng genommen um eine systemische Entzündungsreaktion mit Erregernachweis im Blut. Da dies meistens nicht gelingt, erfolgt die Diagnosestellung zumeist klinisch und laborchemisch. In vorliegender Untersuchung wurde daher die Bezeichnung „Sepsis“ vermieden.

\* O23.5 Infektionen des Genitaltraktes in der Schwangerschaft  
B95.1! Streptokokken Gruppe B als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind

Unter allen Geburten im Untersuchungszeitraum an der Universitätsfrauenklinik war bei 303 Frauen eine GBS-Besiedlung dokumentiert. Bei 9 Entbindungen handelte es sich um Zwillingsschwangerschaften. Zur Auswertung gelangten alle detektierten 312 Mutter-Kind-Paare. Im Rahmen der retrospektiven Kohortenstudie wurden aus den Krankenakten die in Tabelle 2.1 bis 2.4 angeführten Parameter erhoben.

Die erhobenen Daten wurden tabellarisch zusammengeführt, zur besseren Vergleichbarkeit kategorisiert und analysiert. Zur statistischen Prüfung der nicht normalverteilten Mittelwertsdifferenzen gelangte der Mann-Whitney-U-Test, für den Vergleich kategorialer Kriterien der Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. der exakte Fisher-Test (bei erwarteten Häufigkeiten pro Feld  $n < 5$ ) zur Anwendung. Ein zweiseitiges Signifikanzniveau  $\alpha < 0,05$  wurde als statistisch signifikant interpretiert. Die Angabe des unadjustierten relativen Risikos bei Vorhandensein eines Merkmals in der Vierfelderanalyse erfolgte zu rein deskriptiven Zwecken. Auf eine multivariate Analyse wurde verzichtet, da die Detektion unabhängiger Risikofaktoren in vorliegender Untersuchung bei relativ geringer Fallzahl nicht primäres Studienziel war.

Die statistische Beratung erfolgte durch das Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung der Universität Rostock.

**Tab. 2.1** Erhobene Parameter der maternalen Anamnese

	<b>Kategorien</b>
Alter (a)	<18 18-35 >35
Parität	1 2 ≥3
Anzahl vorausgegangener Aborte/Abruptiones	1 2 ≥3
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	<18,5 18,5-24,9 25,0-29,9 30,0-34,9 35,0-39,9 ≥40,0
Präkonzeptionelle GBS-Besiedlung	ja nein
Nikotinabusus (Zigaretten/die)	0 1-5 6-10 ≥11

**Tab. 2.2** Erhobene Parameter des Schwangerschaftsverlaufes

	<b>Kategorien</b>
Zeitpunkt der GBS-Erstdiagnose (SSW)	perikonzeptionell +/- 14 d ≤14+6 15+0-23+6 24+0-31+6 32+0-36+6 ≥37+0 peripartal +/- 7 d keine Angabe
Therapie der GBS-Erstdiagnose	ja (Medikament) nein keine Angabe
Begleitkolonisationen/-infektionen	ja (Erreger) nein
Kontrollabstrich	ja (GBS +/-) nein
Frühgeburtsbestrebungen (vorzeitige Wehen, Zervixinsuffizienz)	ja nein
Therapie der drohenden Frühgeburt (Tokolyse, Antibiose)	ja (Medikament) nein

**Tab. 2.3** Erhobene Parameter der Entbindung

	<b>Kategorien</b>
Schwangerschaftsdauer (SSW)	24+0-27+6 28+0-31+6 32+0-36+6 ≥37+0
Intervall GBS-Erstdiagnose - Entbindung (Wochen)	≤1 >1-5 >5
Entbindungsmodus	spontan Sectio caesarea primäre Sectio sekundäre Sectio vaginal operativ Forcepsentbindung Vakuumentextraktion
Geburtsdauer (h)	0 (primäre Sectio) <4 ≥4-<12 ≥12
Vorzeitiger Blasensprung	ja nein
PPROM	ja (Prolongationsintervall) nein
Intervall Blasensprung-Geburt (h)	0 (primäre Sectio) <6 ≥6-<18 ≥18
Fruchtwasserfarbe	klar grün blutig
Subpartale Antibiose	ja (Medikament) nein
Intervall Antibiose-Geburt (h)	0 <4 ≥4-<24 ≥24
Fieber sub partu	≥38,0 °C 37,0-37,9 °C nein
Puerperalinfektion (Endo[myo]metritis, Sepsis, Fieber ≥38,0 °C)	ja nein
Plazentahistologie	ja      unauffällig Asphyxie Chorioamnionitis nein

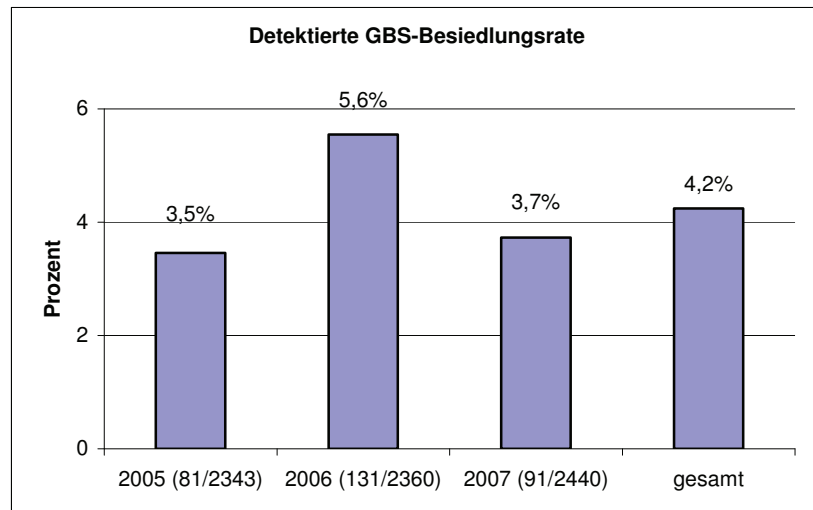
**Tab. 2.4** Erhobene Parameter des Neugeborenen

	<b>Kategorien</b>
Mehrling	ja nein
Gewicht (g)	<1000 ≥1000-<1500 ≥1500-<2500 ≥2500
Größe (cm)	
Gewichtspersentile nach Voigt	<10. 10.-90. >90.
Nabelarterien-pH	≥7,30 7,20-7,29 ≤7,19
Basenexzess	
Apgar-Score 1'	8-10 5-7 ≤4
Apgar-Score 5'	8-10 5-7 ≤4
Apgar-Score 10'	8-10 5-7 ≤4
CRP ≤6. Lebenstag (mg/l)	≤3 >3-10 >10
IL-6 ≤6. Lebenstag (pg/ml)	≤10 >10-50 >50
U1	unauffällig respiratorische Störung sonstiges
U2	unauffällig respiratorische Störung sonstiges
Morbidität (Diagnosen)	
Abstrichdiagnostik	ja (Lokalisation, Erreger) steril Keimnachweis nein
Outcome (bei Demissio bzw. bei Wiedervorstellung im 1. LJ)	keine Residuen Exitus Residuen



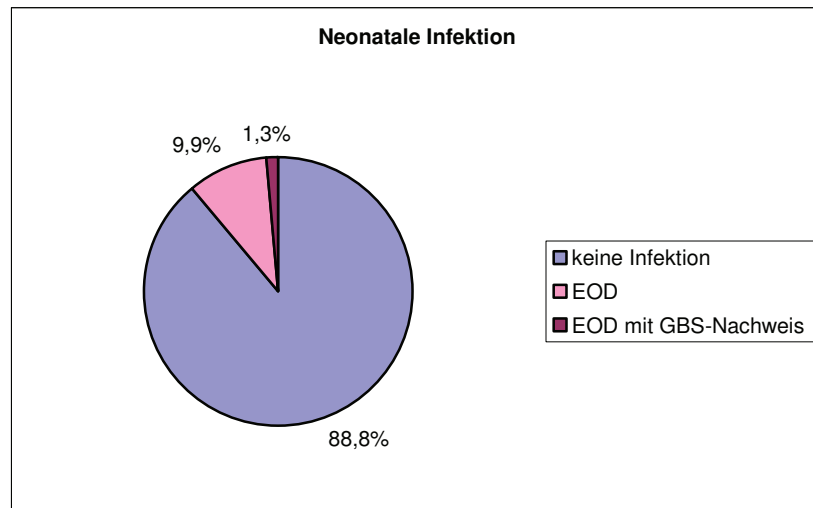
### 3 Ergebnisse

Der Nachweis einer GBS-Besiedlung in der aktuellen Schwangerschaft ohne Screening erfolgte im Untersuchungszeitraum bei 303 Geburten. Bei einer Gesamtgeburtenzahl von 7143 in der Universitätsfrauenklinik betrug die detektierte Besiedlungsrate 4,2 % (Abb. 3.1).



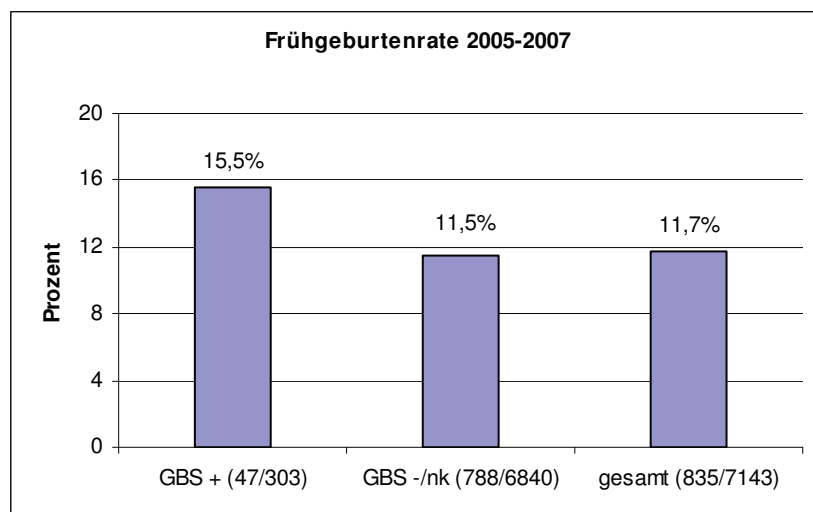
**Abb. 3.1** Anteil der Frauen mit nachgewiesener GBS-Besiedlung bezogen auf die Zahl der Geburten (gesamt n=303/7143)

Unter den 303 Geburten waren 9 Zwillingschwangerschaften, so dass die Gesamtzahl der Neugeborenen 312 betrug. Die klinische Frühform einer perinatalen systemischen Infektion wurde bei 35 der 312 Kinder diagnostiziert. Somit lag die Rate der klinischen EOD im untersuchten Kollektiv bei 11,2 %. Der Nachweis von B-Streptokokken im neonatalen Infektionskollektiv gelang in 4 Fällen (11,4 % der Infektionen) (Abb. 3.2). Sämtliche Blutkulturen waren negativ. In den untersuchten Jahren 2005-2007 waren weitere 4 Kinder, deren Mütter einen unbekanntem oder negativen GBS-Status unter der Geburt hatten, an einer systemischen EOD mit B-Streptokokkennachweis erkrankt. Somit lag die Inzidenz im Klinikkollektiv bei 1,10/1000 Lebendgeborene.



**Abb. 3.2** Anteil der neonatalen early onset Infektion mit und ohne Nachweis von GBS im untersuchten Kollektiv (n=312)

Die Frühgeburtenrate im Kollektiv der GBS-besiedelten Schwangeren betrug 15,5 %. Im Untersuchungszeitraum lag der FG-Anteil bei unbekanntem oder negativem maternalen B-Streptokokken-Status im gesamten Klinikkollektiv bei 11,5 % (Abb. 3.3).



**Abb. 3.3** Frühgeburtenrate bei Müttern mit positivem und negativem/nicht bekanntem GBS-Status ( $p=0,034$ )

Die sich anschließende vergleichende Analyse bei 312 Mutter-Kind-Paaren mit Diagnose einer GBS-Kolonisation in der aktuellen Schwangerschaft stellt das Kollektiv der klinischen early onset Erkrankung (unabhängig vom Erreger) der Gruppe ohne neonatale Infektion gegenüber, im Folgenden als „EOD“ und „keine EOD“ bezeichnet.

### 3.1 Maternale Anamnese

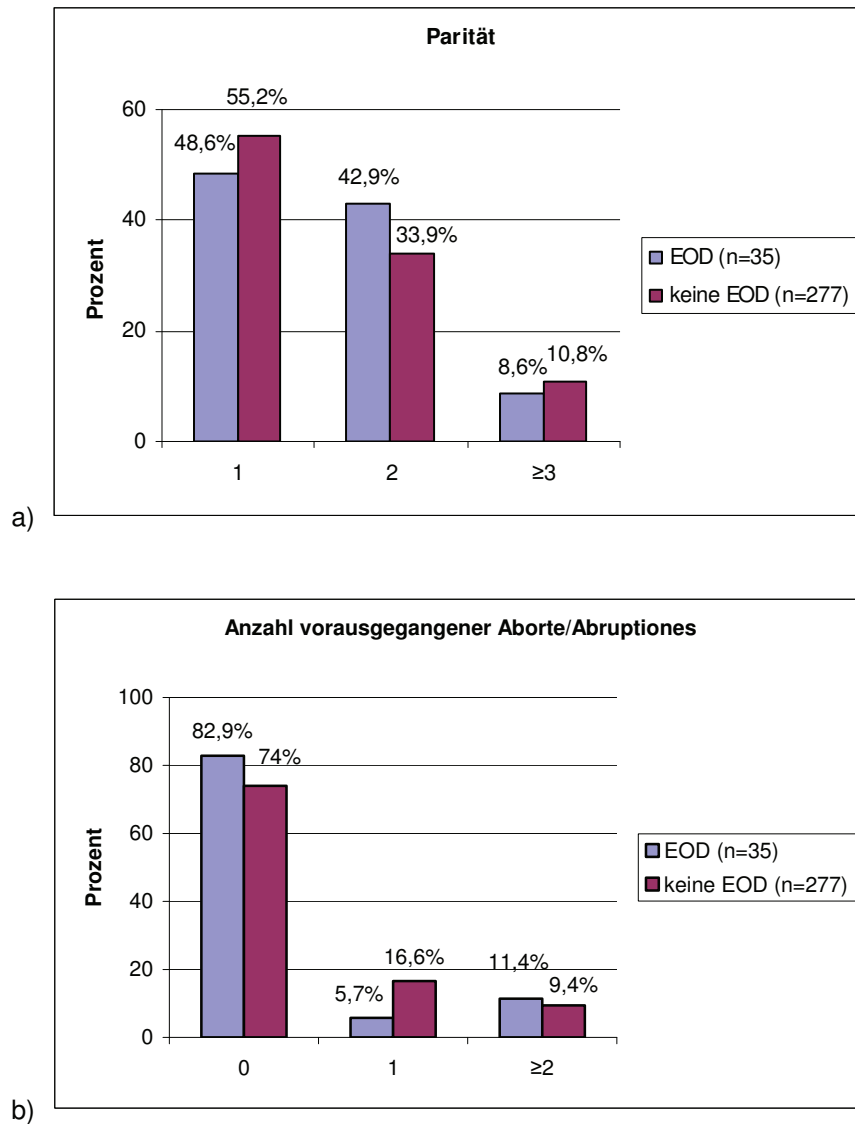
Bei einem durchschnittlichem Alter von 29,4 Jahren und einem Body Mass Index von 23,8 kg/m<sup>2</sup> zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der beiden Gruppen (Tab. 3.1). Entsprechend der Gewichtsklassifikation für Erwachsene (*WHO 2000*) waren insgesamt 29,5 % der Schwangeren übergewichtig.

**Tab. 3.1** Maternale Risikofaktoren I

		EOD n=35		keine EOD n=277		p
<b>Alter (a)</b>						
	MW	28,8		29,5		ns
	SD	5,0		5,6		
	<18	0	0 %	4	1,4 %	ns
	18-35	30	85,7 %	225	81,2 %	
	>35	5	14,3 %	48	17,3 %	
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
	MW	24,3		23,7		ns
	SD	6,5		5,0		
<b>WHO-Klassifikation*</b>						
	I: <18,5	3	8,6 %	16	5,8 %	ns
	II: 18,5-24,9	22	62,9 %	179	64,6 %	
	III: 25,0-29,9	4	11,4 %	50	18,1 %	
	IV: 30,0-34,9	3	8,6 %	21	7,6 %	
	V: 35,0-39,9	2	5,7 %	5	1,8 %	
	VI: ≥40,0	1	2,9 %	6	2,2 %	

\* WHO-Klassifikation (*WHO 2000*): I: Untergewicht, II: Normgewicht, III: Präadipositas, IV: Adipositas I°, V: Adipositas II°, VI: Adipositas III°

Hinsichtlich der Parität und der Anzahl vorausgegangener Aborte und/oder Abruptiones ergab die Analyse ebenfalls keine signifikante Differenz. Zusammenfassend war die Mehrheit der Frauen der Gruppe der Erstpara zuzuordnen (54,5 %), bei 75,2 % war weder eine Fehlgeburt noch ein Schwangerschaftsabbruch vorausgegangen (Abb. 3.4).



**Abb. 3.4** Vergleich der Kollektive hinsichtlich a) der Parität ( $p^{ns}$ ) und b) der Zahl vorausgegangener Aborte und/oder Abruptiones ( $p^{ns}$ )

Bei 19 Schwangeren (6,3 %) war bereits präkonzeptionell eine GBS-Besiedlung bekannt, wobei bei einer Frau (im Kollektiv ohne Infektion) anamnestisch 3 Jahre zuvor ein Kind an einer B-Streptokokkensepsis erkrankte.

Im Rauchverhalten unterschieden sich die Gruppen ebenfalls nicht signifikant, insgesamt konsumierten 11,6 % der werdenden Mütter Nikotin (Tab. 3.2).

**Tab. 3.2** Maternale Risikofaktoren II

		EOD n=35		keine EOD n=277		p
<b>GBS präkonzeptionell</b>						
	ja	1	2,9 %	18	6,5 %	ns
	nein	34	97,1 %	259	93,5 %	
<b>Nikotinabusus</b>						
	ja	5	14,3 %	30	10,8 %	ns
	nein	30	85,7 %	247	89,2 %	
<b>Zigaretten/die</b>						
	1-5	2	5,7 %	16	5,8 %	ns
	6-10	3	8,6 %	7	2,5 %	
	≥11	0	0 %	7	2,5 %	

### 3.2 Schwangerschaftsverlauf

Die Zeitpunkte der Diagnosestellung der GBS-Besiedlung verteilen sich in beiden Gruppen relativ ähnlich über die gesamte Schwangerschaft. Bei allen Frauen erfolgte der Nachweis mittels zervikovaginalen Abstriches, in einem Fall war zusätzlich eine GBS-Bakteriurie nachweisbar. Insgesamt 36,3 % der GBS-Nachweise wurden zwischen der 24+0 und 32+0 SSW diagnostiziert (Tab. 3.3).

