



AWMF-Register Nr.	024/020	Klasse:	S2k
--------------------------	----------------	----------------	------------

Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF), Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V. (BVDfK), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) und Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

Prophylaxe der Neugeborenensepsis - frühe Form - durch Streptokokken der Gruppe B

AWMF 024/020

1. Einführung

Die Streptokokken der serologischen Gruppe B (GBS) nach Lancefield (synonym: *Streptococcus agalactiae*) sind nach wie vor eine der häufigsten Ursachen für schwere Infektionen des Neugeborenen. Dabei wurde in der Literatur zu GBS zwischen einer frühen Form (Early-Onset, innerhalb von sieben Tagen nach der Geburt) und einer späten Form (Late-Onset, 8 Tage bis 3 Monate nach Geburt) unterschieden^{1,2,3}. Die heutige Definition der Early-Onset Sepsis verwendet allerdings zunehmend eine Grenze von 72 Stunden.

Vor der Einführung der GBS-Prophylaxe betrug das Verhältnis Early-Onset zu Late-Onset 80:20⁴. Seit Einführung der Prophylaxe hat sich dieses Verhältnis durch Rückgang der frühen GBS-Infektionen auf 50:50 in den USA und 60:40 in Deutschland verschoben^{2,3,5}.

Vielfach erfolgt die Infektion des Kindes bereits intrauterin über kolonisiertes Fruchtwasser. Über 90% aller Neonaten mit einer frühen Form der GBS-Infektion werden innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt symptomatisch^{6,7}. Klinisch äußert sich die frühe GBS-Infektion als Sepsis und Pneumonie und seltener als Meningitis, Osteomyelitis oder Arthritis⁶. Der Verlauf kann dramatisch sein und rasch in einen septischen Schock mit hoher Mortalität und Morbidität münden^{2,6}.

In einer umfangreichen Untersuchung aus den Jahren 2001 und 2002 (Geburtskohorte von 1.450.000 Neugeborenen) wurde in Deutschland nach Einführung der antibiotischen Prophylaxe eine Inzidenz der Neugeborenensepsis durch GBS (positive Blutkultur und/oder Liquorkultur) von 0,47 Fällen pro 1.000 Geburten geschätzt. Da nur etwa 10 bis 20% der mit GBS infizierten Neugeborenen („klinische“ GBS-Sepsis) eine positive Blutkultur („Blutkultur positive“ Sepsis) aufweisen, dürfte die tatsächliche GBS-Infektionsrate in Deutschland fünf- bis zehnmal höher sein, entsprechend zwei bis fünf Fällen pro 1.000 Geburten⁸. Damit besteht Ähnlichkeit mit den in den USA ermittelten Inzidenzen. Die Häufigkeit der Early-Onset-Sepsis lag dort 1990, also vor Einführung der antibiotischen Prophylaxe, bei 1,8 Fällen pro 1.000 Lebendgeborenen⁴. In den USA konnte die Inzidenz der frühen Form der Neugeborenensepsis durch GBS nach Einführung der prophylaktischen Maßnahmen inzwischen auf 0,26 kulturgesicherte Fälle pro 1.000 Geburten im Jahre 2010 gesenkt werden^{5,9,10}.

Obwohl Frühgeborene (in Deutschland ca. 9% aller Geburten) ein wesentlich höheres Risiko haben, an einer GBS-Infektion zu erkranken, betrifft die Mehrzahl (80%) aller Fälle mit einer Early-Onset-Sepsis reife Neugeborene.

Die Letalität ist in den letzten Jahrzehnten gesunken, liegt jedoch weiterhin um 4% für reife Neugeborene und ist bei unreifen Frühgeborenen deutlich höher^{3,6,8,11,12}. Neurologische Langzeitfolgen treten insbesondere bei Kindern nach GBS-Meningitis auf, die nach einer neueren Studie in 25% leichte bis mittelschwere und in 19% schwere Beeinträchtigungen im weiteren Verlauf aufweisen¹³.

Eine GBS-Besiedlung wird bei 10% bis 30% von in der Regel symptomlosen Schwangeren im Bereich der Vagina und/oder des Anus nachgewiesen¹⁴. Zahlen aus Deutschland geben eine GBS-Besiedlungsrate von durchschnittlich 16% an¹⁵ und sind somit gut vergleichbar mit Besiedlungsraten aus anderen europäischen Ländern¹⁶.

Während der Schwangerschaft kann es zu einem dauerhaften, einem intermittierenden oder einem vorübergehenden Nachweis von GBS kommen¹⁷.

Als Risikofaktoren¹⁸ der frühen Form der Neugeborenensepsis durch GBS gelten:

- Nachweis von GBS im Ano-Genitalbereich der Schwangeren zum Zeitpunkt der Geburt
(Abstrich zur Vorhersage möglichst zwischen 35 +0 und 37 +0 Schwangerschaftswochen (SSW))
- GBS-Bakteriurie während der Schwangerschaft (als Zeichen einer hohen Keimdichte im Ano-Genitalbereich)
- Blasensprung ≥ 18 Stunden vor Geburt
- Fieber der Mutter unter der Geburt $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$
- Frühgeburt $< 37 + 0$ SSW
- Vorausgegangene Geburt eines an GBS erkrankten Kindes

Die im Folgenden dargestellten Empfehlungen verhindern ausschließlich die frühe Form der GBS-Infektion, da nur diese prophylaktischen Maßnahmen zugänglich ist.