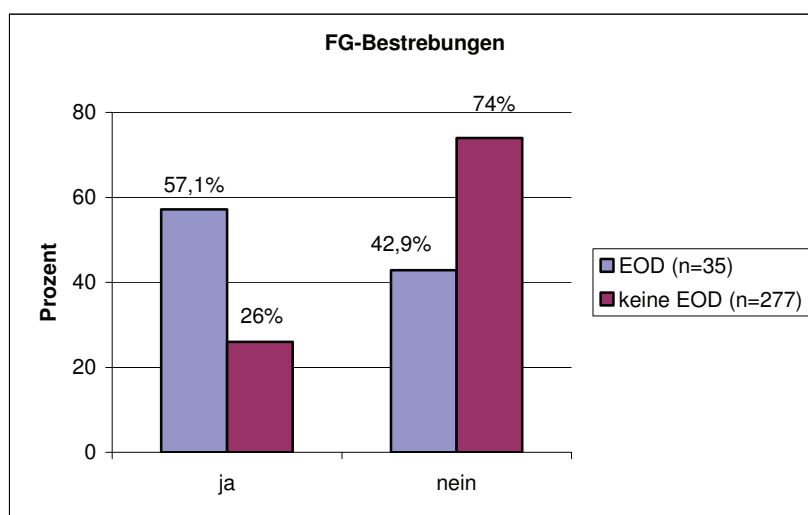
81,5 % der Schwangeren erhielten eine antibakterielle Behandlung nach Diagnosestellung, in beiden Kollektiven gleichermaßen (Tab. 3.3). Eine Auflistung der angewandten Antibiotika und der Häufigkeiten zeigt Tabelle 7.1 im Anhang. In 34 Fällen wurde eine Mehrfachtherapie durchgeführt. Am häufigsten kamen Amoxicillin (n=92) und Ampicillin (n=30) zur Anwendung, Erythromycin wurde 37 Schwangeren verordnet.

Bei insgesamt 59,1 % der behandelten Frauen (n=146) lag keine Indikation für eine Therapie vor. Eine Beispielrechnung der unnötigen Mehrkosten im untersuchten Kollektiv von ~4400 € listet Tabelle 7.2 im Anhang auf.

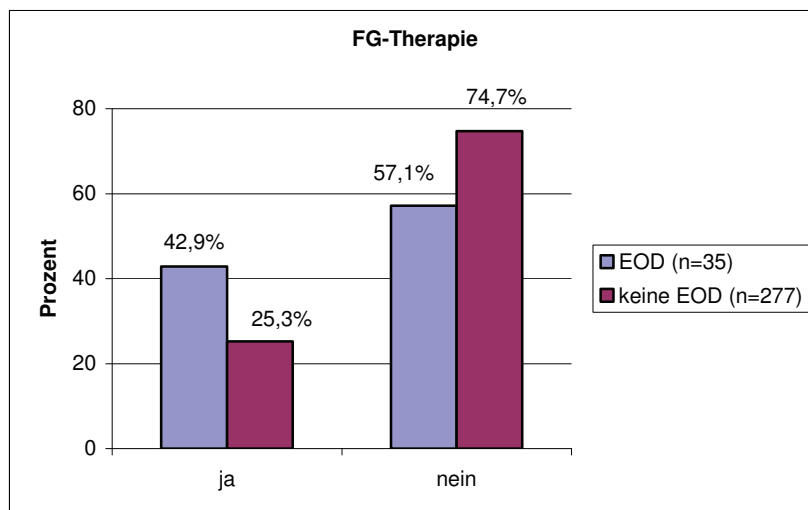
**Tab. 3.3** Diagnose der B-Streptokokken

		EOD n=35		keine EOD n=277		p
<b>GBS-Diagnose (SSW)</b>						
	perikonzeptionell	0	0 %	2	0,7 %	ns
	≤14+6	7	20 %	29	10,5 %	
	15+0-23+6	5	14,3 %	44	15,9 %	
	24+0-31+6	14	40 %	100	36,1 %	
	32+0-36+6	4	11,4 %	39	14,1 %	
	≥37+0	0	0 %	18	6,5 %	
	peripartal	3	8,6 %	6	2,2 %	
	keine Angabe	2	5,7 %	39	14,1 %	
<b>Therapie (GBS-ED)</b>						
	ja	29	82,9 %	225	81,2 %	ns
	nein	4	11,4 %	21	7,6 %	
	keine Angabe	2	5,7 %	31	11,2 %	

Im EOD-Kollektiv traten mit 57,1 % zu 26 % signifikant häufiger Frühgeburtsbestrebungen (vorzeitige Wehentätigkeit oder Zervixinsuffizienz) auf (Abb. 3.5). Insgesamt sind 95,7 % der Frauen mit drohender Frühgeburt bei Diagnosestellung der GBS-Besiedlung primär therapiert worden, hier zeigten sich keine Gruppenunterschiede.

**Abb. 3.5** Vergleich der Kollektive hinsichtlich einer drohenden Frühgeburt im Schwangerschaftsverlauf ( $p < 0,001$ )

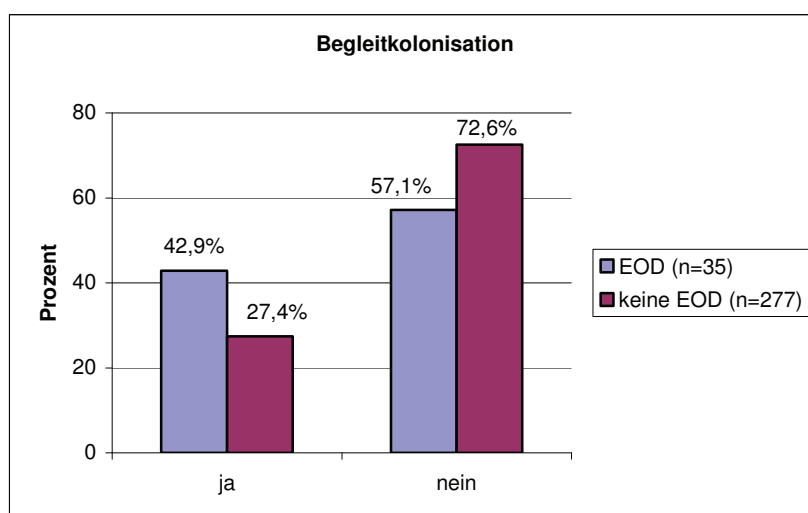
Dem höheren Anteil an Frühgeburtsbestrebungen entsprechend, erhielten die Schwangeren in der Gruppe der neonatalen Infektion auch mit 42,9 % gegenüber 25,3 % im Kollektiv ohne EOD signifikant häufiger eine Therapie der drohenden Frühgeburt (Abb. 3.6). Die behandelten Frauen erhielten in 94,1 % eine Tokolyse und in 83,5 % eine antibiotische Therapie ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Im Anhang sind die angewendeten Substanzen mit ihren Häufigkeiten aufgeführt (Tab. 7.3).



**Abb. 3.6** Vergleich der Kollektive hinsichtlich einer Behandlung der drohenden Frühgeburt im Schwangerschaftsverlauf ( $p=0,028$ )

Ein Kontrollabstrich wurde insgesamt bei 102 Frauen durchgeführt (33,7 %). In 36,3 % ( $n=37$ ) war erneut eine GBS-Besiedlung nachweisbar. Zwischen den Kollektiven mit und ohne EOD zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Begleitkolonisationen zeigten sich mit 42,9 % versus 27,4 % häufiger in der Gruppe der neonatalen EOD, allerdings nicht signifikant (Abb. 3.7). Am häufigsten war eine Candida-Besiedlung ( $n=36$ ), gefolgt von Enterokokken ( $n=27$ ), diagnostiziert worden. Eine differenzierte Auflistung findet sich im Anhang (Tab. 7.4).



**Abb. 3.7** Vergleich der Kollektive hinsichtlich des Auftretens von Begleitkolonisationen/-infektionen im Schwangerschaftsverlauf ( $p^{ns}$ )

### 3.3 Entbindung

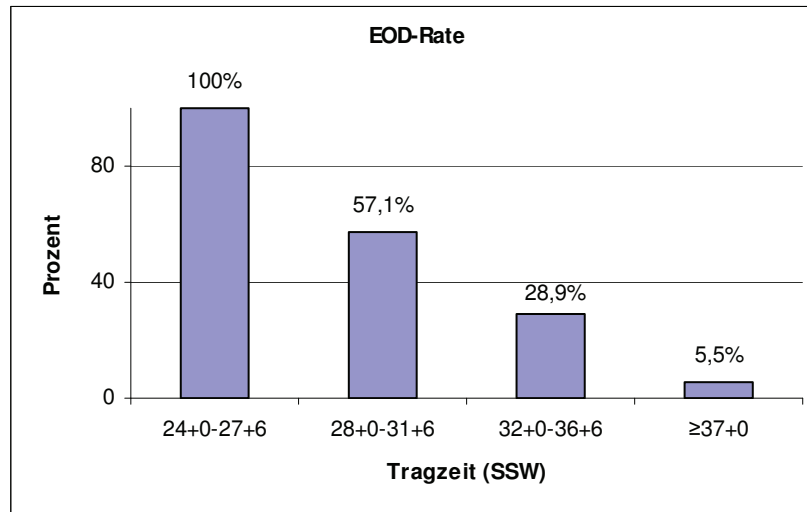
Im Mittel wurden die Kinder der EOD-Gruppe einen Monat eher geboren. Entsprechend war der Anteil der Frühgeborenen in diesem Kollektiv mit 60 % signifikant größer gegenüber 12,6 % in der Gruppe ohne EOD ( $p < 0,001$ ). Auch der Anteil der sehr frühen Frühgeburten  $< 32+0$  SSW und der extrem frühgeborenen Kinder  $< 28+0$  SSW differierte signifikant. Analog kamen im Kollektiv ohne neonatale Infektion mit 87,4 % zu 40 % wesentlich mehr Kinder reif auf die Welt (Tab. 3.4).

**Tab. 3.4** Schwangerschaftsdauer

		EOD n=35		keine EOD n=277		p
<b>Tragzeit (SSW)</b>						
	MW	34+5		39+1		<0,001
	SD	5+1		2+1		
	24+0-27+6	4	11,4 %	0	0 %	<0,001
	28+0-31+6	4	11,4 %	3	1,1 %	0,004
	32+0-36+6	13	37,1 %	32	11,6 %	<0,001
	$\geq 37+0$	14	40 %	242	87,4 %	<0,001
FG $< 37+0$ SSW		21	60 %	35	12,6 %	<0,001

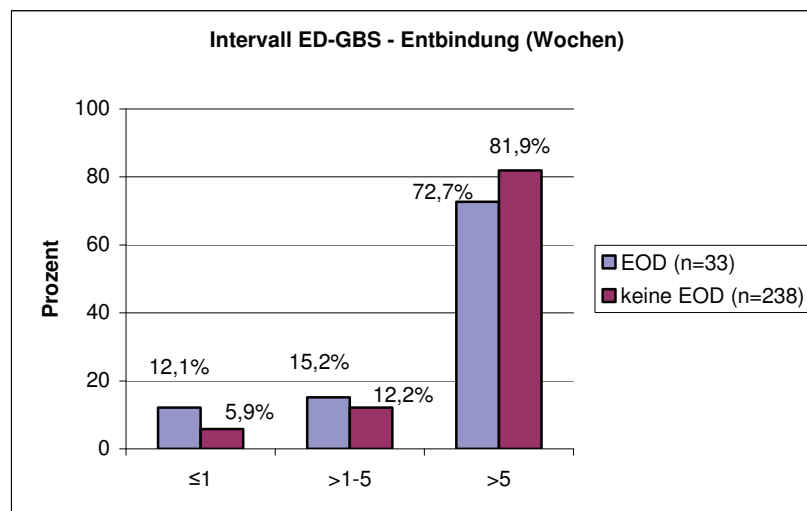


Der Anteil der Neugeborenen mit EOD sank mit zunehmender Tragzeit stetig. Während unter den extrem unreifen Kindern <28+0 SSW alle erkrankten, waren von den Reifgeborenen nur 5,5 % betroffen (Abb. 3.8).



**Abb. 3.8** Darstellung der Rate der klinischen early onset Erkrankung in Bezug zur Tragzeit

Der Vergleich des Intervalls zwischen GBS-Diagnosestellung und Entbindung zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven mit und ohne EOD. Bei 80,9 % aller Geburten lag der Zeitpunkt der Diagnose der B-Streptokokken mehr als 5 Wochen zurück (Abb. 3.9).



**Abb. 3.9** Vergleich der Kollektive hinsichtlich des Intervalls zwischen GBS-Diagnosestellung und Entbindungszeitpunkt ( $p^{ns}$ ); keine Angabe: EOD (n=2), keine EOD (n=39)

Die Kinder der EOD-Gruppe wurden signifikant häufiger per Sectio caesarea geboren (42,9 % versus 21,3 %). Im Kollektiv ohne Infektion gab es signifikant mehr Spontangeburt (74 % zu 57,1 %) (Tab. 3.5).

Der Vergleich der Entbindungsmodi von Früh- und Reifgeborenen zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied: unter 37+0 SSW waren mehr Sectiones (48,2 % zu 18,4 %) und weniger Spontanentbindungen (51,8 % gegenüber 76,6 %) zu verzeichnen (Tab. 3.6).

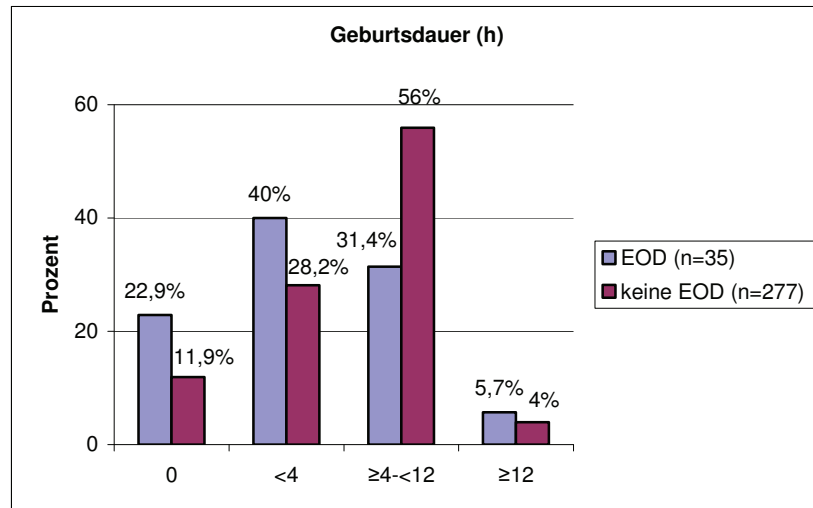
**Tab. 3.5** Entbindungsmodus I

		EOD n=35		keine EOD n=277		p
<b>Entbindungsmodus</b>						
	spontan	20	57,1 %	205	74 %	0,036
	Sectio caesarea	15	42,9 %	59	21,3 %	0,005
	sekundäre Sectio	7	20 %	26	9,4 %	ns
	primäre Sectio	8	22,9 %	33	11,9 %	
	vaginal operativ	0	0 %	13	4,7 %	
	Forceps	0	0 %	8	2,9 %	
	Vakuumextraktion	0	0 %	5	1,8 %	

**Tab. 3.6** Entbindungsmodus II

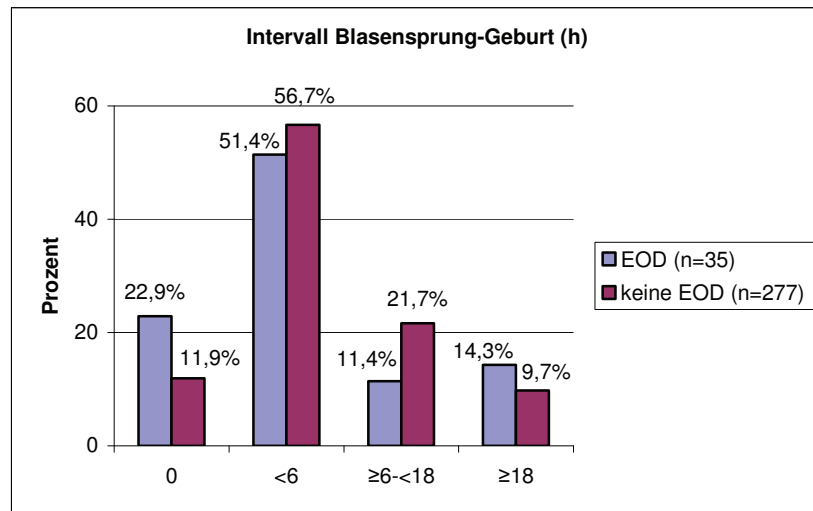
		FG <37+0 SSW n=56		RG ≥37+0 SSW n=256		p
<b>Entbindungsmodus</b>						
	spontan	29	51,8 %	196	76,6 %	<0,001
	Sectio caesarea	27	48,2 %	47	18,4 %	<0,001
	sekundäre Sectio	14	25 %	19	7,4 %	<0,001
	primäre Sectio	13	23,2 %	28	10,9 %	0,014
	vaginal operativ	0	0 %	13	5,1 %	ns
	Forceps	0	0 %	8	3,1 %	
	Vakuumextraktion	0	0 %	5	2 %	

Die mittlere Geburtsdauer (definiert als Zeitraum vom Beginn zervixwirksamer Kontraktionen bis zum Geburtszeitpunkt) war in der Gruppe der Neugeboreneninfektion signifikant geringer (3,7 h zu 4,8 h;  $p=0,020$ ). Bei Betrachtung der Geburtsdauer isoliert von den primären Sectiones erfolgte die Entbindung zumeist in einem kürzeren Intervall: innerhalb von 4 Stunden 40 % im Vergleich zu 28,2 %. Im Kollektiv ohne EOD fanden signifikant mehr Geburten zwischen 4 und 12 Stunden statt (56 % versus 31,4 %) (Abb. 3.10).



**Abb. 3.10** Vergleich der Kollektive hinsichtlich der Geburtsdauer, 0=primäre Sectio ( $\geq 4$ -<12 h:  $p=0,006$ )

Insgesamt wurden 56,1 % aller Kinder innerhalb eines Zeitraumes unter 6 Stunden zwischen Blasensprung und Partus (ohne primäre Sectiones) geboren, die Differenzen zwischen den Kollektiven waren nicht signifikant. Das kritische Intervall von  $\geq 18$  Stunden wurde nicht signifikant häufiger in der Infektionsgruppe überschritten (14,3 % gegenüber 9,7 %) (Abb. 3.11).



**Abb. 3.11** Vergleich der Kollektive hinsichtlich des Intervalls zwischen Blasensprung und Geburt, 0=primäre Sectio (p<sup>ns</sup>)

Ein PPPROM <32+0 SSW (Prolongationsintervall 2,5-57 d) war jeweils in 3 Fällen und somit prozentual signifikant häufiger im EOD-Kollektiv zu verzeichnen (8,6 % versus 1,1 %). Das Auftreten eines vorzeitigen Blasensprunges (gesamt 27,2 %) und die Färbung des Fruchtwassers (klar in 89,4 %) unterschied sich nicht (Tab. 3.7).