2. Entwicklung der bisherigen Empfehlungen

Als gemeinsame Stellungnahme einer Kommission der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe wurden 1992 die ersten Empfehlungen zur Prophylaxe perinatal erworbener Neugeboreneninfektionen durch Streptokokken der Gruppe B erarbeitet¹⁹. Diese sahen im Wesentlichen eine selektive, risiko-bezogene, subpartale Antibiotikaprophylaxe bei drohender Frühgeburt ohne eine generelle Empfehlung von Abstrichen vor.

Nach der 1996 publizierte Empfehlung der US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) mit dem Titel "Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: A Public Health Perspective"²⁰ erfolgte im Jahr 2000 in Deutschland die Veröffentlichung einer überarbeiteten GBS-Leitlinie, in der das allein auf Risikofaktoren bezogene Vorgehen durch ein präpartales Screening aller Schwangeren ergänzt wurde²¹. Zum damaligen Zeitpunkt wurde darauf verzichtet, einer der beiden Strategien den Vorzug zu geben.

Im Jahr 2002 wurden die amerikanischen Empfehlungen aktualisiert und es wird seitdem in den USA ein allgemeines auf einem Abstrich basiertes GBS-Screening favorisiert. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine generelle Untersuchung auf GBS in der Schwangerschaft gegenüber dem risikobezogenen Vorgehen zu einer signifikanten (> 50%igen) Verringerung der frühen Sepsisfälle führt, ohne die Zahl der Frauen, die eine antibiotische Prophylaxe erhalten, wesentlich zu erhöhen^{22,23}. Zudem gab es keine Hinweise darauf, dass die prophylaktische Gabe von Antibiotika zur Vermeidung der Neugeborenen-sepsis durch GBS zu einem signifikanten Anstieg von Sepsisfällen durch andere (und möglicherweise resistente) Mikroorganismen beiträgt²⁴⁻²⁶.

Nationale Leitlinien zur GBS-Prophylaxe wurden in den USA²⁷ in Kanada²⁸ und vielen europäischen Ländern²⁹ (u.a. Belgien, England, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Schweiz und Tschechien) publiziert. Bis auf die Empfehlungen aus England³⁰ und den Niederlanden, die beide auch weiterhin ein Risiko-basiertes Vorgehen favorisieren, ist in den anderen aufgeführten Leitlinien mittlerweile einem generellen Abstrich-basierten GBS-Screening der Vorzug gegeben worden^{29,30}.

Eine kürzlich publizierte Studie lässt berechtigte Zweifel an der Effektivität der Risiko-basierten Strategie aufkommen, da diese in den Niederlanden zu keinem messbaren Rückgang der dokumentierten GBS-Fälle geführt hat³¹.

Ein GBS-Screening der Schwangeren wird auch als Ergebnis einer Europäischen „Consensus Conference“ empfohlen³². Das wesentliche Argument für ein generelles Screening aller Schwangeren ist die um mehr als 50% bessere Effektivität bezüglich der Vermeidung der frühen Form der GBS-Infektion im Vergleich zum Risiko-basierten Ansatz³².

3. Empfohlene Vorgehensweise zur GBS-Prophylaxe

Das Ziel der nachfolgenden Empfehlungen besteht darin, mit Hilfe einer subpartalen, intravenösen Antibiotikaphylaxe (IAP = intrapartum antibiotic prophylaxis) die Häufigkeit der frühen Form der Neugeborenen-sepsis durch GBS zu reduzieren, ohne damit das Risiko von Infektionen durch andere Erreger und/oder durch Selektion die Rate resistenter Erreger zu erhöhen.

In enger Anlehnung an die CDC-Leitlinien und die Empfehlungen der o.g. europäischen „Consensus Conference“ wird in der vorliegenden Leitlinie ein Bündel von 4 Maßnahmen empfohlen:

1. Screening aller Schwangeren zwischen 35 + 0 und 37 + 0 SSW auf GBS.
2. Ggf. intrapartale Antibiotikagabe an die Mutter
3. Ggf. postnatale Überwachung des Neugeborenen
4. Ggf. postnatale Antibiotikabehandlung des Neugeborenen

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass mit diesem Vorgehen in einem hohen Prozentsatz (bis zu 90% der Fälle) eine Neugeborenen-sepsis durch GBS verhindert werden kann⁵.

Nach bisherigem Wissensstand wird dieser Erfolg nicht durch eine Zunahme von anderen potentiellen Risiken für Mutter und Kind (z.B. Anaphylaxie, Zunahme von nicht durch GBS verursachten Sepsisfällen) erkaufte³³. Die Befürchtung, dass eine GBS-Prophylaxe mit Ampicillin zu einer Zunahme von E. coli-Infektionen insgesamt (und insbesondere der Infektionen bei Frühgeborenen) und zu einer vermehrten Ampicillin-Resistenz führt, hat sich bisher nicht

bestätigt^{25,26,34}. Eine weitere engmaschige Surveillance der Erreger- und Resistenzsituation in der Neonatologie scheint aber dringend erforderlich.

Nachfolgend finden sich konkrete Empfehlungen zum generellen Screening und den sich daraus ergebenden Maßnahmen bei Mutter und Kind.

3.1 Empfehlungen zur Durchführung des Screenings

Alle Schwangeren sollen zwischen 35 + 0 und 37 + 0 SSW auf GBS per Abstrich mikrobiologisch untersucht werden. Durch einen Abstrich von Introitus vaginae und Anorektum kann bereits zu diesem Zeitpunkt eine Aussage über den vermutlichen GBS-Kolonisierungsstatus am errechneten Geburtstermin gemacht werden^{35,36}. Ein kombinierter Abstrich (vaginal/rektal, kombinierte Bebrütung) erhöht die Nachweisrate von GBS um bis zu 30% und spart Kosten. Zervikale Abstriche sind ungeeignet und von einer Entnahme der Abstriche unter SpekulumEinstellung ist daher abzuraten, da die Keimdichte am höchsten im unteren Teil der Vagina ist. Die Frage einer Abstrichentnahme bei Müttern bei drohender Frühgeburt < 35 SSW wird Gegenstand der Leitlinie 015-025 „Prävention und Therapie der drohenden Frühgeburt“ sein.

Die bakteriologische Kultur ist weiterhin die sicherste Methode, um eine GBS-Besiedlung der Schwangeren festzustellen. Übliche Transportmedien für bakterielle Mikroorganismen garantieren bei Einhaltung einer Temperatur von 4° C bis 22° C für bis zu vier Tage die Anzüchtbarkeit von GBS. Im mikrobiologischen Labor sind antibiotikahaltige Selektivmedien (z.B. BBL-Lim Bouillon, BD) zu verwenden, da die Sensitivität von Blutagarplatten für den Nachweis einer GBS-Besiedlung nicht ausreicht. Selektivnährmedien erhöhen die Nachweisrate um bis zu 100%. Die Anforderung an das mikrobiologische Labor sollte die Begriffe „GBS-Screening“ mittels „Selektivmedium“ enthalten.

Sollte bei einer Schwangeren eine Penicillinallergie vorliegen, ist dies dem Labor mitzuteilen, damit eine Testung auf Clindamycin erfolgen kann, da die Alternative Cefazolin wegen der möglichen Kreuzallergie nur eingeschränkt eingesetzt werden kann. Eine generelle Antibiotika-Resistenztestung der Erreger auf Penicillin oder Cephalosporine ist nicht notwendig, da bisher keine gegen Penicillin oder Cephalosporin resistenten GBS-Stämme in klinisch relevantem Umfang beschrieben wurden³⁷.

Von der Verwendung von Schnelltesten³⁸ zum Nachweis einer anogenitalen GBS-Besiedlung ist bislang abzuraten, da die Sensitivität dieser Tests nach wie vor zu gering ist, um Schwangere insbesondere mit niedriger Keimkonzentration sicher zu identifizieren. In wie weit in der Entwicklung befindliche PCR-Schnellteste (45 Minuten) in der Zukunft für die Routine ohne vorherige Erregeranreicherung eingesetzt werden können, muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben³⁹⁻⁴².

Das Ergebnis des GBS-Screenings ist im Mutterpass zu dokumentieren (z.B. auf S. 8 oder 9 ggf. S. 24 oder 25).

3.2 Empfehlungen zur Durchführung der Prophylaxe bei der Schwangeren (Abb. 1)

- Beim Nachweis einer GBS-Besiedlung zwischen 35 + 0 und 37 + 0 SSW wird keine sofortige Antibiotikatherapie durchgeführt, sondern die subpartale Antibiotikaprophylaxe zum Zeitpunkt der Geburt (mit Wehenbeginn bzw. nach Blasensprung) empfohlen

- len. Mittel der Wahl ist Penicillin G (zu Beginn 5 Mio. iE. i.v. (keine orale Behandlung!) und anschließend 2,5 Mio. iE. i.v. alle vier Stunden bis zur Geburt).
- Ampicillin (zu Beginn 2 g i.v. und anschließend 1g i.v. alle vier Stunden bis zur Geburt) ist eine wirksame Alternative, die aber wegen des breiteren Wirkungsspektrums insbesondere aus neonatologischer Sicht Nachteile gegenüber Penicillin durch Förderung von Resistenzentwicklungen bei Gram-negativen Erregern haben könnte ²⁶.
 - Um einen möglichst sicheren Effekt der antibiotischen Prophylaxe auch für das Neugeborene zu erreichen, sollte die erste Gabe des Antibiotikums an die Schwangere > 4 Stunden vor der Geburt erfolgen ^{43,44,45}.
 - Bei Penicillinallergie sollte zunächst Cefazolin (zu Beginn 2 g i.v. und anschließend 1g alle acht Stunden bis zur Geburt) oder ein anderes Cephalosporin der zweiten Generation in entsprechender Dosierung zur Anwendung kommen. Für Cephalosporine sind bisher ebenfalls fast keine Resistenzen gegenüber GBS beschrieben worden.
 - Clindamycin (900 mg i.v. alle acht Stunden, in Deutschland für diese Indikation nicht ausdrücklich zugelassen) ist nur dann eine Alternative, wenn mit einer Allergie gegen z.B. Cefazolin gerechnet werden muss. Da in den letzten Jahren Makrolidresistenzen bei GBS stark angestiegen sind ⁴⁶ und aktuell bei Werten zwischen 5-10% bzw. 28% der Isolate schwanken ^{46,47,48}, soll im Labor eine Resistenztestung entsprechend der aktuellen EUCAST-Richtlinie angefordert werden (einschließlich einer Überprüfung auf induzierbare Clindamycin-Resistenzen).
 - Bei primärer Schnittentbindung (ohne Blasensprung und ohne Wehentätigkeit) wird auf eine antibiotische GBS-Prophylaxe verzichtet, da das Risiko für eine kindliche GBS-Infektion gering ist ⁴⁹. Die anderweitigen Empfehlungen bezüglich der Antibiotikagabe bei einer Kaiserschnittentbindung bleiben davon unberührt ⁵⁰.
 - Liegt bei Beginn der Geburt das Ergebnis der GBS-Kultur nicht vor, dann soll die subpartale Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden, wenn mindestens einer der folgenden Risikofaktoren nachweisbar ist ^{10,11,18}
 - Drohende Frühgeburt < 37 + 0 SSW
 - Blasensprung ≥ 18 Stunden
 - Fieber der Mutter ≥ 38,0° C
 - Liegt ein negatives GBS-Kulturergebnis vor, das innerhalb von fünf Wochen vor der Geburt erhoben wurde, dann kann auch bei Vorliegen der oben genannten Risikofaktoren auf eine antibiotische Prophylaxe verzichtet werden, solange nicht z.B. das Fieber der Mutter unabhängig von der GBS-Problematik eine antibiotische Behandlung erfordert.
 - Schwangere mit drohender Frühgeburt < 37 + 0 SSW, für die das Ergebnis der GBS-Untersuchung noch nicht vorliegt, sollten subpartal eine antibiotische Prophylaxe erhalten. Gleichzeitig sollte eine GBS-Kultur angelegt werden, um bei negativem Ergebnis auf die antibiotische Behandlung zu verzichten, wenn diese nicht aus anderen klinischen Gründen indiziert ist.
 - Eine Antibiotikagabe während der Schwangerschaft zur Eradikation der maternalen GBS-Besiedlung vor Beginn einer Wehentätigkeit und/oder vor einem Blasensprung