**Tab. 3.7** Peripartale Risikofaktoren I

		EOD n=35		keine EOD n=277		p
<b>Vorzeitiger Blasensprung</b>						
	ja	9	25,7 %	76	27,4 %	ns
	nein	26	74,3 %	201	72,6 %	
<b>PPPROM &lt;32+0 SSW</b>						
	ja	3	8,6 %	3	1,1 %	0,021
	nein	32	91,4 %	274	98,9 %	
<b>Fruchtwasserfarbe</b>						
	klar	34	97,1 %	245	88,4 %	ns
	grün	1	2,9 %	19	6,9 %	
	blutig	0	0 %	13	4,7 %	

Subfebrile Temperaturen (37,0-37,9 °C) und Fieber  $\geq 38,0$  °C unter der Geburt waren insgesamt seltene Ereignisse (n=19) und traten ausschließlich im Nicht-Infektionskollektiv auf. Bei einer Patientin der EOD-Gruppe war ein klinisches Amnioninfektionssyndrom (maternale Tachykardie, Laborveränderungen) ohne Fieber diagnostiziert worden. Puerperale Infektionen waren gleichmäßig in beide Gruppen verteilt (n=12). Bei Durchführung einer histologischen Untersuchung der Plazenta (häufiger in der Infektionsgruppe) wurden hier mehr Chorioamnionitiden nachgewiesen (26,3 % vs. 2,1 %) (Tab. 3.8).

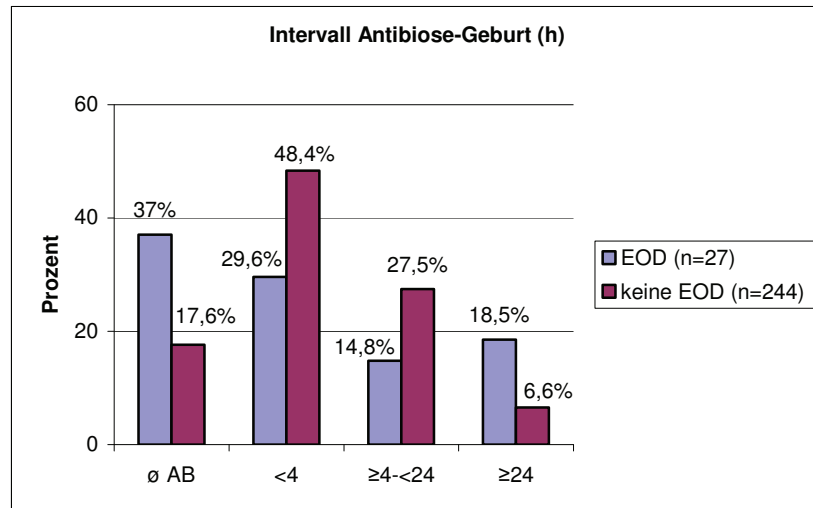
**Tab. 3.8** Peripartale Risikofaktoren II

		EOD n=35		keine EOD n=277		p
<b>Fieber sub partu</b>						
	$\geq 38,0$ °C	0	0 %	3	1,1 %	ns
	37,0-37,9 °C	0	0 %	16	5,8 %	
	nein	35	100 %	258	93,1 %	
<b>Puerperalinfektion*</b>						
	ja	2	5,7 %	10	3,6 %	ns
	nein	33	94,3 %	267	96,4 %	
<b>Plazentahistologie</b>						
	ja	19	54,3 %	48	17,3 %	<0,001
	nein	16	45,7 %	229	82,7 %	
	unauffällig	12	63,2 %	38	79,2 %	**
	Asphyxie	2	10,5 %	9	18,8 %	
	Chorioamnionitis	5	26,3 %	1	2,1 %	

\* Endo(myo)metritis, Puerperalsepsis, Fieber  $\geq 38,0$  °C

\*\* bei signifikant häufiger im Infektionskollektiv durchgeführter histologischer Untersuchung der Plazenta kann keine Signifikanztestung der Befundvergleiche erfolgen

Die peripartale Antibiotikatherapie bzw. -prophylaxe erfolgte signifikant häufiger im Kollektiv ohne EOD (72,6 % versus 48,6 %;  $p=0,004$ ). Bei Betrachtung des Intervalls vom Beginn der Antibiose bis zur Entbindung in den Fällen mit gegebener Indikation (ohne primäre Sectiones) zeigte sich, dass die Schwangeren der Infektionsgruppe ebenfalls signifikant häufiger keine Antibiose erhielten (37 % zu 17,6 %). Wenn aber eine Behandlung erfolgte, dann geschah dies mit 18,5 % gegenüber 6,6 % zu einem größeren Anteil über einen längeren Zeitraum ( $\geq 24$  Stunden) (Abb. 3.12).



**Abb. 3.12** Vergleich der Kollektive hinsichtlich des Intervalls zwischen Beginn der Antibiose und Geburt bei gegebener Indikation ( $\emptyset$  AB:  $p=0,016$  und AB  $\geq 24$  h:  $p=0,044$ )

Insgesamt erhielten im Geburtenkollektiv 215 der 268 Frauen mit einer Indikation die Antibiose (80,2 %). Aufgelistet sind die verwendeten Antibiotika im Anhang (Tab. 7.5). Dem klinikinternen Standard entsprechend kam Ampicillin intravenös am häufigsten zur Anwendung ( $n=173$ ).

### 3.4 Neonatale Daten

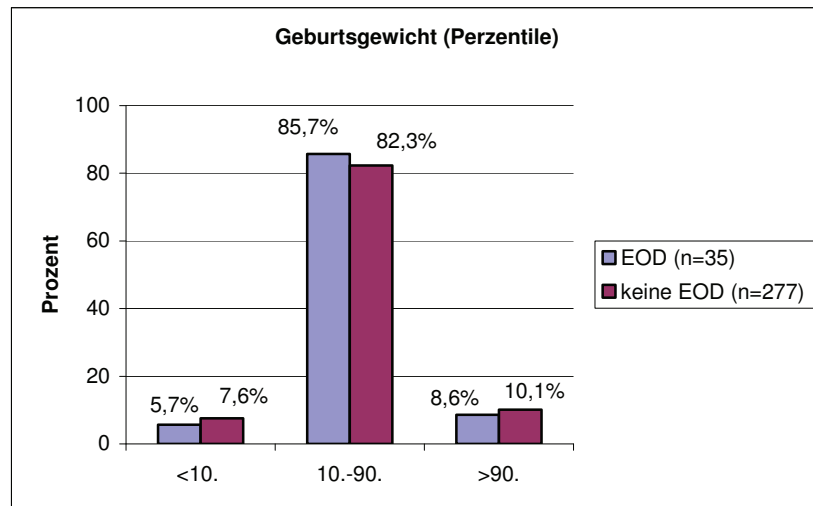
Bei insgesamt 9 Zwillingspaaren war der Anteil der Mehrlinge im Kollektiv der EOD signifikant größer (22,9 % versus 3,6 %).

Nicht unerwartet war in dieser Gruppe mit 2560 g gegenüber 3353 g auch das mittlere Geburtsgewicht geringer ( $p < 0,001$ ), mit signifikanten Unterschieden in den Kategorien  $< 1000$  g und zwischen 1500 und 2500 g. Hingegen waren 92,8 % aller Kinder ohne Infektion der Kategorie  $\geq 2500$  g zuzuordnen. Analog zum Gewicht waren die Kinder mit EOD kleiner (45,9 cm vs. 49,8 cm;  $p < 0,001$ ) (Tab. 3.9).

**Tab. 3.9** Neonatale Daten I

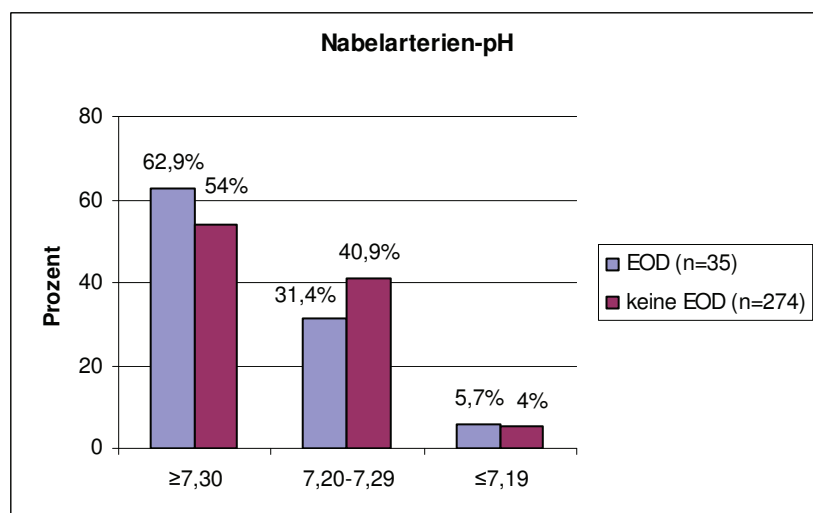
		EOD n=35		keine EOD n=277		p
<b>Mehrling</b>						
	Einling	27	77,1 %	267	96,4 %	<0,001
	Zwilling	8	22,9 %	10	3,6 %	
<b>Gewicht (g)</b>						
	MW	2560,4		3353,5		<0,001
	SD	1085,6		606,6		
	<1000	6	17,1 %	0	0 %	<0,001
	$\geq 1000$ -<1500	1	2,9 %	5	1,8 %	ns
	$\geq 1500$ -<2500	11	31,4 %	15	5,4 %	<0,001
	$\geq 2500$	17	48,6 %	257	92,8 %	<0,001
<b>Größe (cm)</b>						
	MW	45,9		49,8		<0,001
	SD	6,5		2,7		

Die Bestimmung der auf Reifealter und maternalen anthropometrischen Merkmalen bezogenen Gewichtszentilen (*Voigt et al. 2006*) ergab die Einordnung von 82,7 % aller Neugeborenen in den Bereich der 10. bis 90. Perzentile (Abb. 3.13).



**Abb. 3.13** Vergleich der Kollektive hinsichtlich der Gewichtspersentilen (Voigt et al. 2006) bei Geburt ( $p^{ns}$ )

Die Bestimmung von Nabelarterien-pH und Basenexzess zeigte keine Differenz zwischen den Gruppen (Tab. 3.10). 94,8 % aller NapH-Messungen lagen im Normbereich ( $\geq 7,30$ ) und im Bereich gesteigerter Azidität (7,20-7,29) (Abb. 3.14).



**Abb. 3.14** Darstellung der Kollektive hinsichtlich der gruppierten Nabelarterien-pH-Werte ( $p^{ns}$ ); keine Angabe: EOD (n=0), keine EOD (n=3)



Die Neugeborenen im EOD-Kollektiv erhielten zu allen Zeitpunkten eine niedrigere mittlere Apgar-Bewertung ( $p < 0,001$ ). Während 17,1 % dieser Kinder nach 1 Minute schwer deprimiert waren (Apgar  $\leq 4$  im Vergleich zu 1,8 %) und nach 10 Minuten noch in 11,4 % Anpassungsstörungen aufwiesen (Apgar  $\leq 7$ ), zeigten alle Neonaten des Kollektivs ohne Infektion zu diesem Zeitpunkt eine gute Adaptation (Apgar  $\geq 8$ ) (Tab. 3.10).

**Tab. 3.10** Neonatale Daten II

		EOD n=35		keine EOD n=277		p
<b>Nabelarterien-pH</b>						
	MW	7,30		7,30		ns
	SD	0,06		0,07		
	keine Angabe	0		3		
<b>Basenexzess</b>						
	MW	-2,3		-2,7		ns
	SD	3,3		3,1		
	keine Angabe	0		3		
<b>Apgar-Score 1'</b>						
	MW	6,9		8,7		<0,001
	SD	2,2		1		
	8-10	19	54,3 %	260	93,9 %	<0,001
	5-7	10	28,6 %	12	4,3 %	
	$\leq 4$	6	17,1 %	5	1,8 %	
<b>Apgar-Score 5'</b>						
	MW	8,3		9,4		<0,001
	SD	1,4		0,8		
	keine Angabe	1		0		
	8-10	25	73,5 %	271	97,8 %	<0,001
	5-7	9	26,5 %	5	1,8 %	<0,001
	$\leq 4$	0	0 %	1	0,4 %	ns
<b>Apgar-Score 10'</b>						
	MW	8,8		9,7		<0,001
	SD	1,1		0,5		
	8-10	31	88,6 %	277	100 %	<0,001
	5-7	4	11,4 %	0	0 %	<0,001
	$\leq 4$	0	0 %	0	0 %	ns

Die Blutentnahme innerhalb der ersten 6 Lebenstage zeigte im Infektionsfall signifikant höhere CRP- (>10 mg/l: 31,4 % versus 13,7 %) und IL-6-Werte (>50 pg/ml: 25 % zu 0 %). Während die Gruppe ohne EOD für das C-reaktive Protein im Grenzbereich zwischen 3 und 10 mg/l signifikant häufiger vertreten war (32,3 % gegenüber 8,6 %), unterschied sie sich für das IL-6 im Normbereich bis 10 pg/ml (56,4 % zu 32,1 %).

Dem Screening- und Vorsorgecharakter entsprechend waren die U1 und U2 im Kollektiv ohne EOD mehrheitlich unauffällig (98,2 % bzw. 99,2 %), was bei perinataler Infektion nur zu 68,6 % bzw. 62,9 % zutraf ( $p < 0,001$ ) (Tab. 3.11).

**Tab. 3.11** Neonatale Daten III

		EOD n=35		keine EOD n=277		p
<b>CRP (mg/l)</b>						
	keine Angabe	0		29		
	≤3	21	60 %	134	54 %	ns
	>3-10	3	8,6 %	80	32,3 %	0,004
	>10	11	31,4 %	34	13,7 %	0,007
<b>IL-6 (pg/ml)</b>						
	keine Angabe	7		73		
	≤10	9	32,1 %	115	56,4 %	0,016
	>10-50	12	42,9 %	89	43,6 %	ns
	>50	7	25 %	0	0 %	<0,001
<b>U1</b>						
	unauffällig	24	68,6 %	272	98,2 %	<0,001
	respirat. Störung	7	20 %	4	1,4 %	
	sonstiges	4	11,4 %	1	0,4 %	
<b>U2</b>						
	keine Angabe	0		11		
	unauffällig	22	62,9 %	264	99,2 %	<0,001
	respirat. Störung	6	17,1 %	0	0 %	
	sonstiges	7	20 %	2	0,8 %	

Insgesamt zeigten 99 Neugeborene (31,7 %) Zeichen neonataler Morbidität, eine Auflistung aller Diagnosen mit ihren Häufigkeiten ist im Anhang zusammengefasst (Tab. 7.6). Die neonatale Mortalität im Gesamtkollektiv betrug 1,3 % und betraf ausschließlich 4 extrem unreife Frühgeborene in der Infektionsgruppe.

Die Häufigkeiten der Infektionsdiagnosen sind in Tabelle 3.12 aufgeführt, in 25 Fällen erfolgte keine nähere Bezeichnung der perinatalen Infektion. Das Outcome war bei der Mehrzahl der Kinder sehr gut, in 3 Fällen zeigten sich bei Demission aus der Klinik bzw. Wiedervorstellung im ersten Lebensjahr Residuen. Die extrem unreifen Frühgeborenen (24. und 25. SSW) verstarben innerhalb der ersten 11 Lebenstage, die Letalität im Kollektiv der EOD betrug 11,4 %.

**Tab. 3.12** Neonatale Diagnosen I

		<b>EOD</b> n=35
<b>Diagnosen</b>		
	perinatale Infektion	25
	Pneumonie isoliert	7
	Sepsis isoliert	2
	Sepsis und Pneumonie	1
<b>Outcome</b>		
	keine Residuen	28
	Exitus	4
	rezidivierende Infekte	1
	motorische Retardierung	1
	cerebrale Shuntanlage	1

Abstriche und Blut- bzw. Liquorkulturen zur Erregerdiagnostik wurden häufiger im EOD-Kollektiv durchgeführt, hier erfolgten mehr Keimnachweise (87,9 % zu 58,1 %) (Tab. 3.13).

**Tab. 3.13** Neonatale Abstrichdiagnostik I

		EOD n=35		keine EOD n=277		p
<b>Abstrichdiagnostik</b>						
	ja	33	94,3 %	31	11,2 %	<0,001
	nein	2	5,7 %	246	88,8 %	
	steril	4	12,1 %	13	41,9 %	*
	Keimnachweis	29	87,9 %	18	58,1 %	

\* bei signifikant häufiger im Infektionskollektiv durchgeführter Abstrichdiagnostik kann keine Signifikanztestung der Resultate erfolgen

Die Analyse der nachgewiesenen Keime bei den Kindern mit postnataler Infektion zeigt B-Streptokokken in je 2 Fällen isoliert und in Kombination. Eine Besiedlung mit koagulasenegativen Staphylokokken zeigte sich am häufigsten (isoliert n=14, kombiniert n=7) (Tab. 3.14).

Im Anhang findet sich eine Zusammenfassung aller Erreger nach Lokalisation und Häufigkeiten im Gesamtkollektiv (Tab. 7.7 und 7.8).

**Tab. 3.14** Neonatale Abstrichdiagnostik II: nachgewiesene Erreger im EOD-Kollektiv

Abstrichergebnisse	EOD n=33
steril	4
GBS isoliert	2
KNS isoliert	14
Streptococcus mitis isoliert	1
Enterokokken isoliert	3
Rhodotorula sp. isoliert	1
KNS/GBS	2
KNS/Enterokokken	2
KNS/Ureaplasma sp.	1
KNS/Enterokokken/E. coli/Enterobacter sp.	1
KNS/Enterokokken/E. coli/Candida sp.	1
Enterokokken/E. coli/Proteus sp.	1

### 3.5 Zusammenfassung geburtshilflicher Risikofaktoren

In vorliegender Untersuchung wurden die vorzeitige Entbindung und korrespondierend das niedrige Geburtsgewicht als Hauptrisikofaktoren für eine neonatale Infektion identifiziert, wobei das Ausmaß der Risikoerhöhung negativ mit den beiden Parametern korreliert. Eine Zusammenfassung aller signifikanten Einflussparameter mit dem jeweiligen unadjustierten RR für die EOD zeigt Tab. 3.15.