hat sich als nicht effektiv erwiesen und sollte unterbleiben, da bis zu 70% der zuvor antibiotisch behandelten Frauen zum Zeitpunkt der Geburt eine erneute GBS-Kolonisation aufweisen.

Das empfohlene Vorgehen beruht somit auf einem generellen antepartalen GBS-Screening einerseits und der Berücksichtigung einzelner Risikofaktoren bei unbekanntem Besiedlungsstatus andererseits^{18,33,51}.

Unabhängig von dem beschriebenen Vorgehen gilt,

- dass Schwangere mit einer symptomatischen oder asymptomatischen GBS-Bakteriurie während der Schwangerschaft umgehend antibiotisch zu behandeln sind und in jedem Fall zum Zeitpunkt der Geburt unabhängig vom Schwangerschaftsalter eine subpartale Antibiotikaprophylaxe erhalten, da bei ihnen mit einer besonders hohen Keimdichte zu rechnen ist^{35,52}. Bei den betroffenen Frauen kann somit auf das GBS-Screening verzichtet werden.
- dass Frauen, die bereits früher ein Kind mit einer GBS-Infektion (nicht asymptomatische Besiedlung) geboren haben, generell subpartal eine antibiotische Prophylaxe erhalten sollen. Das GBS-Screening ist hier dann ebenfalls verzichtbar^{53,54}.

4. Empfehlungen zum Vorgehen beim Neugeborenen (Abb. 2)

4.1 Kinder mit Zeichen einer bakteriellen Infektion

Bei Kindern mit Zeichen einer bakteriellen Infektion ist in jedem Fall, d.h. unabhängig von der Risikokonstellation und der Durchführung der subpartalen Antibiotikaprophylaxe, unverzüglich die Diagnostik und Therapie zu beginnen und das Neugeborene in eine Kinderklinik zur weiteren Versorgung zu verlegen (siehe Leitlinien^{55,56}; Betreuung des gesunden Neugeborenen im Kreißsaal und während des Wochenbetts der Mutter (AWMF Nr. 024/005) und Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen (AWMF Nr. 024/008)).

4.2 Kinder ohne klinische Zeichen einer Infektion

4.2.1. Mütter mit nachgewiesener GBS-Besiedlung (oder unbekanntem GBS-Status)

Bei Kindern ohne klinische Zeichen einer Infektion und ohne zusätzliche Risikofaktoren wird unabhängig von der subpartalen Antibiotikagabe empfohlen, eine engmaschige klinische Kontrolle für mindestens 48 Stunden durchzuführen⁵⁶.

Die Effektivität der subpartalen Antibiotikaprophylaxe ist vermindert, wenn die erste Antibiotikagabe an die Mutter ≤ 4 Stunden vor der Geburt erfolgte^{12,13}. In diesen Fällen kann eine Laboruntersuchung (Differentialblutbild, IL-8 / IL-6, CRP) erwogen werden.

Bei Kindern ohne klinische Zeichen einer Infektion wird bei bestehenden Risikofaktoren unabhängig von der subpartalen Antibiotikagabe folgendes Vorgehen empfohlen⁵⁶:

- engmaschige klinische Kontrolle für mindestens 48 Stunden^{56,57}
- ggf. Laboruntersuchung auf Infektion (z.B. Differentialblutbild, IL-6/IL-8, CRP)⁵⁸.

Begründung für die Dauer der Überwachung:

Die Mehrzahl der an einer Early-Onset Sepsis erkrankten reifen Neugeborenen mit positiver Blutkultur wird innerhalb der ersten 48 Stunden klinisch auffällig⁵⁹. Über 90% der Neugeborenen erkranken innerhalb von 24 Stunden⁶⁰. Die teilweise empfohlene Überwachungsdauer von mindestens 72 Stunden ergibt sich aus der Beobachtung, dass etwa jeder 50. Fall einer Early-Onset-GBS-Sepsis mit positiver Blutkultur erst zwischen 48. und 72. Stunde diagnostiziert wurde⁵⁹. Bei einer Besiedlungsrate von 16%¹⁵ ergibt sich eine Häufigkeit der frühen Form der GBS-Sepsis mit positiver Blutkultur von 2,3 auf 1.000 in dieser Gruppe. Dem entsprechen 15,3/1.000 an GBS erkrankte Kinder, da nur etwa 15% eine positive Blutkultur haben. Wenn nur 2% davon erst jenseits von 48 Stunden auftreten, müssten 3.260 Kinder einen weiteren Tag klinisch überwacht werden, um eine GBS-Infektion noch im Krankenhaus diagnostizieren zu können. In Abwägung der Risiken und der Nachteile einer längeren Hospitalisierung erscheint eine Überwachung von mindestens 48 Stunden angemessen. Unbekannt ist, ob Kinder bei Vorliegen von Risikofaktoren von einer längeren Überwachung profitieren.

Laut der aktuellen Leitlinie des CDC¹⁰ kann nach regelrecht durchgeführter Antibiotikaprophylaxe bei der Mutter bei reifen gesunden Neugeborenen nach 24 stündiger unauffälliger stationärer Überwachung die weitere engmaschige Beobachtung der o.g. Symptome bis mindestens 48 Stunden unter häuslichen Bedingungen erwogen werden. Dies setzt Kompetenz der Eltern (ggf. unterstützt durch eine Hebamme), adäquate Aufklärung und Anleitung sowie die schnelle Erreichbarkeit einer Kinderklinik voraus.

4.2.2. Mütter mit negativem GBS-Screening Ergebnis

Bei Kindern ohne klinische Zeichen einer Infektion und fehlenden Risikofaktoren wird eine Versorgung gemäß der Leitlinie Betreuung des gesunden Neugeborenen im Kreißsaal und während des Wochenbettes der Mutter (AWMF Nr. 024/005⁵⁵) empfohlen.

Bei Kindern ohne klinische Zeichen einer Infektion sollte bei bestehenden Risikofaktoren eine engmaschige klinische Kontrolle für mindestens 48 Stunden durchgeführt und ggf. mittels Labordiagnostik auf eine Infektion hin untersucht werden (siehe Leitlinien „Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen“, AWMF Nr. 024/008⁵⁶).

4.2.3 Klinische Überwachung

Eine engmaschige klinische Überwachung erfordert eine mindestens alle 4 Stunden dokumentierte Zustandsbeschreibung des Neugeborenen (Allgemeinzustand (Vigilanz, Muskeltonus), Atmung (Frequenz, Stöhnen, Sauerstoffbedarf), Trinkverhalten, Hautkolorit (marmoriert, ikterisch, (ggf. Rekapillarisations-Zeit (normal: < 2 Sekunden) prüfen), Temperatur (auffällig: <36.5° bzw. >37.4°C, ggf. rektal messen) durch eine erfahrene Pflegekraft oder Hebamme. Der Stellenwert der klinischen Beobachtung fußt auf der klinischen Erfahrung. Diese wurde ebenso wie der prädiktive Wert der o.g. Laboruntersuchungen bei klinisch unauffälligen Neugeborenen nicht ausreichend durch Studien evaluiert.

4.3 Information der Eltern

Eine GBS-Erkrankung/GBS-Besiedlung bei einem Neugeborenen muss den Eltern ausreichend erklärt werden. Bei einer stattgehabten GBS-Infektion wird nach dem derzeitigen Stand des Wissens in der nächsten Schwangerschaft eine intrapartale Antibiotikaprophylaxe als obligat empfohlen. Auch dieser Sachverhalt sollte den Eltern mitgeteilt werden.

Über ein positives Abstrichergebnis ohne klinische Zeichen einer Infektion sollten die Eltern ebenfalls informiert werden, da in seltenen Fällen eine GBS-Infektion auch noch nach 48 stündiger Überwachung auftreten kann.

Bei Auftreten der unter 4.2.3 geschilderten klinischen Symptome sollten die Eltern daher unmittelbar einen Kinderarzt / eine Kinderklinik aufsuchen.

Die breite Umsetzung der intrapartalen Cheomprophylaxe bei GBS-Besiedlung der Schwangeren hat nicht zu einem Rückgang der späten GBS-Infektionen geführt. Eine durchgemachte frühe GBS - Erkrankung schützt nicht vor einer späten Infektion ⁶¹.

5. Fazit, Ausblick

B-Streptokokken gehören nach wie vor zu den häufigsten Erregern der neonatalen Sepsis. Auch aktuell verstirbt noch jedes zwanzigste bis jedes dreißigste an einer GBS-Sepsis erkrankte Neugeborene. Diese Zahlen sind erschreckend, wenn man bedenkt, dass ansonsten die Sterblichkeit für reife Neugeborene allenfalls im Promillebereich liegt. ^{5,6}

Vor allem die durch das CDC generierten Zahlen belegen, dass es in den letzten 25 Jahren zeitgleich mit der Einführung von prophylaktischen Maßnahmen zu einem deutlichen Rückgang der Fälle mit früher GBS-Sepsis gekommen ist, während die Zahl der spät auftretenden GBS-Infektionen und die Rate von GBS-Trägerinnen in der Schwangerschaft praktisch unverändert geblieben ist, was gegen eine wesentliche Änderung der Virulenz und Inzidenz von GBS allein durch einen Zeitverlauf spricht.

Randomisierte kontrollierte Studien zur Effektivität der Screening-Maßnahmen per se und auch größere vergleichende Studien zwischen den verschiedenen GBS-Prophylaxe-Strategien (Risikofaktoren vs. Abstrich) liegen nicht vor und werden aus ethischen Gründen auch nicht mehr durchführbar sein, worauf auch eine aktuelle Metaanalyse dezidiert hinweist ⁶². Aktuelle Studien zeigen aber klar, dass derzeit die empfohlenen Screening-Strategien bisher nur unzureichend befolgt werden ³¹.