**Tab. 3.15** Zusammenfassung signifikanter geburtshilflicher Risikofaktoren für die neonatale EOD in der univariaten Analyse im Untersuchungskollektiv (n=312)

		Relatives Risiko (95%-KI)		p
<b>Frühgeburtsbestrebungen</b>				
	ja	3,19	(1,63-6,29)	<0,001
	nein	1,00		
<b>Therapie der drohenden FG</b>				
	ja	2,00	(1,01-3,89)	0,028
	nein	1,00		
<b>Tragzeit (SSW)</b>				
	<28+0	9,70	(3,92-9,82)	<0,001
	≥28+0	1,00		
	<32+0	8,11	(3,99-11,22)	<0,001
	≥32+0	1,00		
	<37+0	6,86	(3,57-13,26)	<0,001
	≥37+0	1,00		
<b>Antibiose sub partu</b>				
	ja	0,41	(0,21-0,79)	0,004
	nein	1,00		
<b>PPROM &lt;32+0 SSW</b>				
	ja	4,78	(1,27-8,80)	0,021
	nein	1,00		
<b>Mehrling</b>				
	ja	4,84	(2,21-8,61)	<0,001
	nein	1,00		
<b>Gewicht (g)</b>				
	<1000	10,33	(5,16-10,42)	<0,001
	≥1000	1,00		
	<1500	6,25	(2,81-9,95)	<0,001
	≥1500	1,00		
	<2500	7,63	(4,11-13,68)	<0,001
	≥2500	1,00		

RR der Chorioamnionitis 3,63 (95%-KI: 1,40-4,63) statistisch nicht verwertbar, da histologische Untersuchungen der Plazenta signifikant häufiger im Infektionskollektiv durchgeführt wurden

## 4 Diskussion

### 4.1 Methodenkritik

Die Erhebung sämtlicher Daten erfolgte retrospektiv mittels Krankenblattrecherche nach Ermittlung der betroffenen Geburten anhand der klinikinternen Datenerfassungssysteme. Bei fehlender ICD-10-Verschlüsselung wurden möglicherweise weitere Schwangere mit bekannter GBS-Besiedlung in der Schwangerschaft nicht detektiert. Bei unvollständiger Anamneseerhebung oder Dokumentation waren fehlende Daten nicht zu eruieren.

Die vergleichende Analyse der beiden Kollektive bezog sich auf die 312 Mutter-Kind-Paare. Anamnestische und präpartale Faktoren der insgesamt 9 Schwangeren mit Zwillingsgravidität wurden somit doppelt erhoben, was eventuell eine stärkere Gewichtung dieser Parameter zur Folge hatte. Zusammenfassenden Analysen, die sich auf die Gesamtzahl der Schwangeren und maternale Parameter bezogen, lag das Geburtenkollektiv zu Grunde (n=303).

Es erfolgte eine Betrachtung der klinischen early onset Infektion ohne Unterscheidung der durch B-Streptokokken bzw. durch andere Erreger verursachten EOD. Neben der differierenden Definition des Erkrankungsbeginns ( $\leq 6$  Tage versus  $\leq 72$  Stunden) betrifft die Non GBS-Erkrankung eher Frühgeborene, so dass aufgrund fehlender Unterscheidbarkeit einiger klinischer Zeichen von Sepsis und Unreife eine nosokomiale Infektion möglicherweise als EOD diagnostiziert wurde.

### 4.2 Maternale GBS-Kolonisation

Im Untersuchungszeitraum wurde bei 303 Schwangeren, deren Entbindung in der Universitätsfrauenklinik Rostock stattfand, eine vaginale Besiedlung mit GBS in der aktuellen Schwangerschaft diagnostiziert. Zur Vermeidung der Frühform der Neugeborenenensepsis kam zu dieser Zeit die risikobasierte Strategie zur Anwendung. Bei Nachweis von B-Streptokokken in der aktuellen Schwangerschaft war eine peripartale Antibiotikaprophylaxe empfohlen. Eine Kontrolluntersuchung in Geburtsterminnähe war nicht obligat. Das Screening war nicht etabliert.

Bezogen auf die Gesamtgeburtenszahl betrug die detektierte Besiedlungsrate 4,2 %. Aktuelle epidemiologische Untersuchungen zeigen für Deutschland eine Kolonisationsrate zwischen 16 % im vaginalen bzw. 4 % im rektalen Abstrich gleichermaßen bei graviden und nichtschwangeren Frauen (*Brimil et al. 2006*) und

21 % unmittelbar subpartal (*Bürckstümmer 2006*). Die aktuellen deutschen Empfehlungen geben dem generellen Screening zwischen 35+0 und 37+0 SSW aufgrund der höheren Effektivität den Vorzug (*AWMF 2008*). Bis die Übernahme in die Mutterschaftsrichtlinien des G-BA erfolgt und damit die Finanzierung durch die gesetzlichen Krankenkassen gewährleistet wird, ist weiterhin davon auszugehen, dass wie in der UFK Rostock nur ein Teil der kolonisierten Schwangeren detektiert wird und behandelt werden kann.

Die UFK-Frühgeburtenrate im Untersuchungszeitraum unterschied sich im Kollektiv der Schwangeren mit B-Streptokokkennachweis signifikant von denen mit negativem oder unbekanntem GBS-Status (15,5 % zu 11,5 %). Erwartungsgemäß lag der Anteil höher, da die Besiedlung häufig im Rahmen zervikovaginaler Infektionsdiagnostik bei vorzeitiger Wehentätigkeit detektiert wurde und somit ein Selektionsbias hinsichtlich der Frühgeburtslichkeit möglich war.

Zum Einfluss der GBS-Kolonisation auf die vorzeitige Entbindung finden sich in der Literatur konträre Angaben. Wiederholt wurden Zusammenhänge zwischen maternaler GBS-Kolonisation und Frühgeburt bzw. vorzeitigem Blasensprung nachgewiesen (*Kovachev et al. 2003; McDonald et al. 1989; Namavar Jahromi et al. 2008*), demgegenüber auch negative Korrelationen (*Daskalakis et al. 2006*). Vermutet wurde eine, der bakteriellen Vaginose analogen, Bedeutung der „aeroben Vaginitis“ für das Auftreten von aufsteigender Infektion, vorzeitigem Blasensprung und Entbindung (*Donders et al. 2002*). Im systematischen Review gilt die GBS-Besiedlung nicht als direkte Frühgeburtsursache (*Valkenburg-van den Berg et al. 2009*).

Die im nationalen Vergleich mit 11,7 % gegenüber 7 % höhere Frühgeburtenrate der UFK Rostock hat ihre Ursache im Status als Perinatalzentrum Level I mit einem hohen Anteil an Risikogeburten. Des Weiteren gestaltet sich eine direkte Vergleichbarkeit schwer, da das statistische Bundesamt als Bezugsgröße für die Frühgeburtslichkeit das kindliche Geburtsgewicht <2500 g verwendet und nur Einlingsgeburten zur Auswertung gelangen (*Statistisches Bundesamt 2007*). Der bundesweite Trend ist seit dem Jahr 1990 leicht steigend, wohingegen die Inzidenz der Frühgeburt in der UFK Rostock stabil bleibt (*Nierling 2008*).

### 4.3 Early onset Infektion

Im Rahmen vorliegender Untersuchung wurde bei 35 Neugeborenen (11,2 %) der 312 Mutter-Kind-Paare die klinische Diagnose der Frühform einer invasiven Infektion gestellt. Andere deutsche Studien geben in nicht ausgewählten Kollektiven die

Inzidenz der frühen Form der klinischen Sepsis mit ~5 % an (*Büscher et al. 2000; Kraak 2005*). Epidemiologische Untersuchungen beschreiben die Häufigkeit der EOD bei nachgewiesenem Erreger im Blut mit 1-3 % in Indien (*Ananthkrishnan et Gunasekaran 2009; Sankar et al. 2008*), ~1,2 % in Europa und Nordafrika (*Hoogen et al. 2010; Ben Hamida Nouaili et al. 2008*) und in den USA mit 1,6-3,5/1000 Lebendgeborene (*Hyde et al. 2002; Schuchat et al. 2000*). Die Rate der klinischen Sepsen liegt entsprechend um den Faktor 5-10 höher (*AWMF 2008*). Die in vorliegender Untersuchung im Vergleich hierzu hohe Rate lässt sich durch die Auswahl eines Risikokollektivs GBS-kolonisierter Schwangerer und den durch die Selektion bedingten größeren Frühgeburtenanteil erklären.

In insgesamt 30 Blut- und 3 Liquorkulturen gelang kein Erregernachweis, so dass es sich bei allen betroffenen Neugeborenen um eine rein klinisch diagnostizierte systemische Erkrankung handelte. Die im Rahmen der diversen Abstriche und Kulturen identifizierten Erreger konnten als mögliche Verursacher angesehen werden, wobei aufgrund der intensivmedizinischen Betreuung zu einem großen Teil von einer sekundären nosokomialen Besiedlung auszugehen ist. Eine Kolonisation mit multiplen Keimen zeigte sich besonders unter den Frühgeborenen.

Problematisch für vorliegende Untersuchung war, dass klinische Zeichen einer Sepsis und unreifebedingte Symptome des Frühgeborenen <1500 g häufig nicht zu unterscheiden sind. In Abwesenheit eines invasiven Erregernachweises kann durch unspezifische Probleme der Unreife eine nosokomiale Infektion als EOD imponieren.

Die Besiedlung mit B-Streptokokken in der Gruppe der erkrankten Kinder war in 4 Fällen nachweisbar. Da im Untersuchungszeitraum 4 weitere Neugeborene von Müttern mit unbekanntem GBS-Status an einer B-Streptokokken-Frühinfektion erkrankten, lag die Klinikgesamttrate der EOD mit GBS-Nachweis bei 1,10/1000 Lebendgeborene. Alle 4 betroffenen Kinder des untersuchten Kollektivs wurden spontan geboren, allerdings erfolgte bei keiner der Geburten eine Antibiotikaprophylaxe. In zwei von diesen Fällen erfolgte die Diagnosestellung der maternalen GBS-Kolonisation peripartal, obschon in einem davon die Indikation zur Chemoprophylaxe aufgrund einer Frühgeburtslichkeit gegeben war. Bei den anderen beiden Schwangeren war nicht nachvollziehbar, warum sie keine Antibiose sub partu erhielten. Eine zukünftige Etablierung des GBS-Screenings muss konsequent mit der Gabe der Antibiotikaprophylaxe bei Indikation einhergehen, um die Effizienz zu gewährleisten.

Bei 9 Kindern in der Gruppe der EOD war eine Besiedlung mit weiteren Erregern des maternalen anogenitalen Spektrums nachweisbar, die potentiell krankheitsverursachend waren. Am häufigsten waren unter diesen Enterokokken (n=8), in 3 Fällen E. coli zu finden. Letztgenannter Keim ist bei Frühgeborenen und besonders



bei Kindern <1500 g als Hauptverursacher der early onset Sepsis identifiziert worden (*Stoll et al. 2005*).

Die am häufigsten nachweisbaren Erreger der nosokomialen Sepsis besonders bei Frühgeborenen sind koagulasenegative Staphylokokken (*Craft et al. 2001*). Die Differenzierung von Kontamination und Sepsisverursachung gestaltet sich schwer, da KNS zur normalen Hautflora des Neugeborenen zählen. Die Besiedlung mit KNS zeigte sich im untersuchten Kollektiv bei 21 erkrankten Kindern und wurde bei einem Auftreten der ersten Krankheitssymptome <72 Stunden als sekundäre Kolonisation betrachtet.

#### 4.4 Anamnestische Risikofaktoren

Altersverteilung und anthropometrische Merkmale der Mutter zeigten ebenso wie die Parität, die Anzahl vorausgegangener Aborte und/oder Abruptiones sowie ein Nikotingebrauch und die präkonzeptionell bekannte GBS-Diagnose im untersuchten Kollektiv keine Unterschiede zwischen Infektions- und Nichtinfektionsgruppe.

Dagegen finden sich in einzelnen Untersuchungen sowohl für ein höheres maternales Alter >35 Jahre (*Hakansson et al. 2006*) als auch für die sehr junge Mutter <20 Jahre (*Adair et al. 2003; Schrag et al. 2002b*) eine Risikoerhöhung für die GBS-EOD. Hakansson und Kallen konnten ebenfalls für Übergewicht und Adipositas (ab einem Body Mass Index  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) eine Assoziation mit einer neonatalen Infektion nachweisen (*Hakansson et al. 2008*).

Im Einklang mit den eigenen Ergebnissen sind unabhängige Einflüsse der Parität, vorausgegangener Totgeburten, Aborte bzw. Abruptiones und weiterer anamnestischer Faktoren (sozioökonomischer Status, ethnische Zugehörigkeit, Nikotin) in bisherigen Risikoanalysen nicht nachweisbar (*Adair et al. 2003; Benitz et al. 1999a*).

Theoretisch wäre eine Risikoerhöhung für eine neonatale Infektion durch das Rauchen unabhängig von den etablierten negativen Auswirkungen auf das fetale Wachstum und die Tragzeit denkbar: Tabakkonsum reduziert die vaginale Lactobacillenzahl (*Pavlova et al. 2000*). Bei nachgewiesener negativer Korrelation von Lactobacillen- und GBS-Kolonisation (*Kubota 1998*), steigt die Wahrscheinlichkeit einer größeren intrapartalen Dichte der B-Streptokokken-Besiedlung und konsekutiv das Risiko für die EOD des Neugeborenen (*Benitz et al. 1999a*).

## 4.5 Schwangerschaftsverlauf

Im Studienzeitraum war im Einzugsgebiet der Universitätsfrauenklinik Rostock kein generelles Screening etabliert. Die GBS-Kolonisation wurde im Rahmen der zervikovaginalen Abstrichdiagnostik zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft und aus diversen Gründen diagnostiziert, als da wären:

- Chlamydienscreening im ersten Trimenon,
- Infektionsdiagnostik bei Vulvovaginitis/Zervizitis, V.a. bakterielle Vaginose oder Candidose,
- Infektionsdiagnostik bei vorzeitiger Wehentätigkeit bzw. Zervixinsuffizienz,
- Infektionsdiagnostik peripartal bei Verdacht auf AIS.

Die Verteilung der Diagnosezeitpunkte zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen EOD-Kollektiv und der Gruppe ohne Infektion. Der Hauptanteil wurde zwischen 24+0 und 32+0 SSW diagnostiziert, da die Abstrichdiagnostik einen wesentlichen Bestandteil im Management der drohenden Frühgeburt in diesem Zeitraum darstellt. Der Zeitpunkt der Diagnostik spielt insofern eine Rolle, da bei transienten oder intermittierenden Verläufen über den Besiedlungsstatus sub partu maximal innerhalb von 5 Wochen vor Entbindung eine Aussage gemacht werden kann. In Ermangelung des generellen Screenings und bei Abwesenheit einer Kontrolluntersuchung betrug das Intervall zwischen GBS-Nachweis und Entbindung bei 80,9 % der Frauen mehr als 5 Wochen. Unterschiede zwischen den Gruppen ließen sich nicht aufzeigen.

Während 81,6 % der Schwangeren bei Nachweis der GBS-Besiedlung antibakteriell behandelt wurden, lag nur in einem Drittel eine klare Indikation hierfür vor (drohende Frühgeburt, behandlungsbedürftige Begleitinfektion, Beschwerden). Insgesamt 59,1 % der behandelten Frauen wurden bei retrospektiver Betrachtung unnötig therapiert.

In Anbetracht der Rekolonisierungsraten von 70 % zum Geburtszeitpunkt bei Diagnostik vor 35+0 SSW (*Schrag et al. 2000*), ist die Antibiotikagabe allein zum Zweck der Elimination der B-Streptokokken obsolet. Im untersuchten Kollektiv war bei Durchführung eines Kontrollabstriches bereits nach Beendigung der Behandlung bei 36,3 % der Frauen erneut eine GBS-Besiedlung nachweisbar.

Des Weiteren birgt ein unkritischer Gebrauch von antibiotischen Medikamenten die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen und allergischen Reaktionen sowie der Entwicklung (multi-)resistenter Erreger. Obwohl die therapeutischen Maßnahmen zumeist in preisgünstigeren oralen und vaginalen Präparaten bestanden, zeigt die

Auflistung in Tabelle 7.2 im Anhang potentielle Einsparmöglichkeiten bei Beachtung der indikationsgerechten Anwendung der antimikrobiellen Therapeutika. Im untersuchten Kollektiv waren unnötige Mehrkosten von ~4400 € entstanden.

Ein zweiter wichtiger Kritikpunkt betrifft die Wahl des jeweils angewendeten Medikamentes. Gegenüber  $\beta$ -Lactam-Antibiotika sind bis dato keine Resistenzentwicklungen zu verzeichnen, weshalb in der klinischen Routine keine Resistenztestung erfolgt. Obwohl für Makrolide zunehmende Resistenzen bis zu 20 % beschrieben wurden (*Lin et al. 2000*), wird im Falle einer Penicillinunverträglichkeit die Gabe von Erythromycin oder Clindamycin empfohlen. Hier sollte eventuell eine Anpassung der Leitlinien erfolgen. Eine klinikinterne Untersuchung mit Erregeranalyse bei drohender Frühgeburt zeigt im Schwangerenkollektiv der UFK Rostock Resistenzen gegenüber Erythromycin von 12,5 % und bei Clindamycin von 14 % (*Hegewald 2010*). Im Untersuchungskollektiv wurde Erythromycin am zweithäufigsten (n=37) verordnet, Roxithromycin in 7 Fällen, Clindamycin einmal. Bis zu 10 % der Bevölkerung berichten von einer Penicillinallergie, in dessen Konsequenz auf  $\beta$ -Lactame vollständig verzichtet wird (*Goldberg et Confino-Cohen 2008*). Dies fördert wiederum die Resistenzentwicklung, erhöht das Nebenwirkungsprofil und geht mit verminderter Wirksamkeit einher. Hingegen konnten allergologische Stufendiagnostiken aufzeigen, dass 75 % der Patienten mit „Penicillinallergie“ sämtliche  $\beta$ -Lactam-Antibiotika tolerieren und sogar in 97 % eine Cephalosporingabe möglich ist (*Trcka et al. 2004; Trcka et al. 2007*). Dass in vorliegender Untersuchung häufig eine angenommene Penicillinunverträglichkeit nicht entscheidend für die Wahl des Makrolids war, zeigen die 6 Fälle, in denen nach misslungenem Eradikationsversuch der B-Streptokokken mittels Erythromycin eine Behandlung mit Amoxicillin erfolgte.

Neben der Besiedlung durch B-Streptokokken traten bei einem Drittel der Schwangeren relevante Begleitinfektionen bzw. -kolonisationen auf, die im Kollektiv der neonatalen EOD mit 42,9 % gegenüber 27,4 % nicht signifikant häufiger waren. Am häufigsten wurden fakultativ anaerobe und aerotolerante Darmbakterien (Enterokokken, *E. coli*, *Enterobacter* sp.) nachgewiesen, welche bei Lactobacillendominanz und Beschwerdefreiheit der physiologischen Vaginalflora zuzuordnen sind. Leitkeime der bakteriellen Vaginose (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* sp., *Mycoplasma* sp./*Ureaplasma* sp.) waren in 28 Fällen (9,2 %) diagnostiziert worden. Die klinische Bedeutung der BV in der Gravidität liegt in dem erhöhten Risiko für Chorioamnionitis, vorzeitige Wehen und vorzeitigem Blasensprung mit konsekutiver vorzeitiger Entbindung (*Denney et Culhane 2009; Leitich et al. 2003; McGregor et al. 1993*). Die ascendierende genitale Infektion ist die wichtigste vermeidbare Ursache der Frühgeburtlichkeit (*Saling et al. 2000*). Screening und Therapie der bakteriellen

Vaginose mit Metronidazol oder Clindamycin reduzieren signifikant das Auftreten vorzeitiger Entbindungen in Niedrigrisikogruppen (*Varma et Gupka 2006*). Salings Frühgeburtenvermeidungsaktion mittels pH-Selbstmessung beruht auf der Erkennung und Lactobacillenbehandlung der vaginalen Milieustörung als Vorstadium der BV mit nachgewiesener Effizienz (*Hoyme et al. 2005*).

Im Rahmen des in den Mutterschaftsrichtlinien verankerten Screenings auf Chlamydien oder mittels intrazervikaler Diagnostik bei drohender Frühgeburt erfolgte bei 11 Schwangeren (3,6 %) der Nachweis von *Chlamydia trachomatis*. Eine adäquate Therapie mit Erythromycin verhindert die neonatale Konjunktivitis und Pneumonie, ein Einfluss auf die FG-Rate wird noch kontrovers diskutiert (*Andrews et al. 2006*).

In 11,9 % (n=36) war eine Besiedlung mit Hefepilzen diagnostiziert worden, welche in der Schwangerschaft auch bei asymptomatischer Kolonisation mit lokalen Imidazolen oder Polyenen behandelt wird. Durch die antimykotische Prävention mit Verringerung der vertikalen Transmission sub partu wird die Rate an lebensbedrohlichen Candida-Sepsen bei Frühgeborenen und mukokutanen Candidosen des Reifgeborenen verringert (*AWMF 2006b*). Bei einem nicht geringen Anteil der Frauen im untersuchten Kollektiv war die Vaginalmykose sicherlich durch eine (möglicherweise nicht indizierte) antibiotische Therapie der B-Streptokokken provoziert worden. Auch korrelieren Candida-Besiedlung und GBS-Kolonisation positiv, wohingegen keine Assoziation von B-Streptokokken mit Chlamydien, Trichomonaden oder Erregern der bakteriellen Vaginose besteht (*Kubota 1998; Regan et al. 1991*).

#### 4.6 Vorzeitige Entbindung

Im Verlauf der Schwangerschaft waren im Kollektiv der neonatalen Infektion gegenüber der Gruppe ohne EOD signifikant häufiger Frühgeburtsbestrebungen diagnostiziert und eine Therapie der drohenden Frühgeburt durchgeführt worden. Das unadjustierte relative Risiko für die EOD bei Vorhandensein von Frühgeburtsbestrebungen im Untersuchungskollektiv betrug 3,19 und bei Durchführung therapeutischer Maßnahmen 2,00.

Letztendlich wurden mit 60 % signifikant mehr Kinder im EOD-Kollektiv vor 37+0 SSW geboren, in der Gruppe ohne Infektion betraf dies nur 12,6 %. Die Frühgeburtslichkeit mit einem RR von 6,86 und korrespondierend das Geburtsgewicht (<2500 g: RR 7,63) waren Hauptrisikofaktoren für eine EOD.

Da in vorliegender Untersuchung alle Zwillingspaare unter 37+0 SSW geboren wurden, war der Status „Mehrling“ mit einer Risikoerhöhung für die neonatale Infektion verbunden (RR 4,84). In bisherigen Studien wurde kein unabhängiger

Einfluss einer Mehrlingsschwangerschaft auf die EOD nachgewiesen. Im Schrifttum finden sich dagegen Hinweise, dass das Risiko für eine GBS-Sepsis des Zwillings bei erkranktem Geschwisterkind steigt (*Benitz et al. 1999a*). Dies wurde im untersuchten Kollektiv nicht signifikant bestätigt (RR 3,75; 95 %-KI: 0,95-17,75;  $p=0,05$ ).

Die Frühgeburtlichkeit ist mit einem hohen neonatalen Infektionsrisiko assoziiert, wobei die Infektion sowohl Ursache als auch Folge der vorzeitigen Entbindung sein kann.

Auch wenn die Mehrzahl der Kinder mit GBS-EOD reifgeboren werden (*Fluegge et al. 2006; Hyde et al. 2002*), stellt die Geburt  $<37+0$  SSW einen unabhängigen Risikofaktor dar (*Adair et al. 2003; Oddie et Embleton 2002; Schrag et al. 2002b*). Neben der unreifebedingten neonatalen Immundefizienz ist möglicherweise die höhere maternale GBS-Kolonisationsrate bei Frühgeburtlichkeit im Vergleich zur Terminnähe mitursächlich (*Feikin et al. 2001; Valkenburg-van den Berg et al. 2009*). Die neonatale EOD, welche durch andere Erreger als B-Streptokokken verursacht wird, betrifft hingegen eher Frühgeborene (*Ananthakrishnan et Gunasekaran 2009; Schuchat et al. 2000*). Diskutiert wird als wesentlicher Grund die intraamniotische Inflammation, welche auch in Abwesenheit klinischer Infektionszeichen und bei intakten Eihäuten die Hauptursache der spontanen vorzeitigen Entbindung darstellt (*Goldenberg et al. 2008; Jones et al. 2009; Yoon et al. 2001*). Von hoher Bedeutsamkeit für die unreifebedingte Infektionsgefährdung  $<32+0$  SSW sind (*Harpin et Rutter 1983; Sandberg et al. 2000; Sümnick 2004*):

- der niedrige Spiegel des transplazentar übertragenen Immunglobulin G und die nicht ausreichende Antikörperbildung,
- eine permeable und verletzbare Haut,
- die fehlende physiologische Normalflora des Gastrointestinaltraktes und deren protektive Eigenschaften bei verzögerter Frauenmilchzufuhr.

Das Risiko für eine neonatale Infektion steigt zunehmend mit dem Ausmaß der Frühgeburtlichkeit, analog korreliert die EOD-Rate negativ mit dem Geburtsgewicht (*Benitz et al. 1999a; Dutta et al. 2010; Oddie et Embleton 2002; Schrag et al. 2006*). In vorliegender Untersuchung wurde dies bestätigt. Für die Entbindung unter  $28+0$  SSW war das relative (unadjustierte) Risiko einer Infektion mit 9,70 und für ein Geburtsgewicht weniger als 1000 g mit 10,33 am höchsten. Dem entsprechend sank im untersuchten Kollektiv der Anteil der Neugeborenen mit EOD mit zunehmender Tragzeit stetig.

Das Sepsisrisiko (inklusive nosokomialer Sepsis) für Frühgeborene  $<32+0$  SSW in deutschen Perinatalzentren wird mit 33-79 % angegeben (*Balzar 2004; Sümnick*

2004). In vorliegender Untersuchung wurde ein Hochrisikokollektiv betrachtet. Die EOD-Rate von ~72 % <32+0 SSW ist nicht auf die Gesamtinfektionsrate der Klinik übertragbar und somit auch nicht vergleichbar.

#### 4.7 Peripartale Risikofaktoren

Während 3/4 aller Neugeborenen ohne Infektion spontan geboren wurden, kamen die Kinder des EOD-Kollektivs mit 42,9 % signifikant häufiger per Sectio caesarea zur Welt. Ursächlich ist nicht der Kaiserschnitt als Risikofaktor an sich, sondern der höhere Anteil an Frühgeborenen in der Infektionsgruppe. Dies wird durch die Gegenüberstellung der Früh- und Reifgeborenen hinsichtlich der jeweiligen Entbindungsmodi verdeutlicht.

Ursächlich für die höhere Sectiorate unter Frühgeborenen ist die Wahl des möglichst schonendsten Geburtsmodus. Bei frühen Frühgeburten <32+0 SSW und bei Beckenendlagen soll der Sectio caesarea der Vorzug gegeben werden (*Goldenberg 2002*). Zwischen 24+0 und 24+6 SSW soll individuell über die Durchführung eines Kaiserschnitts entschieden werden (*OEGGG 2001*). Die deutsche S2-Leitlinie bezieht zur Sectio-Indikation in Abhängigkeit vom Gestationsalter keine Stellung (*AWMF 2007*).

Bei einer geringeren mittleren Geburtsdauer im Infektionskollektiv, zeigte sich auch bei Vergleich der Kollektive differenziert von den primären Sectiones, dass signifikant mehr Geburten in der Gruppe ohne Infektion in einem längeren Geburtsintervall zwischen 4 und 12 Stunden stattfanden. Begründet liegt dies wahrscheinlich ebenfalls in der größeren FG-Rate der EOD-Gruppe. Im klinischen Alltag kommen bei vorzeitiger Entbindung und prolongiertem Geburtsverlauf in Anbetracht der reduzierten kindlichen Reserven eher forcierende Maßnahmen wie Amniotomie und tokergische Therapie zur Anwendung oder es wird eine sekundäre Indikation für einen Kaiserschnitt gestellt. In der Literatur korrelieren eine Geburtsdauer >10 Stunden und häufige vaginale Untersuchungen sub partu mit einer Risikoerhöhung für eine GBS- bzw. Non GBS-EOD (*Adair et al. 2003; Dutta et al. 2010; Schuchat et al. 2000*).

Im Untersuchungskollektiv waren keine Unterschiede hinsichtlich des Auftretens einer neonatalen Frühinfektion in Abhängigkeit zum vorzeitigen oder prolongierten Blasensprung zu evaluieren. Hingegen ist ein Intervall  $\geq 18$  Stunden als unabhängiger Risikofaktor sowohl für die GBS-Infektion etabliert (*Benitz et al. 1999a; Hakansson et Kallen 2006; Oddie et Embleton 2002; Schrag et al. 2002b*) als auch für die Non



GBS-EOD nachgewiesen (*Ananthakrishnan et Gunasekaran 2009; Rentz et al. 2004; Schrag et al. 2006*).

Einen Sonderfall stellt der prolongierte frühe vorzeitige Blasensprung (PPROM) dar. Der vorzeitige Blasensprung ist in einem Drittel der Fälle Ursache einer Frühgeburt (*Bergmann et Dudenhausen 2003*). Zwischen 24+0 und 34+0 SSW muss eine Entscheidung hinsichtlich Prolongation der Schwangerschaft versus Entbindung getroffen werden. Das geburtshilfliche Procedere sollte unter Abwägung der maternalen und kindlichen Risiken, wie (*Schucker et Mercer 1996*):

- Amnioninfektionssyndrom,
- Abruptio placentae,
- neonatale Sepsis,
- Lungenhypoplasie und
- Extremitätendeformitäten

sowie der Unreife des Kindes festgelegt werden. Unter 32+0 SSW sollte in Abwesenheit beginnender oder manifester Zeichen für ein Amnioninfektionssyndrom versucht werden, die Schwangerschaft unter Antibiotikagabe zu prolongieren. Zwischen 32+0 und 34+0 SSW kann nach Abschluss der Lungenreifeinduktion entbunden werden. Der durch die Tragzeitverlängerung nach PPROM erreichte Zugewinn an Reife ist mit einer Senkung der neonatalen Morbidität und Mortalität verbunden (*AWMF 2006a; Draper et al. 1999*). Der Einsatz von Antibiotika senkt die Rate an neonatalen und maternalen Infektionen (*Kenyon et al. 2003*). Der frühe vorzeitige Blasensprung stellt per se keinen unabhängigen Risikofaktor für eine kindliche Infektion dar (*Furman et al. 2001*), allerdings wird der Einfluss der Dauer der Prolongation kontrovers diskutiert (*Aziz et al. 2008; Mehdi et al. 2000*). Dagegen stellte ein PPROM <32+0 SSW in vorliegender Untersuchung einen Risikofaktor für eine neonatale EOD dar (RR 4,78).

(Chorio-)Amnionitis und subpartale Temperaturen  $\geq 38,0$  °C als Ausdruck der aszendierenden Inflammation sind hochgradig mit dem Auftreten einer GBS-EOD (*Adair et al. 2003; Benitz et al. 1999a; Hakansson et Kallen 2006; Heath et al. 2009; Oddie et Embleton 2002; Schrag et al. 2002b; Schuchat et al. 2000*) bzw. Non GBS-Frühsepsis (*Ananthakrishnan et Gunasekaran 2009; Botet et al. 2010; Dutta et al. 2010; Rentz et al. 2004; Schrag et al. 2006*) assoziiert.

Im untersuchten Kollektiv waren subpartales Fieber, das maternale Amnioninfektionssyndrom und die puerperale Infektion seltene Ereignisse ohne Risikoerhöhung für eine neonatale Infektion.

Eine histologische Untersuchung der Plazenta war nicht routinemäßig erfolgt. Eine Indikation hierfür war laut Dienstanweisung z.B. gegeben bei Frühgeburtlichkeit,

Mehrlingsgravidität, vorzeitigem Blasensprung und maternalen Infektionszeichen. Daher lag im EOD-Kollektiv signifikant häufiger ein histologischer Befund vor. Im Einklang mit dem Schrifttum wurden hier erwartungsgemäß prozentual und absolut mehr Chorioamnionitiden diagnostiziert (26,3 % versus 2,1 %).

#### 4.8 Intrapartale Antibiose

Bei der Mehrzahl der Schwangeren im untersuchten Kollektiv erfolgte peripartal eine Antibiotikagabe, wobei dies signifikant seltener in der EOD-Gruppe geschah. Das bedeutet, dass jede 5. Schwangere (19,8 %) mit einer Indikation für die Chemoprophylaxe keine Antibiose erhielt. Gründe hierfür waren:

- die überstürzte Geburt bzw. das Eintreffen in der Klinik in der Pressperiode,
- die peripartale Diagnostik der GBS-Besiedlung,
- die Nichteinwilligung der Schwangeren in die Durchführung der Antibiose,
- die ungenügende Sensibilisierung der Schwangeren und ein nicht augenscheinlicher Eintrag im Mutterpass, so dass anamnestisch die B-Streptokokken-Kolonisation präpartal nicht bekannt wurde,
- das fehlerhafte Unterlassen einer Antibiotikaphylaxe.

Die beiden letztgenannten Ursachen sind vermeidbar. Bei zukünftiger Etablierung des GBS-Screenings ist der Erfolg abhängig von einer konsequenten Sensibilisierung des medizinischen Personals und der Schwangeren mit adäquater Durchführung der Chemoprophylaxe.

Kam ein Antibiotikum zur Anwendung, war dies mit einer Senkung des Risikos für die neonatale EOD verbunden (RR 0,41). Hinsichtlich des Intervalls vom Beginn der Antibiose bis zum Geburtszeitpunkt (<4 h versus  $\geq$ 4 h) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Kollektiven, allerdings erfolgte eine längere Behandlung  $\geq$ 24 h häufiger in der EOD-Gruppe.

Die Bedeutung der intrapartalen intravenösen Chemoprophylaxe für die Vermeidung der GBS-bedingten neonatalen early onset Sepsis durch Verringerung der GBS-Transmission sub partu wurde seit ihrer Einführung in den 90er Jahren in mehreren Studien nachgewiesen (*Adair et al. 2003; Allen et al. 1993; Moore et al. 2003*). Ein Einfluss auf die neonatale Mortalität konnte bis dato allerdings nicht belegt werden (*Ohlssen et Vibhuti 2009; Smaill 2010*).

Hinsichtlich der Dauer der Antibiose bemängeln Illuzzi und Bracken, dass das Intervall von 4 Stunden eher willkürlich festgelegt wurde und keine aussagekräftigen Studien existieren (*Illuzzi et Bracken 2006*). Zwar wird bereits nach 2 Stunden die



Transmission nachweislich minimiert (*Cueto et al. 1998*), aber für das Auftreten einer EOD bei Gabe  $<4$  h und  $\geq 4$  h konnte wie in vorliegender Untersuchung kein Unterschied gezeigt werden (*Jefferson 2006*).

Im untersuchten Kollektiv erhielten 215 Schwangere eine peripartale Antibiose, in 35 Fällen in Kombination verschiedener Medikamente. Die Mehrzahl der Frauen erhielt entsprechend dem klinikinternen Standard Ampicillin intravenös. Makrolide kamen wesentlich seltener als im Rahmen der Primärbehandlung in der Schwangerschaft und ausschließlich im Falle des Allergieverdichtes zur Anwendung. Breitbandmedikamente und Kombinationen mit Metronidazol oder Gentamicin wurden bei zusätzlichen Indikationen, wie z.B. maternale Infektionszeichen oder PPPROM verwendet.

Kritisch anzumerken ist, dass bei 12 Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung die Prophylaxe ausschließlich in oraler Form erfolgte und in 9 Fällen erst bei Geburtsbeginn auf die intravenöse Verabreichung umgestellt wurde. 20 Schwangere erhielten die Antibiose bei PROM auch erst nach einer Latenzzeit von 12 Stunden. Bei vorzeitigem Blasensprung bestand die Behandlung in der UFK Rostock standardmäßig nach 12 h in der Kombination aus Amoxicillin und Metronidazol per os. Hier ist eine leitliniengerechte Anwendung der Antibiotikaphylaxe zur Vermeidung der neonatalen GBS-Sepsis zu fordern. Bei bekannter maternaler GBS-Besiedlung sollte nach vorzeitigem Blasensprung umgehend eine intravenöse Behandlung erfolgen. Das Gleiche gilt bei den etablierten Risikofaktoren, also auch bei jedem PROM  $\geq 18$  h. Begründet liegt dies in der verzögerten gastrointestinalen Resorption oral verabreichter Antibiotika und dem erhöhten maternalen Verteilungsvolumen in der Schwangerschaft. Hierdurch wird eine kurzfristig ausreichend hohe Wirksamkeit der oralen Medikation nicht gewährleistet.

Zwischen 1993 und 2007 sank durch die Einführung der risikobasierten Antibiotikaphylaxe die Rate der EOD durch B-Streptokokken auf 0,72/1000 Lebendgeborene, nach Etablierung des Screenings auf 0,47 (*Eberly et Rajnik 2009*). Die Erkrankungsrate bleibt seitdem auf einem stabilen Niveau, wobei die Mütter betroffener Kinder zumeist ohne nachgewiesene Besiedlung waren und keine bekannten Risikofaktoren hatten (*Puopolo 2008; Puopolo et al. 2005*). Die Effizienz des Screeningverfahrens ist stark abhängig von einer möglichst kompletten Erfassung aller Schwangeren sowie von der qualitativ und zeitlich korrekten Durchführung. Mögliche Fehlerquellen neben der Nichteinhaltung der Lagerungstemperatur des Transportmediums sind der Einsatz ungeeigneter Kulturverfahren und Nährmedien sowie ein zu langes Intervall zwischen Screening und Geburtstermin (*Pinto et al. 2003*). Daher ist es notwendig, sensitivere und schnellere Testverfahren zu etablieren, welche die zeitnahe (und kostengünstige)

Beurteilung des Kolonisierungsstatus sub partu erlauben. Kommerziell erhältliche Schnellteste zeigen eine geringe Sensitivität, so dass deren Anwendung von den Fachgesellschaften nicht empfohlen wird (*AWMF 2008; Schrag et al. 2002a*). Erfolgversprechende Verfahren, z.B. mittels FISH, OIA oder real-time PCR, sind in der klinischen Erprobung (*Artz et al. 2003; Honest et al. 2006*).