Eine ausreichende Information der Schwangeren und auch eine adäquate Umsetzung der existierenden Leitlinien erscheinen von daher vordringlich. Neben einer besseren Information der Paare (und aller Mitglieder des Behandlungsteams) ist die Finanzierung des Screenings durch die Kassen sicher auch eine unabdingbare Voraussetzung für eine gute Compliance vonseiten der Schwangeren. Auch was die Kosten-Effektivität und was die Zahl der dann antibiotisch unter der Geburt zu behandelnden Schwangeren angeht, scheint der auf Screening basierende Ansatz von Vorteil zu sein ^{63,64}.

PCR Methoden, die rasch „bedside“ im Kreißsaal durchgeführt werden können ⁶⁵, könnten in Zukunft helfen, die hohe Anzahl von Schwangeren mit unbekanntem Besiedlungsstatus zu reduzieren, um unnötige antibiotische Behandlungen zu vermeiden. Das könnte dann auch die Zahl der zu überwachenden Neugeborenen minimieren. Eine GBS-Besiedlung in der Schwangerschaft ist zudem kein konstantes Phänomen. Über das Risiko der Transmission entscheidet aber die Besiedlung zum Zeitpunkt der Geburt. Man schätzt, dass durchaus ein mit 35 SSW erhobener Abstrich in etwa 20% der Fälle zum Zeitpunkt einer Geburt mit 40 SSW wieder negativ sein kann. Auch gibt es Fälle von negativen Abstrichen mit 35 SSW und dennoch GBS-Nachweis zum Zeitpunkt der Geburt ³². Ein bezahlbarer Test, der schnell und

zuverlässig die GBS-Besiedlung zum Zeitpunkt der Geburt nachweist, wäre von daher ein enormer Gewinn.

Wie erwähnt ist aber eine weitere Surveillance der Erreger- und Resistenzlage dringlich erforderlich. Die Risiken einer antibiotischen Behandlung für die Schwangere und auch für das Neugeborene (z.B. Entwicklung der Darmflora) sollten im Auge behalten werden ⁶⁶. Erste Studien, z.B. durch Verabreichung von Probiotika an die Schwangeren, die mütterliche Darmflora zu beeinflussen, befinden sich auf dem Weg ⁶⁷. Eine Impfung der Frauen gegen GBS, die für Schwangere und Neugeborene zweifelsohne die beste Lösung darstellen würde, befindet sich nach wie vor im Stadium der Entwicklung ^{68,69}.

6. Literatur

1. Larsen JW, Sever JL. Group B Streptococcus and pregnancy: A review. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:440-50.
2. Berner R, Herting E, Hufnagel M, Kunze M, Roos R, Spellerberg B. Infektionen durch β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe B (GBS); DGPI-Handbuch 2013:517-520.
3. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AK, Heath PT. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:547-56.
4. 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.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Perinatal Group B Streptococcal Disease after Universal Screening Recommendations - United States, 2003-2005. *MMWR* 2007;56:701-05.
6. Flügge K, Siedler A, Heinrich B, et al. Incidence and Clinical presentation of Invasive Neonatal Group B Streptococcal Infections in Germany. *Pediatrics* 2006;117:e1139-e49.
7. Bromberger P, Lawrence JM, Braun D, Saunders B, Contreras R, Petitti DB. The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset Group B streptococcal infection in term infants. *Pediatrics* 2000;106:244-50.
8. Berner R. Infektionen durch Gruppe-B-Streptokokken in der Neonatalperiode. *Mtschr Kinderheilk* 2003;151:373-83.
9. Schrag SJ, Verani JR. Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. *Vaccine* 2013;31 Suppl 4: D20-26.
10. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease - revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1-36.
11. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342:15-20.
12. Verani JR, Schrag SJ. Group B streptococcal disease in infants: progress in prevention and continued challenges. *Clin Perinatol*. 2010; 7: 75-92.
13. Libster R, Edwards KM, Levent F, Edwards MS, Rench MA, Castagnini LA, Cooper T, Sparks RC, Baker CJ, Shah PE. Long-term outcomes of group B streptococcal meningitis. *Pediatrics* 2012;30:e8-15.
14. Le Doare K, Heath PT. An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine* 2013;4:D7-12.
15. Brimil N, Barthell E, Heindrichs U, Kuhn M, Lütticken R, Spellerberg B. Epidemiology of Streptococcus agalactiae colonization in Germany. *Int J Med Microb* 2006;296:39-44.
16. Rodriguez-Granger J, Alvargonzalez JC, Berardi A, Berner R, Kunze M, Hufnagel M, Melin P, Decheva A, Orefici G, Poyart C, Telford J, Efstratiou A, Killian M, Krizova P, Baldassarri L, Spellerberg B, Puertas A, Rosa-Fraile M. Prevention of group B streptococcal ne-

onatal disease revisited. The DEVANI European project. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:2097-2104.

17. Anthony BF, Okada DM, Hobel CJ. Epidemiology of Group B Streptococcus: longitudinal observations during pregnancy. J Infect Dis 1978;137:524-30.
18. Centers for Disease Control and Prevention, Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. MMWR 2002;51:1-25.
19. Martius J. Hämolysierende Streptokokken der Gruppe B in der Geburtshilfe (Standardkommission "Infektionen in der perinatalen Medizin"). Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 1992;1:46-8.
20. Schuchat A, Whitney C, Zangwill K. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: A public health perspective. MMWR 1996;45:1-24.
21. Martius J, Hoyme UB, Roos R, Jorch G. Empfehlungen zur Prophylaxe der Neugeborenensepsis (frühe Form) durch Streptokokken der Gruppe B. Frauenarzt 2000;41:689-91.
22. ACOG Committee Opinion. Prevention of Early-Onset Group B Streptococcal Disease in Newborns. Obstet Gynecol 2002;100:1405-12.
23. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset Group B streptococcal disease in neonates. N Engl J Med 2002;347:233-39.
24. Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, Schuchat A, O'Brien KL. Early-Onset Neonatal Sepsis in the Era of Group B Streptococcal Prevention. Pediatrics 2001;108:1094-98.
25. 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;3:201-13.
26. Joseph TA, Pyati SP, Jacobs N. Neonatal Early-Onset Escherichia coli Disease. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152:35-40.
27. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Policy Statement - Recommendations for the prevention of Perinatal Group B streptococcal (GBS) disease. Pediatrics 2011;128:611-616.
28. Money D, Allen VM. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. J Obstet Gynaecol Can 2013;35:939-51.
29. Homer CS, Scarf V, Catling C, Davis D. Culture-based versus risk-based screening for the prevention of group B streptococcal disease in newborns: a review of national guidelines. Women Birth. 2014;27:46-51.
30. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early onset neonatal group B streptococcal disease. RCOG Guideline 2012;36:1-13. Update RCOG 2013; Comments_on_RCOG_2012_GBSupdate:1-4.
31. Bekker V, Bijlsma MW, van de Beek D, Kuijpers TW, van der Ende A. Incidence of invasive group B streptococcal disease and pathogen genotype distribution in newborn babies in the Netherlands over 25 years: a nationwide surveillance study. Lancet Infect Dis. 2014;14:1083-89.
32. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell- Estrany X, Donzelli GP, Hakansson S, Hod M, Hughes R, Kurtzer M, Poyart C, Shinwell E, Stray-Pedersen B, Wielgos M, El Helali N. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. J Matern Fetal Neonatal Med 2015;28:766-82.
33. Rouse JD, Goldenberg RL, Cliver SP, Cutter GR, Mennemeyer ST, Fargason CA. Strategies for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal sepsis: A decision analysis. Obstet Gynecol 1994;83:483-94.
34. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Dele Davies H. Early-onset neonatal sepsis. Clinical Microbiology Reviews 2014; 27:21-47.

35. 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 pre-natal cultures J Infect Dis 1983;148:802-09.
36. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. Obstet Gynecol. 2011;117:1019-27.
37. Fröhlicher S, Reichen-Fahrni G, Müller M, Surbek D, Droz S, Spellerberg B, Sendi P. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of group B streptococci in pregnant women: results from a Swiss tertiary centre. Swiss MedWkly. 2014 Mar 20;144:w13935. doi: 10.4414/sm.w.2014.13935. PubMed PMID: 24652673.62.
38. Thinkhamrop J, Limpongsanurak S, Festin MR, et al. Infections in International Pregnancy Study: Performance of the Optical Immunoassay Test for Detection of Group B Streptococcus. J Clinical Microbiol 2003;41:5288-90.
39. Atkins KL, Atkinson RM, Shanks A, Parvin CA, Dunne WM, Gross G. Evaluation of Polymerase Chain Reaction for Group B Streptococcus Detection using an improved Culture Method. Obstet Gynecol 2006;108:488-91.
40. Natarajan G, Johnson YR, Zhang F, Chen KM, Worsham MJ. Real-Time polymerase chain reaction for the rapid detection of Group B streptococcal colonization in neonates. Pediatrics 2006;118:14-22.
41. Haberland CA, Benitz WE, Sanders GD, et al. Perinatal screening for Group B Streptococci: Cost-Benefit analysis of rapid polymerase chain reaction. Pediatrics 2002;110:471-80.
42. Bergeron MG, Ke D, Menard C, et al. Rapid detection of Group B streptococci in pregnant women at delivery. N Engl J Med 2000;343:175-79.
43. De Cueto M, Sanchez M-J, Sampedro A, Miranda J-A, Herruzo A-J, Rosa-Fraile M. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B streptococcus. Obstet Gynecol 1998;91:112-14.
44. Lin FYC, Brenner RA, Johnson YR, et al. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Am J Obstet Gynecol 2001;184:1204-10.
45. Valkenburg-van den Berg AW, Houtman-Roelofsen RL, Oostvogel PM, Dekker FW, Dörr PJ, Sprij AJ. Timing of group B streptococcus screening in pregnancy: a systematic review. Gynaecol Obstet Invest. 2010;69:174-83.
46. Florindo C, Damiao V, Silvestre I, Farinha C, Rodrigues F, Nogueira F, Martins-Pereira F, Castro R, Borrego MJ, Santos-Sanches I et al. Epidemiological surveillance of colonising group B Streptococcus epidemiology in the Lisbon and Tagus Valley regions, Portugal (2005 to 2012): emergence of a new epidemic type IV/clonal complex 17 clone. Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin 2014;19.
47. Capanna F, Emonet SP, Cherkaoui A, Irion O, Schrenzel J, Martinez de Tejada B. Antibiotic resistance patterns among group B Streptococcus isolates: implications for antibiotic prophylaxis for early-onset neonatal sepsis. Swiss medical weekly 2013;143:w13778.
48. Fröhlicher S, Reichen-Fahrni G, Muller M, Surbek D, Droz S, Spellerberg B, Sendi P. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of group B streptococci in pregnant women: results from a Swiss tertiary centre. Swiss medical weekly 2014;144:w13935.
49. Ramus R, McIntire D, Wendel G. Antibiotic chemoprophylaxis for group B strep is not necessary with elective cesarean section at term. Am J Obstet Gynecol 1999;180:S85.
50. ACOG Practice Bulletin. Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery. Obstet Gynecol 2003;102:875-82.