Die breite Anwendung der intrapartalen Chemoprophylaxe birgt die Gefahr vermehrt auftretender anaphylaktischer Reaktionen und die bereits diskutierte zunehmende Rate an Makrolidresistenzen bei den B-Streptokokken. Des Weiteren wurde vermutet, dass mit der Plateaubildung nach Senkung der GBS-EOD-Rate häufiger Sepsen mit gramnegativen Keimen auftraten. In einigen Studien wurde die Zunahme der neonatalen Infektionen mit ampicillinresistenten *E. coli* insbesondere bei Frühgeborenen und Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht (<2500 g) in Assoziation zur peripartalen Antibiose aufgezeigt (*Friedman et al. 2000; Gilbert 2004*). Andere Autoren sehen eine Verringerung der Non GBS-Erkrankungen (*Rentz et al. 2004, Schuchat et al. 2000*) bei gleichzeitigem Anstieg der resistenten Keime im Risikokollektiv (*Hyde et al. 2002; Moore et al. 2003; Schrag et al. 2006*). Eine Antibiotikagabe >24 h identifizierten Rentz et al. als unabhängigen Risikofaktor für eine Infektion mit ampicillinresistenten Pathogenen (*Rentz et al. 2004*). Hiermit übereinstimmend war in vorliegender Untersuchung die häufigere Gabe einer prolongierten Antibiose im EOD-Kollektiv ebenfalls zu beobachten.

Möglicherweise sind epidemiologische Prävalenzänderungen der maternalen Genitalflora bzw. von Hospitalpathogenen ursächlich für die Zunahme der Ampicillinresistenzen bei *E. coli*. Bei Anwendung eines  $\beta$ -Lactam-Antibiotikums sollte Penicillin G vor Ampicillin der Vorzug gegeben werden (*Schuchat et al. 2000*), dies wurde an der UFK Rostock bereits umgesetzt.

Bei Etablierung eines polyvalenten Impfstoffes gegen B-Streptokokken wären die angeführten Risiken vermeidbar, zusätzlich könnte auch die Spätform der neonatalen GBS-Erkrankung verhindert werden. Serotypspezifische Antikörper wirken nach transplazentarer Übertragung protektiv (*Baker et al. 2003*). Ein Impfstoff gegen die häufigsten Kapselpolysaccharide Ia, Ib, II, III und V könnte 93 % der invasiven GBS-Infektionen verhindern (*Bürckstümmer 2006*). Auch eine potentielle Vaccine gegen serotypübergreifende Proteine, welche mittels Genomanalyse identifiziert wurden, erscheint viel versprechend (*Maione et al. 2005*). In die Impfstoffentwicklung werden große Erwartungen hinsichtlich des Einflusses auf Inzidenz und Ausprägung neonataler GBS- und Non GBS-Infektionen gesetzt.

## 4.9 Neonatales Outcome

Der Nabelarterien-pH als Parameter einer möglichen prä- oder intrapartalen Asphyxie zeigte bei den Kindern mit und ohne Infektion keinen Unterschied. Der Apgar-Score zur unspezifischen Beurteilung der postnatalen Adaptation des Neugeborenen war zu allen Zeitpunkten signifikant niedriger im Kollektiv der EOD. Mögliche Einflussfaktoren der Apgar-Bewertung sind Medikamente, Trauma, kongenitale Anomalien, Infektionen, Hypoxie, Hypovolämie und eine vorzeitige Geburt (*ACOG 2006*). Ursächlich für die niedrigere Bewertung in der EOD-Gruppe sind eine bereits in den ersten Lebensminuten sich manifestierende Infektion und der hohe Frühgeburtenanteil in diesem Kollektiv.

Die Kombination aus Interleukin-6 und C-reaktivem Protein hat während der gesamten Infektionsdauer unter den laborchemischen Parametern den höchsten diagnostischen und verlaufsbeurteilenden Stellenwert. Während das CRP zur Frühdiagnostik ungeeignet ist und eine ausreichende Sensitivität erst nach 24 Stunden zeigt, ist das Zytokin IL-6 als ein Hauptmediator der inflammatorischen Reaktion einer bakteriellen Entzündung mit einer hohen Sensitivität vor dem Auftreten eindeutiger klinischer Symptome erhöht (*Küster et al. 1998; Messer et al. 1996*).

Im untersuchten Kollektiv zeigten sich im Infektionsfall für die Blutentnahme innerhalb der ersten 6 Lebenstage signifikant häufiger hohe Werte für das IL-6 und das CRP. Gleichzeitig waren immerhin 60 % der Untersuchungen ohne Erhöhung des CRP und in einem Drittel mit Nachweis eines unauffälligen IL-6. Möglicherweise waren hier aufgrund der klinischen Beurteilung der EOD mit der Entscheidung für die frühzeitige kalkulierte Antibiotikatherapie und gegen regelmäßige Laborkontrollen keine veränderten Parameter nachweisbar.

Die nachgewiesene positive Korrelation von Interleukin-6 im Nabelschnurblut und einer early onset Sepsis des Neugeborenen ließ vermuten, dass die postnatale Bestimmung des IL-6 aus der Nabelschnur eine prädiktive Beurteilung bezüglich des Auftretens einer Infektion ermöglicht (*Büscher et al. 2000; Krueger et al. 2001; Lehrnbecher et al. 1996*). Während der Ausschluss einer bereits stattfindenden Inflammation relativ sicher erfolgen kann, ist der positive Vorhersagewert nicht ausreichend, um die erhoffte Etablierung einer frühzeitigen, präsymptomatischen Diagnostik der EOD zu gewährleisten (*Kraak 2005; Messer et al. 1996; Mishra et al. 2006*).

Im Rahmen der Neugeborenenenerst- und Neugeborenenbasisuntersuchung waren dem Früherkennungscharakter entsprechend im Infektionsfall seltener unauffällige Befunde zu erheben. Respiratorische Störungen zeigten jeweils fast 20 % der

erkrankten Kinder. Analog der Apgar-Beurteilung sind Auffälligkeiten der U1 und U2 oft unspezifisch. Störungen der Atmung (Tachypnoe, Dyspnoe, Apnoe) treten häufig zu Beginn einer Sepsis bzw. Pneumonie auf, sind aber z.B. von postnatalen Adaptationsstörungen oder dem Atemnotsyndrom des Frühgeborenen zumeist nicht abzugrenzen.

Die Letalität der Frühform der GBS-Sepsis beträgt 4-6 % und ist deutlich höher bei Frühgeborenen (*Schrag et al. 2000; Zangwill et al. 1992*). In vorliegender Untersuchung betrug die Letalitätsrate im Kollektiv der neonatalen Infektion 11,4 %, was ebenfalls dem hohen Frühgeburtenanteil geschuldet sein könnte. Betroffen waren zwei Zwillingspaare mit einem Reifealter <26+0 SSW. Bei spontaner, nicht therapierbarer Wehentätigkeit könnte eine intrauterine Inflammation ursächlich für den Geburtsbeginn gewesen sein. Die Kinder verstarben innerhalb von 11 Lebenstagen bei extremer Unreife an Multiorganversagen.

Das Outcome der überlebenden Kinder mit neonataler EOD war bei der überwiegenden Zahl positiv. Bei Demissio aus der Klinik und gegebener Wiedervorstellung im Rahmen der pädiatrischen Nachsorge im ersten Lebensjahr waren bei 28 Kindern (80 %) keine pathologischen Befunde dokumentiert. Bei 3 Kindern zeigten sich Residuen: rezidivierende Infekte, motorische Retardierung und Shuntanlage bei Hydrozephalus. Die Betroffenen wurden zwischen 28+0 und 34+0 SSW geboren, so dass die vorzeitige Entbindung einen nicht unbedeutenden Einfluss auf eine mögliche Spätmorbidität hatte, insbesondere bei Zustand nach intraventrikulärer Hämorrhagie.

In Abwesenheit einer Meningitis besteht die Bedeutung der EOD weniger in potentiellen Spätfolgen als in der Akutproblematik mit Gefahr für das Leben des Neugeborenen. Hier hat die Optimierung des perinatalogischen Managements mit konsekutiver Vermeidung von Frühgeburtslichkeit und Risikoreduktion der neonatalen Infektion oberste Priorität.

## 5 Zusammenfassung

Die early onset Infektion des Neugeborenen ist eine zwar seltene, aber häufig dramatisch verlaufende und vital bedrohliche Erkrankung. B-Streptokokken gelten als Hauptverursacher der neonatalen EOD. Die Übertragung erfolgt sub partu bei maternaler Kolonisation, wovon 10-30 % der Schwangeren betroffen sind. Nach Einführung der intrapartalen Antibiotikaprophylaxe konnte die Inzidenz der GBS-Frühsepsis auf 0,3/1000 Lebendgeborene gesenkt werden, die Rate der klinischen Sepsis liegt bis zu 10 mal höher. In Deutschland wird aufgrund der größeren Effektivität gegenüber dem selektiven risikobasierten Vorgehen zur Vermeidung der GBS-EOD die Durchführung eines generellen Screenings auf B-Streptokokken zwischen 35+0 und 37+0 SSW empfohlen.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war es, in einem Risikokollektiv GBS-kolonisierter Schwangerer das Auftreten einer klinischen early onset Erkrankung und den Einfluss anamnestischer sowie geburtshilflicher Faktoren retrospektiv zu analysieren.

In den Jahren 2005-2007 ohne etabliertes GBS-Screening in der Schwangerschaft betrug die detektierte B-Streptokokken-Besiedlungsrate unter allen Geburten der UFK Rostock 4,2 %. Die Frühgeburtenrate war bei positivem gegenüber negativem bzw. nicht bekanntem maternalen GBS-Status mit 15,5 % zu 11,5 % signifikant erhöht. Sämtliche 312 Mutter-Kind-Paare wurden in die Analyse eingeschlossen. Bei 35 Neugeborenen (11,2 %) wurde die klinische Diagnose einer EOD gestellt. Eine neonatale GBS-Besiedlung war in 4 Fällen (1,3 %) nachweisbar. Die Letalität im Kollektiv der neonatalen Infektion lag bei 11,4 % (n=4). Das Outcome der überlebenden Kinder war bei der überwiegenden Zahl (80 %) ohne residuelle physische bzw. psychische Schäden.

Im Vergleich der Kollektive mit und ohne neonatale Infektion zeigten sich für anamnestische maternale Risikofaktoren keine Unterschiede.

Der Zeitpunkt der GBS-Diagnosestellung in der aktuellen Schwangerschaft war in beiden Gruppen vergleichbar, ebenso das Intervall zwischen Nachweis der B-Streptokokken und Entbindung, welches für 80,9 % aller Frauen mehr als 5 Wochen betrug. Eine Behandlung bei Erstdiagnose erfolgte bei mehr als 80 % der Schwangeren, 146 Frauen (59,1 %) erhielten eine antibiotische Therapie ohne klare Indikation. Trotz zunehmender Resistenzen kamen vermehrt Makrolide zum Einsatz. Bei erfolgtem Kontrollabstrich war eine Rekolonisierung in 36,3 % nachweisbar.

Im Kollektiv der neonatalen EOD wurden im Schwangerschaftsverlauf nicht signifikant häufiger relevante Begleitinfektionen bzw. -kolonisationen mit fakultativ anaeroben und aerotoleranten Darmbakterien, Erregern der bakteriellen Vaginose, Chlamydien bzw. Hefepilzen diagnostiziert (42,9 % versus 27,4 %).

In der univariaten Analyse risikoerhöhend für das Auftreten einer neonatalen EOD waren Frühgeburtsbestrebungen (unadjustiertes RR 3,19) und therapeutische Maßnahmen der drohenden Frühgeburt (RR 2,00). Vor 37+0 SSW wurden im EOD-Kollektiv 60 % der Kinder geboren, die Frühgeburtlichkeit (RR 6,86) und korrespondierend das Geburtsgewicht (<2500 g: RR 7,63) waren Hauptrisikofaktoren für die neonatale Infektion. Da in vorliegender Untersuchung alle Zwillingspaare unter 37+0 SSW geboren wurden, war der Status „Mehrling“ mit einer Risikoerhöhung für die neonatale EOD verbunden (RR 4,84).

Die Kinder des Infektionskollektivs kamen signifikant häufiger per Sectio caesarea und in einem kürzeren Geburtsintervall zur Welt. Dies dürfte vorrangig durch die höhere Frühgeburtsrate bedingt gewesen sein. Das Auftreten eines vorzeitigen oder prolongierten Blasensprungs zeigte keinen Einfluss auf die neonatale Infektion. Der PPPROM <32+0 SSW stellte in vorliegender Untersuchung einen Risikofaktor für die EOD dar (RR 4,78).

Subpartales Fieber, das maternale Amnioninfektionssyndrom und die puerperale Infektion waren seltene Ereignisse ohne Risikoerhöhung für eine neonatale EOD. Bei Durchführung einer histologischen Untersuchung der Plazenta (häufiger in der Infektionsgruppe) wurden hier mehr Chorioamnionitiden nachgewiesen (26,3 % versus 2,1 %).

Jede 5. Schwangere (19,8 %) mit einer Indikation für die intrapartale Chemoprophylaxe erhielt keine Antibiose. Die Antibiotikagabe war mit einer Senkung des Risikos für die early onset Erkrankung verbunden (RR 0,41), für das Auftreten einer EOD bei Gabe <4 h und ≥4 h konnte kein Unterschied gezeigt werden. Zu beobachten war häufig die nicht leitliniengerechte Anwendung der Prophylaxe: orale Medikamentengabe und Beginn der Antibiose bei PROM und GBS-Besiedlung erst nach einer Latenzzeit von 12 Stunden begünstigen die Transmission der B-Streptokokken.

Die Optimierung des perinatalogischen Managements mit konsekutiver Vermeidung von Frühgeburtlichkeit und Risikoreduktion der neonatalen Infektion hat oberste Priorität. Die Etablierung sensitiverer B-Streptokokken-Schnelltests und eines polyvalenten Impfstoffes, sowie Verfahren zur präsymptomatischen Detektion der early onset Erkrankung des Neugeborenen sind von großer Bedeutung.



## 6 Literaturverzeichnis

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists); Survey shows continued confusion over management of GBS in pregnancy; ACOG Newsletter, 1994; 38: 1-10

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) Committee Opinion Nr. 279; Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns; Obstet Gynecol, 2002; 100: 1405-1412

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) Committee Opinion Nr. 333; The Apgar Score; Obstet Gynecol, 2006; 107: 1209-1212

Adair CE, Kowalsky L, Quon H, Ma D, Stoffman J, McGeer A, Robertson S, Mucenski M, Davies HD; Risk factors for early-onset group B streptococcal disease in neonates: a population-based case-control study; Can Med Assoc J, 2003; 169: 198-203

Allen UD, Navas L, King SM; Effectiveness of intrapartum penicillin prophylaxis in preventing early-onset group B streptococcal infection: results of a meta-analysis; Can Med Assoc J, 1993; 149: 1659-1665

Ananthakrishnan S, Gunasekaran D; Etiology and risk factors for early onset neonatal sepsis; Indian J Med Microbiol, 2009; 27: 279

Andrews WW, Klebanoff MA, Thom EA, Hauth JC, Carey JC, Meis PJ, Caritis SN, Leveno KJ, Wapner RJ, Varner MW, Iams JD, Moawad A, Miodovnik M, Sibai B, Dombrowski M, Langer O, O'Sullivan MJ, National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network; Midpregnancy genitourinary tract infection with Chlamydia trachomatis: association with subsequent preterm delivery in women with bacterial vaginosis and Trichomonas vaginalis; Am J Obstet Gynecol, 2006; 194: 493-500

Artz LA, Kempf VAJ, Autenrieth IB; Rapid screening for Streptococcus agalactiae in vaginal specimens of pregnant women by Fluorescent in situ hybridization; J Clin Microbiol, 2003; 41: 2170-2173

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.): DGGG; Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung; www.awmf-leitlinien.de, 2006a; AWMF-Leitlinien-Register 015/129

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.): DGGG, AGII; Empfehlungen zur antimykotischen Therapie der vaginalen Hefepilz-Kolonisation von Schwangeren zur Verhütung von Kandidamykosen beim Neugeborenen; www.awmf-leitlinien.de, 2006b; AWMF-Leitlinien-Register 015/042

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.): DGGG, AGII, GNPI, DGPI, DGPM; Prophylaxe der Neugeborenenensepsis - frühe Form - durch Streptokokken der Gruppe B; www.awmf-leitlinien.de, 2008; AWMF-Leitlinien-Register 024/020

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.): DGGG, DGKJ, DGPI, GNPI; Frühgeburt an der Grenze zur Lebensfähigkeit des Kindes; [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de), 2007; AWMF-Leitlinien-Register 024/019

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.): GNPI; Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen; [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de), 2006c; AWMF-Leitlinien-Register 024/008

Aziz N, Cheng YW, Caughey AB; Factors and outcomes associated with longer latency in preterm premature rupture of membranes; *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2008; 21: 821-825

Baker CJ; Group B streptococcal infections; *Clin Perinatol*, 1997; 24: 59-70

Baker CJ, Rench MA, McInnes P; Immunization of pregnant women with group B streptococcal type III capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine; *Vaccine*, 2003; 21: 3468-3472

Balzar A; Morbidität und Mortalität sowie Prognose kleiner Frühgeborener  $\leq 32$  Schwangerschaftswochen 1995 bis 2001; Diss. Uni Würzburg, 2004

Beers MH (Herausgeber); *Das MSD Manual der Diagnostik und Therapie*; Elsevier, Urban und Fischer Verlag München, 7. Auflage 2007; 1751-1757

Ben Hamida Nouaili E, Harouni M, Chaouachi S, Sfar R, Marrakchi Z; Early-onset neonatal bacterial infections: a retrospective series of 144 cases; *Tunis Med*, 2008; 86: 136-139

Benitz WE, Gould JB, Druzin ML; Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review; *Pediatrics*, 1999a; 103: e77

Benitz WE, Gould JB, Druzin ML; Antimicrobial prevention of early-onset group B streptococcal sepsis: estimates of risk reduction based on a critical literature review; *Pediatrics*, 1999b; 103: e78

Berardi A, Lugli L, Baronciani D, Creti R, Rossi K, Ciccia M, Gambini L, Mariani S, Papa I, Serra L, Tridapalli E, Ferrari F, The GBS Prevention Working Group of Emilia-Romagna; Group B streptococcal infections in a northern region of Italy; *Pediatrics*, 2007; 120: e487-493

Bergmann RL, Dudenhausen JW; Prädiktion und Prävention der Frühgeburt; *Gynäkologe*, 2003; 36: 391-402

Bloom KC, Ewing CA; Group B streptococcal (GBS) disease screening and treatment during pregnancy: nurse-midwives' consistency with 1996 CDC recommendations; *J Midwifery Womens Health*, 2001; 46: 17-23

Botet F, Figueras J, Carbonell-Estrany X, Arca G, The Castrillo Study Group; Effect of maternal clinical chorioamnionitis on neonatal morbidity in very-low birthweight infants: a case-control study; *J Perinat Med*, 2010; 38: 269-273



Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PG, Burd LI, Gotoff SP; Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease: II. Predictive value of prenatal cultures; *J Infect Dis*, 1983; 148: 802-809

Brimil N, Barthell E, Heindrichs U, Kuhn M, Lütticken R, Spellerberg B; Epidemiology of *Streptococcus agalactiae* colonization in Germany; *Int J Med Microbiol*, 2006; 296: 39-44

Bromberger P, Lawrence JM, Braun D, Saunders B, Contreras R, Petitti DP; The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset group B streptococcal infection in term infants; *Pediatrics*, 2000; 106: 244-250

Buchberger A; Infektionen an Vulva, Vagina und Zervix - Literarische Übersichtsarbeit und Internetkompodium; Diss. LMU München, 2009

Bürckstümmer AK; *Streptococcus agalactiae* bei Schwangeren und Neugeborenen: Prävalenz und Transmission sowie Serotypen und molekulargenetische Charakteristika; Diss. Uni Freiburg, 2006

Büscher U, Chen FC, Pitzen A, Menon R, Vogel M, Obladen M, Dudenhausen JW; II-1 beta, II-6, II-8 and G-CSF in the diagnosis of early-onset neonatal infections; *J Perinat Med*, 2000; 28: 383-388

Campbell N, Eddy A, Darlow B, Stone P, Grimwood K; The prevention of early-onset neonatal group B streptococcus infection: technical report from the New Zealand GBS Consensus Working Party. *N Z Med J*, 2004; 117: 1023

CDC (Centers for Disease Control and Prevention); Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendation - United States, 2003-2005; *MMWR*, 2007; 56: 701-705

CDC (Centers for Disease Control and Prevention); Trends in perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendation - United States, 2000-2006; *MMWR*, 2009; 58: 109-112

Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin DK Jr, Smith PB; Early and late onset sepsis in late preterm infants; *Pediatr Infect Dis J*, 2009; 28: 1052-1056

Colbourn TE, Asseburg C, Bojke L, Philips Z, Welton NJ, Claxton K, Ades AE, Gilbert RE; Preventive strategies for group B streptococcal and other bacterial infections in early infancy: cost effectiveness and value of information analyses; *BMJ*, 2007; 335: 655

Craft A, Finer N; Nosocomial coagulase negative staphylococcal (CoNS) catheter-related sepsis in preterm infants: definition, diagnosis, prophylaxis, and prevention; *Perinatol*, 2001; 21: 186-192

Cueto M de, Sanchez MJ, Sampedro A, Miranda JA, Herruzo AJ, Rosa-Fraile M; Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B streptococcus; *Obstet Gynecol*, 1998; 91: 112-114

Dalay AJ, Garland SM; Prevention of neonatal group B streptococcal disease: progress, challenges and dilemmas; *J Paediatr Child Health*, 2004; 40: 664-668

Daskalakis G, Papapanagiotou A, Mesogitis S, Papantoniou N, Mavromatis K, Antsaklis A; Bacterial vaginosis and group B streptococcal colonization and preterm delivery in a low-risk population; *Fetal Diagn Ther*, 2006; 21: 172-176

Denney JM, Culhane JF; Bacterial vaginosis: a problematic infection from both a perinatal and neonatal perspective; *Semin Fetal Neonatal Med*, 2009; 14: 200-203

Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Salembier G, Spitz B; Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis; *Br J Obstet Gynaecol*, 2002; 109: 34-43

Draper ES, Manktelow B, Field DJ, James D; Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: retrospective population based study; *BMJ*, 1999; 319: 1093-1097

Dutta S, Reddy R, Sheikh S, Kalra J, Ray P, Narang A; Intrapartum antibiotics and risk factors of early onset sepsis; *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2010; 95: F99-103

Eberly MD, Rajnik M; The effect of universal maternal screening on the incidence of neonatal early-onset group B streptococcal disease; *Clinical Pediatrics*, 2009; 48: 369-375

Embleton N, Wariyar U, Hey E; Mortality from early onset group B streptococcal infection in the United Kingdom; *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1999; 80: F139-141

Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC; The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years; *Semin Perinatol*, 2003; 27: 281-287

Feikin DR, Thorsen P, Zywicki S, Arpi M, Westergaard JG, Schuchat A; Association between colonization with group B streptococci during pregnancy and preterm delivery among Danish women; *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 184: 427-433

Ferrieri P, Cleary PP, Seeds AE; Epidemiology of group-B streptococcal carriage in pregnant women and newborn infants; *J Med Microbiol*, 1977; 10: 103-114

Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, Schulte-Moenting J, Moenning M-J, Bartels DB, Dammann O, Kries R von, Berner R, The German Pediatrics Surveillance Unit Study Group; Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany; *Pediatrics*, 2006; 117: e1139-1145

Franciosi RA, Knostman JD, Zimmermann RA; Group B streptococcal neonatal and infant infections; *J Pediatr*, 1973; 82: 707-718

Friedman S, Shah V, Ohlsson A, Matlow AG; Neonatal escherichia coli infections: concerns regarding resistance to current therapy. *Acta Paediatr*, 2000; 89: 686-689

Furman B, Shoham-Vardi I, Bashiri A, Erez O, Mazor M; Preterm premature rupture of membranes is not an independent risk factor for neonatal morbidity; *J Matern Fetal Med*, 2001; 10: 107-111

G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen); Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung; BAnz, 2009; 174: 3921

Gerard P, Verghote-D'Hulst M, Bachy A, Duhaut G; Group B streptococcal colonization of pregnant women and their neonates. Epidemiological study and controlled trial of prophylactic treatment of the newborn; *Acta Paediatr Scand*, 1979; 68: 819-823

Gerards LJ, Cats BP, Hoogkamp-Korstanje JA; The influence of group B streptococcal-carriership on pregnancy outcome; *J Perinat Med*, 1982; 10: 279-285

Gilbert R; Prenatal screening for group B streptococcal infection: gaps in the evidence; *Int J Epidemiol*, 2004; 33: 2-8

Glasgow TS, Young PC, Wallin J, Kwok C, Stoddard G, Firth S, Samore M, Byington CL; Association of intrapartum antibiotic exposure and late-onset serious bacterial infections in infants; *Pediatrics*, 2005; 116: 696-702

Goldberg A, Confino-Cohen R; Skin testing and oral penicillin challenge in patients with a history of remote penicillin allergy; *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008; 100: 37-43

Goldenberg RL; The management of preterm labor; *Obstet Gynecol*, 2002; 100: 1020-1037

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R; Epidemiology and causes of preterm birth; *Lancet*, 2008; 371: 75-84

Hakansson S, Kallen K; Impact and risk factors for early-onset group B streptococcal morbidity: analysis of a national, population-based cohort in Sweden 1997-2001; *BJOG*, 2006; 113: 1452-1458

Hakansson S, Kallen K; High maternal body mass index increases the risk of neonatal early onset group B streptococcal disease; *Acta Paediatr*, 2008; 97: 1386-1389

Harpin VA, Rutter N; Barrier properties of the newborn infant's skin; *J Pediatr*, 1983; 102: 419-425

Heath PT, Balfour GF, Tighe H, Verlander NQ, Lamagni TL, Efstratiou A, HPA GBS Working Group; Group B streptococcal disease in infants: a case control study; *Arch Dis Child*, 2009; 94: 674-680

Hegewald E; Drohende Frühgeburt an der Universitätsfrauenklinik Rostock - Erregerspektrum, Resistenz und Effektivität der prophylaktischen Antibiotikatherapie; *Diss. Uni Rostock*, 2010 (unveröffentl.)

Hicks P, Diaz-Perez MJ; Patient self-collection of group B streptococcal specimens during pregnancy; *J Am Board Fam Med*, 2009; 22: 136-140

Honest H, Sharma S, Khan KS; Rapid tests for group B Streptococcus colonization in laboring women: a systematic review; *Pediatrics*, 2006; 117: 1055-1066

Hoogen A van den, Gerards LJ, Verboon-Macielek MA, Fleer A, Krediet TG; Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents; *Neonatology*, 2010; 97: 22-28

Hoyme UB, Schwalbe N, Saling E; Die Effizienz der Thüringer Frühgeburtenvermeidungsaktion 2000 wird durch die Perinatalstatistik der Jahre 2001-2003 bestätigt; *Geburtsh Frauenheilk*, 2005; 65: 284-288

Hyde TB, Hilger TM, Reingold A, Farley MM, O'Brien KL, Schuchat A; Trends in incidence and antimicrobial resistance of early-onset sepsis: population-based surveillance in San Francisco and Atlanta; *Pediatrics*, 2002; 110: 690-695

Illuzzi JL, Bracken MB; Duration of intrapartum prophylaxis for neonatal group B streptococcal disease: a systematic review; *Obstet Gynecol*, 2006; 108: 1254-1265

Jauréguy F, Carton M, Panel P, Foucaud P, Butel M-J, Doucet-Populaire F; Effects of intrapartum penicillin prophylaxis on intestinal bacterial colonization in infants; *J Clin Microbiol*, 2004; 42: 5184-5188

Javed M, Memon AM; Maternal risk factors in early neonatal sepsis at a tertiary care teaching hospital; *Saudi Med J*, 2009; 30: 1301-1304

Jefferson UT; Pilot study to prevent early-onset Group B Streptococcal disease in newborns; *Adv Neonatal Care*, 2006; 6: 208-219

Jeffery HE, Lahra MM; Eight-year outcome of universal screening and intrapartum antibiotics for maternal group B streptococcal carriers; *Pediatrics*, 1998; 101: e2

Jones HE, Harris KA, Azizia M, Bank L, Carpenter B, Hartley JC, Klein N, Peebles D; Differing prevalence and diversity of bacterial species in fetal membranes from very preterm and term labor; *PLoS ONE*, 2009; 4: e8205

Kenyon S, Boulvain M, Neilson J; Antibiotics for preterm rupture of membranes; *Cochrane Database Syst Rev*, 2003; 2: CD001058

Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group; Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group; *Lancet*, 2001; 357: 979-988

Kenyon S, Taylor DJ, Tarnow-Mordi WO, ORACLE Collaborative Group; ORACLE-antibiotics for preterm prelabour rupture of the membranes: short-term and long-term outcomes; *Acta Paediatr Suppl*, 2002; 91: 12-15

Kløvstad H, Høiby EA, Aavitsland P; Antibiotic treatment of women with group B Streptococci during delivery; *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2008; 128: 2467-2469

Konrad G, Katz A; Epidemiology of early-onset neonatal group B streptococcal infection - Implication for screening; *Can Fam Physician*, 2007; 53: 1055, 2001:e1-6

Kovachev E, Markova V, Bozhkova K, Popova A, Tsvetkova S, Cherneva S; Is there a correlation between the vaginal colonization with group B streptococci and premature deliveries?; *Akush Ginekol*, 2003; 42: 3-5

Kraak C; Frühdiagnose der early-onset Sepsis aufgrund eines Amnioninfekts mit Hilfe von Interleukin-6 Konzentrationen im Nabelschnurblut; Diss. LMU München, 2005

Kristóf K, Kocsis E, Nagy K; Clinical microbiology of early-onset and late-onset neonatal sepsis, particularly among preterm babies; *Acta Microbiol Immunol Hung*, 2009; 56: 21-51

Krueger M, Nauck MS, Sang S, Hentschel R, Wieland H, Berner R; Cord blood levels of interleukin-6 and interleukin-8 for the immediate diagnosis of early-onset infection in premature infants; *Biol Neonate*, 2001; 80: 118-123

Kubota T; Relationship between maternal group B streptococcal colonization and pregnancy outcome; *Obstet Gynecol*, 1998; 92: 926-930

Küster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, Geiger R, Lipowsky G, Simbruner G; Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation; *Lancet*, 1998; 352: 1271-1277

Lee SN, Romero R, Lee SM, Yoon BH; Amniotic fluid volume in intra-amniotic inflammation with and without culture-proven amniotic fluid infection in preterm premature rupture of membranes; *J Perinat Med*, 2010; 38: 39-44

Lehrnbecher T, Schrod L, Rutsch P, Roos T, Martius J, von Stockhausen H-B; Immunologic parameters in cord blood indicating early-onset sepsis; *Biol Neonate*, 1996; 70: 206-212

Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P; Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis; *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 189: 139-147

Lepercq J, Treluyer JM, Auger C, Raymond J, Rey E, Schmitz T, Jullien V; Evaluation of cefotaxime and desacetylcefotaxime concentrations in cord blood after intrapartum prophylaxis with cefotaxime; *Antimicrob Agents Chemother*, 2009; 53: 2342-2345

Li L, Kang J, Lei W; Role of Toll-like receptor 4 in inflammation-induced preterm delivery; *Mol Hum Reprod*, 2010; 16: 267-272

Lin FY, Azimi PH, Weisman LE, Philips JB 3<sup>rd</sup>, Regan J, Clark P, Rhoads GG, Clemens J, Troendle J, Pratt E, Brenner RA, Gill V; Antibiotic susceptibility profiles for group B streptococci isolated from neonates, 1995-1998; *Clin Infect Dis*, 2000; 31: 76-79

Logsdon BA, Casto DT; Prevention of group B Streptococcus infection in neonates; *Ann Pharmacother*, 1997; 31: 897-906

Maione D, Margarit I, Rinaudo CD, Massignani V, Mora M, Scarselli M, Tettelin H, Brettoni C, Iacobini ET, Rosini R, D'Agostino N, Miorin L, Buccato S, Mariani M, Galli G, Nogarotto R, Nardi Dei V, Vegni F, Fraser C, Mancuso G, Teti G, Madoff LC, Paoletti LC, Rappuoli R, Kasper DL, Telford JL, Grandi G; Identification of a universal Group B streptococcus vaccine by multiple genome screen; *Science*, 2005; 309: 148-150

Makhoul IR, Sprecher H, Sawaid R, Jakobi P, Smolkin T, Sujov P, Kassis I, Blazer S; Early-onset group B Streptococcus sepsis in high risk neonates born after prolonged rupture of membranes; *Isr Med Assoc J*, 2009; 11: 34-38

Malek BAE, Embleton ND, Loughney AD; Group B streptococcal disease: screening and treatment in pregnancy; *Obstet Gynaecol*, 2005; 7: 34-39

McDonald H, Vigneswaran R, O'Loughlin JA; Group B streptococcal colonization and preterm labour; *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1989; 29: 291-293

McGregor JA, French JI, Seo K; Premature rupture of membranes and bacterial vaginosis; *Am J Obstet Gynecol*, 1993; 169: 463-466

Mehdi A, Collet F, Aiguier M, Miras T, Teyssier G, Seffert P; Premature rupture of the membranes between 28 and 34 weeks of amenorrhea. Retrospective study apropos of 71 cases; *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2000; 29: 599-606

Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U; Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection; *J Pediatr*, 1996; 129: 574-580

Meyn LA, Moore DM, Hillier SL, Krohn MA; Association of sexual activity with colonization and vaginal acquisition of group B Streptococcus in nonpregnant women; *Am J Epidemiol*, 2002; 155: 949-957

Mishra UK, Jacobs SE, Doyle LW, Garland SM; Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis; *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2006; 91: F208-212

Mohle-Boetani JC, Lieu TA, Ray GT, Escobar G, The Neonatal GBS Prevention Working Group; Preventing neonatal group B streptococcal disease: cost-effectiveness in a health maintenance organization and the impact of delayed hospital discharge for newborns who received intrapartum antibiotics; *Pediatrics*, 1999; 103: 703-710

Money DM, Dobson S; The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease; *J Obstet Gynaecol Can*, 2004; 26: 826-840

Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A; Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis; *Lancet Infect Dis*, 2003; 3: 201-213

Morales WJ, Lim D; Reduction of group B streptococcal maternal and neonatal infections in preterm pregnancies with premature rupture of membranes through a rapid identification test; *Am J Obstet Gynecol*, 1987; 157: 13-16

- Namavar Jahromi B, Poorarian S, Poobarfehee S; The prevalence and adverse effects of group B streptococcal colonization during pregnancy; Arch Iranian Med, 2008; 11: 654-657
- Nierling U; Frühgeburten in Rostock - Eine retrospektive Analyse mit Erstellung eines Risikoprofils unter besonderer Berücksichtigung maternaler Faktoren; Diss. Uni Rostock, 2008
- Oddie S, Embleton ND; Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study; BMJ, 2002; 325: 308
- OEGGG (Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe); Leitlinien der OEGGG zum Management der drohenden Frühgeburt bei Einlings- und Zwillingschwangerschaft; www.oeggg.de, 2001
- Ohlssen A, Vibhuti SS; Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization; Cochrane Database Syst Rev, 2009; 3: CD007467
- Pavlova SI, Tao L; Induction of vaginal Lactobacillus phages by the cigarette smoke chemical benzo[a]pyrene diol epoxide; Mutat Res, 2000; 466: 57-62
- Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, Allen S, Craig, Schaffner W, Zansky SM, Gershman K, Stefonek KR, Albanese BA, Zell ER, Schuchat A, Schrag SJ; Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States 1999-2005; JAMA, 2008; 299: 2056-2065
- Pinto NM, Soskolne EI, Pearlman MD, Faix RG; Neonatal early-onset group B streptococcal disease in the era of intrapartum chemoprophylaxis: residual problems; Journal of Perinatology, 2003; 23: 265-271
- Puopolo KM; Epidemiology of neonatal early-onset sepsis; NeoReviews, 2008; 9: e571-579
- Puopolo KM, Madoff CL, Eichenwald EC; Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening; Pediatrics, 2005; 115: 1240-1246
- Rausch AV, Gross A, Droz S, Bodmer T, Surbek DV; Group B Streptococcus colonization in pregnancy: prevalence and prevention strategies of neonatal sepsis; J Perinat Med, 2009; 37: 124-129
- Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Vaginal Infections and Prematurity Study Group; The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy; Obstet Gynecol, 1991; 77: 604-610
- Rentz AC, Samore MH, Stoddard GJ, Faix RG, Byington CL; Risk factors associated with ampicillin-resistant infection in newborns in the era of group B streptococcal prophylaxis; Arch Pediatr Adolesc Med, 2004; 158: 556-560
- Saling E, Al-Taie T, Schreiber M; Vermeidung sehr früher Frühgeburten - Aktueller Stand; Frauenarzt, 2000; 41: 952-964



Sandberg K, Fasth A, Berger A, Eibl M, Isacson K, Lischka A, Pollak A, Tessin I, Thiringer K; Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G; *J Pediatr*, 2000; 137: 623-628

Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK; Sepsis in the newborn; *Indian J Pediatr*, 2008; 75: 261-266

Schrag SJ, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A; Prevention of perinatal group B streptococcal disease - Revised guidelines from CDC; *MMWR*, 2002a; 51: 1-22

Schrag SJ, Hadler JL, Arnold KE, Martell-Cleary P, Reingold A, Schuchat A; Risk factors for invasive, early-onset *Escherichia coli* infections in the era of widespread intrapartum antibiotic use; *Pediatrics*, 2006; 118: 570-576

Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, Harrison LH, Reingold A, Stefonek K, Smith G, Gamble M, Schuchat A, Active Bacterial Core Surveillance Team; A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates; *N Engl J Med*, 2002b; 347: 233-239

Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, Hadler JL, Danila R, Cieslak PR, Schuchat A; Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis; *N Engl J Med*, 2000; 342: 15-20

Schuchat A, Whitney C, Zangwill K; Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective; *MMWR*, 1996; 45: 1-24

Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, Patel D, Peters MT, Stoll B, Levine OS; Risk factors and opportunities for prevention early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study; *Pediatrics*, 2000; 105: 21-26

Schucker JL, Mercer BM; Midtrimester premature rupture of the membranes; *Semin Perinatol*, 1996; 20: 389-400

Smaill F; Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonisation; *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 1: CD000115

Statistisches Bundesamt der Bundesrepublik Deutschland; Frühgeburten 1990-2006; [www.destatis.de](http://www.destatis.de), 2007

Stoll BJ, Hansen N; Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network; *Semin Perinatol*, 2003; 27: 293-301

Stoll B, Hansen N, Higgins R, Fanaroff A, Duara S, Goldberg R, Laptook A, Walsh M, Oh W, Hale E, The National Institute of Child Health and Human Development; Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: The predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003; *Pediatr Infect Dis J*, 2005; 24: 635-639



Sümniq A; Prospektive Surveillance der neonatalen Sepsis; Diss. Uni Greifswald, 2004

Sunna E, El-Daher N, Bustami K, Na'was T; A study of group B streptococcal carrier state during late pregnancy; Trop Geogr Med, 1991; 43: 161-164

Trcka J, Schäd SG, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker E-B, Trautmann A; Penicillintherapie trotz Penicillinallergie? Plädoyer für eine allergologische Diagnostik bei Verdacht auf Penicillinallergie; Dtsch Arztebl, 2004; 101: A2888-2892

Trcka J, Seitz CS, Bröcker E-B, Gross GE, Trautmann A; Aminopenicillin-induced exanthema allows treatment with certain cephalosporins or phenoxymethyl penicillin; J Antimicrob Chemother, 2007; 60: 107-111

Trijbels-Smeulders M, Jonge GAd, Pasker-de Jong PCM, Gerards LJ, Adriaanse AH, Lingen RA, Kollée LAA; Epidemiology of neonatal group B streptococcal disease in the Netherlands before and after introduction of guidelines for prevention; Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007; 92: F271-F276

Turrentine MA, Raamirez MM, Mastrobattista JM; Cost-effectiveness of universal prophylaxis in pregnancy with prior group B Streptococci colonization; Infect Dis Obstet Gynecol, 2009; 2009: 934698

Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Dekker FW, Dörr PJ, Kanhai HH; Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm birth delivery: a systematic review; Acta Obstet Gynecol Scand, 2009; 88: 958-967

Varma R, Gupta JK; Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: multiple meta-analyses and dilemmas in interpretation; Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006; 124: 10-14

Velaphi S, Siegel JD, Wendel GD Jr, Cushion N, Eid WM, Sánchez PJ; Early-onset group B streptococcal infection after a combined maternal and neonatal group B streptococcal chemoprophylaxis strategy; Pediatrics, 2003; 111: 541-547

Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, Schneider KTM; Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland, 12. Mitteilung: Vorstellung engmaschiger Perzentilwerte (-kurven) für die Körpermaße Neugeborener; Geburtsh Frauenheilk, 2006; 66: 956-970

Watt JP, Schuchat A, Erickson K, Honig JE, Gibbs R, Schulkin J; Group B streptococcal disease prevention practices of obstetrician-gynecologists; Obstet Gynecol, 2001; 98: 7-13

Whitney CG, Daly S, Limpongsanurak S, Festin MR, Thinn KK, Chipato T, Lumbiganon P, Sauvarin J, Andrews W, Tolosa JE, Global Network For Perinatal And Reproductive Health; The international infections in pregnancy study: group B streptococcal colonization in pregnant women; J Matern Fetal Neonatal Med, 2004; 15: 267-274

WHO (World Health Organisation); Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation; World Health Organ Tech Rep Ser, 2000; 894: 1-253

Winram SB, Jonas M, Chi E, Rubens CE; Characterization of group B streptococcal invasion of human chorion and amnion epithelial cells in vitro; *Infect Immun*, 1998; 66: 4932-4941

Yancey MK, Duff P, Clark P, Kurtzer T, Frentzen BH, Kubilis P; Peripartum infection associated with vaginal group B streptococcal colonization; *Obstet Gynecol*, 1994; 84: 816-819

Yoon BH; Romero R; Moon JB; Shim SS; Kim M; Kim G; Jun JK; Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes; *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 185: 1130-1136

Youden L, Downing M, Halperin B, Scott H, Smith B, Halperin SA; Group B streptococcal testing during pregnancy: survey of postpartum women and audit of current prenatal screening practices; *J Obstet Gynaecol Can*, 2005; 27: 1006-1012

Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD; Group B streptococcal disease in the United States, 1990: Report from a multistate active surveillance system; *MMWR*, 1992; 41: 25-32

## 7 Anhang

**Tab. 7.1** Behandlung der GBS-Erstdiagnose I: verwendete Antibiotika

	<b>Geburtenkollektiv</b> n=247
n (mehrfach)	<b>281</b>
<b>Antibiose systemisch</b>	
Amoxicillin	92
Ampicillin	30
Mezlocillin	17
Ampicillin/Sulbactam	3
Piperacillin/Tazobactam	2
Cefixim	1
Cefuroxim	5
Cefotaxim	13
Cefpodoxim	2
Cefotiam	7
Clindamycin	1
Erythromycin	37
Roxithromycin	7
Ofloxacin	1
Ciprofloxacin	2
Metronidazol	12
systemisch nk	39
<b>Antibiose lokal</b>	
lokal Dequaliniumchlorid	3
lokal Hexetidin	1
lokal Nifuratel	1
lokal Lactobacillen	1
lokal Metronidazol	2
lokal Clindamycin	1
lokal nk	1

**Tab. 7.2** Behandlung der GBS-Erstdiagnose II: Kosten für nichtindizierte Therapien

Antibiotikum	n	Beispielbehandlung*	Kosten/ Therapie	Kosten/ Medikament
Amoxicillin	63	3x1gTbl. Amoxicillin-ratiopharm <sup>®</sup> /7d	17,51 €	1103,13 €
Ampicillin	19	3x1gTbl. Ampicillin-ratiopharm <sup>®</sup> /7d	20,93 €	397,67 €
Mezlocillin	1	3x2g iv Baypen <sup>®</sup> /5d	186,75 €	186,75 €
Ampicillin/Sulbactam	1	3x3g iv Ampicillin HEXAL <sup>®</sup> comp/5d	291,36 €	291,36 €
Cefuroxim	5	2x500mg Tbl. Elobact <sup>®</sup> /7d	72,14 €	360,70 €
Cefotaxim	2	2x2g iv Claforan <sup>®</sup> /5d	243,54 €	487,08 €
Cefpodoxim	1	2x200mg Tbl. Orelox <sup>®</sup> /5d	32,13 €	32,13 €
Cefotiam	1	3x2g iv Spizef <sup>®</sup> /5d	580,65 €	580,65 €
Erythromycin	27	3x500mg Tbl. Erythromycin-AL <sup>®</sup> /7d	14,82 €	400,14 €
Roxithromycin	3	2x150mg Tbl. Rulid <sup>®</sup> /7d	11,44 €	34,32 €
Metronidazol	4	2x500mg Tbl. Vagimid <sup>®</sup> /7d	11,82 €	47,28 €
systemisch nk	20	ø für Anwendung per os	19,47 €	389,40 €
Dequaliniumchlorid	1	1x10mg VT Fluomycin <sup>®</sup> /6d	13,90 €	13,90 €
Hexetidin	1	2x10mg VT Vagi-Hex <sup>®</sup> /6d	15,37 €	15,37 €
Nifuratel	1	1x250mg VT Inimur <sup>®</sup> /10d	20,18 €	20,18 €
Lactobacillen	1	1x10 <sup>8</sup> VT Vagisan <sup>®</sup> /10d	13,95 €	13,95 €
lokal nk	1	ø für Anwendung lokal	15,85 €	15,85 €
<b>Gesamtkosten</b>			<b>4389,86 €</b>	

\* der Beispielrechnung zugrunde liegen die unverbindlichen Preisempfehlungen der Präparate für das Jahr 2010

**Tab. 7.3** Behandlung der drohenden Frühgeburt: verwendete Tokolytika und Antibiotika

	<b>Geburtenkollektiv</b> n=80
<b>n (mehrfach) Tokolyse</b>	<b>98</b>
Fenoterol	32
Clenbuterol	54
Atosiban	1
Magnesium	11
<b>n (mehrfach) Antibiose</b>	<b>103</b>
Amoxicillin	19
Ampicillin	8
Mezlocillin	21
Ampicillin/Sulbactam	7
Piperacillin/Tazobactam	4
Cefotaxim	21
Cefotiam	6
Erythromycin	2
Roxithromycin	6
Metronidazol	8
Gentamicin	1

**Tab. 7.4** Begleitkolonisation: nachgewiesene Erreger im zervikovaginalen Abstrich

	<b>Geburtenkollektiv</b> n=91
<b>n (mehrfach) Keime</b>	<b>135</b>
Chlamydia trachomatis (intrazervikal)	11
KNS	5
A-Streptokokken	2
Enterokokken	27
E. coli	18
Enterobacter sp.	1
Klebsiella sp.	4
Proteus sp.	1
Gardnerella sp.	7
Bacteroides sp.	12
Pseudomonas sp.	1
Ureaplasma sp.	8
Mycoplasma sp.	1
Candida sp.	36
Saccharomyces sp.	1

**Tab. 7.5** Peripartale Antibiotikatherapie bzw. -prophylaxe: verwendete Substanzen

	<b>Geburtenkollektiv</b> n=215
n (mehrfach)	<b>n=250</b>
<b>Antibiose intravenös</b>	
Ampicillin	173
Amoxicillin	1
Mezlocillin	3
Ampicillin/Sulbactam	2
Piperacillin/Tazobactam	3
Cefuroxim	1
Cefotaxim	6
Cefotiam	1
Clindamycin	1
Erythromycin	14
Gentamicin	1
Metronidazol	5
<b>Antibiose oral</b>	
Amoxicillin	18
Metronidazol	18
Cefpodoxim	2
Roxithromycin	1

**Tab. 7.6** Neonatale Diagnosen II: Morbidität

	<b>Gesamtkollektiv</b> n=99
<b>n (mehrfach) Diagnosen</b>	<b>204</b>
Frühgeburt	56
Sepsis	3
Pneumonie	8
Hautinfektion	2
Konjunktivitis	1
Infektion sonstig	25
V.a. Infektion	12
Asphyxie	2
Makrosomie	7
Hypotrophie	8
Hirnblutung	14
Hydrozephalus	2
Krampfanfälle	5
Persistierender Ductus arteriosus	2
Respiratorische Adaptationsstörung	21
Atemnotsyndrom	10
Retinopathie	1
Bronchpulmonale Dysplasie	2
Hyperbilirubinämie	2
Hauterscheinungen	2
Fehlbildung sonstig	6
sonstiges	9
Exitus	4

**Tab. 7.7** Neonatale Abstrichdiagnostik III: nachgewiesene Erreger (nach Lokalisation)

		<b>Gesamtkollektiv</b> n=312
<b>n (mehrfach) Abstriche</b>		<b>176</b>
Blut	steril	30
Liquor	steril	3
Haut	steril	2
	GBS	1
	KNS	2
	Enterokokken	2
Nabel	E. coli	1
Ohr	steril	21
	GBS	2
	KNS	19
	Enterokokken	8
	E. coli	5
	Klebsiella sp.	2
	Proteus sp.	1
	Rhodotorula sp.	1
Auge	KNS	4
	Streptococcus mitis	1
Nase	steril	3
	KNS	3
	Enterokokken	2
	E. coli	1
	Enterobacter sp.	1
Rachen	steril	1
	KNS	1
	Ureaplasma sp.	1
Magen	steril	25
	GBS	1
	KNS	7
	Enterokokken	3
	E. coli	1
Tubus	steril	6
	KNS	3
	Enterokokken	2
	E. coli	1
	Enterobacter sp.	1
	Candida sp.	1
Trachea	KNS	2
Stuhl	steril	3
MM	GBS	1
	KNS	1



**Tab. 7.8** Neonatale Abstrichdiagnostik IV: nachgewiesene Erreger (Zusammenfassung)

	<b>Gesamtkollektiv</b> n=312	<b>EOD</b> n=35	<b>keine EOD</b> n=277
<b>n (mehrfach) Abstriche</b>	<b>79</b>	<b>46</b>	<b>33</b>
steril	17	4	13
GBS	4	4	0
KNS	32	21	11
Streptococcus mitis	1	1	0
Enterokokken	11	8	3
E. coli	7	3	4
Enterobacter sp.	1	1	0
Klebsiella sp.	2	0	2
Proteus sp.	1	1	0
Ureaplasma sp.	1	1	0
Candida sp.	1	1	0
Rhodotorula sp.	1	1	0

## Thesen

1. Die early onset Infektion (EOD) des Neugeborenen ist eine zwar seltene, aber häufig dramatisch verlaufende und vital bedrohliche Erkrankung. Die Optimierung des geburtshilflichen Managements mit konsekutiver Risikoreduktion der neonatalen Infektion hat oberste Priorität. In einem Risikokollektiv von Schwangeren mit B-Streptokokken(GBS)-Kolonisation sollen das Auftreten einer klinischen EOD und der Einfluss anamnestischer sowie geburtshilflicher Faktoren retrospektiv analysiert werden.
2. Ohne generelles Screening wurde 2005-2007 bei 4,2 % der Schwangeren, die in der UFK Rostock entbunden haben, eine GBS-Kolonisation detektiert. Im Gesamtgeburtenkollektiv war die Frühgeburtenrate bei positivem gegenüber negativem bzw. nicht bekanntem maternalen GBS-Status mit 15,5 % zu 11,5 % signifikant erhöht.
3. Unter den analysierten 312 Mutter-Kind-Paaren wurde bei 35 Neugeborenen (11,2 %) eine klinische EOD diagnostiziert, bei diesen Kindern war in 4 Fällen (1,3 %) eine neonatale GBS-Besiedlung nachweisbar. Die Letalitätsrate in der EOD-Gruppe lag bei 11,4 % (n=4).
4. Im Vergleich der Kollektive mit und ohne neonatale Infektion zeigten sich für anamnestische maternale Risikofaktoren keine Unterschiede.
5. 81,5 % der Schwangeren erhielten eine antibiotische Therapie nach Erstdiagnose der GBS-Kolonisation. 59,1 % der Behandlungen erfolgten ohne klare medizinische Indikation (drohende Frühgeburt, Begleitinfektion, Beschwerden). Trotz zunehmender Resistenzen kamen vermehrt Makrolide zum Einsatz.
6. Vergleichbar waren in beiden Gruppen der Zeitpunkt der GBS-Diagnosestellung sowie das Intervall bis zur Entbindung. Bei erfolgtem Kontrollabstrich war eine Rekolonisierung in 36,3 % nachweisbar.
7. Im Kollektiv der neonatalen EOD wurden im Schwangerschaftsverlauf nicht signifikant häufiger relevante Begleitinfektionen bzw. -kolonisationen diagnostiziert (42,9 % versus 27,4 %).
8. Risikoerhöhend für das Auftreten einer neonatalen EOD waren Frühgeburtsbestrebungen (RR 3,19; 95 %-KI: 1,63-6,29) und therapeutische Maßnahmen der drohenden Frühgeburt (RR 2,00; 95 %-KI: 1,01-3,89).

9. Vor 37+0 SSW wurden im EOD-Kollektiv 60 % der Kinder geboren. Die Frühgeburtlichkeit (RR 6,86; 95 %-KI: 3,57-13,26) und korrespondierend das Geburtsgewicht (<2500 g RR: 7,63; 95 %-KI: 4,11-13,68) waren somit Hauptrisikofaktoren für die neonatale Infektion.
10. Der Status „Mehrling“ war mit einer signifikanten Risikoerhöhung für die neonatale Infektion verbunden (RR 4,84; 95 %-KI: 2,21-8,61). In vorliegender Untersuchung wurden alle Zwillingspaare unter 37+0 SSW geboren.
11. Die Kinder des Infektionskollektivs kamen signifikant häufiger per Sectio caesarea und in einem kürzeren Geburtsintervall zur Welt. Dies dürfte vorrangig durch die höhere Frühgeburtenrate bedingt gewesen sein.
12. Das Auftreten eines vorzeitigen oder prolongierten Blasensprungs zeigte keinen Einfluss, während der PPPROM <32+0 SSW in vorliegender Untersuchung einen signifikanten Risikofaktor für die EOD darstellte (RR 4,78; 95 %-KI: 1,27-8,80).
13. Subpartales Fieber, das maternale Amnioninfektionssyndrom und die puerperale Infektion waren seltene Ereignisse ohne Risikoerhöhung für eine neonatale EOD.
14. Bei häufiger in der Infektionsgruppe durchgeführter histologischer Untersuchung der Plazenta wurden hier mehr Chorioamnionitiden nachgewiesen (26,3 % versus 2,1 %).
15. Die intrapartale Antibiotikagabe war mit einer Senkung des Risikos für die early onset Erkrankung verbunden (RR 0,41; 95 %-KI: 0,21-0,79), für das Auftreten einer EOD bei Gabe <4 h und ≥4 h konnte kein Unterschied gezeigt werden. Jede 5. Schwangere mit einer Indikation für die Chemoprophylaxe sub partu erhielt keine Antibiose.
16. Kritisch zu werten ist an vorliegender Analyse, dass bei retrospektiver Datenerhebung unvollständige Parameter nicht zu eruieren waren. Anamnestische und präpartale Faktoren der 9 Schwangeren mit Zwillingsschwangerschaft hatten bei der vergleichenden Analyse der 312 Mutter-Kind-Paare eine doppelte Gewichtung. Bei Frühgeborenen wurde möglicherweise aufgrund fehlender Unterscheidbarkeit einiger klinischer Zeichen von Sepsis und Unreife eine nosokomiale Infektion als EOD diagnostiziert. Bei intraamniarer Inflammation kann die neonatale Infektion sowohl Ursache als auch Folge der vorzeitigen Entbindung sein.

## Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt:

- Herrn Prof. Dr. med. habil. B. Gerber für die Überlassung des Themas und die konstruktive Kritik,
- Herrn OA Dr. med. M. Bolz für die Betreuung in gynäkologischen Fragen,
- Herrn OA Dr. med. R. Seeliger für die Beratung in neonatologischen Belangen,
- Frau Dipl.-Math. H. Krentz für die statistische Beratung,
- den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Archivs und der EDV-Abteilung des Klinikum Südstadt,
- meiner Familie für ihre Unterstützung.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt zu haben. Selbige stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Ich habe keine anderen als die im Schriftenverzeichnis angeführten Quellen benutzt und sämtliche Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder unveröffentlichten Schriften entnommen wurden, als solche kenntlich gemacht. Die vorliegende Promotion wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Rostock, Juni 2010

Franziska Lilli Schöpa

## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf wird in der elektronischen Version nicht veröffentlicht.