51. Brozanski BS, Jones JGJ, Krohn M, Sweet RL. Effect of a screening-based prevention policy on prevalence of early-onset group B Streptococcal sepsis. *Obstet Gynecol* 2000;95:496-501.
52. Gerards LJ, Cats BP, Hoogkamp-Korstanje JAA. Early neonatal Group B streptococcal disease: degree of colonization as an important determinant. *J Infect* 1985;11:119-24.
53. Faxelius G, Bremme K, Kvist-Christensen K, Christensen P, Ringertz S. Neonatal septicemia due to Group B streptococci - perinatal risk and outcome of subsequent pregnancies. *J Perinat Med* 1988;16:423-30.
54. Christensen KK, Dahlander K, Linden V, Svenningsen N, Christensen P. Obstetrical care in future pregnancies after fetal loss in Group B streptococcal septicemia. A prevention program based on bacteriological and immunological follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1981;12:143-50.
55. Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Betreuung des gesunden Neugeborenen im Kreißsaal und während des Wochenbettes der Mutter. AWMF-Leitlinien-Register, Nr 024/005, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/index.html>.
56. Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. AWMF-Leitlinien-Register, Nr 024/008, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/index.html>.
57. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised Guidelines for Prevention of Early-Onset Group B Streptococcal (GBS) Infection. *Pediatrics* 1997;99:489-96.
58. Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, Cason S, Ottolini MG. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatric Infect Dis J* 2003;22:430-34.
59. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ. Risk Factors and Opportunities for Prevention of Early-Onset Neonatal Sepsis: A multicenter Case-Control Study. *Pediatrics* 2000;105:21-6.
60. Trijbels-Smeulders M, Gerards LJ, M PC, de Jong P, van Lingen RA, Adriaanse AH, de Jonge GA, Kollée LA. Epidemiology of neonatal group B streptococcal disease in The Netherlands 1997-98. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2002;16:334-41
61. Pintye J, Saltzman B, Wolf E, Crowell CS. Risk Factors for Late-Onset Group B Streptococcal Disease Before and After Implementation of Universal Screening and Intrapartum Antibiotic Prophylaxis. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015 Oct 12
62. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;Jun 10 CD007467.
63. Kaambwa B, Bryan S, Gray J, Milner P, Daniels J, Khan KS, Roberts TE. Cost-effectiveness of rapid tests and other existing strategies for screening and anagement of early-onset group B streptococcus during labour. *BJOG* 2010;117:1616-27.
64. Martinez de Tejada B. Antibiotic Use and Misuse during Pregnancy and Delivery: Benefits and Risks. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2014;11:7993-8009.
65. Håkansson S, Källén K, Bullarbo M, Holmgren PÅ, Bremme K, Larsson A, Norman M, Norén H, Ortmark-Wrede C, Pettersson K, Saltvedt S, Sondell B, Tokarska M, von Vultee A, Jacobsson B. Real-time PCR-assay in the delivery suite for determination of group B streptococcal colonization in a setting with risk-based antibiotic prophylaxis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27:328-32.
66. Melin P. Neonatal group B streptococcal disease: from pathogenesis to preventive strategies. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1294-1303.
67. Hanson L, Vendevusse L, Duster M, Warrack S, Safdar N. Feasibility of oral prenatal probiotics against maternal group B Streptococcus vaginal and rectal colonization. *J Obstet Gynaecol Neonatal Nurs*. 2014;43:294-304.

68. Baker CJ. The spectrum of perinatal group B streptococcal disease. *Vaccine* 2013;31 Suppl 4: D3-6.
69. Chen VL, Avci FY, Kasper DL. A Maternal Vaccine against Group B Streptococcus: Past, Present, and Future. *Vaccine* 2013;31:D13-D19.

Abb. 1:

Subpartale Antibiotikaprophylaxe zur Vermeidung der frühen Form der Neugeborenensepsis durch Streptokokken der Gruppe B (GBS)

Klinische Situation

Positives GBS-Screening 35+0 - 37+0 SSW

Zustand nach Geburt eines Kindes mit GBS-Infektion

GBS-Bakteriurie während dieser Schwangerschaft

GBS-Status unbekannt **und** einer der folgenden Risikofaktoren:

- Drohende Frühgeburt < 37+0 SSW
- Fieber der Mutter $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ unter der Geburt
- Blasensprung ≥ 18 Stunden



Empfehlung

Subpartale Antibiotikaprophylaxe mit Penicillin G (Mittel der Wahl) i.v. einmalig 5 Mio. iE., anschließend 2,5 Mio. iE. alle 4 Stunden.

Alternativen:

- Ampicillin i.v. einmalig 2 g, anschließend 1g alle 4 Stunden,
- Cefazolin 2 g i.v. einmalig, anschließend 1g alle 8 Stunden,
- Clindamycin 900 mg i.v. alle 8 Stunden (nach Resistenztestung),

jeweils bis zur Geburt

Abb. 2
Empfehlungen zum Vorgehen beim Neugeborenen

